

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

СКОРИК КАТЕРИНА СЕРГІЇВНА

УДК 616.832-004.2-06-07

ДИСЕРТАЦІЯ
ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ
НЕЙРОПАТИЧНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ З
РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ

22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність: 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Скорик К.С.

(підпис)

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

Дельва Михайло Юрійович

Полтава – 2024

АНОТАЦІЯ

Скорик К.С. Фактори ризику та особливості клінічного перебігу нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з розсіяним склерозом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». Підготовка відбулася в Полтавському державному медичному університеті МОЗ України, Полтава, 2024 рік.

Біль діагностується у 29-86% пацієнтів з розсіяним склерозом (РС) та може з'явитися в будь-який час захворювання. Біль при РС прямо пов'язаний з показниками функціонального обмеження, інвалідизації та зі зниженням якості життя пацієнтів. Однією з найважливіших особливостей болю при РС є різноманітність його патогенетичних варіантів. Особливе значення серед больових феноменів у пацієнтів з РС займає центральний нейропатичний біль (НБ), який представлений нейропатичним дизестезичним болем (НДБ), феноменом Лермітта (ФЛ) та тригемінальною невралгією (ТН).

У дисертаційній роботі отримала подальший розвиток важлива наукова проблема альгології, яка стосується оптимізації діагностики та обґрунтування шляхів попередження виникнення та хронізації НБ в пацієнтів з РС на основі вивчення соціально-демографічних, нейропсихологічних, клінічних та нейрофізіологічних характеристик.

Завдання дослідження

1. Вивчити частоту та клінічні характеристики окремих типів НБ в пацієнтів з РС.
2. Дослідити фактори, що асоціюються з НБ в пацієнтів з РС.
3. Вивчити особливості виникнення та клінічної еволюції НБ в пацієнтів з РС.
4. Визначити предиктори виникнення та предиктори хронізації НБ в пацієнтів з РС.
5. Дослідити особливості ноцицептивного флексорного рефлексу (НФР) при НБ в пацієнтів з РС.

Об'єкт дослідження: НБ в пацієнтів з РС.

Предмет дослідження: епідеміологічні, соціальні, демографічні, психоемоційні, когнітивні, клінічні, нейрофізіологічні характеристики пацієнтів з РС та з НБ.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше серед української популяції вивчена частота НДБ, ФЛ та ТН в пацієнтів з РС.

Вперше досліджені клінічні характеристики НДБ та ФЛ в пацієнтів з РС.

Вперше в крос-секційному дослідженні виявлені фактори, що асоціюються з НДБ в пацієнтів з РС.

Вперше в проспективному дослідженні виявлені особливості виникнення НДБ, ФЛ, ТН, а також особливості рецидиву та хронізації НДБ в пацієнтів з РС.

Вперше в проспективному дослідженні виявлені предиктори виникнення НДБ та ФЛ, а також предиктори хронізації НДБ в пацієнтів з РС.

Вперше з'ясовані нейрофізіологічні особливості виникнення та хронізації НДБ в пацієнтів з РС.

Практичне значення одержаних результатів.

Виявлено особливості виникнення НДБ та ФЛ в пацієнтів з РС, що необхідно враховувати в лікувально-діагностичному процесі.

Визначені предиктори хронізації НДБ в пацієнтів з РС.

Виділені специфічні нейрофізіологічні зміни при виникненні та хронізації НДБ в пацієнтів з РС.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету, у лікувально-діагностичний процес Комунального підприємства «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Комунального підприємства «3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Комунального підприємства «5-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Комунального некомерційного підприємства «Кобеляцька міська лікарня».

Перший розділ дисертації присвячений аналізу сучасних літературних даних щодо досліджуваної теми. Феномен НБ в пацієнтів з РС є розповсюдженим, патогенетично гетерогенним явищем. НБ при РС має певні етіопатогенетичні особливості та відповідно становить значні труднощі в діагностиці, лікуванні та розробці профілактичних заходів.

У другому розділі дисертації проведено опис дизайну, матеріалу та методів дослідження. Дизайн дослідження: відкрите, нерандомізоване, порівняльне, моноцентрове. У дослідження включений 321 пацієнт з РС та 83 практично здорові особи. Методи дослідження: клініко-анамнестичний, фізикальне та неврологічне обстеження, клініко-психопатологічні – Госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS), шкала апатії Starkstein; нейропсихологічні – Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (МОСА); клінічні – розширена шкала оцінки ступеня інвалідації (EDSS), опитувальник PainDETECT (PDQ), шкала тяжкості втоми (FSS), Пітсбургський опитувальник якості сну (PSQI); інструментальні – електронейроміографічне дослідження ноцицептивного флексорного рефлексу (НФР); статистичні.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений крос-секційному дослідженню частоти та клінічних характеристик окремих типів НБ в пацієнтів з РС. Пацієнти з РС є групою підвищеного ризику виникнення НБ саме за рахунок збільшеної частоти в них центрального НБ. У пацієнтів з РС, порівнюючи з ПЗО, імовірність виявлення НДБ центрального походження збільшена в 11,01 разів (1,49-81,42; $p=0,02$). У пацієнтів з РС центральний НБ представлений у вигляді центрального НДБ – 11,8% (8,8%-15,8%), ФЛ – 4,1% (2,4%-6,8%) та ТН – 0,6% (0,2%-2,2%). У пацієнтів з РС у двох третинах випадків центральний НДБ має нападаподібний перебіг (з повною відсутністю больових відчуттів або з незначним болем між нападами). Пацієнти з РС описують центральний НДБ з використанням декількох дескрипторів одночасно (найчастіше – «печіння», «морозіння», «поколювання»). НДБ в пацієнтів з РС в більшості випадків охоплює декілька ділянок тіла (у середньому – 2,5 ділянки тіла) та найчастіше локалізується в нижніх кінцівках. Серед пацієнтів з центральним НДБ, тільки 60,5% (44,7%-74,4%)

отримували фармакотерапію у вигляді нестероїдних протизапальних препаратів, габапентиноїдів, трициклічних антидепресантів, селективних інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну або одночасного прийому декількох груп препаратів. ФЛ пацієнтами з РС описується тільки одним дескриптором (у переважній більшості випадків як «простріл»), як правило, охоплює 2 або 3 умовні ділянки тіла та найчастіше локалізується в ділянці спини та шиї. Серед пацієнтів з ФЛ 84,6% (57,8%-95,7%) отримували фармакотерапію у вигляді нестероїдних протизапальних препаратів, габапентиноїдів, трициклічних антидепресантів, карбамазепіну або одночасного прийому декількох груп препаратів.

У четвертому розділі дисертації вивчалися фактори, що асоціюються з НБ в пацієнтів з РС. Серед пацієнтів з РС підвищений ризик центрального НДБ асоціюється з жіночою статтю, наявністю субклінічних депресивних та тривожних розладів за Госпітальною шкалою HADS, довшою тривалістю захворювання, прогресуючим типом РС та зі ступенем інвалідизації за шкалою EDSS. Факторами, що незалежно асоціювалися з центральним НДБ, були субклінічні тривожні розлади за Госпітальною шкалою HADS (відношення шансів (ВШ)=2,90, 1,08-7,74; $p=0,03$) та прогресуючий тип РС (ВШ=3,25, 1,11-9,46; $p=0,03$). У пацієнтів з РС жоден з факторів, що вивчався, не мав достовірних асоціацій з підвищеним ризиком периферичного НДБ та ФЛ. У пацієнтів з коморбідним не НБ достовірно збільшена імовірність діагностування центрального НДБ, ніж периферичного НДБ (ВШ=5,54, 1,60-19,13; $p=0,01$).

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячений проспективному вивченню особливостей виникнення та клінічної еволюції НБ в пацієнтів з РС. Протягом дворічного періоду спостереження в пацієнтів з РС частота виникнення НДБ становить 15,6% (11,4%-21,0%), ФЛ – 5,1% (2,8%-8,8%), ТН – 0,9% (0,3%-3,3%), і вони є достовірно нижчими за показник частоти виникнення не НБ – 33,9% (28,0%-40,5%). Протягом дворічного періоду спостереження в пацієнтів з РС частота рецидиву НДБ становить 8,8% (3,0%-23,0%), і є достовірно нижчою за показник рецидиву не НБ – 64,9% (53,5%-74,8%). НДБ, що виникає (рецидивує) у пацієнтів з РС, у майже у двох третіх випадків хронізується (триває понад 3 місяці). НДБ, на

момент його виникнення (рецидиву) переважно локалізується в нижній частині спини і в нижніх кінцівках, займає в середньому дві ділянки тіла, найчастіше характеризується як «періодичний біль з безбольовими періодами» та найчастіше описується пацієнтами в термінах: «печіння», «морозіння», «поколювання». Хронізація НДБ, порівнюючи з його початковими показниками, супроводжується розширенням зони больових відчуттів, збільшенням частоти індивідуальних клінічних паттернів НДБ у вигляді постійного болю та достовірним зменшенням інтенсивності НДБ за ВАШ (4,0 (3,0-5,0) бали при початковому спостереженні та 3,0 (2,0-4,0) бали через 3 місяці). Больові відчуття при дебюті ФЛ, в переважній більшості випадків, локалізуються в спині та шиї з охопленням двох і більше ділянок тіла та найчастіше характеризуються пацієнтами як «простріл».

У шостому розділі дисертаційної роботи проспективно вивчалися предиктори виникнення та предиктори хронізації НБ в пацієнтів з РС. Протягом дворічного періоду спостереження предикторами розвитку НДБ були прогресуючий тип РС (відносний ризик (ВР)=2,90; 1,47-5,71; $p<0.01$) та збільшення показників шкали EDSS на кожні 0,5 балів (ВР=1,12; 1,01-1,24; $p=0,03$). Незалежним предиктором виникнення НДБ виявився прогресуючий тип РС (ВР=2,60; 1,30-5,18; $p=0,01$). Предикторами хронізації НДБ, що виник, були субклінічні тривожні розлади за Госпітальною шкалою HADS (ВШ=1,61-34,95; $p=0,01$) та субклінічні депресивні розлади за Госпітальною шкалою HADS (ВШ=11,14; 1,92-64,54; $p=0,01$). У мультифакторному аналізі тільки субклінічні депресивні розлади за Госпітальною шкалою HADS виступали в ролі незалежного предиктору хронізації НДБ (ВШ=7,14; 1,12-45,59; $p=0,04$). Протягом дворічного періоду спостереження предиктором виникнення ФЛ був невеликий стаж РС. Збільшення в пацієнтів тривалості РС на кожен наступний рік асоціювалося з достовірним зменшенням ВР виникнення ФЛ в 1,15 (1,02-1,29, $p=0,02$) разів.

Сьомий розділ дисертаційної роботи присвячений вивченню особливостей НФР при НДБ в пацієнтів з РС. У пацієнтів з РС виникнення НДБ асоціюється з достовірним зниженням порогу болю НФР та порогу НФР, порівнюючи з пацієнтами без болю. Перебіг НДБ, який щойно виник, супроводжується подальшим

зниженням порогу болю НФР та порогу НФР, порівнюючи з його початковими значеннями. Зниження порогу НФР на 20% та більше відсотків, через 1 місяць після дебюту НДБ, порівнюючи з його початковим значенням, – надійний прогностичний маркер майбутньої хронізації НДБ.

Ключові слова: розсіяний склероз, нейропатичний біль, дизестезія, феномен Лермітта, тригемінальна невралгія, когнітивні розлади, апатія, тривога, депресивні розлади, порушення сну, немоторні розлади, ноцицептивний флексорний рефлекс.

ABSTRACT

Skoryk K.S. Risk factors and features of the clinical course of neuropathic pain syndrome in patients with multiple sclerosis . – Qualifying scientific work in the direction of the manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health Care", specialty 222 – "Medicine". Prepared at Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2024.

Pain is diagnosed in 29-86% of patients with multiple sclerosis (MS) and can appear at any time of the disease. Pain in MS is directly related to indicators of functional limitation, disability and a decrease in the quality of patients lives. One of the most important features of the pain in MS is a variety of its pathogenetic variants. The particular importance among pain phenomena in patients with MS is a central neuropathic pain (NP), which is represented by neuropathic dysesthetic pain (NDP), Lhermitte phenomenon (FL) and trigeminal neuralgia (TN).

In the dissertation, the important scientific problem of algology received further development, which concerns the optimization of diagnostics and the justification of ways to prevent the occurrence and chronicity of NP in patients with MS based on the study of socio-demographic, neuro-psychological , clinical and neurophysiological characteristics.

Objectives of the study

1. To study the frequency and clinical characteristics of certain types of NP in patients with MS.
2. To investigate the factors associated with NP in patients with MS.
3. To study the peculiarities of the occurrence and clinical evolution of NP in patients with MS.
4. Determine predictors of occurrence and predictors chronification of NP in patients with MS.
5. To study the peculiarities of nociceptive of the flexor reflex (NFR) in NP in patients with MS.

Object of study: NP in patients with MS.

Subject of study: epidemiological, social, demographic, psycho-emotional, cognitive, clinical, neurophysiological characteristics of patients with MS and with NP.

Scientific novelty of the obtained results

For the first time, the frequency of NDP, FL and TN in patients with MS has been studied among the Ukrainian population.

For the first time, the clinical characteristics of NDP and FL in patients with MS were investigated.

For the first time, in a cross-sectional study, factors associated with NDP in patients with MS are identified.

For the first time in a prospective study, the peculiarities of the occurrence of NDP, FL, TN, as well as the peculiarities of recurrence and chronicity of NDP in patients with MS are revealed.

For the first time in a prospective study, predictors of the occurrence of NDP and FL, as well as predictors, are identified chronicity of NDP in patients with MS.

For the first time, the neurophysiological features of the occurrence and chronicity of NDP in patients with MS have been discovered.

Practical significance of the obtained results

The peculiarities of the occurrence of NDP and FL in patients with MS have been revealed, which must be taken into account in the treatment and diagnostic process.

Determined predictors chronicity of NDP in patients with MS.

Specific neurophysiological changes at the occurrence and chronicity of NDP in patients with MS are highlighted.

The materials of the dissertation work were implemented into the educational process of the Department of Nervous Diseases of the Poltava State Medical University, into the treatment and diagnostic process of the Municipal Enterprise "1st City Clinical Hospital of the Poltava City Council", the Municipal Enterprise "3rd City Clinical Hospital of the Poltava City Council", the Communal Enterprise "5th City Clinical Hospital of Poltava City Council", Communal Non-Profit Enterprise "Kobelyatka City Hospital".

The first chapter of the dissertation is devoted to the analysis of modern literary data on the researched topic. The phenomenon of NP in patients with MS is a widespread,

pathogenetically heterogeneous phenomenon. NP in MS has certain etiopathogenetic features and, accordingly, poses significant difficulties in diagnosis, treatment and development of preventive measures.

The second chapter of the thesis describes the research design, material and methods. Research design: open, non-randomized, comparative, monocentric. 321 patients with MS and 83 practically healthy individuals were included in the study. Research methods: clinical and anamnestic; physical and neurological examination; clinical and psychopathological – hospital anxiety and depression scale (HADS), Starkstein apathy scale; neuropsychological - Montreal scale of assessment of cognitive functions (MOCA); clinical - extended disability rating scale (EDSS), PainDETECT questionnaire (PDQ), fatigue severity scale (FSS), Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire (PSQI); instrumental - electroneuromyographic study of nociceptive flexor reflex (NFR); statistical.

The third section of the dissertation is devoted to a cross-sectional study of the frequency and clinical characteristics of certain types of NP in patients with MS. Patients with MS are a group of increased risk of NP, precisely due to the increased frequency of central NP in them. In patients with MS, compared to PHI the probability of detecting NDP of central origin is increased by 11.01 times (1.49-81.42; $p=0.02$). In patients with MS, central NP is presented in the form of central NDP – 11.8% (8.8%-15.8%), FL – 4.1% (2.4%-6.8%) and TN – 0, 6% (0.2%-2.2%). In patients with MS, in two-thirds of cases, central NDP has a paroxysmal course (with a complete absence of pain sensations or with minor pain between attacks). Patients with MS describe central NDP using several descriptors at the same time (most often – "burning", "freezing", "tingling"). NDP in patients with MS in most cases covers several areas of the body (on average, 2.5 areas of the body) and is the most often localized in the lower extremities. Among patients with central NDP, only 60.5% (44.7%-74.4%) received pharmacotherapy in the form of non-steroidal anti-inflammatory drugs, gabapentinoids, tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors or simultaneous administration of several groups of drugs. FL by patients with MS is described by only one descriptor (in the vast majority of cases as "throw"), as a rule, it covers 2 or 3 conditional areas of the body and is the most often

localized in the back and neck area. Among patients with FL 84.6% (57.8%-95.7%) received pharmacotherapy in the form of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gabapentinoids, tricyclic antidepressants, carbamazepine or simultaneous administration of several groups of drugs.

In the fourth chapter of the thesis, the factors associated with NP in patients with MS were studied. Among patients with MS, an increased risk of central NDP is associated with female sex, the presence of subclinical depressive and anxiety disorders according to the HADS scale, longer disease duration, with a progressive type of MS, and with the degree of disability according to the EDSS scale. Factors which independently associated with central NDP were subclinical anxiety disorders according to the HADS scale (odds ratio (OR)=2.90, 1.08-7.74; $p=0.03$) and progressive type of MS (OR=3.25, 1.11-9.46; $p=0.03$). In patients with MS, none of the studied factors had reliable associations with an increased risk of peripheral NDP and FL. In patients with comorbid non NP, the probability of diagnosing a central NDP is significantly higher than a peripheral NDP (OR=5.54, 1.60-19.13; $p=0.01$).

The fifth chapter of the dissertation is devoted to the prospective study of the features of the occurrence and clinical evolution of NP in patients with MS. During the two-year observation period, in patients with MS, the frequency of NDP is 15.6% (11.4%-21.0%), FL – 5.1% (2.8%-8.8%), TN – 0.9% (0.3%-3.3%), and they are significantly lower than the rate of occurrence of non NP – 33.9% (28.0%-40.5%). During the two-year observation period, in patients with MS, the frequency of NDP relapse is 8.8% (3.0%-23.0%) and is significantly lower than the non NP recurrence rate – 64.9% (53.5 %-74.8%). NDP, which arose (recurred) in patients with MS, in almost two-thirds of cases becomes chronic (lasts more than 3 months). NDP, at the time of its occurrence (recurrence), is mainly localized in the lower back and lower limbs, occupies, on average, 2 parts of the body, is the most often characterized as "periodic pain with pain-free periods" and is the most often described by patients in terms of: "burning", "freezing", "tingling". The chronicity of NDP, compared to its initial indicators, is accompanied by an expansion of the zone of pain sensations, an increase in the frequency of individual clinical patterns of NDP in the form of constant pain, and a significant decrease in the

intensity of NDP according to the VAS (4.0 (3.0-5.0) points at the initial observation and 3.0 (2.0-4.0) points after 3 months). Painful sensations at the debut of FL in the vast majority of cases are localized in the back and neck with coverage of 2 or more areas of the body and are most often characterized by patients as "shooting".

In the sixth chapter of the dissertation, predictors of occurrence and predictors were prospectively studied chronification of NP in patients with MS. During the two-year observation period, the predictors of the development of NDP were the progressive type of MS (relative risk (RR)=2.90; 1.47-5.71; $p<0.01$) and an increase in the EDSS scale indicators for every 0.5 points (RR=1.12; 1.01-1.24; $p=0.03$). An independent predictor of the occurrence of NDP was the progressive type of MS (RR=2.60; 1.30-5.18; $p=0.01$). Predictors chronicity of the resulting NDP were subclinical anxiety disorders according to the HADS scale (OR=1.61-34.95; $p=0.01$) and subclinical depressive disorders according to the HADS scale (OR=11.14; 1.92-64.54; $p=0.01$). In the multivariate analysis, only subclinical depressive disorders according to the HADS scale acted as an independent predictor chronicity of NDP (OR=7.14; 1.12-45.59; $p=0.04$). During the two-year observation period, a short period of MS was a predictor of the occurrence of FL: an increase in the duration of MS in patients for each subsequent year was associated with a significant decrease in the RR of the occurrence of FL by 1.15 (1.02-1.29, $p=0.02$) times.

The seventh chapter of the dissertation is devoted to the study of the features of NFR in NDP in patients with MS. In patients with MS, the occurrence of NDP is associated with a significant decrease in the NFR pain threshold and NFR threshold compared to patients without pain. The course of the newly emerging NDP is accompanied by further decreases in the NFR pain threshold and the NFR threshold, compared to the initial values. A decrease in the NFR threshold by 20% or more 1 month after the debut of NDP, compared to the initial value, is a reliable prognostic marker of future chronicity NDP.

Key words: multiple sclerosis, neuropathic pain, dysesthesia, Lhermitte phenomenon, trigeminal neuralgia, cognitive disorders, apathy, anxiety, depressive disorders, sleep disorders, non-motor disorders, nociceptive flexor reflex.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Статті, надруковані у фахових виданнях, рекомендованих МОН України

1. Delva MYu, Skoryk KS. Prevalence and clinical characteristics of neuropathic pain in multiple sclerosis. Вісник проблем біології та медицини. 2022;1(2);145-157. DOI:10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-145-157

2. Дельва МЮ, Скорик КС. Предиктори нейропатичного болю у пацієнтів з розсіяним склерозом (кросс-секційне дослідження). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(3-4):47-52. DOI:10.31718/2077-1096.22.3.4.47

3. Дельва МЮ, Скорик КС. Частота та предиктори виникнення феномену Лермітта при розсіяному склерозі (2-х річне проспективне дослідження). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2.1):17-22. DOI:10.31718/2077-1096.23.2.1.17

4. Delva M. Yu., Skoryk K. S., Kryvchun A. M. Features of the nociceptive flexor reflex in neuropathic dysesthetic pain in patients with multiple sclerosis. Вісник проблем біології та медицини. 2023;3(170): 194-203. DOI:10.29254/2077-4214-2023-3-170-194-203

Статті в періодичних наукових виданнях інших держав. Статті, що надруковані в наукометричних базах Scopus, Web of Science.

1. Delva MYu, Skoryk KS, Delva II. Occurrence and clinical evolution of dysesthetic pain in multiple sclerosis (2 - year prospective study). Світ медицини та біології. 2023;3(85):56-60. DOI:10.26724/2079-8334-2023-3-85-56-60

2. Delva M, Skoryk K, Delva I. Predictors of neuropathic dysesthetic pain occurrence and chronification in multiple sclerosis (2-year prospective study). Acta bio-medica: Atenei Parmensis. 2023;94(6):1/9-9/9. DOI <https://doi.org/10.23750/abm.v94i6.14609>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

1. Дельва МЮ, Скорик КС. Нейропатичний біль при розсіяному склерозі. Наук.-практ. on-line симпозиум. «Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги»; 2021 Жовт 7-8;Харків
2. Скорик КС, Дельва МЮ. Характеристики больового синдрому у пацієнтів з розсіяним склерозом. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. «Медична наука – 2021»; 2021 Груд 3; Полтава. 2021.-С.21-23.
3. Дельва МЮ, Скорик КС. Особливості психоемоційного стану в пацієнтів із рецидивно-ремітуючим типом перебігу розсіяного склерозу. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. 2021;9(1):84.
4. Дельва МЮ, Скорик КС. Психоемоційні характеристики пацієнтів з розсіяним склерозом при центральному нейропатичному болю. VI Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України. «Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку»; 2022 Жовт 6-8;Харків.
5. Скорик КС. Предиктори нейропатичного болю у пацієнтів з розсіяним склерозом (кросс-секційне дослідження). Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. «Медична наука – 2022»; 2022 Груд 2; Полтава.
6. Дельва МЮ, Скорик КС. Виникнення, рецидування та характеристики дизестезій при розсіяному склерозі. Наук.-практ. конф. з міжнародною участю. «Особливості діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з неврологічною патологією в умовах воєнного часу»; 2023 Берез 17-18;Харків.
7. Дельва МЮ, Скорик КС. Частота та предиктори виникнення феномену Лермітта при розсіяному склерозі (2-х річне проспективне дослідження). Всеукраїнська наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю. «Досягнення експериментальної та клінічної медицини»; 2023 Трав 19;Полтава.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1	24
Огляд літератури.....	24
1.1. Проблематика болю в пацієнтів з РС.....	24
1.2. Загальна характеристика НБ.....	26
1.3. Характеристика НБ в пацієнтів РС	30
1.4. Чинники, що асоціюються з НБ в пацієнтів з РС	35
1.5. Роль НФР у вивченні больових феноменів.....	40
РОЗДІЛ 2	45
ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ, МЕТОДИ ЇХ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ	45
2.1. Дизайн дослідження та загальна характеристика пацієнтів	45
2.2. Методи дослідження пацієнтів.....	50
2.2.1. Клініко-неврологічні дослідження	50
2.2.2. Нейрофізіологічне дослідження.	55
2.3. Статистичні методи.....	55
РОЗДІЛ 3	58
ЧАСТОТА ТА КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОКРЕМИХ ТИПІВ НЕЙРОПАТИЧНОГО БОЛЮ В ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ (КРОС- СЕКЦІЙНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)	58
3.1. Частота окремих типів НБ в пацієнтів з РС.....	58
3.2 Клінічні характеристики центрального НДБ в пацієнтів з РС	61
3.3 Клінічні характеристики ФЛ в пацієнтів з РС.....	66
3.4 Висновки до розділу 3.....	68
РОЗДІЛ 4	70
ФАКТОРИ, ЩО АСОЦІЮЮТЬСЯ З НЕЙРОПАТИЧНИМ БОЛЕМ В ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ (КРОС-СЕКЦІЙНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ).....	70
4.1 Соціально-демографічні чинники та НБ в пацієнтів з РС	70

4.2. Нейропсихологічні, когнітивні чинники, якість сну та НБ в пацієнтів з РС	75
4.3. Клінічні чинники та НБ в пацієнтів з РС	81
4.4 Висновки до розділу 4.....	88
РОЗДІЛ 5.	90
ОСОБЛИВОСТІ ВИНИКНЕННЯ ТА КЛІНІЧНОЇ ЕВОЛЮЦІЇ НЕЙРОПАТИЧНОГО БОЛЮ В ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ (ДВОРІЧНЕ ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ).....	90
5.1 Особливості виникнення НБ протягом дворічного періоду	90
5.2 Особливості клінічної еволюції НДБ протягом дворічного періоду	92
5.3 Особливості виникнення ФЛ протягом дворічного періоду	98
5.4 Висновки до розділу 5.....	100
РОЗДІЛ 6.	102
ПРЕДИКТОРИ ВИНИКНЕННЯ ТА ПРЕДИКТОРИ ХРОНІЗАЦІЇ НЕЙРОПАТИЧНОГО БОЛЮ В ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ (ДВОРІЧНЕ ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)	102
6.1 Предиктори виникнення НДБ в пацієнтів з РС	102
6.2 Предиктори хронізації НДБ в пацієнтів з РС	106
6.3 Предиктори виникнення ФЛ в пацієнтів з РС	110
6.4 Висновки до розділу 6.....	114
РОЗДІЛ 7.	116
ОСОБЛИВОСТІ НОЦИЦЕПТИВНОГО ФЛЕКСОРНОГО РЕФЛЕКСУ ПРИ НЕЙРОПАТИЧНОМУ ДИЗЕСТЕЗИЧНОМУ БОЛЮ В ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ	116
РОЗДІЛ 8.	123
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	123
ВИСНОВКИ	142
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	145
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	146
ДОДАТКИ.....	163

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

ВАШ – візуальна аналогова шкала болю

ВР – відношення ризиків

ВШ – відношення шансів

КІС – клінічно ізольований синдром

мА – міліампер

НБ – нейропатичний біль

НДБ – нейропатичний дизестезичний біль

Не НБ – не нейропатичний біль

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ПЗО – практично здорові особи

РРТП – рецидивно-ремітуючий тип перебігу

РС – розсіяний склероз

СІЗЗС – селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну

СІЗЗСН – селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну і норадреналіну

ССС – сомато-сенсорна система

ТН – тригемінальна невралгія

ТЦА – трициклічні антидепресанти

ФЛ – феномен Лермітта

ЦНС – центральна нервова система

AUC – площа під кривою

EDSS – розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації

HADS – Госпітальна шкала тривоги та депресії

Starkstein – шкала апатії

FSS – шкала тяжкості втоми

МОСА – Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій

PDQ – опитувальник PainDETECT

PSQI – Пітсбургський опитувальник якості сну

ROC – робоча характеристика приймача

ВСТУП

Актуальність. Розсіяний склероз (РС) є одним із найпоширеніших неврологічних захворювань, що має значний негативний вплив на якість життя та працездатність пацієнтів, оскільки більше половини пацієнтів з РС інвалідизуються протягом 10 років після встановлення діагнозу [1].

В останні десятиліття з боку науковців та клініцистів велика увага приділяється так званим «немоторним» («нефункціональним») розладам при РС – болю та іншим чутливим порушенням, синдрому хронічної втоми, тривожно-депресивним розладам, когнітивним розладам, порушенням сну тощо [2, 3, 4].

Біль діагностується у 29-86% пацієнтів з РС, може з'явитися в будь-який час захворювання [5, 6, 7, 8], а 11-23% пацієнтів відмічають біль різної якості та локалізації вже під час діагностування РС [5, 6, 7, 8]. Біль в пацієнтів з РС має численні негативні наслідки: він прямо асоціюється з показниками функціонального обмеження та інвалідизації, зі зниженням якості життя пацієнтів [5, 9, 10, 11].

Однією з найважливіших особливостей болю при РС є різноманітність його патогенетичних варіантів [12]. Серед широкого спектру больових феноменів особливе значення посідає центральний нейропатичний біль (НБ), частота якого в пацієнтів з РС становить від 14% до 64% [13, 14]. Загалом, у пацієнтів з РС виділяють такі типи центрального НБ: нейропатичний дизестезичний біль (НДБ), феномен Лермітта (ФЛ) та тригемінальну невралгію (ТН) [15]. Феномен НБ в пацієнтів з РС має певні етіопатогенетичні особливості та відповідно становить певні труднощі в діагностиці, лікуванні та розробці профілактичних заходів. На сьогодні в Україні не проведено жодного дослідження щодо вивчення частоти та характеристик окремих типів НБ в пацієнтів з РС.

Нині існують тільки поодинокі проспективні дослідження щодо змін характеристик НБ в пацієнтів з РС в часі, не аналізувалися зміни показників розповсюдженості НБ в окремі часові точки та клінічна еволюція НБ, але дизайн цих досліджень передбачав великі часові інтервали між окремими спостереженнями. [16, 17]. Водночас для кращого розуміння характеристик НБ в пацієнтів з РС було б

доцільним деталізувати в лонгітюдному дослідженні показники виникнення та особливості подальшої клінічної еволюції НБ.

У літературі існують досить суперечливі та несистематизовані дані щодо соціально-демографічних, нейропсихологічних, клініко-неврологічних, функціональних та нейрофізіологічних чинників, які асоціюються з НБ при РС [17-33]. До того ж до сьогодні усі дослідження щодо факторів ризику НБ мають крос-секційний дизайн, що не давало змоги ідентифікувати саме предиктори виникнення НБ та предиктори, що обумовлюють особливості його подальшого перебігу. Водночас ідентифікація предикторів виникнення НБ та факторів ризику його хронізації (особливо тих, що піддаються модифікації) у пацієнтів РС може слугувати теоретичним підґрунтям для покращення менеджменту НБ при РС.

У наш час серед нейрофізіологічних методів вивчення больових феноменів значна увага приділяється ноцицептивному флексорному рефлексу (НФР) [34-37]. НФР – об'єктивний і надійний інструмент дослідження як ноцицептивної спинальної системи (рефлекторна дуга НФР замикається в спинному мозку), так і механізмів низхідного супраспинального ноцицептивного (антиноцицептивного) контролю [34, 35]. До цього часу нейрофізіологічні особливості виникнення та подальшого перебігу НБ в пацієнтів з РС не вивчалися, хоча ці дані можуть бути теоретичною базою для більш глибокого розуміння етіопатогенетичних механізмів феномену НБ при РС.

Таким чином, досі відсутні дослідження щодо клінічних характеристик різних типів НБ в пацієнтів з РС. Потребують деталізації й системного вивчення соціально-демографічні, нейропсихологічні, клінічні та нейрофізіологічні чинники, що асоціюються з виникненням та хронізацією НБ при РС. Визначення шляхів патогенетично обґрунтованого попередження виникнення та хронізації НБ в пацієнтів з РС є актуальною науковою, медичною та соціально-економічною проблемою сучасної неврології.

Мета дослідження

Удосконалити діагностику та визначити шляхи корекції НБ в пацієнтів з РС на основі вивчення епідеміологічних, соціально-демографічних, клінічних та нейрофізіологічних характеристик.

Завдання дослідження

1. Вивчити частоту та клінічні характеристики окремих типів НБ в пацієнтів з РС.
2. Дослідити фактори, що асоціюються з НБ в пацієнтів з РС.
3. Вивчити особливості виникнення та клінічної еволюції НБ в пацієнтів з РС.
4. Визначити предиктори виникнення та предиктори хронізації НБ в пацієнтів з РС.
5. Дослідити особливості ноцицептивного флексорного рефлексу при НБ в пацієнтів з РС.

Об'єкт дослідження

Нейропатичний біль в пацієнтів з розсіяним склерозом.

Предмет дослідження

Епідеміологічні, соціальні, демографічні, психоемоційні, когнітивні, клінічні, нейрофізіологічні характеристики пацієнтів з розсіяним склерозом та з нейропатичним болем.

Методи дослідження

Клініко-анамнестичний; фізикальне та неврологічне обстеження; клініко-психопатологічні – Госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS), шкала апатії Starkstein; нейропсихологічні – Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (МОСА); клінічні – розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації (EDSS), опитувальник PainDETECT (PDQ), шкала тяжкості втоми (FSS), Пітсбургський опитувальник якості сну (PSQI); інструментальні – електронейроміографічне дослідження ноцицептивного флексорного рефлексу; статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

У дисертаційній роботі отримала подальший розвиток важлива наукова проблема альгології, яка стосується вдосконалення діагностики та визначення шляхів корекції НДБ в пацієнтів з РС.

Уперше серед української популяції вивчена частота НДБ, ФЛ та ТН в пацієнтів з РС.

Уперше досліджено клінічні характеристики НДБ та ФЛ в пацієнтів з РС.

Уперше в крос-секційному дослідженні виявлено фактори, що асоціюються з НДБ в пацієнтів з РС.

Уперше в проспективному дослідженні встановлено особливості виникнення НДБ, ФЛ, ТН, а також особливості рецидиву та хронізації НДБ в пацієнтів з РС.

Уперше в проспективному дослідженні виявлено предиктори виникнення НДБ та ФЛ, а також предиктори хронізації НДБ в пацієнтів з РС.

Уперше з'ясовано нейрофізіологічні особливості виникнення та хронізації НДБ в пацієнтів з РС.

Практичне значення одержаних результатів

Виявлено особливості виникнення НДБ та ФЛ в пацієнтів з РС, що необхідно враховувати в лікувально-діагностичному процесі.

Визначено предиктори хронізації НДБ в пацієнтів з РС.

Виділено специфічні нейрофізіологічні зміни при виникненні та хронізації НДБ в пацієнтів з РС.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету, у лікувально-діагностичний процес Комунального підприємства «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Комунального підприємства «3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Комунального підприємства «5-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Комунального некомерційного підприємства «Кобеляцька міська лікарня».

Особистий внесок здобувача

Автором особисто здійснено літературний пошук та узагальнено результати для визначення напрямків дослідження, сформульовано мету, завдання дослідження та методичні підходи до їх вирішення, проведено підбір пацієнтів, їх клінічне обстеження. Автором самостійно проведено електрофізіологічні дослідження пацієнтів на кафедрі нервових хвороб Полтавського державного медичного

університету. Автором, під керівництвом наукового керівника, проаналізовано результати дослідження, виконано статистичну обробку матеріалу, сформульовано основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, оформлено дисертаційну роботу, підготовлено до друку наукові праці, що відображають основні положення дисертаційної роботи. У наукових розробках, які відображені в публікаціях спільно зі співавторами, участь здобувача є визначальною. Запозичених ідей та розробок співавторів публікацій не було.

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на науково-практичних конференціях та симпозіумах: науково-практичний симпозіум «Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги» (Харків, 7-8 жовтня 2021 року). VI Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України «Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку» (Харків, 6-8 жовтня 2022 року). Всеукраїнська науково-практична конференція «Медична наука – 2022» (Полтава, 2 грудня 2022 року). Науково-практична конференція з міжнародною участю «Особливості діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з неврологічною патологією в умовах воєнного часу» (Харків, 17-18 березня 2023 року). Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» (Полтава, 19 травня 2023 року).

Зв'язок роботи з науковою програмою, планами, темами

Дисертаційна робота затверджена на засіданні вченої ради медичного факультету №1 Української медичної стоматологічної академії (на тепер Полтавського державного медичного університету) (протокол № 2 від 22 жовтня 2020 року). Дисертація виконана згідно з планами наукових досліджень кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб «Оптимізація діагностики, прогнозування та профілактики нейропсихологічних розладів при органічних захворюваннях нервової системи» (номер державної реєстрації 0120U104165).

Публікації за темою дисертації

За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них – 4 у фахових журналах, 1 – в науковому періодичному виданні, включеному до науково-метричної бази Web of Science, 1 стаття в закордонних виданнях бази даних Scopus, 7 публікацій в матеріалах науково-практичних симпозіумів та всеукраїнських науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена на 162 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, розділу про загальну характеристику пацієнтів, методи їх обстеження та лікування, 5-ти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та 2 додатків. Роботу ілюстровано 62 таблицями і 2 малюнками. Бібліографічний список викладений на 17 сторінках та включає 155 джерел, серед яких 2 – кирилицею та 153 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

Огляд літератури

1.1. Проблематика болю в пацієнтів з РС

Розсіяний склероз (РС) – це хронічне захворювання, у основі якого лежать запальні та нейродегенеративні процеси в центральній нервовій системі (ЦНС) [38]. Патогенез РС є досить складним, багатокомпонентним і донині до кінця не з'ясованим, він включає в себе периваскулярне запалення, руйнування мієліну, втрату олігодендроцитів, аксональну дегенерацію, проліферацію астроглії тощо [39].

На сьогодні понад 2,5 мільйони людей у Світі хворіють на РС, переважно молоді особи віком до 40 років, зі співвідношенням чоловіків до жінок – 1:2 [38, 40]. У останні десятиріччя поширеність РС неухильно зростає завдяки збільшенню тривалості життя населення, появі ефективних фармакологічних методів, які модифікують перебіг захворювання тощо [41].

Клінічні прояви РС є досить різноманітними та включають в себе порушення рухової сфери, рівноваги та балансу, м'язову спастичність і спазми, зорові розлади, дисфункцію тазових органів, запаморочення, емоційні розлади, порушення пам'яті та мислення, втому, чутливі та сексуальні розлади, порушення сну тощо.

В останні роки з боку науковців та клініцистів все більше уваги приділяється так званим «немоторним» («нефункціональним») розладам при РС. До останніх відносять біль та інші чутливі порушення, синдром хронічної втоми, тривожно-депресивні розлади, когнітивні порушення, порушення сну, сексуальну дисфункцію [2, 3, 4]. «Немоторні» розлади при РС негативно впливають на професійні та повсякденні компетентності пацієнтів, їх соціальну активність та загальний рівень якості життя [2, 3, 4]. Водночас залишаються не з'ясованими етіопатогенетичні та клінічні особливості практично усіх «немоторних» симптомів.

В останні роки серед «немоторних» розладів у пацієнтів з РС приділяється неабияке значення проблемі болю з боку науковців та клініцистів.

Міжнародна асоціація з вивчення болю визначає його як «неприємне відчуття і емоційне переживання, що виникає у зв'язку зі справжньою або потенційною

загрозою пошкодження тканин або описується термінами такого пошкодження» [42].

Біль може з'явитися на будь-якому етапі РС, він має численні негативні наслідки, що в кінцевому результаті істотно знижує показники функціонального обмеження, інвалідизації, працездатності та якості життя пацієнтів [5, 9, 10, 11]. Так, майже 12% пацієнтів з РС вказують на біль, як на найбільш значимий для них симптом [43]. Крім того, дуже важливим є той факт, що 68% пацієнтів з РС, які скаржаться на біль, відмічають незадоволення анальгетичною терапією [43].

Дослідження, які були проведені в останні роки, демонструють, що від 29% до 86% пацієнтів з РС турбує біль різної якості та локалізації [5, 6, 7, 8]. За різними даними, від 11% до 23% пацієнтів з РС відмічають біль вже на етапі діагностування захворювання [5, 6, 7, 8].

Найважливішою характеристикою болю при РС є різноманітність його патогенетичних варіантів, що не завжди враховується клініцистами [12]. Труднощі в діагностиці больового синдрому та помилкова терапевтична тактика частково пояснюють той факт, що в 68% пацієнтів больові феномени при РС мають персистуючий характер [13].

Досить велика розбіжність в показниках частоти болю в пацієнтів з РС пояснюється багатьма факторами: діагностуванням тільки окремих типів болю, різною чисельністю вибірки пацієнтів, гетерогенністю характеристик РС (тривалість захворювання, тип РС, кількість загострень, особливості неврологічного дефіциту, ступінь інвалідизації), різними способами збору інформації (прямий контакт з пацієнтом, поштова розсилка опитувальників), різними інструментами оцінки болю, різними періодами спостереження, відмінністю дизайнів досліджень (крос-секційні, проспективні, ретроспективні) та методологій вивчення [5, 9, 12].

Нині не існує загальноприйнятої класифікації болю при РС, але в сучасних українських та закордонних джерелах здебільшого науковці використовують класифікацію больових синдромів при РС, авторами якої є Truini A. та інші [12]. Ця класифікація больових синдромів у пацієнтів з РС заснована на етіопатогенетичних механізмах болю і включає в себе наступні категорії: 1) НБ, що складається з НДБ,

ТН та ФЛ; 2) змішаний біль, що складається з болісних тонічних спазмів (у 6-11% пацієнтів) і спастичного болю (майже в 50% пацієнтів); 3) ноцицептивний біль, що складається з болю при невриті зорового нерва (у 8% пацієнтів), кістково-м'язового болю внаслідок постуральних аномалій, болю в нижній частині спини (БНЧС) (у 10-16% пацієнтів), мігрені (у 34% пацієнтів), головного болю напруги (у 21% пацієнтів) та болю, внаслідок побічних ефектів лікарських препаратів; 4) інші типи болю [12].

Важливо, що пацієнти з РС одночасно можуть мати декілька типів болю [13], що становить певні труднощі в менеджменті подібних станів.

Серед усього спектру больових феноменів у пацієнтів з РС, окремої уваги заслуговує проблема НБ, так як цей феномен при РС має певні специфічні етіопатогенетичні особливості та відповідно становить значні труднощі в діагностиці, лікуванні та розробці профілактичних заходів.

1.2. Загальна характеристика НБ

Загалом, феномен НБ становить значну медичну та соціально-економічну проблему сучасного суспільства. Так, у систематичному огляді епідеміологічних досліджень, присвячених проблематиці НБ, було показано, що навіть в загальній популяції НБ має досить високі показники поширеності – 6,9-10% [44]. На відміну від ноцицептивного болю, НБ не виконує захисної реакції і вважається патологічним, а при його тривалості більше 3-х місяців – вважається хронічним [45].

Згідно міжнародної асоціації з вивчення болю, НБ виникає внаслідок ураження або захворювання сомато-сенсорної системи (ССС) [46]. ССС – це комплексна система, яка утворена рецепторами, провідними шляхами та центрами обробки аферентації. Основним завданням цієї системи є здійснення сенсорних модальностей: дотик, температурна чутливість, пропріоцепція, ноцицепція. Загалом, ССС складається з 3-х нейронів. Перший нейрон має рецепторну функцію, його тіло знаходиться в спинномозкових або в чутливих гангліях черепних нервів. Другий нейрон має провідникову функцію, його тіло локалізується або в задніх рогах спинного мозку, або в стовбурі мозку. Тіло третього нейрону знаходиться в таламусі, цей нейрон несе інформацію до постцентральної звивини тім'яної долі.

Реалізація больового відчуття можлива за рахунок нормального функціонування ССС [47].

НБ виникає при пошкодженні периферичної нервової системи (нерви, корінці, сплетення) та (або) ЦНС (задні роги і стовпи спинного мозку, стовбур мозку, таламус, кора головного мозку) [48].

НБ виникає при прямій механічній або електричній стимуляції чутливих нейронів, при їх хімічному подразненні, при периферичній та центральній сенситизації, при спонтанній ектопічній активності уражених структур ССС. Крім того, до механізмів НБ відносять феномени деаферентації та дизінгібіції низхідних антиноцицептивних систем [48].

Сенситизація – патологічний процес у вигляді зменшення порогу чутливості за рахунок стійкого зсуву мембранного потенціалу на більш високий рівень. Периферична сенситизація пов'язана з підвищенням чутливості ноцицепторів до дії пошкоджуючих подразників, що проявляється посиленням збудливості периферичних закінчень ноцицепторів і зниженням порогу больової чутливості [49]. Периферична сенситизація являє собою гостру, хімічно індуковану форму функціональної пластичності чутливих нервових закінчень, при якій відбувається зворотне зниження порогу ноцицептивних рецепторів [47, 50]. Центральна сенситизація – феномен у вигляді підвищення реакції ноцицептивних нейронів ЦНС у відповідь на нормальні або підпорогові стимули [51].

Ектопічна генерація імпульсів є причиною виникнення спонтанного пароксизмального НБ та парестезій. Джерелом аномальної ектопічної спонтанної активності є ділянки ушкодження та регенерації чутливих волокон. В основі цього механізму лежить нестабільність мембранного потенціалу внаслідок збільшення кількості активних натрієвих каналів [48, 52].

Деаферентація – розгальмування нейронів та посилення висхідної передачі аферентного сигналу при ураженні ССС на будь-якому рівні (як в складі периферичної нервової системи, так і в складі ЦНС) [53].

Дизінгібіція – функціональна недостатність низхідних антиноцицептивних систем (опіатної, серотонінергічної, норадренергічної) [54].

У пацієнтів з НБ виділяють такі симптоми: стимул-незалежний біль, що не залежить від дії подразника, має персистуючий або пароксизмальний перебіг, пекучий та (або) прострілюючий характер, який пов'язаний із спонтанною активністю С-ноцицепторів та сенситизацією нейронів задніх рогів; і стимул-залежний біль, який визначається двома основними клінічними ознаками: гіпералгезією та алодинією [48]. Гіпералгезія – це посилене відчуття болю на больовий подразник, що виникає внаслідок надмірної аферентації. Первинна гіпералгезія локалізується в зоні іннервації пошкодженого нерва, вторинна гіпералгезія поширюється за межі тканинного пошкодження. Алодинія – це відчуття болю у відповідь на невольові подразники.

Клінічними ознаками, які вказують на компонент НБ, є: відсутність прямого подразника ноцицепторів (запалення, травми, інших ушкоджень), персистуючий та тривалий характер болю, часте поєднання болю з іншими неврологічними розладами (залежно від рівня та причини ураження нервової системи), неефективність нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), стимулорозалежний характер болю у вигляді алодинії і гіпералгезії та наявність стимулорозалежних больових феноменів, що описуються пацієнтами як пекучий, стріляючий, морозячий, порівняний з відчуттям проходження електричного струму біль [55].

Діагностика НБ базується на клінічній характеристиці больових феноменів, зборі детального анамнезу, з'ясуванні причини виникнення НБ, неврологічному обстеженні пацієнта з особливою увагою на оцінці функціонування ССС [56].

У 2008 році R.D. Treede запропонував алгоритм діагностики НБ який складається з чотирьох етапів: 1) визначення локалізації болю та його аналіз з нейроанатомічних позицій; 2) з'ясування анамнестичних даних щодо пошкодження або захворювання певного відділу нервової системи; 3) виявлення в даній нейроанатомічній зоні позитивних або негативних сенсорних симптомів; 4) наявність об'єктивних ознак пошкодження нервової системи [57].

Рекомендоване обстеження сомато-сенсорних функцій включає в себе оцінку тактильної, температурної та больової чутливості. При обстеженні в пацієнта сенсорних функцій необхідно враховувати, що такі симптоми як гіпералгезія та

алодинія можуть спостерігатися і при хронічному ноцицептивному болю тому, щоб уникнути помилкового висновку про походження та тип болю, необхідний детальний огляд усіх відділів нервової системи [56, 57].

В останні роки велика увага з боку клініцистів приділяється використанню скринінгових методів дослідження НБ, оскільки вони прості у використанні, мають високі показники чутливості й специфічності та дозволяють відразу отримати результат.

Для визначення типу болю (ноцицептивний, НБ, змішаний), його інтенсивності та локалізації використовують больову Лідську шкалу нейропатичних симптомів LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), яка містить 5 пунктів, присвячених суб'єктивним симптомам, та 2 пункти, присвячених клінічним ознакам сенсорної дисфункції (алодинії та гіпералгезії). 12 балів або більше, з 24 можливих, свідчить про високу імовірність НБ [58].

Опитувальник PDQ (painDETECT) включає анкету з 9-ма пунктами для самостійного заповнення пацієнтом. Перевагою цього опитувальника є те, що він не передбачає клінічного обстеження пацієнта. Опитувальник PDQ містить 7 сенсорних дескрипторів і 2 пункти, пов'язані з просторовою і часовою характеристикою болю. Кількість балів до 12 свідчить про низьку імовірність НБ, від 13 до 18 балів – можливий НБ, від 19 – 32 балів імовірний НБ [59].

Опитувальник DN4 (Douleur Neuropathique 4) складається з 7 пунктів суб'єктивних ознак і 3 пунктів клінічного обстеження. При сумарній кількості балів від 4 до 10 припускається висока імовірність НБ [60].

Візуальна аналогова шкала болю (ВАШ) є універсальною шкалою при різних типах болю, використовується для оцінки вираженості больового синдрому та ефективності знеболювальної терапії [61].

На сьогодні не існує єдиного універсального методу дослідження, який зможе підтвердити чи спростувати НБ [56]. Тому клініцисти звертають увагу на характерні клінічні ознаки НБ: хронічний перебіг, «пекучий» або «електричний» тип болю, гіпестезія, гіпералгезія або алодинія що виявляються при огляді в ділянці больових відчуттів, посилення інтенсивності болю у відповідь на температурний подразник,

висока частота коморбідних психоемоційних розладів (тривога, депресія, безсоння), а також негативний вплив болю на якість життя пацієнта [62].

При виявленні ознак НБ має призначатися відповідна терапія з метою запобігання хронізації НБ, розвитку больової поведінки та покращення якості життя пацієнта.

Зараз велика увага приділяється саме фармакологічній терапії НБ. На основі систематичних оглядів та метааналізів результатів рандомізованих досліджень сформовані сучасні рекомендації щодо принципів медикаментозного лікування НБ [63-65]. Препаратами першої лінії в лікуванні НБ сьогодні вважаються трициклічні антидепресанти (ТЦА), габапентин, прегабалін, інгібітори зворотнього захоплення серотоніну (СІЗЗС) та інгібітори зворотнього захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗСН) – дулоксетин і венлафаксин. В якості препаратів другої лінії розглядаються топікальна терапія капсаїцином і лідокаїном та підшкірні ін'єкції ботулінічного токсину типу А [63-65].

При лікуванні пароксизмального НБ (зокрема ТН) препаратами вибору вважаються карбамазепін і окскарбазепін [48, 66].

Існують також деякі докази ефективності трамадолу та опіоїдів у лікуванні НБ, але ці препарати, як правило, використовуються при НБ внаслідок онкологічної патології [67, 68].

Тим часом в досить великій кількості випадків монотерапія НБ не є достатньо ефективною, тому досить часто в лікуванні НБ використовують комбінацію препаратів різних фармакологічних груп [48, 63].

Підсумовуючи цей підрозділ, можна зробити висновок, що, незважаючи на багаторічні дослідження щодо діагностики та лікування феномену НБ, до сьогодні він залишається актуальною проблемою й потребує подальшого наукового вивчення.

1.3. Характеристика НБ в пацієнтів РС

У пацієнтів з РС НБ може бути як центрального, так і периферичного характеру.

Периферичний НБ зустрічається значно рідше, ніж НБ центрального генезу й діагностується приблизно у 2% пацієнтів з РС [8]. Периферичний НБ в пацієнтів з РС є проявом різноманітних захворювань і пошкоджень периферичної нервової системи та не має прямих етіопатогенетичних зв'язків з РС [32].

У пацієнтів з РС, зазвичай, спостерігається НБ центрального походження, який патогенетично пов'язаний з ураженням ЦНС і виявляється в 14-64% даної популяції [13, 14]. До того ж в 5,5% випадків РС дебютує саме появою центрального НБ [8].

Загалом виділяють три основні типи центрального НБ при РС: НДБ, ФЛ та ТН, які можуть виникати як в дебюті захворювання, так і в будь який момент протягом усього періоду РС [15].

Найпоширенішим типом НБ в пацієнтів з РС є НДБ. В окремих дослідженнях частота НДБ в пацієнтів з РС складає від 12% до 28% [69, 70]. За даними метааналізу результатів 17 досліджень, присвячених темі болю при РС, встановлено, що розповсюдженість НДБ становить 26,6% (7,0%-52,8%, 95% довірчий інтервал (ДІ)) [9].

У пацієнтів з РС НДБ центрального походження проявляє себе у вигляді періодичного або постійного пекучого, морозяного, стріляючого болю в кінцівках (найчастіше в стопах), що може посилюватися при дії тактильних, температурних подразників, при фізичних та психоемоційних навантаженнях [18, 22, 71].

Щодо проспективних досліджень НБ при РС, нині існує тільки два подібних дослідження. Серед 94 пацієнтів з РС, при початковому огляді 60,7% мали НДБ, а 6,6% – ТН, тоді як через 7 років серед 74 пацієнтів, які залишилися в дослідженні, відповідні показники становили 48,6% та 10,8% [16]. У 410 пацієнтів з щойно діагностованим РС або клінічно ізольованим синдромом (КІС) при початковому огляді НДБ виявлявся в 2,4%, а через 4 роки – у 5,0% випадків [17].

Існують припущення, що в основі НДБ при РС лежать декілька патологічних механізмів: деаферентація при ураженні висхідних спино-таламо-кортикальних шляхів, формування патологічної ектопічної активності в ділянках демієлінізації, недостатність інгібіторної модуляції низхідних антиноцицептивних систем [14, 18].

Для НДБ характерна двобічна локалізація та переважне розташування в дистальних відділах кінцівок, що частково пояснюється топографічними особливостями локалізації вогнищ демієлінізації в ЦНС. Так, та частина спино-таламо-кортикальних шляхів, яка забезпечує інервацію ніг і стоп, має найбільшу довжину, що обумовлює вищу імовірність її демієлінізації [72]. Більше того, таламо-кортикальні шляхи, що несуть інформацію від дистальних відділів ніг, також схильні до пошкодження на рівні головного мозку, так як ці волокна знаходяться в безпосередній близькості від бічних шлуночків, а демієлінізація при РС часто локалізується саме в перивентрикулярних ділянках [72].

Щодо рандомізованих досліджень симптоматичної терапії НДБ при РС, то варто зауважити, що дотепер їх досить мало і, таким чином, більшість сучасних публікацій по лікуванню даного феномену ґрунтується на стандартних підходах лікування центрального та периферичного НБ [13, 68, 73, 74, 75]. Необхідно підкреслити відсутність ефективності або недостатню ефективність НПЗП при НБ [5, 70]. Лікування НДБ в пацієнтів з РС рекомендується розпочинати ТЦА, СІЗЗСН, габапентином, прегабаліном або топікальною формою лідокаїну. При протипоказаннях до прийому вищеперерахованих препаратів, при їх неефективності або при виражених побічних ефектах, рекомендується використовувати опіюїдні анальгетики і трамадол. В окремих випадках рекомендується використовувати карбамазепін, топіромат, вальпроєву кислоту.

Ризик ТН при РС у 20 разів перевищує відповідний показник в загальній популяції [76]. ТН в пацієнтів з РС зустрічається з частотою від 1,9% до 6,3% [6, 77]. За даними метааналізу результатів 17 досліджень, присвячених темі болю при РС, розповсюдженість ТН серед популяції з РС становить 3,8% (2,0%-3,0%, 95% ДІ) [9].

Клінічна картина ТН при РС характеризується раптовими, минущими (від декількох секунд до 2-х хвилин), інтенсивними, нападopodobними, пекучими, колючими або «електричними» болями. Біль, переважно, однобічний, локалізується в ділянці іннервації одного або декількох гілок трійчастого нерва і провокується впливом на тригерні зони: жуванням, розмовою, голінням чи гігієною порожнини рота, але можуть спостерігатися і спонтанні напади [78, 79]. У деяких пацієнтів у

періоди між нападами може бути помірний тупий, пекучий або щипаючий біль [78, 80]. Як і при НДБ, ТН при РС частіше спостерігається в жінок ніж в чоловіків, і з правого боку ніж з лівого [81].

Існують думки, що патогенез ТН при РС включає два механізми, які можуть потенціювати один одного: первинна імунно-запальна демієлінізація нервового корінця та вторинна демієлінізація в результаті стиснення корінця трійчастого нерва верхньою мозочковою артерією [81]. Локальні процеси демієлінізації та деполаризації мембрани аксонів у корінця трійчастого нерва призводять до утворення розрядів ектопічної спайкової активності, що генерує спонтанну активність (основний механізм виникнення пароксизмального болю) з розвитком феномену ефаптичної передачі нервових імпульсів та з наступним, можливим, розвитком центральної сенситизації нейронів чутливого ядра трійчастого нерва і вище розташованих відділів ЦНС [82].

За допомогою магнітно-резонансного томографічного дослідження при ТН візуалізуються вогнища демієлінізації у вентролатеральних відділах мозку вздовж структур трійчастого нерва [83]. При ТН дані нейровізуалізації також використовуються для діагностики нервово-судинного конфлікту, виявлення якого має принципове значення для планування оперативного втручання [80].

Перша лінія лікування ТН при РС є консервативною. Безумовними проблемами медикаментозної терапії є неоптимальна переносимість ліків та відсутність рандомізованих досліджень з цієї проблематики саме в пацієнтів з РС [84]. Медикаментозна терапія ТН базується на використанні антиконвульсантів, які блокують натрієві канали та пригнічують ектопічну спайкову активність – карбамазепіну та окскарбазепіну [84]. Ефективність карбамазепіну та окскарбазепіну значно нижча в пацієнтів з атиповою картиною ТН, які відчувають не лише пароксизми, а й постійні больові відчуття в міжпадний період [85]. Є припущення, що препарати, які пригнічують центральну сенситизацію (габапентиноїди та антидепресанти), у поєднанні з карбамазепіном та окскарбазепіном можуть дати позитивний результат в пацієнтів з атиповою картиною ТН, але доказів ефективності ці комбінації в клінічних дослідженнях ще

не отримали [85]. До другої лінії лікування ТН відносять ламотриджин, вальпроєву кислоту, баклофен, хірургічні втручання – вплив на периферичні нервові гілки через шкірні малоінвазивні деструктивні втручання, стереотаксичну радіохірургію, мікросудинну декомпресію. Зазвичай ці процедури добре переносяться, але рандомізованих досліджень, які б підтверджували їхню ефективність в пацієнтів з РС, наразі немає [13, 79, 86, 87].

ФЛ описується пацієнтами як короткочасне відчуття струму або поколювання, що поширюється вздовж хребта (зверху вниз) з можливим охопленням кінцівок і виникає при згинанні шиї (рідше при розгинанні) та нахилі голови [13]. За даними невеликих епідеміологічних досліджень частота ФЛ при РС коливається від 9% до 16% [5, 9, 88, 89]. За даними метааналізу, які присвячені темі болю при РС, у результатах 17 досліджень, розповсюдженість ФЛ становить 16,6% (9,7%-25,0%, 95% ДІ) [9].

Патогенез ФЛ при РС до сьогодні повністю не з'ясований. Виникнення ФЛ пов'язують з утворенням вогнищ демієлінізації в дорсальних стовпах спинного мозку на шийному рівні. Наслідком вогнищевої демієлінізації у висхідних сенсорних шляхах є утворення зон деполяризації та підвищеної збудливості мембран аксонів, ці ділянки стають джерелом патологічної ектопічної спайкової активності, що викликає пароксизмальні нейропатичні відчуття [90]. Остання теорія була підтверджена кількома нейровізуалізаційними дослідженнями, що демонструють чіткий зв'язок між розвитком ФЛ та наявністю демієлінізації в шийному відділі спинного мозку [13, 90]. Є повідомлення, що вогнища демієлінізації на рівні шийного відділу спинного мозку були виявлені в 95% пацієнтів з ФЛ і лише в 52% пацієнтів без ФЛ [88].

Сучасний підхід до діагностики ФЛ при РС базується переважно на клінічній картині: типових скаргах, анамнезі та результатах нейровізуалізаційного обстеження [91, 92]. Варто зауважити, що ФЛ не є специфічним для РС і може виникати при інших патологічних процесах на шийному рівні спинного мозку: пухлинах, вертеброгенній мієлопатії, інфекційному поперечному мієліті, на тлі відміни СІЗСН тощо [91].

До нашого часу не існує методів лікування ФЛ з доведеною ефективністю. Враховуючи результати деяких досліджень та схожість патогенетичних механізмів ФЛ та ТН, у пацієнтів з ФЛ можна рекомендувати використання карбамазепіну, окскарбазепіну та ламотриджину [70, 93]. Позитивний лікувальний ефект може спостерігатися при нейростимуляції периферичних нервів, корінців та спинного мозку, при глибокій стимуляції головного мозку, при використанні шийного фіксатора, що обмежує рухи шиї, при застосуванні методів релаксації [94].

Таким чином, феномен НБ в пацієнтів з РС є розповсюдженим, патогенетично гетерогенним явищем, яке потребує спеціальних діагностично-лікувальних підходів.

1.4. Чинники, що асоціюються з НБ в пацієнтів з РС

Дотепер актуальним питанням залишається виявлення факторів ризику НБ в пацієнтів з РС, що може бути корисним для більш детального вивчення етіопатогенетичних особливостей феномену НБ, а також може стати основою для розробки імовірних шляхів профілактики НБ в даній категорії пацієнтів. До сьогодні дослідження з цієї тематики є нечисленними та з досить суперечливими результатами.

Тільки в декількох працях вивчалися зв'язки між НБ та соціальними й демографічними факторами пацієнтів з РС.

У 307 пацієнтів з РС, серед яких в 90 діагностувався НДБ, жіноча стать асоціювалася з достовірним збільшенням ризику НДБ, але не було виявлено достовірних асоціацій між ризиком НДБ та віком пацієнтів [18]. Серед 103 пацієнтів з РС (47,6% мали НБ) жіноча стать асоціювалася з достовірно вищими показниками опитувальників LANSS, DN4 та ВАШ, порівнюючи з представниками чоловічої статі [19]. Феномен частішої наявності НБ серед пацієнтів з РС саме в жінок співпадає з тим фактом, що загалом в популяції НБ частіше діагностується в представників жіночої статі [20, 21].

У 112 пацієнтів з РС, серед яких 44 пацієнти мали НДБ, показник працевлаштованості складав 40,9%, що було достовірно менше ($p < 0,05$), ніж відповідний показник серед пацієнтів без болю – 81,0% [22].

Разом з тим, у дослідженні 223 пацієнтів з РС, з яких 47 мали НБ за опитувальником PDQ, не знайдено будь-яких достовірних відмінностей у віці, статі, показниках працевлаштованості, родинного стану та рівня освіти між пацієнтами з НБ та пацієнтами без болю [23].

Серед 100 пацієнтів з РС, серед яких у 18 виявлено НДБ за опитувальником PDQ, вік, стать, рівень освіти та наявність родини достовірно не відрізнялися в пацієнтів з НДБ та в пацієнтів без болю [24].

У чисельних роботах вказується на наявність зв'язків між НБ та порушеннями в психоемоційній сфері в пацієнтів з РС.

Уже в дебюті РС відмічаються асоціації між НБ та депресією: серед 410 пацієнтів з щойно виявленим РС або з КІС, наявність НДБ (за опитувальником PDQ) мала достовірні зв'язки з депресивними розладами, і ці зв'язки ставали ще більш вираженими під час наступного спостереження через 4 роки [17].

Серед 223 пацієнтів з РС, з яких 47 мали НДБ за опитувальником PDQ, наявність НДБ асоціювалася з достовірно вищими показниками депресії та сонливості, порівнюючи з пацієнтами без болю та з пацієнтами, які мали м'язово-скелетний біль [23].

У 70 пацієнтів з РС збільшення показників субшкали депресії (за шкалою HADS) на кожен наступний 1 бал достовірно асоціювалося з підвищенням на 66% імовірності діагностування НДБ, за опитувальником PDQ [25].

Серед 47 пацієнтів з РС, з яких 31 пацієнт мав хронічний НДБ, зафіксовані достовірно вищі показники субшкал тривоги та депресії шкали HADS, гірші показники якості сну за опитувальником PSQI та гірші показники ментальної гнучкості, порівнюючи з пацієнтами без болю [26].

Серед 107 пацієнтів з РС випадки НДБ (за опитувальником PDQ) поряд з алекситимією, мали достовірні асоціації з тривожними розладами, згідно шкали депресії, тривоги, стресу (DASS-21) [27].

Серед 377 пацієнтів наявність НДБ (за опитувальником PDQ) асоціювалася з достовірно вищими показниками шкали депресії Бека [28].

Серед 180 пацієнтів з РС, наявність НДБ (за опитувальниками DN4 та LANSS) асоціювалася з достовірним зниженням значень усіх доменів опитувальника якості життя SF-36, включаючи психічне здоров'я, рольове функціонування, що обумовлене емоційним станом, соціальне функціонування, життєву активність [29].

Водночас серед 100 пацієнтів з РС, у когорті пацієнтів НДБ (за опитувальником PDQ) частота депресивних розладів (за шкалою депресії Бека) достовірно не відрізнялася від відповідного показника в пацієнтів без болю [24].

Окремим питанням стоїть проблема асоціацій між НБ та особливостями клінічного перебігу РС.

У цілій низці досліджень вказується на зв'язки між НБ та функціональним станом пацієнтів.

Навіть в дебюті захворювання відмічаються асоціації між НДБ та показниками функціонального стану пацієнта: серед 410 випадків РС, що щойно діагностувався або випадків КІС, НДБ був достовірно пов'язаний з наявністю функціонального дефекту, і цей зв'язок набував ще більшої виразності під час наступного, через 4 роки спостереження [17].

Серед 112 пацієнтів з РС (у 44 діагностувався НБ) наявність НБ асоціювалася з достовірно вищими показниками шкали EDSS, ніж в пацієнтів без болю – $4,3 \pm 2,0$ бали проти $3,1 \pm 1,7$ балів, відповідно ($p < 0,01$) [22].

У когорті 223 пацієнтів, серед яких в 47 пацієнтів виявлявся НДБ (за опитувальником PDQ), наявність НДБ асоціювалася з достовірно вищими показниками шкали EDSS, порівнюючи з пацієнтами без болю ($p = 0,024$) [23].

Серед 374 пацієнтів з РС у 89 з НДБ (за опитувальником DN4) показники шкали EDSS становили $3,1 \pm 2,1$ бали, що було достовірно вище, ніж відповідні показники в пацієнтів без болю – $2,3 \pm 2,3$ бали та в пацієнтів з ноцицептивним болем – $2,5 \pm 2,3$ бали [30].

Серед 180 пацієнтів з РС наявність НДБ (за опитувальником LANSS) асоціювалася з достовірним збільшенням показників шкали EDSS, порівнюючи з пацієнтами без болю – $1,66 \pm 1,76$ бали проти $0,84 \pm 1,74$ бали, $p = 0,015$ [29].

Серед 1249 пацієнтів з РС середній показник шкали EDSS в 184 пацієнтів з НДБ (за опитувальником DN4) становив 4 бали, тоді як в пацієнтів без болю – 2 бали [31].

Серед 302 пацієнтів з РС, наявність НДБ (за опитувальником DN4) у 32 пацієнтів асоціювався з вищими показниками шкали EDSS, порівнюючи з пацієнтами без болю [32].

У когорті 374 пацієнтів з РС наявність у 89 пацієнтів НДБ (за опитувальником DN4) в однофакторному логістичному регресійному аналізі достовірно асоціювалась з більш високими значеннями шкали EDSS (відношення шансів (ВШ)=1,1; $p=0,007$), наявністю чутливих розладів (ВШ=1,6; $p<0,001$), рухових розладів (ВШ=1,2; $p=0,029$) та порушеннями тазових органів (ВШ=1,3; $p=0,020$); у мультифакторному логістичному регресійному аналізі НДБ незалежно та достовірно асоціювався тільки з чутливими порушеннями (ВШ 1,7; $p=0,001$) [30].

Серед 377 пацієнтів з РС в 16 з НДБ (за опитувальником PDQ), порівнюючи з пацієнтами без НДБ, спостерігався достовірно вищий показник шкали EDSS (3,3 проти 1,5; $p<0,001$) [28].

У низці робіт наголошується на існуванні зв'язків між НБ та тривалістю РС.

Серед 1249 пацієнтів з РС середня тривалість захворювання у 184 пацієнтів з НДБ (за опитувальником DN4) становила 14 років, тоді як в пацієнтів без болю вона була достовірно меншою – 10 років ($p<0,001$) [31].

Серед 180 пацієнтів з РС наявність НДБ за (опитувальником DN4) асоціювалася з достовірно більшою тривалістю захворювання, у порівнянні з пацієнтами без болю: $123,34\pm 73,02$ місяців проти $90,23\pm 59,59$ місяців ($p=0,021$) [29].

Є низка повідомлень, що НБ в пацієнтів з РС асоціюється з прогресуючими типами захворювання.

НДБ (за опитувальником DN4) достовірно асоціювався з прогресуючими типами захворювання (як з первинно-, так і з вторинно-прогресуючими) [32].

Серед 428 пацієнтів з РС прогресуючий тип перебігу захворювання виступав в якості предиктора НДБ – 2,25 (95% ДІ 1,2–4,2), і цей феномен не втрачав свою достовірність при включенні в логістичний аналіз інших факторів [33].

Також є роботи, у яких вказується на асоціації між НБ та втомою в пацієнтів з РС.

Серед 47 пацієнтів з РС хронічний НБ в 31 пацієнта асоціювався з достовірно вищими показниками шкали FSS, якщо порівняти з пацієнтами без болю [26].

Серед 70 пацієнтів з РС збільшення показників психосоціального домену модифікованої шкали впливу втоми (MFIS) достовірно асоціювалося з підвищенням у 2,12 разів імовірності наявності НДБ за опитувальником PDQ [25].

Серед 100 пацієнтів з РС втома (за шкалою FSS) достовірно частіше діагностувалася в пацієнтів з НДБ (за опитувальником PDQ), ніж в пацієнтів без болю – 88,9% проти 50,0% ($p=0,004$) [24].

У когорті з 377 пацієнтів, наявність НДБ (за опитувальником PDQ) асоціювалася з достовірно вищими показниками втоми [28].

Водночас необхідно зауважити, що в цілій низці досліджень не виявлено достовірних асоціацій між НБ та клінічними особливостями РС.

Серед 223 пацієнтів з РС, з яких 47 мали НДБ (за опитувальником PDQ), не фіксувалося будь-яких достовірних відмінностей в тривалості РС, залежно від наявності (відсутності) НДБ [23].

Серед 100 пацієнтів з РС у 18 з НДБ (за опитувальником PDQ), показники шкали EDSS та тривалість РС достовірно не відрізнялися, порівнюючи з пацієнтами без болю [24].

Серед 307 пацієнтів з РС у 90 з НДБ не зафіксовано відмінностей в тривалості РС та в показниках шкали EDSS, порівнюючи з пацієнтами без болю [18].

Серед 377 пацієнтів у пацієнтів з НДБ (за опитувальником PDQ), порівнюючи з пацієнтами без НДБ, не знайдено достовірних відмінностей у віці пацієнтів (36,4 роки проти 36,0 років), тривалості РС (6,2 роки проти 4,1 року) [28].

Дотепер немає чіткого розуміння, яким чином клінічні характеристики РС можуть бути пов'язані з виникненням НБ. Відомо, що у випадках прогресуючого та (або) тривалого перебігу РС має місце більш значне ушкодження ССС [32]. У пацієнтів з більшою тривалістю РС та вищим показником за шкалою EDSS,

імовірно, ступінь ушкодження ЦНС є вищим, що збільшує імовірність ураження ССС і, як наслідок, збільшується імовірність виникнення НБ.

Проблематиці можливих асоціацій між ФЛ та окремими факторами дотепер присвячено тільки декілька робіт.

У дослідженнях з ретроспективним дизайном не було знайдено будь-яких достовірних асоціацій між віком, статтю пацієнтів, клінічними характеристиками РС (тривалість захворювання, показники шкали EDSS) та ризиком виявлення ФЛ [18, 92].

Серед 122 пацієнтів з РС, у яких діагностувався ФЛ (під час огляду або в анамнезі), 53% пацієнтів мали стаж РС до 3-х років [88].

Таким чином, незважаючи на важливе клінічне значення проблеми НБ в пацієнтів з РС, характеристики НБ залишаються нечітко вивченими, що обмежує можливість надання пацієнтам оптимальної допомоги. На сьогоднішній день немає чітко визначених предикторів розвитку НБ при РС, а виявлені асоціативні зв'язки мають недостатній ступінь доказовості та в багатьох випадках суперечливий характер.

1.5. Роль НФР у вивченні больових феноменів

У медичній практиці біль, його тип та ступінь вираженості діагностується й підтверджується за допомогою різних діагностичних шкал, які відповідають суб'єктивним відчуттям пацієнта. Водночас лише обмежена кількість методів дозволяють об'єктивізувати оцінку больового синдрому [95].

Останнім часом увага науковців зосереджена на нейрофізіологічних методах об'єктивізації больових феноменів, зокрема на НФР [35-37]. НФР – це захисний згинальний полісинаптичний і мультисегментарний спинальний рефлекс, який викликається шляхом стимуляції верхньої або нижньої кінцівок [96, 97].

Загалом за допомогою НФР досліджують ноцицепцію на спинальному та супраспинальному рівнях, визначають функціональний стан ноцицептивних та антиноцицептивних систем та вивчають роль і вплив інших чинників, які беруть участь у процесі виникнення болю [96]. Перевагою НФР є його об'єктивність в оцінці ноцицепції, порівнюючи з численними іншими кількісними сенсорними

тестами, які значною мірою покладаються на усне/письмове сприйняття учасником різних стимулів [98, 99].

НФР виступає в ролі об'єктивного фізіологічного кореляту спинальної ноцицепції і є рефлекторною відповіддю на больовий подразник. Аферентна рефлекторна дуга складається з А-дельта і С-волокон. Стимульовані А-дельта і С-волокна проводять стимул до спинного мозку, де відбувається полісинаптична передача стимулу. Це у свою чергу викликає активацію мотонейронів. Активовані мотонейрони представляють собою еферентний елемент рефлексу. НФР має два збуджуючі компоненти: ранній RII і пізній RIII. Пізній RIII походить від шкірних аферентних волокон А-дельта з високим порогом [100].

Перші описи методології НФР для клінічної практики були надані Вілером та Сандріні [101, 102]. Вони описують подачу електричних стимулів до литкового нерва у вигляді 5-10 імпульсів тривалістю 1 мілісекунду на частоті 200-300 Герц. Імпульси слід подавати випадковим чином, щоб уникнути звикання. Інтенсивність стимуляції, що викликає відповідь на рівні 60-90% в серії з приблизно 20 стимулів, вважається порогом НФР. З моменту першого дослідження Кугельбергом та іншими науковцями методики НФР і подальшого вивчення кореляції зі сприйняттям болю Віллером, методика НФР часто використовувалась у вивченні ноцицепції та хронічного болю [103]. Однак, незважаючи на зростання популярності методики за останні 40 років, не існує стандартизованого протоколу проведення та оцінки НФР. Це особливо актуально при обстеженні осіб зі зміненою ноцицепцією, наприклад, в умовах хронічного больового синдрому.

Кілька досліджень намагались систематизувати відомості про методологію проведення та оцінки показників НФР. Лінде та інші у 2020 р. запропонували стандартизовану методику проведення НФР, що включає місце розташування електродів, частоту стимуляції та положення пацієнта при проведенні дослідження [105].

Існує багато технічних аспектів отримання НФР, оскільки він може змінюватися залежно від місця стимуляції [105]. Максимальна амплітуда досягається, коли місце стимуляції та м'яз, з яких вона реєструється, відповідають

своїй іннервації [106]. Зміни в положенні досліджуваного під час або між дослідженнями також впливатимуть на НФР, оскільки, як відомо, НФР адаптується як до розташування стимулу, так і до положення дослідника [105].

За даними даного обстеження є можливість оцінити поріг виникнення рефлексу, поріг болю та їх співвідношення, що характеризує баланс між ноцицептивною та антиноцицептивною системами. Водночас сучасні дослідження вказують на співставність значень порогу рефлексу із суб'єктивним відчуттям виникнення, а також на корелятивний зв'язок між рівнем порогу болю та інтенсивністю відчуття больового синдрому [95].

Порогові значення НФР знижені при різних типах хронічного болю, що вказує на загальну центральну гіперзбудливість. Зокрема, метааналіз результатів 11 досліджень виявив, що поріг НФР достовірно знижується при первинному головному болю, фіброміалгії, хлистовій травмі, що може бути свідченням гіперчутливості спинальних нейронів до периферичних подразників та (або) дисфункцією супраспинальних модуляторних систем при хронічних больових станах [103]. Проте між дослідницькими групами існують відмінності як в оцінці НФР, так і в детермінантах його порогового значення [106].

Аналізуючи результати останніх метааналізів, можна зробити висновки про зниження порогових значень НФР при розвитку хронічного болю, порівнюючи зі здоровими особами. Це може бути однією з ознак, які дозволяють розглядати поріг НФР в якості ступеня центральної збудливості [106, 107].

У різних дослідженнях, що стосуються факторів, які можуть впливати на НФР повідомлялося про те, що порогові значення НФР нижче в чоловіків, ніж в жінок [108, 109] але останнє дослідження, що включало 152 чоловіки і 148 жінок, дійшло висновку, що стать не впливає на поріг НФР [37].

Також було показано, що час доби може впливати на поріг НФР. Sandrini та інші показали, що поріг НФР прогресивно зростає з фазами сну, досягаючи свого піку під час фази швидкого руху очей [110]. Крім того, саме під час швидкого сну було визначено максимальне збільшення амплітуди та тривалості НФР [110].

Суб'єктивне сприйняття учасниками подразнення внаслідок стимуляції при проведенні НФР також є вагомим фактором для оцінки результатів даного методу обстеження, оскільки пацієнти можуть вказувати на складнощі з визначенням порогових значень НФР через те, що інтенсивність стимулів, необхідна для виклику відповіді, є надто болючою [111-114]. Водночас суб'єктивне сприйняття болю може відрізнятися при різних типах болю, а також в пацієнтів з хронічним больовим синдромом та в здорових осіб [115-117]. Нещодавні дослідження пропонують змінювати розташування стимулу або методи стимуляції для боротьби з цими проблемами, однак залишається потреба в подальшому дослідженні цих методів у різних клінічних популяціях [104, 118, 119].

Різні типи больового синдрому, зокрема гострий та хронічний біль, мають певні патогенетичні особливості, що передбачає залучення різних ланок ноцицептивної системи. Тому при дослідженні хронічного болю очікуються відмінності вимірювань НФР на відміну від здорових осіб і пацієнтів з гострим болем.

Таким чином, НФР може бути корисним методом дослідження пацієнтів з хронічним болем та відігравати вагому роль в оцінці станів центральної сенситизації.

Загалом дослідження ноцицепції на етапах модуляції та перцепції продемонстрували, що центральний НБ при РС проявляє ознаки, характерні для хронічного больового синдрому, що вказує на можливість використання методів клініко-інструментальної оцінки хронічного болю при обстеженні пацієнтів з РС. Таким чином, актуальним дослідницьким питанням постає визначення потенціалу використання НФР в пацієнтів з РС для об'єктивної оцінки хронічного больового синдрому, однак на сьогодні кількість таких досліджень обмежена і не містить детального опису методики проведення та факторів, які можуть впливати на результати обстеження.

Підсумовуючи усе вищевикладене, можна зробити деякі узагальнення.

У пацієнтів з РС біль загалом та НБ зокрема є розповсюдженим явищем, що має значні негативні наслідки. НБ при РС виникає внаслідок ураження ЦНС та є

гетерогенним явищем з точки зору патогенетичних механізмів розвитку та клінічних характеристик. Однак до сьогодні в Україні не проведено жодного дослідження щодо вивчення частоти та характеристик окремих типів НБ в пацієнтів з РС. Існують поодинокі проспективні дослідження щодо змін характеристик НБ в пацієнтів з РС в часі, але немає жодного лонгітюдного дослідження щодо виникнення та особливостей подальшої клінічної еволюції НБ. Літературні дані щодо соціально-демографічних, нейропсихологічних, клініко-неврологічних, функціональних та нейрофізіологічних чинників, що асоціюються з НБ при РС є суперечливими та несистематизованими. Залишаються не вивченими нейрофізіологічні особливості (показники НФР) при виникненні та подальшому перебігу НБ в пацієнтів з РС.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ, МЕТОДИ ЇХ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ

2.1. Дизайн дослідження та загальна характеристика пацієнтів

Усі дослідження виконані з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини в якості суб'єкта дослідження» (1964-2013 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та Наказів Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. та № 616 від 03.08.2012 р. Дотримання морально-біоетичних норм при проведенні досліджень засвідчив комітет з біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 201 від 27.01.2022 р.). У всіх пацієнтів перед початком дослідження отримана письмова добровільна інформована згода.

Дизайн дослідження: відкрите, нерандомізоване, порівняльне, моноцентрове.

Програма дослідження за дизайном складалася з 3-х етапів.

Перший етап передбачав крос-секційне дослідження частоти НБ та не НБ, аналіз клінічних характеристик НБ, вивчення особливостей фармакологічної терапії НБ. Також на цьому етапі в крос-секційному дослідженні вивчалися асоціації між соціальними, демографічними, нейропсихологічними, когнітивними, клінічними характеристиками пацієнтів та окремими типами НБ.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- вік старше 18 років;
- письмова згода пацієнта;
- діагноз РС, відповідно до критеріїв McDonald, 2017 р. [120].

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

- наявність патології, яка може бути причиною НБ (важкі черепно-мозкові травми, хребетно-спинномозкові травми та гострі порушення мозкового кровообігу

в анамнезі, хвороба Паркінсона, сирінгомієлія, онкологічні захворювання, важкий цукровий діабет, хронічна радикулопатія, стеноз хребтового каналу тощо);

- супутня психічна та наркологічна патологія (шизофренія, біполярний афективний розлад, алкоголізм тощо);

- розлади мови (афазії, дизартрії), що значно обмежували спілкування з пацієнтом;

- порушення функції письма, що не дозволяли належно заповнювати опитувальники.

У крос-секційне дослідження включений 321 пацієнт з РС, який спостерігався в «Центрі для хворих на РС Полтавської області», що знаходиться на базі неврологічного відділення комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» у період з 2020 по 2023 роки. Група пацієнтів з РС складалася з 110 чоловіків (34,3%) та з 211 жінок (65,7%), віком від 21 до 60 років. За типом захворювання у 247 випадках (76,9%) спостерігався рецидивно-ремітуючий тип перебігу (РРТП) РС, у 2 випадках (0,6%) – первинно-прогресуючий та в 72 випадках (22,5%) – вторинно-прогресуючий тип перебігу РС.

У якості контролю залучено 83 практично здорові особи (ПЗО) під час профілактичних медичних оглядів. Група ПЗО складалася з 39 чоловіків (47%) та з 44 жінок (53%) віком від 19 до 58 років.

Другий етап дослідження мав проспективний дизайн і включав вивчення частоти виникнення та рецидиву окремих типів НБ, вивчення частоти виникнення та рецидиву не НБ, аналіз клінічних характеристик НДБ та ФЛ на момент їх виникнення та наступне дослідження особливостей клінічної еволюції НДБ в пацієнтів з РС протягом дворічного періоду спостереження. На цьому ж етапі лонгітюдінально визначалися предиктори виникнення НДБ та ФЛ, а також предиктори хронізації НДБ протягом дворічного періоду спостереження.

Критерії включення пацієнтів в дослідження:

- вік старше 18 років;
- письмова згода пацієнта;

- діагноз РС, відповідно до критеріїв McDonald, 2017 р. [120].

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

- наявність патології, яка може бути причиною НБ (важкі черепно-мозкові травми, хребетно-спинномозкові травми та гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі, хвороба Паркінсона, сирінгомієлія, онкологічні захворювання, важкий цукровий діабет, хронічний корінцевий синдром, стеноз хребтового каналу тощо);
- наявність центрального НДБ, ФЛ або ТН при скринінговому обстеженні;
- супутня психічна та наркологічна патологія (шизофренія, біполярний афективний розлад, алкоголізм тощо);
- розлади мови (афазії, дизартрії), що значно обмежували спілкування з пацієнтом;
- порушення функції письма, що не дозволяли належно заповнювати опитувальники.

Когорта для проспективного вивчення НДБ (пацієнти, що не мали НДБ під час скринінгового огляду) становила 241 пацієнт: 69 чоловіків (28,6%) та 172 жінки (71,4%), віком від 21 до 60 років; у 178 (73,9%) випадках був РРТП РС, у 2 (0,8%) випадках – первинно-прогресуючий та в 61 (25,3%) випадку – вторинно-прогресуючий тип перебігу РС.

Когорта для проспективного вивчення ФЛ (пацієнти, що не мали ФЛ під час скринінгового огляду) становила 258 пацієнтів: 67 чоловіків (26,0%) та 191 жінка (74,0%), віком від 21 до 60 років; у 187 (72,5%) випадках був РРТП РС, у 2 (0,8%) випадках – первинно-прогресуючий та в 69 (26,7%) випадках – вторинно-прогресуючий тип перебігу РС.

Кожному пацієнту, хто погодився взяти участь у дворічному лонгітюдінальному дослідженні був наданий опитувальник PDQ та з'ясовано про правила його заповнення. Пацієнтам було роз'яснено про необхідність повідомляти будь-яким зручним для них способом (телефоном, електронною поштою, через соціальні мережі, візитом в Центр) про появу будь-яких неприємних відчуттів. Якщо пацієнт протягом 3-х місяців не контактував з дослідниками, то кожний квартал протягом дворічного періоду спостереження він активно розпитувався по телефону

на предмет появи нових неприємних відчуттів. Якщо пацієнт активно повідомляв про появу нових больових відчуттів (або цей факт з'ясувався при щоквартальному опитуванні), він запрошувався в клініку для обстеження.

При відмові пацієнта відвідати клініку було запропоновано заповнити опитувальник PDQ і повідомити дослідників про кількість отриманих балів. НДБ діагностувався при показниках опитувальника PDQ більше 18 балів. При діагностуванні НДБ пацієнт запрошувався на початкове обстеження. Пацієнти з виниклим НДБ обстежувалися на першому візиті, а також через 1, 3 та 6 місяців від початку НДБ. У випадках, коли під час одномісячного або тримісячного візитів НДБ вже зникав, пацієнти не запрошувалися на наступний плановий візит.

При діагностуванні НДБ призначалося максимально уніфіковане фармакологічне лікування. Як відомо, лікування НДБ у хворих на РС є складним, здебільшого через низьку ефективність та побічні ефекти фармакологічних засобів [121]. Згідно рекомендацій, препаратами першої лінії в лікуванні НБ є ТЦА (амітриптилін), габапентиноїди (прегабалін, габапентин) та СІЗЗСН (дулоксетин та венлафаксин) [63]. Однак відповідно до офіційних інструкцій, тільки прегабалін рекомендовано використовувати для лікування центрального НДБ. Крім того, пацієнти з РС часто мають різноманітний спектр патологічних станів (запаморочення, атаксія, дисфункція тазових органів, сонливість, втома, когнітивні розлади), які можуть посилюватися при прийомі ТЦА. Вищенаведене пояснює, чому для корекції НДБ ми вибрали саме габапентиноїди.

У випадках діагностики НДБ *de novo* пацієнтам призначався прегабалін по 75 мг двічі на день (ранок – вечір) протягом 5 днів. Якщо знеболювальний ефект був відсутній або недостатній, добова доза препарату збільшувалася до 300 мг на добу (150 мг вранці та 150 мг ввечері). При наступному візиті через 1 місяць пацієнти оглядалися за умови припинення прийому прегабаліну принаймні протягом останньої доби. З цією метою дозу препарату зменшували поступово: два дні до припинення прийому препарату пацієнти приймали 50% дози. У випадках рецидиву або посилення НДБ після відміни прегабаліну під час одномісячного візиту, пацієнтам рекомендувалося відновити терапію прегабаліном в попередніх дозах

протягом наступних двох місяців. Аналогічну процедуру зниження дози прегабаліну проводили перед тримісячним візитом. У випадках рецидиву або посилення НДБ після припинення прийому прегабаліну під час тримісячного візиту пацієнтам було рекомендовано відновити прийом препарату в попередній дозі упродовж наступних 3-х місяців із тією самою процедурою зменшення дози препарату перед шестимісячним візитом.

ФЛ ідентифікувався як транзиторне короткочасне неприємне відчуття, що розповсюджувалося вдовж хребта з можливою іррадіацією в кінцівки та викликалося рухами в шийному відділі хребта.

У випадках діагностики ФЛ *de novo* пацієнтам призначався карбамазепін по 200 мг двічі на день (ранок – вечір) протягом 5 днів. Якщо знеболювальний ефект був відсутній або недостатній, добова доза препарату збільшувалася до 800 мг на добу (400 мг вранці та 400 мг ввечері). При наступному візиті через місяць пацієнти оглядалися за умови припинення прийому кармабазепіну принаймні протягом останньої доби; з цією метою дозу препарату зменшували поступово, за два дні до припинення прийому цього засобу пацієнти приймали 50% дози. У випадках рецидиву ФЛ після відміни карабмазепіну під час одномісячного візиту, пацієнтам рекомендувалося відновити терапію карбамазепіном в попередніх дозах протягом наступних двох місяців.

Третій етап дослідження включав лонгітюдинальне вивчення характеристик НФР в пацієнтів РС при виникненні НДБ та в процесі перебігу НДБ протягом дворічного періоду спостереження.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- вік старше 18 років;
- письмова згода пацієнта;
- діагноз РС, відповідно до критеріїв McDonald, 2017 р. [120].

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

- наявність патології, яка може бути причиною НБ (важкі черепно-мозкові травми, хребетно-спинномозкові травми та гострі порушення мозкового кровообігу

в анамнезі, хвороба Паркінсона, сирінгомієлія, онкологічні захворювання, важкий цукровий діабет, хронічний корінцевий синдром, стеноз хребтового каналу тощо);

- наявність центрального НДБ (більше 18 балів за опитувальником PDQ при скринінговому обстеженні);
- супутня психічна та наркологічна патологія (шизофренія, біполярний афективний розлад, алкоголізм тощо);
- розлади мови (афазії, дизартрії), що значно обмежували спілкування з пацієнтом;
- порушення функції письма, що не дозволяли належно заповнювати опитувальники.

У випадках діагностування НДБ (за опитувальником PainDETECT більше 18 балів), пацієнти запрошувалися в клініку для початкового дослідження НФР, що умовно відповідав дебюту НДБ. Повторне дослідження НФР проводилось через місяць. Якщо під час одномісячного дослідження пацієнти все ще відмічали наявність НДБ, вони запрошувалися на наступне тримісячне дослідження НФР.

Протягом дворічного періоду 32 пацієнти повідомили про появу НДБ та погодилися на нейрофізіологічне обстеження.

У якості контролю проведено дослідження НФР в 10-ти пацієнтів з РС, які не мали будь-яких больових відчуттів протягом останнього місяця.

2.2. Методи дослідження пацієнтів

2.2.1. Клініко-неврологічні дослідження

Соціально-демографічні дані збиралися безпосередньо при контакті з пацієнтами з використанням структурованого опитувальника. Визначалися вік, стать, рівень освіти (вища/невища), родинний стан (одруженість/самотність), працевлаштованість на момент огляду пацієнта, місцевість постійного проживання (міська/сільська). За показником тютюнопаління пацієнтів умовно поділяли на «некурців» (хто не палив щонайменше останній рік) та «курців» (хто палив регулярно на протязі останнього року).

Рівень тривоги та депресії визначалися за Госпітальною шкалою HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, 1983 р.), що складається з 14 тверджень, які

розподілені у дві підшкали: підшкала Т – «тривога» (непарні пункти), підшкала Д – «депресія» (парні пункти). Кожному твердженню відповідають 4 варіанти відповіді, що відображають ступінь наростання симптоматики, градації вираженості ознаки, і кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 балів (відсутність) до 3 (максимальна вираженість). Для інтерпретації необхідно підсумувати бали по кожній частині окремо: 0-7 балів норма (відсутність достовірно виражених симптомів тривоги і депресії), 8-10 – балів субклінічні депресивні та тривожні розлади, 11 балів і вище клінічно виражена тривога / депресія [122].

Для виявлення апатичних розладів застосовували шкалу апатії Starkstein (2006 р.), яка складається з 14 питань та до кожного з них 4 варіанти відповідей. Для питань 1-8 прийнята наступна система оцінки: зовсім ні – 3 бали; злегка – 2 бали; частково – 1 бал, значною мірою – 0 балів. Для питань 9-14 прийнята така система оцінки: зовсім ні – 0 балів; злегка – 1 бал; частково – 2 бали; значною мірою – 3 бали. За показниками шкали >13 балів пацієнтів дихотомізували на тих, хто мав симптоми апатії, та тих, хто їх не мав [123].

Когнітивні розлади визначали за Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (МОСА, 2019 р.). Шкала МОСА оцінює різні когнітивні домени: увагу й концентрацію, виконавчі функції, короткочасну пам'ять, мову, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахунок, орієнтацію в часі та просторі. Результати коливаються між 0 і 30 балами. Когнітивні розлади діагностувалися при значеннях шкали МОСА менше 26-ти балів [124].

Для оцінки якості сну протягом останнього місяця був застосований опитувальник PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index, 2019 р.) [125]. Він включає 7 компонентних оцінок: «суб'єктивна якість сну», «латентність сну», «тривалість сну», «звична ефективність сну», «порушення сну», «використання снодійних препаратів» та «денна дисфункція». Загальний бал розраховується як арифметична сума за усіма 7 компонентами. Значення 5 та більше балів вважалися показником поганої якості сну.

Серед характеристик РС визначали вік пацієнта, коли був діагностований РС (з медичної документації), тривалість захворювання, тип перебігу РС (РРТП,

первинно-прогресуючий та вторинно-прогресуючий типи перебігу, відповідно до критеріїв McDonald, 2017 р. [120]).

Оцінка неврологічного дефіциту була проведена за шкалою EDSS (Expanded Disability Status Scale) [126]. Показники шкали EDSS ґрунтуються на результатах неврологічного огляду та вивченні функціональних систем: пірамідної (м'язова слабкість та здатність ходити), мозочкової (тремор, порушення рівноваги, координація рухів), стовбуру головного мозку (окуломоторика, мова, ковтання), сенсорної (затерпання, незвичайні відчуття), зорової, функції тазових органів (зміни шлунково-кишкового тракту та сечовивідних шляхів), психічної (пам'ять, мислення), інших функціональних систем (включає будь-які інші неврологічні порушення, як наслідок РС).

Згідно з балом EDSS виділяють наступні ступені інвалідизації:

0 – результати неврологічного обстеження в нормі;

1,0 – відсутня інвалідизація, але є мінімальні ознаки порушень в одній з функціональних систем;

1,5 – відсутня інвалідизація, але є мінімальні ознаки порушень більш ніж в одній з функціональних систем;

2,0 – мінімальні ознаки інвалідизації в одній із функціональних систем;

2,5 – мінімальна інвалідизація у двох функціональних системах;

3,0 – помірні ознаки інвалідизації в одній функціональній системі або легкі ознаки інвалідизації в трьох або чотирьох функціональних системах, збережена амбулаторність;

3,5 – помірні ознаки інвалідизації в одній функціональній системі та легкі ознаки інвалідизації в одній-двох функціональних системах, збережена амбулаторність;

4,0 – пацієнт амбулаторний, проводить на ногах без сторонньої допомоги більшу частину дня, здатний пройти 500 метрів без сторонньої допомоги або відпочинку;

4,5 – пацієнт амбулаторний, проводить на ногах без сторонньої допомоги більшу частину дня, може працювати повний робочий день, однак з деякими

обмеженнями або йому потрібна мінімальна стороння допомога. Може пройти 300 метрів без допомоги;

5,0 – пацієнт може пройти без сторонньої допомоги або зупинки приблизно 200 метрів, повсякденна активність порушена;

5,5 – збережена амбулаторність, пацієнт може пройти без сторонньої допомоги або зупинки більше 100 метрів, але менше 200 метрів;

6,0 – пацієнт може пройти менше 100 метрів без підтримки або більше 50 метрів з однобічною підтримкою (палиця або милиця);

6,5 – пацієнт може пройти менше 50 метрів з однобічною підтримкою або більше 50 метрів, але менше 120 метрів з двобічною підтримкою;

7,0 – пацієнт використовує інвалідний візок самостійно, але не може пройти 5 метрів навіть з підтримкою, може самостійно пересуватися у візку до 12-ти годин на день;

7,5 – пацієнт не в змозі зробити більше, ніж кілька кроків і обмежений інвалідним візком, для пересування в інвалідному візку пацієнту потрібна стороння допомога;

8,0 – пацієнт обмежується ліжком, стільцем або інвалідним кріслом, може бути в ліжку більшу частину дня. Пацієнт зберігає здатність до самообслуговування;

8,5 – пацієнт проводить в ліжку більшу частину дня, але зазнає труднощів у самообслуговуванні;

9,0 – пацієнт прикутий до ліжка, але може спілкуватися;

9,5 – пацієнт безпорадний і прикутий до ліжка. Пацієнт не в змозі спілкуватися, їсти і ковтати.

10,0 – смерть внаслідок РС.

Для діагностики типу болю (НДБ, не НБ) використовувався опитувальник болю rainDETECT (PDQ, 2006 р.). Перевагою опитувальника PDQ є та його особливість, що він передбачає виключно опитування пацієнтів та відповідно не потребує клінічного огляду. Опитувальник PDQ був розроблений для скринінгу НБ в пацієнтів з болем в нижній частині спини (НБ периферичного генезу), з показниками чутливості – 85% та специфічності – 80% [7]. Однак пізніше

опитувальник PDQ був валідизований і для НБ центрального генезу в пацієнтів з травмами спинного мозку, з показниками діагностичної точності на рівні 78% [127].

Опитувальник PDQ включає в себе анкету щодо виявлення спонтанних та викликаних симптомів НБ, картинку-схему тіла людини для вказання локалізації болю та 10-бальну шкалу ВАШ інтенсивності болю (визначає інтенсивність болю на момент заповнення опитувальника PDQ, інтенсивність найбільш сильного нападу болю протягом останніх 4-х тижнів та середню інтенсивність болю упродовж останніх 4-х тижнів). Сім пунктів опитувальника оцінюють інтенсивність сенсорних відчуттів у 5-ти градаціях, у діапазоні від «зовсім ні» до «дуже сильно». Два пункти опитувальника за допомогою малюнка оцінюють іррадіацію болю та часові характеристики індивідуального больового паттерну. Вираженість кожного симптому оцінюється в балах, потім вираховується загальний бал. Показник опитувальника PDQ більше 18 балів свідчить про високу імовірність НБ (більше 90%), від 13 до 18 балів – невизначений результат (не виключена наявність НБ), 12 балів і менше – наявність НБ малоімовірна (менше 15%). НДБ діагностували при значеннях опитувальника PDQ більше 18 балів, а не НБ відповідно при значеннях опитувальника PDQ – менше 19 балів.

ФЛ діагностувався у випадках появи будь-яких короткотривалих неприємних відчуттів у спині, шиї або кінцівках, що пов'язані з рухами в шийному відділі хребта, за умови виключення всіх інших можливих причин подібного стану.

Діагноз ТН встановлювався згідно критеріїв Міжнародної класифікації головного болю 3-го перегляду 2018 р. [128].

Для діагностики втоми використовували шкалу FSS (Fatigue Severity Scale, 2012 р.). Шкала FSS складається з 9 питань, кожне з яких оцінюється від 1 до 7 балів. Показник шкали розраховують як середнє арифметичне суми балів. Критичне значення – 4 бали та вище свідчить про наявність втоми в пацієнта. Шкала оцінює вплив втоми на якість життя пацієнта та на його моторну і когнітивну функції [129].

Аналізувалась тільки та коморбідна патологія, що була представлена в когорті пацієнтів з частотою більше 5%: артеріальна гіпертензія (даних з медичної документації), абдомінальне ожиріння (за показником об'єму талії 102 см для

чоловіків та 88 см для жінок), [130], мігрень (згідно критеріїв Міжнародної класифікації головного болю 3-го перегляду 2018 р.), [128], головний біль напруги (згідно критеріїв Міжнародної класифікації головного болю 3-го перегляду 2018 р.), [128].

2.2.2. Нейрофізіологічне дослідження.

Дослідження НФР виконувались з використанням електронейроміографа Нейрософт МВП-2 (ТОВ «Нейрософт»).

Для викликання НФР катод реєструючого електроду накладали на черевце двоголового м'язу стегна, а анод – на сухожилля двоголового м'язу стегна. Стимуляцію проводили позаду латеральної кісточки поверхневим стимулюючим електродом з фіксованою відстанню (2 см один від одного, катод – проксимальніше, анод – дистальніше). Заземлюючий електрод фіксували посередині між стимулюючим та реєструючим електродами. Записи були виконані в один і той самий час доби (між 10.00-11.00). Пацієнт перебував у положенні лежачи на спині, з відсутністю зовнішніх подразників, у максимально розслабленому стані. При цьому коліна були зігнуті під кутом 130°, а стопа в гомілково-ступневому суглобі під кутом 90°. Для зручності пацієнтів і для уникнення тривалої процедури ми проводили однобічну стимуляцію – на лівій нозі.

Досліджували поріг болю НФР – мінімальна величина електричного струму в міліамперах (мА), при якій пацієнт вперше вказує на появу больових відчуттів у ділянці стимулюючого електроду та поріг НФР – мінімальна величина електричного струму (мА), що викликає появу RIII компоненту НФР (як наслідок активації А-дельта волокон литкового нерву). Виконувалась стимуляція литкового нерва пачками по 3 імпульси, частота кожного – 300 Гц, тривалість – 1 мс. З метою уникнення явища габітуації (зниження відповіді в результаті повторної стимуляції) пачки стимулів подавали в нерегулярному порядку. Дослідження НФР починали з величини стимулу 5 мА, поступово збільшуючи інтенсивність з довільним інтервалом до появи відчуття болю та RIII компоненту НФР [34-37].

2.3. Статистичні методи

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням пакету статистичних програм Microsoft Office Excel 2003 для Windows XP та «STATISTICA 5.5».

Кількісні значення були представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного (25%-75%) розмаху (Q1-Q3). Достовірність відмінностей між кількісними ознаками проводили за допомогою непараметричного парного U-критерію Манна-Уїтні (між двома незалежними вибірками), T-критерію Вілкоксона (між двома залежними вибірками) та критерію Фрідмана з апостеріорними порівняннями за критерієм Данна (між трьома та більше залежними вибірками).

Якісні показники представлені у вигляді відсотків з вказанням 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Порівняння частот в окремих групах пацієнтів проводили за допомогою точного двобічного критерію Фішера.

Кількісний аналіз частоти представленості певного чинника в окремих групах пацієнтів проводили методом бінарної логістичної регресії з 95% ДІ, результати якої були представлені у вигляді відношення шансів (ВШ). Фактори, зв'язок яких з ризиком наявності певного феномену в однофакторному логістичному регресійному аналізі мав рівень достовірності менше 0,1, у подальшому включали в мультифакторний регресійний аналіз.

Для оцінки прогностичної значущості окремих факторів на ризик виникнення певної події в лонігтюдинальному дослідженні використовували регресійний аналіз Кокса з розрахунком 95% ДІ, результати якого представлені у вигляді відношення ризиків (ВР). Фактори, які в однофакторному логістичному регресійному аналізі Кокса мали рівень достовірності менше 0,1, у подальшому включали в мультифакторний регресійний аналіз Кокса.

Для оцінки діагностичної значимості кількісних ознак при прогнозуванні настанні певного явища використовувався метод аналізу кривої робочої характеристики приймача (ROC) з вирахуванням площі під кривою (AUC), чутливості та специфічності моделі з 95% ДІ. Оптимальне порогове значення кількісної ознаки визначали за найвищим показником індексу Юдена.

У всіх випадках достовірними вважали відмінності при p менше 0,05.

Таким чином, розроблений дизайн дослідження з чіткими критеріями відбору пацієнтів, використанням інформативних методів дослідження, застосуванням адекватних методів статистичного аналізу дозволить реалізувати всі поставлені завдання дослідження та досягти мети дослідження.

РОЗДІЛ 3

ЧАСТОТА ТА КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОКРЕМИХ ТИПІВ НЕЙРОПАТИЧНОГО БОЛЮ В ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ (КРОС-СЕКЦІЙНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

3.1. Частота окремих типів НБ в пацієнтів з РС

Протягом останнього місяця серед пацієнтів з РС у 243 осіб (75,7% (70,7%-80,1%)) спостерігалися різноманітні больові відчуття, що є достовірно більшим показником ($p=0,0001$), ніж в групі ПЗО – у 35 осіб (42,2% (32,1%-52,9%)). При аналізі, за допомогою однофакторного логістичного регресійного аналізу, у пацієнтів з РС, порівнюючи з ПЗО імовірність виявлення будь-яких больових відчуттів упродовж останнього місяця виявилася збільшеною в 4,27 разів (2,58-7,08; $p<0,0001$).

Таблиця 3.1

Абсолютна кількість випадків та частота не НБ болю в пацієнтів з РС

Тип болю	Групи спостереження		p
	РС	ПЗО	
Неврит зорового нерву	5	0	-
	1,6% (0,7%-3,6%)	0	
Біль в нижній частині спини	39	11	0,57
	12,2% (9,0%-16,2%)	13,3% (7,6%-22,2%)	
М'язові спастичні болі	43	0	-
	13,4% (10,1%-17,6%)	0	
Міофасціальна дисфункція	15	2	0,55
	4,7% (2,9%-7,6%)	2,4% (0,7%-8,4%)	
Мігрень	48	10	0,74
	15,0% (11,5%-19,3%)	12,1% (6,7%-20,8%)	
Головний біль напруги	115	32	0,71

	35,8% (30,8%-41,2%)	38,6% (28,8%-49,3%)	
Артралгії	25	4	0,63
	7,8% (5,3%-11,3%)	4,8% (1,9%-11,8%)	

p – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера.

Як показує таблиця 3.1, у пацієнтів з РС, порівнюючи з ПЗО, не зафіксовано достовірних відмінностей в розповсюдженості усіх типів не НБ, що вивчався. Більше того, у ПЗО взагалі не наявні такі патологічні стани, як неврит зорового нерва та м'язові спастичні болі.

Таблиця 3.2

Абсолютна кількість випадків та частота НБ в пацієнтів з РС

Тип болю	Групи спостереження		p
	РС	ПЗО	
НДБ	56	5	0,01
	17,5% (13,7%-22,0%)	6,0% (2,6%-13,3%)	
ФЛ	13	0	-
	4,1% (2,4%-6,8%)	0	
ТН	2	0	-
	0,6% (0,2%-2,2%)	0	
Загалом	71	5	0,001
	22,1% (17,9%-27,0%)	6,0% (2,6%-13,3%)	

p – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера.

Згідно даних таблиці 3.2, у пацієнтів з РС, порівнюючи з ПЗО, достовірно частіше діагностується як НДБ, так і загалом усі типи НБ. Проаналізувати відмінності в розповсюдженості ФЛ та ТН неможливо, так як ці феномени відсутні в групі ПЗО. При аналізі, за допомогою однофакторного логістичного регресійного аналізу, у пацієнтів з РС, порівнюючи з ПЗО, імовірність виявлення НДБ збільшена в 3,3 рази (1,28-8,52; p=0,01), а усіх типів НБ загалом – а 4,43 рази (1,73-11,36; p=0,002).

Наступним кроком був аналіз генезу НДБ – центрального (як прямий наслідок РС) або периферичного (як прояв супутніх захворювань периферичної нервової системи).

Таблиця 3.3

Абсолютна кількість випадків та частота видів НДБ при РС

НДБ	Групи спостереження		р
	РС	ПЗО	
Центральний	38	1	0,001
	11,8% (8,8%-15,8%)	1,2% (0,2%-0,7%)	
Периферичний	18	4	1,0
	5,6% (3,6%-11,7%)	4,8% (1,9%-11,8%)	

р – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера.

З таблиці 3.3. очевидно, що в обох групах наявні випадки як центрального, так і периферичного НДБ. Цікавим є факт одиничного випадку центрального НДБ в ПЗО, який був встановлено методом виключення (у даного пацієнта при обстеженні не виявлялося жодного захворювання периферичної нервової системи). В основі достовірно збільшеної частоти НДБ серед пацієнтів з РС, порівнюючи з ПЗО, лежить збільшення розповсюдженості в них саме НДБ центрального походження. Розповсюдженість же НДБ периферичного генезу в обох групах є практично однаковою. При аналізі, за допомогою однофакторного логістичного регресійного аналізу, у пацієнтів з РС, порівнюючи з ПЗО, імовірність виявлення НДБ центрального походження збільшена в 11,01 разів (1,49-81,42; $p=0,02$).

Нами проаналізовано структуру захворювань та причини НДБ периферичного генезу в пацієнтів з РС та в ПЗО.

Таблиця 3.4

Абсолютна кількість випадків та частота НДБ периферичного генезу певної етіології

Захворювання	Групи спостереження		р
	РС	ПЗО	

Компресійна радикулопатія	2	0	-
	0,6% (1,7%-2,2%)	0	
Невропатія серединного нерву (синдром карпального каналу)	7	2	1,0
	2,2% (1,1%-4,4%)	2,4% (0,7%-8,4%)	
Невропатія ліктьового нерву (синдром кубітального каналу)	3	0	-
	0,9% (0,3%-2,7%)	0	
Невропатія зовнішнього шкірного нерву стегна	5	1	1,0
	1,6% (0,7%-3,6%)	1,2% (0,2%-6,5%)	
Діабетична полінейропатія	1	2	0,37
	0,3% (0,05%-1,7%)	1,2% (0,2%-6,5%)	

p – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера.

Таблиця 3.4 показує, що за виключенням компресійної радикулопатії, в обох групах спостереження наявні ідентичні нозології – етіологічні чинники периферичного НДБ. У пацієнтів з РС структура захворювань – причини периферичного НДБ практично не відрізняється від такої в ПЗО.

3.2 Клінічні характеристики центрального НДБ в пацієнтів з РС

Інтенсивність центрального НДБ за ВАШ становила 6,0 (5,0-7,0) бали.

Таблиця 3.5

Абсолютна кількість випадків та частота часових характеристик індивідуального патерну центрального НДБ, відповідно до опитувальника PDQ

Паттерн НДБ	Значення
«постійний біль з незначними змінами інтенсивності»	7
	18,4% (9,2%-33,4%)
«постійний біль з періодами посиленої інтенсивності»	6
	15,8% (7,4%-30,4%)
«напади болю з незначним болем між ними»	10

	26,3% (15,0%-42,0%)
«періодичний біль з безбольовими періодами»	15
	39,5% (25,6%-55,3%)

Як показує таблиця 3.5, у пацієнтів з РС у двох третинах випадків центральний НДБ має нападopodobний перебіг (з повною відсутністю больових відчуттів або з незначним болем між нападами).

Таблиця 3.6

Абсолютна кількість випадків та частота дескрипторів центрального НДБ

Дескриптор	Значення
«печіння»	31
	81,6% (66,6%-90,8%)
«морозіння»	29
	76,3% (60,1%-87,0%)
«поколювання»	26
	68,4% (52,5%-80,9%)
«болюче затерпання»	25
	65,8% (49,9%-78,8%)
«стягування»	23
	60,5% (44,7%-74,4%)
«стискання»	18
	47,4% (32,5%-62,7%)
«простріли»	15
	39,5% (25,6%-55,3%)

З таблиці 3.6 видно, що пацієнти з РС описують центральний НДБ різними термінами з найчастішим вказанням таких, як «печіння», «морозіння», «поколювання». Також важливим є той факт, що неприємні відчуття при центральному НДБ в пацієнтів з РС є комплексними (у середньому кожен пацієнт для опису больових відчуттів використовує одночасно більше 4-х запропонованих дескрипторів).

При аналізі соматотопічних характеристик НДБ, згідно з даними опитувальника PDQ, тіло було поділено на умовні ділянки: голова, обличчя, шия, верхня частина спини, нижня частина спини, тулуб, живіт, окремо кожна кінцівка.

Таблиця 3.7

Абсолютна кількість випадків та частота ураження центральним НДБ окремих ділянок тіла в пацієнтів з РС

Ділянка тіла	Значення
Голова	5
	13,2% (5,8%-27,3%)
Обличчя	8
	21,1% (11,1%-36,3%)
Шия	2
	5,3% (1,5%-17,3%)
Верхня частина спини	7
	18,4% (9,2%-33,4%)
Нижня частина спини	10
	26,3% (15,0%-42,0%)
Тулуб	4
	10,5% (4,2%-24,1%)
Живіт	7
	18,4% (9,2%-33,4%)
Права рука	9
	23,7% (13,0%-39,2%)
Ліва руки	8
	21,1% (11,1%-36,3%)
Обидві верхні кінцівки	17
	44,7% (30,2%-60,3%)
Права нога	18

	47,4% (32,5%-62,7%)
Ліва ноги	15
	39,5% (25,6%-55,3%)
Обидві нижні кінцівки	33
	86,8% (72,7%-92,4%)

З таблиці 3.7 видно, що найчастіше центральний НДБ локалізується в нижніх кінцівках, а найрідше – в ділянці голови, шиї та тулуба.

З метою вивчення кількісних характеристик локалізації НДБ ми проаналізували кількість уражених ділянок тіла в кожному окремому випадку центрального НДБ.

Таблиця 3.8

Абсолютна кількість випадків та частота ураження центральним НДБ ділянок тіла в пацієнтів з РС

Одночасна кількість уражених ділянок тіла	Значення
1	9
	23,7% (13,0%-39,2%)
2	12
	31,6% (19,1%-47,5%)
3	10
	26,3% (15,0%-42,0%)
4	5
	13,2% (5,8%-27,3%)
5	2
	5,2% (1,5%-17,3%)

Як показує таблиця 3.8, у переважній більшості випадків центральний НДБ в пацієнтів з РС розповсюджується на дві та більше умовних ділянок тіла (у середньому НДБ в 1-го пацієнта охоплював дві з половиною умовні ділянки тіла).

При аналізі фармакотерапії центрального НДБ виявлено, що тільки 23 пацієнти з 38 (60,5% (44,7%-74,4%)) отримували протибольову терапію. З 15

випадків, коли пацієнти не приймали препаратів проти НДБ, у 14 випадках пацієнти з різних причин не повідомляли лікарям про наявність больових відчуттів. У таблиці 3.9 наведено групи препаратів, що застосовувалися при лікуванні НДБ в пацієнтів з РС.

Таблиця 3.9

Абсолютна кількість випадків та частота використання окремих груп препаратів при центральному НДБ в пацієнтів з РС

Група препаратів	Значення
НПЗП	5
	21,7% (9,7%-41,9%)
Габапентиноїди	5
	21,7% (9,7%-41,9%)
ТЦА	2
	8,7% (2,4%-26,8%)
СІЗЗС	3
	13,0% (4,5%-32,1%)
НПЗП + габапентиноїди	3
	13,0% (4,5%-32,1%)
НПЗП + СІЗЗС	2
	8,7% (2,4%-26,8%)
Габапентиноїди + ТЦА	2
	8,7% (2,4%-26,8%)
Габапентиноїди + СІЗЗС	1
	4,4% (0,8%-21,0%)
Загалом	23

Як показує таблиця 3.9, пацієнтам з НДБ призначалися препарати різноманітних фармакологічних груп та навіть декількох груп одночасно. Необхідно

зауважити про досить велику частоту застосування НПЗП (у якості монотерапії або в поєднанні з іншими засобами), що не є патогенетично доцільним при НБ.

3.3 Клінічні характеристики ФЛ в пацієнтів з РС

Інтенсивність болю при ФЛ за ВАШ становила 6,0 (6,0-7,0) бали.

Таблиця 3.10

Абсолютна кількість випадків та частота дескрипторів ФЛ

Дескриптор	Значення
«простріл»	11
	84,6% (57,8%-95,7%)
«поколювання»	1
	7,7% (1,4%-33,3%)
«повзання мурашок»	1
	7,7% (1,4%-33,3%)

Таблиця 3.10 демонструє, що в переважній кількості випадків відчуття при ФЛ пацієнтами з РС описуються як «простріл». Важливим є той факт, що на відміну від НДБ при РС, при характеристиці ФЛ пацієнти використовують тільки один дескриптор з переліку запропонованих.

Подібно до НДБ при аналізі соматотопічних характеристик ФЛ тіло було поділено на умовні ділянки.

Таблиця 3.11

Абсолютна кількість випадків та частота ураження окремих ділянок тіла при ФЛ в пацієнтів з РС

Ділянка тіла	Значення
Шия	5
	38,5% (17,7%-64,5%)
Верхня частина спини	8
	61,5% (35,5%-82,3%)
Нижня частина спини	12

	92,3% (66,7%-98,6%)
Права рука	2
	15,4% (4,3%-42,3%)
Ліва руки	2
	15,4% (4,3%-42,3%)
Права нога	1
	7,7% (1,4%-33,3%)
Ліва нога	1
	7,7% (1,4%-33,3%)

З таблиці 3.11 видно, що ФЛ найчастіше локалізується в ділянці спини та шийі, але може розповсюджуватися й на кінцівки (переважно на руки).

Таблиця 3.12

Абсолютна кількість випадків та частота ураження ділянок тіла при ФЛ в пацієнтів з РС

Одночасна кількість ділянок тіла	Значення
1	2
	15,3% (4,3%-42,2%)
2	5
	38,5% (17,7%-64,5%)
3	5
	38,5% (17,7%-64,5%)
4	1
	7,7% (1,4%-33,3%)

Як демонструє таблиця 3.12, у переважній кількості випадків неприємні відчуття при ФЛ розповсюджуються на дві або три умовні ділянки тіла. У середньому в 1 пацієнта ФЛ охоплював 2,4 умовних ділянок тіла.

При аналізі фармакотерапії ФЛ виявлено, що серед 13 випадків ФЛ, 11 пацієнтів (84,6% (57,8%-95,7%)) отримували лікування з приводу больових відчуттів. Важливо, що серед 11 пацієнтів з ФЛ, які зверталися за медичною

допомогою з приводу больових відчуттів та відповідно отримували фармакотерапію, 10 пацієнтів описували ФЛ як «простріл». У таблиці 3.13 наведено групи препаратів, що призначались у випадках корекції больових відчуттів як прояву ФЛ.

Таблиця 3.13

Абсолютна кількість випадків та частота використання окремих груп препаратів при ФЛ в пацієнтів з РС

Група препаратів	Значення
НПЗП	1
	9,1% (1,6%-37,7%)
Габапентиноїди	5
	45,4% (21,3%-72,0%)
ТЦА	2
	18,2% (5,1%-47,7%)
Карбамазепін	1
	9,1% (1,6%-37,7%)
НПЗП + габапентиноїди	1
	9,1% (1,6%-37,7%)
Габапентиноїди+карбамазепін	1
	9,1% (1,6%-37,7%)
Загалом	11

Як показує таблиця 3.13, пацієнтам з ФЛ призначались препарати різних фармакологічних груп, а в 2-х випадках – одночасно препарати двох груп. Необхідно зауважити про випадки призначення НПЗП (у якості монотерапії або поєднано з габапентиноїдами), що не є патогенетично доцільними при ФЛ.

3.4 Висновки до розділу 3

Пацієнти з РС є групою підвищеного ризику виникнення НБ саме за рахунок збільшеної частоти в них центрального НБ. У пацієнтів з РС, порівнюючи з ПЗО,

імовірність виявлення НДБ центрального походження збільшена в 11,01 разів (1,49-81,42; $p=0,02$).

У пацієнтів з РС центральний НБ представлений у вигляді центрального НДБ – 11,8% (8,8%-15,8%), ФЛ – 4,1% (2,4%-6,8%) та ТН – 0,6% (0,2%-2,2%).

У пацієнтів з РС у двох третинах випадків центральний НДБ має нападоподібний перебіг (з повною відсутністю больових відчуттів або з незначним болем між нападами).

Пацієнти з РС описують центральний НДБ з використанням декількох дескрипторів одночасно (найчастіше – «печіння», «морозіння», «поколювання»).

НДБ у пацієнтів з РС у більшості випадків охоплює декілька ділянок тіла (у середньому дві з половиною) та найчастіше локалізується в нижніх кінцівках.

Серед пацієнтів з центральним НДБ тільки 60,5% (44,7%-74,4%) отримували фармакотерапію у вигляді НПЗП, габапентиноїдів, ТЦА, СІЗЗС або одночасного прийому декількох груп препаратів.

ФЛ пацієнтами з РС описується тільки одним дескриптором (у переважній більшості випадків як «простріл»), як правило охоплює дві або три умовні ділянки тіла та найчастіше локалізується в ділянці спини та ший.

Серед пацієнтів з ФЛ 84,6% (57,8%-95,7%) отримували фармакотерапію у вигляді НПЗП, габапентиноїдів, ТЦА, карбамазепіну або одночасного прийому декількох груп препаратів.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях і виступах:

1. Скорик КС, Дельва МЮ. Характеристики больового синдрому у пацієнтів з розсіяним склерозом. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. «Медична наука – 2021»; .2021 Груд 3; Полтава. 2021.-С.21-23.

2. Дельва МЮ, Скорик КС. Prevalence and clinical characteristics of neuropathic pain in multiple sclerosis. Вісник проблем біології та медицини. 2022; 1(2);145-157. DOI:10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-145-157

РОЗДІЛ 4
ФАКТОРИ, ЩО АСОЦІЮЮТЬСЯ З НЕЙРОПАТИЧНИМ БОЛЕМ В
ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ (КРОС-СЕКЦІЙНЕ
ДОСЛІДЖЕННЯ)

При оцінці факторів, що асоціюються з певними типами НБ, нами сформовано 4 групи пацієнтів з РС: група пацієнтів з центральним НДБ (18 випадків), група пацієнтів з периферичним НДБ (18 випадків), група пацієнтів з ФЛ (13 випадків) та група пацієнтів з РС без будь-яких больових відчуттів протягом останнього місяця (78 випадків).

4.1 Соціально-демографічні чинники та НБ в пацієнтів з РС

Таблиця 4.1

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за статтю

Група пацієнтів	Стать		p
	Чоловіча	жіноча	
Центральний НДБ	8	30	p ₁ =0,04 p ₂ =1
	21,1% (11,1%-36,4%)	79,0% (63,7%-88,9%)	
Периферичний НДБ	7	11	p ₃ =0,77
	38,9% (20,3%-61,4%)	61,1% (38,6%-79,7%)	
ФЛ	5	8	
	38,5% (17,7%-64,5%)	61,5% (35,5%-82,3%)	
Без болю	32	46	
	41,0% (30,8%-52,1%)	59,0% (47,9%-69,2%)	

p₁ – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p₂ – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p₃ – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Як показує таблиця 4.1, серед пацієнтів з центральним НДБ спостерігається достовірне збільшення частоти жіночої статі, порівнюючи з пацієнтами без болю. Згідно однофакторного логістичного регресійного аналізу, у пацієнтів жіночої статі фіксується збільшення відносного ризику наявності центрального НДБ в 2,61 рази (1,06-6,42; $p=0,04$).

Таблиця 4.2

Вік пацієнтів, Me (Q1-Q3)

Група пацієнтів	Роки	p
Центральний НДБ	42,5 (34,8-48,0)	$p_1=0,19$ $p_2=0,55$ $p_3=0,52$
Периферичний НДБ	35,5 (31,8-47,0)	
ФЛ	36,0 (29,0-41,0)	
Без болю	40,0 (33,0-46,0)	

p_1 – відмінність, згідно з парним U-критерієм Манна-Уїтні, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p_2 – відмінність, згідно з парним U-критерієм Манна-Уїтні, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p_3 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера (парного U-критерію Манна-Уїтні), порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Як показує таблиця 4.2, у пацієнтів з РС наявність різних типів НБ не асоціюється з достовірною різницею у віці, порівнюючи з пацієнтами без болю.

Таблиця 4.3

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за рівнем освіти

Група пацієнтів	Освіта		p
	Вища	Невища	
Центральний НДБ	22	16	$p_1=0,84$ $p_2=0,44$ $p_3=0,57$
	57,9% (42,2%-72,1%)	42,1% (27,9%-57,8%)	
Периферичний НДБ	8	10	
	44,4% (24,6%-66,3%)	55,6% (33,7%-75,4%)	

ФЛ	9	4
	69,2% (42,4%-87,3%)	30,8% (12,7%-57,6%)
Без болю	43	35
	55,1% (44,1%-65,7%)	44,9% (34,3%-55,9%)

p_1 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p_2 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p_3 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Як показує таблиця 4.3, немає жодних достовірних відмінностей в показниках освіти серед пацієнтів з різними типами НБ, порівнюючи з пацієнтами без болю.

Таблиця 4.4

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за наявністю родини

Група пацієнтів	Родина		p
	Є	немає	
Центральний НДБ	18	20	$p_1=0,84$
	47,4% (32,5%-62,7%)	52,6% (37,3%-67,5%)	$p_2=0,29$
Периферичний НДБ	11	7	$p_3=0,58$
	61,1% (38,6%-79,7%)	38,9% (20,3%-61,4%)	
ФЛ	8	5	
	61,5% (35,5%-82,3%)	38,5% (17,7%-64,5%)	
Без болю	34	44	
	43,6% (33,1%-54,6%)	54,4% (45,4%-66,9%)	

p_1 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p_2 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p_3 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Таблиця 4.4 демонструє відсутність жодних достовірних відмінностей в показниках родинного статусу серед пацієнтів з різними типами НБ, порівнюючи з пацієнтами без болю.

Таблиця 4.5

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за працевлаштованістю

Група пацієнтів	Працевлаштованість		p
	Є	Немає	
Центральний НДБ	20	18	$p_1=0,31$
	52,6% (37,3%-67,5%)	47,4% (32,5%-62,7%)	$p_2=1,0$
Периферичний НДБ	12	6	$p_3=0,25$
	66,7% (43,8%-83,7%)	33,3% (16,3%-56,3%)	
ФЛ	7	6	
	53,9% (29,2%-76,8%)	46,1% (23,2%-70,9%)	
Без болю	50	28	
	64,1% (53,0%-73,9%)	35,9% (26,2%-47,0%)	

p_1 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p_2 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p_3 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Таблиця 4.5 показує відсутність жодних достовірних відмінностей у показниках працевлаштованості серед пацієнтів з різними типами НБ, порівнюючи з пацієнтами без болю.

Таблиця 4.6

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за місцевістю проживання

Група пацієнтів	Місцевість проживання	p
-----------------	-----------------------	---

	Міська	Сільська	
Центральний НДБ	22	16	$p_1=0,55$
	57,9% (42,2%-72,1%)	42,1% (27,9%-57,8%)	$p_2=0,59$
Периферичний НДБ	13	5	$p_3=1$
	72,2% (49,1%-87,5%)	27,8% (12,5%-50,9%)	
ФЛ	8	5	
	61,5% (35,5%-82,3%)	38,5% (17,7%-64,5%)	
Без болю	50	28	
	64,1% (53,0%-73,9%)	35,9% (26,2%-47,0%)	

p_1 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p_2 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p_3 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Таблиця 4.6 демонструє відсутність жодних достовірних відмінностей в показниках місцевості проживання серед пацієнтів з різними типами НБ, порівнюючи з пацієнтами без болю.

Таблиця 4.7

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за показником тютюнопаління

Група пацієнтів	Тютюнопаління		p
	Так	ні	
Центральний НДБ	8	30	$p_1=0,81$
	21,1% (11,1%-36,4%)	78,9% (63,7%-88,9%)	$p_2=0,52$
Периферичний НДБ	2	16	$p_3=0,50$
	11,1% (3,1%-32,8%)	88,9% (67,2%-96,9%)	
ФЛ	4	9	
	30,8% (12,7%-57,6%)	69,2% (42,4%-87,3%)	
Без болю	15	63	

	19,2% (12,0%-29,3%)	80,8% (70,7%-88,0%)	
--	---------------------	---------------------	--

p1 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p2 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p3 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Таблиця 4.7 демонструє відсутність жодних достовірних відмінностей в показниках тютюнопаління серед пацієнтів з різними типами НБ, порівнюючи з пацієнтами без болю.

4.2. Нейропсихологічні, когнітивні чинники, якість сну та НБ в пацієнтів з РС

Таблиця 4.8

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за субклінічними депресивними розладами за шкалою HADS

Група пацієнтів	Субклінічні депресивні розлади		p
	Так	Ні	
Центральний НДБ	20	7	p ₁ =0,02
	52,6% (37,3%-67,5%)	47,4% (32,5%-62,7%)	p ₂ =0,57
Периферичний НДБ	7	11	p ₃ =0,23
	38,9% (20,3%-61,4%)	61,1% (38,6%-79,7%)	
ФЛ	5	8	
	38,5% (17,7%-64,5%)	61,5% (35,3%-82,3%)	
Без болю	23	55	
	29,5% (20,5%-40,4%)	70,5% (59,6%-79,5%)	

p1 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p2 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p_3 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

З таблиці 4.8 очевидно, що серед пацієнтів з центральним НДБ достовірно частіше фіксуються субклінічні депресивні розлади, порівнюючи з пацієнтами без болю. При однофакторному логістичному регресійному аналізі виявлено, що в пацієнтів з РС наявність субклінічних депресивних розладів (згідно з шкалою HADS) асоціюється з достовірним збільшенням імовірності центрального НДБ в 2,92 рази (1,31-6,49; $p=0,01$).

Таблиця 4.9

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за клінічними депресивними розладами за шкалою HADS

Група пацієнтів	Клінічні депресивні розлади		p
	Так	Ні	
Центральний НДБ	9	29	$p_1=0,11$ $p_2=1,0$
	23,7% (13,0%-39,2%)	76,3% (60,8%-87,0%)	
Периферичний НДБ	2	16	$p_3=1,0$
	11,1% (3,1%-32,8%)	88,9% (67,2%-96,9%)	
ФЛ	2	11	
	15,4% (4,3%-42,2%)	84,6% (57,8%-95,7%)	
Без болю	9	69	
	11,5% (6,2%-20,5%)	88,5% (79,5%-93,8%)	

p_1 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p_2 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p_3 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Таблиця 4.9 показує відсутність жодних достовірних відмінностей в частоті клінічних депресивних розладів серед пацієнтів з різними типами НБ, порівнюючи з пацієнтами без болю.

Таблиця 4.10

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за субклінічними тривожними розладами за шкалою HADS

Група пацієнтів	Субклінічні тривожні розлади		p
	Так	Ні	
Центральний НДБ	22	16	p ₁ =0,01 p ₂ =0,79
	57,9% (42,2%-72,1%)	42,1% (27,9%-57,8%)	
Периферичний НДБ	5	13	p ₃ =0,14
	27,8% (12,5%-50,9%)	72,2% (49,1%-87,5%)	
ФЛ	6	7	
	46,2% (23,2%-70,9%)	53,8% (29,2%-76,8%)	
Без болю	25	53	
	32,1% (22,8%-43,4%)	67,9% (57,0%-77,3%)	

p₁ – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p₂ – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p₃ – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Таблиця 4.10 підтверджує, що серед пацієнтів з центральним НДБ достовірно частіше діагностуються субклінічні тривожні розлади, порівнюючи з пацієнтами без болю. Однофакторний логістичний регресійний аналіз показав, що наявність субклінічних тривожних розладів за Госпітальною шкалою HADS асоціюється з достовірним збільшенням ризику НДБ центрального генезу в 2,66 разів (1,19-5,92; p=0,02).

Таблиця 4.11

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за клінічними тривожними розладами

Група пацієнтів	Клінічні тривожні розлади		p
	Так	Ні	
Центральний НДБ	10	28	p ₁ =0,06
	26,3% (15,0%-42,0%)	73,7% (58,0%-85,0%)	p ₂ =0,69
Периферичний НДБ	3	15	p ₃ =1,0
	16,7% (5,9%-39,2%)	83,3% (60,8%-94,2%)	
ФЛ	2	11	
	15,4% (4,3%-42,2%)	84,6% (57,8%-95,7%)	
Без болю	9	69	
	11,5% (6,2%-20,5%)	88,5% (79,5%-93,8%)	

p₁ – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p₂ – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p₃ – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Таблиця 4.11 показує відсутність жодних достовірних відмінностей в частоті клінічних тривожних розладів серед пацієнтів з різними типами НБ, порівнюючи з пацієнтами без болю.

Таблиця 4.12

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за апатичними розладами за шкалою Starkstein

Група пацієнтів	Апатичні розлади		p
	Так	Ні	
Центральний НДБ	9	29	p ₁ =0,31
	23,7% (13,0%-39,2%)	76,3% (60,8%-87,0%)	p ₂ =0,49
Периферичний НДБ	4	14	p ₃ =0,23

	22,2% (9,0%-45,2%)	77,8% (54,8%-91,0%)
ФЛ	4	9
	30,8% (12,7%-57,6%)	69,2% (42,4%-87,3%)
Без болю	12	66
	15,4% (9,0%-25,0%)	84,6% (75,0%-91,0%)

p_1 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p_2 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p_3 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Таблиця 4.12 демонструє відсутність жодних достовірних відмінностей в частоті апатичних розладів серед пацієнтів з різними типами НБ, порівнюючи з пацієнтами без болю.

Таблиця 4.13

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за когнітивними розладами за шкалою МоСА

Група пацієнтів	Когнітивні розлади		p
	Так	Ні	
Центральний НДБ	8	30	$p_1=0,65$ $p_2=1,0$
	21,1% (11,1%-36,3%)	78,9% (63,7%-88,9%)	
Периферичний НДБ	5	13	$p_3=0,06$
	27,8% (12,5%-50,9%)	72,2% (49,1%-87,5%)	
ФЛ	6	7	
	46,2% (23,2%-70,9%)	53,8% (29,2%-76,8%)	
Без болю	20	58	
	25,6% (17,3%-36,3%)	74,4% (63,7%-82,8%)	

p_1 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p_2 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p_3 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Таблиця 4.13 демонструє відсутність жодних достовірних відмінностей у частоті когнітивних розладів серед пацієнтів з різними типами НБ, порівнюючи з пацієнтами без болю.

Таблиця 4.14

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за якістю сну за опитувальником PSQI

Група пацієнтів	Погана якість сну		p
	Так	Ні	
Центральний НДБ	10	28	$p_1=0,47$
	26,3% (15,0%-42,0%)	73,7% (58,0%-85,0%)	$p_2=0,75$
Периферичний НДБ	8	10	$p_3=0,73$
	44,4% (24,6%-66,3%)	55,6% (33,7%-75,4%)	
ФЛ	2	11	
	15,4% (4,3%-42,2%)	84,6% (57,8%-95,7%)	
Без болю	15	63	
	19,2% (12,0%-29,3%)	80,8% (70,7%-88,0%)	

p_1 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p_2 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p_3 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Таблиця 4.14 демонструє відсутність жодних достовірних відмінностей в показниках якості сну серед пацієнтів з різними типами НБ, порівнюючи з пацієнтами без болю.

4.3. Клінічні чинники та НБ в пацієнтів з РС

Таблиця 4.15

Вік дебюту РС, Ме (Q1-Q3)

Група пацієнтів	Роки	p
Центральний НДБ	25,0 (22,8-27,0)	p ₁ =0,19 p ₂ =1,0 p ₃ =0,23
Периферичний НДБ	27,0 (21,0-32,0)	
ФЛ	24,0 (19,0-30,0)	
Без болю	27,0 (22,0-31,0)	

p₁ – відмінність, згідно з парним U-критерієм Манна-Уїтні, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p₂ – відмінність, згідно з парним U-критерієм Манна-Уїтні, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p₃ – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера (парного U-критерію Манна-Уїтні), порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Як показує таблиця 4.15, серед пацієнтів з РС не спостерігається будь-яких достовірних відмінностей у віці дебюту захворювання в пацієнтів з різними типами НБ, порівнюючи з пацієнтами без болю.

Таблиця 4.16

Тривалість РС, Ме (Q1-Q3)

Група пацієнтів	Роки	p
Центральний НДБ	16,5 (10,5-24,0)	p ₁ =0,01 p ₂ =0,27 p ₃ =0,30
Периферичний НДБ	9,0 (3,8-15,8)	
ФЛ	12,0 (4,0-14,0)	
Без болю	12,0 (7,0-16,3)	

p₁ – відмінність, згідно з парним U-критерієм Манна-Уїтні, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p₂ – відмінність, згідно з парним U-критерієм Манна-Уїтні, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p_3 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера (парного U-критерію Манна-Уїтні), при порівнянні пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Таблиця 4.16 демонструє, що в групі спостереження з РС, у пацієнтів з центральним НДБ спостерігається достовірно довший стаж захворювання, порівнюючи з пацієнтами без болю. За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу виявлено, що збільшення тривалості РС на кожен наступний рік асоціюється з достовірним збільшенням ризику НДБ центрального генезу в 1,07 разів (1,02-1,14; $p=0,01$).

Таблиця 4.17

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за типом перебігу РС

Група пацієнтів	Тип перебігу РС		p
	Рецидивуючий	Прогресуючий	
Центральний НДБ	22	16	$p_1=0,01$
	57,9% (42,2%-72,1%)	42,1% (27,9%-57,8%)	$p_2=1,0$
Периферичний НДБ	15	3	$p_3=0,73$
	83,3% (60,8%-94,2%)	16,7% (5,8%-39,2%)	
ФЛ	11	2	
	84,6% (5,8%-95,7%)	15,4% (4,3%-42,2%)	
Без болю	63	15	
	80,8% (70,7%-88,0%)	19,2% (12,0%-29,3%)	

p_1 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p_2 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p_3 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Таблиця 4.17 демонструє достовірне збільшення частоти прогресуючих типів РС в пацієнтів з центральним НДБ, порівнюючи з пацієнтами без болю. Згідно однофакторного логістичного регресійного аналізу, прогресуючий тип РС

асоціюється з достовірним збільшенням ризику НДБ центрального генезу в 5,78 разів (2,45-13,59; $p=0,001$).

Таблиця 4.18

Шкала EDSS, Ме (Q1-Q3)

Група пацієнтів	Бали	p
Центральний НДБ	5,5 (3,9-6,1)	$p_1 < 0,01$ $p_2 = 0,65$ $p_3 = 0,50$
Периферичний НДБ	3,8 (2,5-5,3)	
ФЛ	3,5 (3,0-5,0)	
Без болю	4,5 (3,5-5,0)	

p_1 – відмінність, згідно з парним U-критерієм Манна-Уїтні, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p_2 – відмінність, згідно з парним U-критерієм Манна-Уїтні, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p_3 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера (парного U-критерію Манна-Уїтні), порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Таблиця 4.18 показує достовірно вищий ступінь інвалідизації за шкалою EDSS в пацієнтів з центральним НДБ, порівнюючи з пацієнтами без болю. За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, збільшення показників шкали EDSS на кожні наступні 0,5 бала асоціюється з достовірним збільшенням ризику НДБ центрального генезу в 1,03 рази (1,01-1,06; $p=0,01$).

Таблиця 4.19

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за наявністю артеріальної гіпертензії

Група пацієнтів	Артеріальна гіпертензія		p
	Так	Ні	
Центральний НДБ	4	34	$p_1 = 0,75$ $p_2 = 1,0$
	10,5% (4,2%-24,1%)	89,5% (75,9%-95,8%)	
Периферичний НДБ	2	16	$p_3 = 0,74$
	11,1% (3,1%-32,8%)	88,9% (67,2%-96,9%)	

ФЛ	2	11
	15,4% (4,3%-42,2%)	84,6% (57,8%-95,7%)
Без болю	7	71
	9,0% (4,4%-17,4%)	91,0% (82,6%-95,6%)

p_1 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p_2 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p_3 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Таблиця 4.19 демонструє відсутність жодних достовірних відмінностей в показниках поширеності артеріальної гіпертензії серед пацієнтів з різними типами НБ, порівнюючи з пацієнтами без болю.

Таблиця 4.20

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за наявністю абдомінального ожиріння

Група пацієнтів	Абдомінальне ожиріння		p
	Так	Ні	
Центральний НДБ	5	33	$p_1=0,60$ $p_2=0,74$
	13,2% (5,8%-27,3%)	86,4% (72,7%-94,2%)	
Периферичний НДБ	4	14	$p_3=0,48$
	22,2% (9%-45,2%)	77,8% (54,8%-91,0%)	
ФЛ	4	9	
	30,8% (12,7%-57,6%)	69,2% (42,4%-87,3%)	
Без болю	15	63	
	19,2% (12,0%-29,3%)	80,8% (70,7%-88,0%)	

p_1 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p_2 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p_3 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Таблиця 4.20 демонструє відсутність жодних достовірних відмінностей в показниках поширеності абдомінального ожиріння серед пацієнтів з різними типами НБ, порівнюючи з пацієнтами без болю.

Таблиця 4.21

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за наявністю мігрені

Група пацієнтів	Мігрень		p
	Так	Ні	
Центральний НДБ	5	33	$p_1=0,77$
	13,2% (5,8%-27,3%)	86,8% (72,7%-94,2%)	$p_2=0,26$
Периферичний НДБ	4	14	$p_3=1$
	22,2% (9,0%-45,2%)	77,8% (54,8%-91,0%)	
ФЛ	1	12	
	7,7% (1,4%-33,3%)	92,3% (66,7%-98,6%)	
Без болю	9	69	
	11,5% (6,2%-20,5%)	88,5% (79,5%-93,8%)	

p_1 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p_2 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p_3 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Таблиця 4.21 демонструє відсутність жодних достовірних відмінностей в показниках поширеності мігрені серед пацієнтів з різними типами НБ, порівнюючи з пацієнтами без болю.

Таблиця 4.22

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за наявністю головного болю
напруги

Група пацієнтів	Головний біль напруги		p
	Так	Ні	
Центральний НДБ	13	25	p ₁ =0,68
	34,2% (21,2%-50,1%)	65,8% (49,9%-78,8%)	p ₂ =0,42
Периферичний НДБ	5	13	p ₃ =0,76
	27,8% (12,5%-50,9%)	72,2% (49,1%-87,5%)	
ФЛ	4	9	
	30,8% (12,7%-57,6%)	69,2% (42,8%-87,3%)	
Без болю	31	47	
	39,7% (29,6%-50,8%)	60,2% (49,2%-70,4%)	

p₁ – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p₂ – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p₃ – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Таблиця 4.22 демонструє відсутність жодних достовірних відмінностей в показниках поширеності головного болю напруги серед пацієнтів з різними типами НБ, порівнюючи з пацієнтами без болю.

Таблиця 4.23

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за наявністю втоми згідно з
шкалою FSS

Група пацієнтів	Втома		p
	Так	Ні	
Центральний НДБ	17	21	p ₁ =0,22
	44,3% (30,2%-60,3%)	55,7% (39,7%-69,9%)	p ₂ =0,59
Периферичний НДБ	7	11	p ₃ =0,14

	38,9% (20,3%-61,4%)	61,1% (38,6%-79,7%)
ФЛ	7	6
	53,9% (29,2%-76,8%)	46,1% (23,2%-70,9%)
Без болю	25	53
	32,1% (22,8%-43,4%)	67,9% (57,0%-77,3%)

p_1 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та пацієнтів без болю;

p_2 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з периферичним НДБ та пацієнтів без болю;

p_3 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи пацієнтів з ФЛ та пацієнтів без болю.

Таблиця 4.23 демонструє відсутність жодних достовірних відмінностей в показниках поширеності втоми серед пацієнтів з різними типами НБ, порівнюючи з пацієнтами без болю.

Таблиця 4.24

Абсолютний та питомий розподіл пацієнтів за наявністю коморбідного не НБ, згідно опитувальника PDQ

Група пацієнтів	Не НБ		p
	Так	Ні	
Центральний НДБ	31	7	$p_1=0,01$
	81,6% (66,6%-90,8%)	18,4% (9,2%-33,4%)	$p_2=0,05$
Периферичний НДБ	8	10	
	44,4% (24,6%-66,3%)	55,6% (33,7%-75,4%)	
ФЛ	7	6	
	53,9% (29,2%-76,8%)	46,1% (23,2%-70,9%)	

p_1 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера (парного U-критерію Манна-Уїтні), порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та периферичним НДБ;

p_2 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера (парного U-критерію Манна-Уїтні), порівнюючи пацієнтів з центральним НДБ та ФЛ.

Таблиця 4.24 підтверджує, що в пацієнтів з коморбідним не НБ достовірно частіше діагностується центральний НДБ, ніж периферичний НДБ. За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу продемонстровано, що в пацієнтів з коморбідним не НБ в 5,54 рази (1,60-19,13; $p=0,01$) збільшена імовірність виявлення центрального НДБ, ніж периферичного НДБ.

Насамкінець при включенні в мультифакторний логістичний регресійний аналіз усіх чинників, що достовірно асоціювалися з підвищеним ризиком центрального НДБ (жіноча стать, субклінічні тривожні та депресивні розлади за шкалою HADS, тривалість РС, прогресуючий тип РС, ступінь інвалідизації за шкалою EDSS), факторами, що незалежно асоціювалися з центральним НДБ виявилися тільки субклінічні тривожні розлади – ВШ=2,90 (1,08-7,74; $p=0,03$) та прогресуючий тип РС – ВШ=3,25 (1,11-9,46; $p=0,03$).

4.4 Висновки до розділу 4

Серед пацієнтів з РС підвищений ризик центрального НДБ асоціюється з жіночою статтю, наявністю субклінічних депресивних та тривожних розладів за шкалою HADS, довшою тривалістю захворювання, з прогресуючим типом РС та зі ступенем інвалідизації за шкалою EDSS.

За результатами мультифакторного логістичного регресійного аналізу факторами, що незалежно асоціювалися з центральним НДБ виявилися тільки субклінічні тривожні розлади за Госпітальною шкалою HADS (ВШ=2,90, 1,08-7,74; $p=0,03$) та прогресуючий тип РС (ВШ=3,25, 1,11-9,46; $p=0,03$).

У пацієнтів з РС жоден з факторів, що вивчався, не мав достовірних асоціацій з підвищеним ризиком периферичного НДБ та ФЛ.

У пацієнтів з коморбідним не НБ достовірно збільшена імовірність діагностування центрального НДБ, ніж периферичного НДБ (ВШ=5,54, 1,60-19,13; $p=0,01$).

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях і виступах:

1. Delva MYu, Skoryk KS. Prevalence and clinical characteristics of neuropathic pain in multiple sclerosis. Вісник проблем біології та медицини. 2022; 1(2);145-157. DOI:10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-145-157

2. Дельва МЮ, Скорик КС. Предиктори нейропатичного болю в пацієнтів з розсіяним склерозом (кросс-секційне дослідження). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.2022;22(3-4):47-52. DOI:10.31718/2077-1096.22.3.4.47

РОЗДІЛ 5.

ОСОБЛИВОСТІ ВИНИКНЕННЯ ТА КЛІНІЧНОЇ ЕВОЛЮЦІЇ НЕЙРОПАТИЧНОГО БОЛЮ В ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ (ДВОРІЧНЕ ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Група спостереження складалася з 69 чоловіків (28,6%) та 172 жінок (71,4%). Вік пацієнтів складав 39,5 (32,0-47,0) років (від 21 до 60 років). Тривалість РС становила 12,0 (6,0-18,0) років (від 1 до 29 років). 178 пацієнтів мали РРТП РС (73,9%), 2 пацієнти – первинно-прогресуючий тип перебігу РС (0,8%) та 61 пацієнт – вторинно-прогресуючий тип перебігу РС (25,3%). Показники шкали EDSS становили 4,5 (3,5-4,5) балів (від 1,7 до 7,5 балів).

5.1 Особливості виникнення НБ протягом дворічного періоду

Загалом протягом дворічного періоду нами діагностовано 34 випадки виникнення НДБ. Серед 34 пацієнтів з виниклим НДБ при подальшому спостереженні в 3 пацієнтів повторно діагностувався НДБ.

Серед 34 випадків виниклого НДБ 29 пацієнтів активно повідомляли про появу нових больових відчуттів, а в 5 випадках виникнення НДБ було зафіксовано при щоквартальному опитуванні дослідниками. В усіх 3 випадках рецидиву НДБ пацієнти самостійно інформували дослідників про появу нових больових відчуттів. Серед 11 випадків виниклого ФЛ в 7 випадках пацієнти самостійно інформували про появу короткотривалих неприємних відчуттів у спині, шиї або кінцівках, що були пов'язані з рухами в шийному відділі хребта, а в 4 випадках поява ФЛ була виявлена при щоквартальному опитуванні. У двох випадках виникнення ТН про появу болю пацієнти повідомляли активно. Випадків рецидиву ФЛ та ТН нами не виявлено.

Таблиця 5.1

Частота виникнення болю в пацієнтів з РС протягом дворічного періоду

Вид болю	Період спостереження			p
	1-й рік	2-й рік	дворічний	
Не НБ	39	35	74	-
	16,8% (12,6%-22,2%)	16,1% (11,8%-	33,9% (28,0%-	

		21,5%)	40,5%)	
НДБ	16	18	34	$p_1=0,02$
	6,9% (4,3%-10,9%)	8,3% (5,3%-12,7%)	15,6% (11,4%-21,0%)	$p_2=0,0001$ $p_3=0,0001$
ФЛ	6	5	11	$p_1=0,0001$
	2,6% (1,2%-5,5%)	2,3% (1,0%-5,3%)	5,1% (2,8%-8,8%)	$p_2=0,0001$ $p_3=0,0001$
ТН	1	1	2	$p_1=0,0001$
	0,4% (0,1%-2,4%)	0,5% (0,1%-2,6%)	0,9% (0,3%-3,3%)	$p_2=0,0001$ $p_3=0,0001$

p_1 - відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи частоти не НБ та частоти відповідного типу НБ протягом 1-го року спостереження;

p_2 - відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи частоти не НБ та частоти відповідного типу НБ протягом 2-го року спостереження;

p_3 - відмінність, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи частоти не НБ та частоти відповідного типу НБ протягом дворічного періоду спостереження.

Таблиця 5.1 демонструє, що частота виникнення усіх типів НБ при РС – НДБ, ФЛ та ТН протягом 1-го, 2-го року, як і впродовж усього періоду спостереження, є достовірно нижчими, ніж подібні показники в не НБ.

Таблиця 5.2

Частота рецидиву болю

Період спостереження	Тип болю		p
	Не НБ	НДБ	
1-й рік	15	1	0,02
	38,5% (24,9%-54,1%)	6,3% (1,1%-28,3%)	
2-й рік	33	2	0,0001
	44,6% (33,8%-55,9%)	5,9% (1,6%-19,1%)	
дворічний	48	3	0,0001
	64,9% (53,5%-74,8%)	8,8% (3,0%-23,0%)	

p - відмінність, згідно з точним критерієм Фішера.

Згідно даних таблиці 5.2, частота рецидивів НДБ протягом кожного року спостереження та загалом за весь період є достовірно нижчою, ніж частота рецидивів не НБ.

5.2 Особливості клінічної еволюції НДБ протягом дворічного періоду

При виявленні НДБ всім пацієнтам було запропоновано прийом прегабаліну. Серед 34 випадків виникло НДБ та 3 випадки рецидиву НДБ, 7 пацієнтів від самого початку відмовилися від прийому прегабаліну (5 пацієнтів з НДБ *de novo* та 2 пацієнти з рецидивом НДБ).

Серед пацієнтів, що розпочали прийом прегабаліну, у 17 випадках кінцева доза препарату становила 150 мг на добу, а в 13 випадках – 300 мг на добу. Протягом періоду спостереження 14 пацієнтів самостійно припинили прийом прегабаліну (5 пацієнтів з кінцевою добовою дозою препарату 150 мг та 9 пацієнтів з добовою дозою препарату 300 мг) та 3 пацієнти самостійно зменшили дозу препарату (один з кінцевою добовою дозою 150 мг та другий пацієнти з добовою дозою 150 мг). Причинами самостійного припинення прийому прегабаліну або самостійного зменшення дози препарату були такі підстави: зникнення больових відчуттів (11 пацієнтів), значне зменшення інтенсивності болю (3 пацієнти), поява небажаних ефектів, що були розцінені пацієнтами як побічні ефекти препарату (запаморочення, нудота, відсутність лібідо; 3 пацієнти).

За тривалістю виниклого НДБ ми поділяли його на наступні терміни існування: менше 1-го місяця (НДБ був відсутній під час одномісячного спостереження), від 1-го до 3-х місяців (НДБ фіксувався під час одномісячного, але вже був відсутній під час тримісячного спостереження), від 3-х до 6-ти місяців (НДБ фіксувався під час одномісячного та тримісячного спостережень, але був відсутній під час шестимісячного спостереження) та понад 6 місяців (НДБ фіксувався під час усіх спостережень, у тому числі й під час шестимісячного періоду).

Таблиця 5.3

Абсолютний та питомий розподіл показників тривалості НДБ, що виникає (рецидивує) протягом дворічного спостереження

Тривалість НДБ	Значення
менше 1-го місяця	5
	13,5% (5,9%-28,0%)
1-3 місяці	9
	24,3% (13,4%-40,1%)
3-6 місяців	19
	51,4% (35,9%-66,6%)
більше 6-ти місяців	4
	10,8% (4,3%-24,7%)

З таблиці 5.3. видно, що в більшості випадків тривалість НДБ в пацієнтів з РС становить понад 3 місяці та найрідше тривалість НДБ не перевищує 1-го місяця.

Таблиця 5.4

Абсолютний та питомий розподіл показників локалізації НДБ в часі

Ділянка тіла	Спостереження		
	Початкове	Через 1 місяць	Через 3 місяці
Голова	3	2	2
	8,1% (2,8%-21,3%)	6,3% (1,7%-20,2%)	8,7% (2,4%-26,8%)
Обличчя	4	1	2
	10,8% (4,3%-24,7%)	3,1% (0,6%-15,8%)	8,7% (2,4%-26,8%)
Шия	1	-	2
	2,7% (0,5%-13,8%)	-	8,7% (2,4%-26,8%)
Верхня частина спини	4	3	4
	10,8% (4,3%-24,7%)	9,4% (3,2%-24,2%)	17,4% (7,0%-37,1%)
Нижня частина спини	9	10	10
	24,3% (13,4%-40,1%)	31,3% (18,0%-48,6%)	43,5% (25,6%-63,2%)

Тулуб	2	1	1
	5,4% (1,5%-17,7%)	3,1% (0,6%-15,8%)	4,4% (0,8%-21,0%)
Живіт	5	6	4
	13,5% (5,9%-28,0%)	18,8% (8,9%-35,3%)	17,4% (7,0%-37,1%)
Права рука	5	3	3
	13,5% (5,9%-28,0%)	9,4% (3,2%-24,2%)	13,0% (4,5%-32,1%)
Ліва рука	6	5	5
	16,2% (7,7%-31,1%)	15,6% (6,9%-31,8%)	21,7% (9,7%-41,9%)
Права нога	16	17	15
	43,2% (28,7%-59,1%)	53,1% (36,5%-69,1%)	65,2% (44,9%-81,2%)
Ліва нога	18	15	15
	48,7% (33,5%-64,1%)	46,9% (30,9%-63,6%)	65,2% (44,9%-81,2%)

Як демонструє таблиця 5.4, на момент дебюту (рецидиву) НДБ в пацієнтів з РС, больові відчуття можуть локалізуватися в будь-якій ділянці тіла, але переважно фіксуються в нижній частині тіла (нижня частина спини та нижні кінцівки). У подальшому, частота ураження НДБ окремих ділянок тіла статистично, за точними даними критерію Фішера, не змінюється.

Таблиця 5.5

Абсолютний та питомий розподіл кількісних характеристик локалізації НДБ в часі

Кількість уражених ділянок тіла	Спостереження		
	Початкове	Через 1 місяць	Через 3 місяці

Одна	11	10	4
	29,7% (17,5%-45,8%)	31,3% (18,0%-48,6%)	17,4% (7,0%-37,1%)
Дві	18	16	3
	48,7% (33,5%-64,1%)	50,0% (33,6%-66,4%)	13,1% (4,5%-32,1%)
Три	6	5	11
	16,2% (7,7%-31,1%)	15,6% (6,9%-31,8%)	47,8% (29,2%-67,0%)
Чотири	2	1	5
	5,4% (1,5%-17,7%)	3,1% (0,6%-15,8%)	21,7% (9,7%-41,9%)

Згідно з таблицею 5.5, НДБ, що дебютував (рецидував), у більшості випадків обмежувався однією або двома ділянками тіла. Якщо НДБ все ще був наявний під час тримісячного обстеження то больові відчуття, як правило, вже поширювалися на 3 або 4 ділянки тіла. З метою статистичного аналізу змін показників розповсюдження НДБ з часом ми дихотимізували пацієнтів на тих, хто відмічав НДБ в 1-й або в 2-х ділянках тіла та тих, хто відмічав НДБ в 3-х або 4-х ділянках тіла. Під час тримісячного спостереження співвідношення кількості пацієнтів, хто мав НДБ в 3-х або більше ділянках тіла до кількості пацієнтів, хто мав НДБ в 1-й або в 2-х ділянках, була достовірно вищою, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи з відповідними показниками під час одномісячного та тримісячного спостережень ($p=0,0004$ та $p=0,002$ відповідно). Таким чином, феномен хронізації НДБ супроводжується розширенням зони НДБ у вигляді достовірного збільшення кількості уражених ділянок тіла. При аналізі ж середньої кількості уражених ділянок тіла НДБ в часі, отримано наступні показники: при початковому спостереженні НДБ охолював – 2,0 ділянок тіла, під час одномісячного спостереження – 1,9 ділянок тіла, під час тримісячного спостереження – 2,7 ділянок тіла.

Таблиця 5.6

Абсолютний та питомий розподіл дескрипторів НДБ в часі

Дескриптор	Спостереження		
	Початкове	Через 1 місяць	Через 3 місяці
«печіння»	25	17	15
	67,6% (51,5%-80,4%)	53,1% (36,5%-69,1%)	65,2% (44,9%-81,2%)
«морозіння»	23	18	13
	62,2% (4,6%-75,9%)	56,3% (39,3%-71,8%)	56,5% (36,8%-74,4%)
«поколювання»	19	19	15
	51,4% (35,9%-66,6%)	59,4% (42,3%-74,5%)	65,2% (44,9%-81,2%)
«болюче затерапання»	15	11	8
	40,5% (26,4%-56,5%)	34,4% (20,4%-51,7%)	34,8% (18,8%-55,1%)
«стягування»	13	7	11
	35,1% (21,8%-51,3%)	21,9% (11,0%-38,8%)	47,8% (29,2%-67,0%)
«стискання»	11	8	5
	29,7% (17,5%-45,8%)	25,0% (13,3%-42,1%)	21,7% (9,7%-41,9%)
«простріли»	8	6	5
	21,6% (11,4%-37,2%)	18,8% (8,9%-35,3%)	21,7% (9,7%-41,9%)

Як демонструє таблиця 5.6, незалежно від часу спостереження, пацієнти описували НДБ із використанням двох та більше дескрипторів, серед яких

найчастіше використовувалися такі як «печіння», «морозіння» та «поколювання». При одномісячному та тримісячному спостереженнях не зафіксовано жодних достовірних змін частоти наявності кожного з дескрипторів НДБ, згідно з точним критерієм Фішера, порівнюючи з частотою цього ж дескриптора при початковому спостереженні.

Таблиця 5.7

Абсолютний та питомий розподіл часових характеристик індивідуального патерну НДБ, згідно з опитувальником PDQ в часі

Паттерн НДБ	Спостереження		
	Початкове	Через 1 місяць	Через 3 місяці
«1»	5	5	5
	13,5% (5,9%-28,0%)	15,6% (6,9%-31,8%)	21,7% (9,7%-41,9%)
«2»	6	5	7
	16,2% (7,7%-31,1%)	15,6% (6,9%-31,8%)	30,4% (15,6%-50,9%)
«3»	18	13	5
	48,7% (33,5%-64,1%)	40,6% (25,5%-57,7%)	21,7% (9,7%-41,9%)
«4»	8	9	6
	21,6% (11,4%-37,2%)	28,1% (15,6%-45,4%)	26,1% (12,6%-46,5%)

«1» – постійний біль із незначними змінами інтенсивності; «2» – постійний біль з больовими атаками; «3» – періодичний біль з безбольовими періодами; «4» – напади болю з незначними болями між ними.

Таблиця 5.7 свідчить, що під час початкового спостереження найбільш поширеним індивідуальним патерном НДБ був «періодичний біль з безбольовими періодами», тоді як під час тримісячного спостереження фіксується майже однакове співвідношення усіх часових характеристик індивідуального патерну НДБ. Згідно з

точним критерієм Фішера, спостерігався тренд щодо зменшення питомої частки індивідуального патерну НДБ «періодичний біль з безбольовими періодами» під час тримісячного обстеження, порівнюючи з початковим обстеженням ($p=0,06$).

Таблиця 5.8

Абсолютний та питомий розподіл показників інтенсивності НДБ (за ВАШ) в часі,
Me (Q1-Q3)

Спостереження	Бали	p
Початкове	4,0 (3,0-5,0)	-
Через 1 місяць	4,0 (2,3-5,0)	0,41
Через 3 місяці	3,0 (2,0-4,0)	0,02

p - відмінність, згідно з критерієм Фрідмана, з апостеріорними порівняннями за критерієм Данна, порівнюючи з початковими значеннями показника.

Як демонструє таблиця 5.8, хронізація НДБ супроводжується достовірним зменшенням його інтенсивності, за шкалою ВАШ, порівнюючи з показником на момент дебюту (рецидиву) НДБ.

5.3 Особливості виникнення ФЛ протягом дворічного періоду

У 9 випадках ФЛ тривав до 1-го місяця (під час одномісячного спостереження больові відчуття не були наявні), у 2-х випадках – від 1-го до 3-х місяців (больові відчуття фіксувалися під час одномісячного, але вони вже були зниклими під час тримісячного спостереження). У зв'язку з недостатньою кількістю випадків все ще наявного ФЛ під час одномісячного спостереження (2 випадки), проаналізувати клінічну еволюцію ФЛ в часі не виявилось можливим.

При виявленні ФЛ усім пацієнтами був запропонований прийом карбамазепіну. Серед 11 випадків виниклого ФЛ 4 пацієнти від самого початку відмовилися від прийому карбамазепіну. Серед пацієнтів, що розпочали прийом карбамазепіну, у 5 випадках кінцева доза препарату становила 400 мг на добу, а в 2 випадках – 800 мг на добу. Протягом періоду спостереження 4 пацієнти самостійно припинили прийом карбамазепіну (3 пацієнти з кінцевою добовою дозою препарату 400 мг і 1 пацієнт – з добовою дозою препарату 800 мг) та 1 пацієнт з кінцевою

добовою дозою 800 мг самостійно зменшив дозу препарату до 400 мг на добу. Причинами самостійного припинення прийому карбамазепіну або самостійного зменшення дози препарату були такі чинники: зникнення больових відчуттів (4 пацієнти), поява небажаних ефектів, що були розцінені пацієнтом як побічні дії (надмірна сонливість та загальмованість; 1 пацієнт).

Таблиця 5.9

Абсолютний та питомий розподіл показників локалізації ФЛ на момент його дебюту

Ділянка тіла	Значення
Шия	7
	63,6% (35,4%-84,8%)
Верхня частина спини	6
	54,6% (28,0%-78,7%)
Нижня частина спини	8
	72,7% (43,4%-90,7%)
Верхні кінцівки	2
	18,2% (5,1%-47,7%)
Нижні кінцівки	4
	36,4% (15,2%-64,6%)

Згідно з таблицею 5.9, больові відчуття при дебюті ФЛ найчастіше локалізуються в спині та шиї, а найрідше – у верхніх кінцівках.

Таблиця 5.10

Абсолютний та питомий розподіл кількісних характеристик локалізації ФЛ на момент його дебюту

Кількість уражених ділянок тіла	Значення
1	1
	9,1% (1,6%-37,3%)
2	6
	54,6% (28,0%-78,7%)
3	2

	18,2% (5,1%-47,7%)
4	2
	18,2% (5,1%-47,7%)

Як демонструє таблиця 5.10, при виявленні ФЛ больові відчуття в переважній більшості випадків охоплюють дві та більше ділянки тіла (у середньому ФЛ розповсюджується на 2,5 умовних ділянок тіла).

Таблиця 5.11

Абсолютний та питомий розподіл дескрипторів ФЛ на момент його виявлення

Дескриптор ФЛ	Значення
«простріл»	8
	72,7% (43,4%-90,3%)
«поколювання»	2
	18,2% (5,1%-47,7%)
«повзання мурашок»	1
	9,1% (1,6%-37,7%)

Як демонструє таблиця 5.11, найчастіше ФЛ описується пацієнтами як «простріл», а в чверті випадків неприємні відчуття представлені у вигляді «поколювання» та «повзання мурашок». Саме в 3 випадках з 4, коли пацієнти пасивно інформували про виникнення ФЛ (під час їх щоквартального опитування дослідниками), вони повідомляли саме про «поколювання» та «повзання мурашок» при згинальних рухах в шії.

5.4 Висновки до розділу 5

Протягом дворічного періоду спостереження в пацієнтів з РС частота виникнення НДБ становить 15,6% (11,4%-21,0%), ФЛ – 5,1% (2,8%-8,8%), ТН – 0,9% (0,3%-3,3%), і вони є достовірно нижчими за показник частоти виникнення не НБ – 33,9% (28,0%-40,5%).

Протягом дворічного періоду спостереження, у пацієнтів з РС частота рецидування НДБ становить 8,8% (3,0%-23,0%) і є достовірно нижчою за показник рецидування не НБ – 64,9% (53,5%-74,8%).

НДБ, що виникає (рецидивує) у пацієнтів з РС, майже у двох третіх випадків хронізується (триває понад 3 місяці).

НДБ, на момент його виникнення (рецидиву), переважно локалізується в нижній частині спини й у нижніх кінцівках, займає в середньому дві ділянки тіла, найчастіше характеризується як «періодичний біль з безбольовими періодами» та описується пацієнтами в термінах: «печіння», «морозіння», «поколювання».

Хронізація НДБ, порівнюючи з початковими показниками, супроводжується розширенням зони больових відчуттів, збільшенням частоти індивідуальних клінічних паттернів НДБ у вигляді постійного болю та достовірним зменшенням інтенсивності НДБ за ВАШ (4,0 (3,0-5,0) балів при початковому спостереженні та 3,0 (2,0-4,0) бали через 3 місяці спостереження).

Больові відчуття при дебюті ФЛ в переважній більшості випадків локалізуються в спині та шиї з охопленням двох і більше ділянок тіла, найчастіше характеризуються пацієнтами як «простріл».

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях і виступах:

Delva MYu, Skoryk KS, Delva II. Occurrence and clinical evolution of dysesthetic pain in multiple sclerosis (2-year prospective study). Світ медицини та біології. 2023;3(85):56-60. DOI:10.26724/2079-8334-2023-3-85-56-60

РОЗДІЛ 6.

ПРЕДИКТОРИ ВИНИКНЕННЯ ТА ПРЕДИКТОРИ ХРОНІЗАЦІЇ НЕЙРОПАТИЧНОГО БОЛЮ В ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ (ДВОРІЧНЕ ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Так як з 11-ти випадків ФЛ de novo, тільки у двох пацієнтів він тривав понад 1 місяць, вивчення феномену хронізації ФЛ технічно не є можливим.

6.1 Предиктори виникнення НДБ в пацієнтів з РС

Таблиця 6.1

Абсолютний і питомий розподіл соціально-демографічних характеристик та абсолютні значення віку пацієнтів з РС при виникненні НДБ

Характеристика		Група пацієнтів		p
		з НДБ de novo	без НДБ	
Стать	чоловіки	11	52	p ₁ = 0,68
		32,3% (19,1%-49,2%)	28,3% (22,3%-35,2%)	
	жінки	23	132	
		67,7% (50,9%-80,9%)	71,7% (64,8%-77,8%)	
Вік (роки), Me (Q1-Q3)		42,0 (34,0-48,3)	39,0 (32,0-47,0)	p ₂ = 0,27
Освіта	вища	18	89	p ₁ = 0,71
		52,9% (36,7%-68,6%)	48,4% (41,3%-55,6%)	
	невища	16	95	
		47,1% (31,5%-63,3%)	51,6% (44,5%-58,7%)	
Родинний статус	є родина	19	113	p ₁ = 0,57
		55,9% (39,5%-71,1%)	61,4% (54,2%-68,1%)	
	немає родини	15	71	
		44,1% (28,9%-60,6%)	38,6% (31,9%-45,8%)	
Праце влаштова	Так	16	105	p ₁ = 0,35
		47,1% (31,5%-63,6%)	57,1% (49,9%-64,0%)	

ність	Ні	18	79	
		52,9% (36,7%-68,6%)	42,9% (36,0%-50,2%)	
Місце вість проживан ня	міська	21	127	p ₁ = 0,43
		61,8% (45,0%-76,1%)	69,0% (62,0%-75,3%)	
	сільська	13	57	
		38,2% (23,9%-55,0%)	31,0% (24,7%-39,0%)	
Тютюно паління	Так	5	21	p ₁ = 0,57
		14,7% (6,5%-30,1%)	11,4% (7,6%-16,8%)	
	Ні	29	163	
		85,3% (69,9%-93,6%)	88,6% (83,2%-92,4%)	

p₁ – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера;

p₂ – відмінність, згідно з парним U-критерієм Манна-Уїтні.

Як показує таблиця 6.1, серед пацієнтів з РС не спостерігається будь-яких достовірних відмінностей у соціальних та демографічних характеристиках у випадках виникнення НДБ, порівнюючи з випадками без НДБ.

Таблиця 6.2

Абсолютний та питомий розподіл нейропсихологічних, когнітивних характеристик та показників якості сну в пацієнтів з РС при виникненні НДБ

Характеристика		Група пацієнтів		p
		з НДБ de novo	без НДБ	
Субклінічні тривожні розлади за шкалою HADS	Так	19	80	0,19
		55,9% (39,5%-71,1%)	43,5% (36,5%-50,7%)	
	Ні	15	104	
		44,1% (28,9%-60,6%)	56,5% (49,3%-63,5%)	
Клінічні тривожні розлади за шкалою HADS	Так	5	23	0,78
		14,7% (6,5%-30,1%)	12,5% (8,5%-18,1%)	
	Ні	29	161	
		85,3% (69,9%-93,6%)	87,5% (81,9%-91,5%)	
Субклінічні	Так	15	90	0,71

депресивні розлади за шкалою HADS		44,1% (28,9%-60,6%)	48,9% (41,8%-56,1%)	
	Ні	19	94	
Клінічні депресивні розлади за шкалою HADS	Так	55,9% (39,5%-71,1%)	51,1% (43,9%-58,2%)	0,59
		6	25	
	Ні	28	159	
		82,3% (66,5%-91,7%)	86,4% (80,7%-90,6%)	
Апатичні розлади за шкалою Starkstein	Так	7	28	0,45
		20,6% (10,4%-36,8%)	15,2% (10,8%-21,1%)	
	Ні	27	156	
		79,4% (63,2%-89,7%)	84,8% (78,9%-89,3%)	
Когнітивні порушення за шкалою MoCA	Так	6	48	0,39
		17,7% (8,4%-33,5%)	26,1% (20,3%-32,9%)	
	Ні	28	136	
		82,3% (66,5%-91,7%)	73,9% (67,1%-79,7%)	
Погана якість сну за опитувальником PSQI	Так	10	70	0,44
		29,4% (16,8%-46,2%)	38,0% (31,3%-45,2%)	
	Ні	24	114	
		70,6% (53,8%-83,2%)	62,0% (54,8%-68,7%)	

p – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера.

Як показує таблиця 6.2, серед пацієнтів з РС не спостерігається будь-яких достовірних відмінностей у нейропсихологічних, когнітивних характеристиках та в показниках якості сну у випадках виникнення НДБ, порівнюючи з випадками без НДБ.

Таблиця 6.3

Абсолютні значення, а також абсолютний і питомий розподіл клінічних характеристик в пацієнтів з РС у випадках виникнення НДБ

Характеристика	Група пацієнтів		p
	з НДБ de novo	без НДБ	

Вік дебюту РС (роки), Ме (Q1-Q3)		28,5 (22,8-32,3)	26,0 (22,0-32,0)	$p_2=0,41$
Тривалість РС (роки), Ме (Q1-Q3)		13,0 (5,0-20,3)	12,0 (6,0-18,0)	$p_2=0,46$
Шкала EDSS (бали), Ме (Q1-Q3)		5,3 (4,0-6,5)	4,5 (3,5-5,5)	$p_2=0,02$
Тип перебігу РС	РРТП	15	145	$p_1=0,01$
		44,1% (28,9%-60,6%)	78,8% (72,3%-84,1%)	
	Прогресуючий	19	59	
		55,9% (39,5%-71,1%)	21,2% (15,9%-27,7%)	
Артеріальна гіпертензія	Так	3	25	$p_1=0,58$
		8,8% (3,0%-23,0%)	13,6% (9,4%-19,3%)	
	Ні	31	159	
		91,2% (77,0%-97,0%)	84,6% (80,7%-90,6%)	
Абдоміналь не ожиріння	Так	5	33	$p_1=0,81$
		14,7% (6,5%-30,1%)	17,9% (13,1%-24,1%)	
	Ні	29	151	
		85,7% (69,9%-93,6%)	82,1% (75,9%-86,9%)	
Мігрень	Так	6	22	$p_1=0,40$
		17,6% (8,4%-33,5%)	12,0% (8,0%-17,4%)	
	Ні	28	162	
		82,4% (66,5%-91,7%)	88,0% (82,6%-92,0%)	
Головний біль напруги	Так	14	60	$p_1=0,33$
		41,2% (26,4%-57,8%)	32,6% (26,3%-39,7%)	
	Ні	20	124	
		58,8% (42,2%-73,6%)	67,4% (60,3%-73,8%)	
Втома за шкалою FSS	Так	13	64	$p_1=0,70$
		38,2% (23,9%-55,0%)	34,8% (28,3%-41,9%)	
	Ні	21	120	

		61,2% (45,0%-76,1%)	65,2% (58,1%-71,7%)	
--	--	---------------------	---------------------	--

p_1 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера;

p_2 – відмінність, згідно з парним U-критерієм Манна-Уїтні.

Згідно даних таблиці 6.3, у пацієнтів з НДБ de novo фіксується достовірно більша частота прогресуючих типів РС та достовірно вищий ступінь інвалідизації за шкалою EDSS. В одноваріантному регресійному аналізі Кокса упродовж дворічного періоду спостереження предикторами виникнення НДБ виявилися прогресуючий тип РС (BP=2,90; 1,47-5,71; $p<0.01$) та збільшення показників шкали EDSS на кожні 0,5 бала (BP=1,12; 1,01-1,24; $p=0,03$). У мультифакторному регресійному аналізі Кокса тільки прогресуючий тип РС показав себе незалежним предиктором виникнення НДБ (BP=2,60; 1,30-5,18; $p=0,01$) протягом дворічного періоду.

6.2 Предиктори хронізації НДБ в пацієнтів з РС

Таблиця 6.4

Абсолютний і питомий розподіл соціально-демографічних характеристик, та абсолютні значення віку пацієнтів з РС, залежно від тривалості НДБ

Характеристика		Тривалість НДБ de novo		p
		до 3-х місяців	більше 3-х місяців	
Стать	Чоловіки	3	8	$p_1=$ 0,29
		21,4% (7,6%-47,6%)	40,0% (21,9%-61,3%)	
	Жінки	11	12	
		78,6% (52,4%-92,4%)	60,0% (38,7%-78,1%)	
Вік (роки), Me (Q1-Q3)		45,0 (35,8-48,3)	38,0 (33,3-49,3)	$p_2=$ 0,47
Освіта	Вища	7	11	$p_1=$ 1
		50,0% (26,8%-73,2%)	55,0% (34,2%-74,2%)	
	Невища	7	9	
		50,0% (26,8%-73,2%)	45,0% (25,8%-65,8%)	
Родинний статус	Є родина	9	10	$p_1=$ 0,50
		64,3% (38,8%-83,7%)	50,0% (29,9%-70,1%)	

	Немає родини	5 35,7% (16,3%-61,2%)	10 50,0% (29,9%-70,1%)		
Працевлаштованість	Так	9 64,3% (38,8%-83,7%)	7 35,0% (18,1%-56,7%)	p ₁ = 0,16	
		Ні	5 35,7% (16,3%-61,2%)		13 65,0% (43,3%-81,9%)
	Міська		10 71,5% (45,4%-88,3%)		11 55,0% (34,2%-74,2%)
		Сільська	4 28,6% (11,7%-54,7%)		9 45,0% (25,8%-65,8%)
Тютюнопаління	Так		1 7,1% (1,3%-31,5%)	4 20,0% (8,1%-41,6%)	p ₁ = 0,38
		Ні	13 92,9% (6,9%-98,7%)	16 80% (58,4%-91,9%)	

p₁ – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера;

p₂ – відмінність, згідно з парним U-критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця 6.4. демонструє, що у випадках хронізації НДБ не спостерігається будь-яких достовірних відмінностей у соціальних та демографічних характеристиках пацієнтів, порівнюючи з випадками тривалості НДБ до 3-х місяців.

Таблиця 6.5

Абсолютний та питомий розподіл нейропсихологічних, когнітивних характеристик та показників якості сну в пацієнтів з РС залежно від тривалості НДБ

Характеристика		Тривалість НДБ de novo		p	
		до 3-х місяців	більше 3-х місяців		
Субклінічні тривожні розлади за шкалою HADS	Так	4 28,6% (11,7%-54,7%)	15 75,0% (53,1%-88,9%)	0,01	
		Ні	10 71,4% (45,4%-88,3%)		5 25,0% (11,2%-46,9%)
	Клінічні тривожні		1		4
		Так			

розлади за шкалою HADS		7,1% (1,3%-31,5%)	20,0% (8,1%-41,6%)	
	Ні	13	16	
		92,9% (68,5%-98,7%)	80,0% (58,4%-91,9%)	
Субклінічні депресивні розлади за шкалою HADS	Так	2	13	0,01
		14,3% (4,0%-40,0%)	65,0% (43,3%-81,9%)	
	Ні	12	4	
		85,7% (60,1%-96,0%)	35,0% (18,1%-56,7%)	
Клінічні депресивні розлади за шкалою HADS	Так	2	4	1
		14,3% (4,0%-40,0%)	20,0% (8,1%-41,6%)	
	Ні	12	16	
		85,7% (60,1%-96,0%)	80,0% (58,4%-91,9%)	
Апатичні розлади за шкалою Starkstein	Так	2	5	0,67
		14,3% (4,0%-40,0%)	25,0% (11,2%-46,9%)	
	Ні	12	15	
		85,7% (60,1%-96,0%)	75,0% (53,1%-88,8%)	
Когнітивні порушення за шкалою MoCA	Так	4	2	0,20
		28,6% (11,7%-54,7%)	10,0% (2,3%-30,1%)	
	Ні	10	18	
		71,4% (45,4%-88,3%)	90,0% (70,0%-97,2%)	
Погана якість сну за опитувальником PSQI	Так	5	5	0,70
		35,7% (16,3%-61,2%)	25,0% (11,2%-46,9%)	
	Ні	9	15	
		64,3% (38,8%-83,7%)	75,0% (53,1%-88,8%)	

p – відмінність, згідно з точни критерієм Фішера.

Як свідчить таблиця 6.4, хронізація НДБ асоціюється з достовірним збільшенням частоти субклінічних тривожних та депресивних розладів за шкалою HADS, порівнюючи з випадками тривалості НДБ до 3-х місяців. В одноваріантному логістичному регресійному аналізі предикторами хронізації НДБ виявилися субклінічні тривожні розлади за Госпітальною шкалою HADS (ВІШ=1,61-34,95;

$p=0,01$) та субклінічні депресивні розлади за Госпітальною шкалою HADS (ВШ=11,14; 1,92-64,54; $p=0,01$). У мультифакторному логістичному регресійному аналізі тільки субклінічні депресивні розлади за Госпітальною шкалою HADS виступали в ролі незалежного предиктора хронізації НДБ (ВШ=7,14; 1,12-45,59; $p=0,04$).

Таблиця 6.6

Абсолютні значення, абсолютний та питомий розподіл клінічних характеристик в пацієнтів з РС залежно від тривалості НДБ

Характеристика		Тривалість НДБ de novo		p
		до 3-х місяців	більше 3-х місяців	
Вік дебюту РС (роки), Ме (Q1-Q3)		29,5 (21,8-34,3)	27,0 (23,3-31,8)	$p_2=0,73$
Тривалість РС (роки), Ме (Q1-Q3)		15,0 (5,5-23,8)	11,5 (5,0-19,5)	$p_2=0,56$
Шкала EDSS (бали), Ме (Q1-Q3)		3,5 (3,0-5,0)	3,3 (2,5-5,8)	$p_2=0,80$
Тип перебігу РС	РРТП	5	10	$p_1=0,50$
		35,7% (16,3%-61,2%)	50,0% (30,0%-70,1%)	
	Прогресуючий	9	10	
		64,3% (38,8%-83,7%)	50,0% (30,0%-70,1%)	
Артеріальна гіпертензія	Так	0	3	-
		0	15,0% (5,2%-36,0%)	
	Ні	14	17	
		100%	85,0% (64,0%-94,8%)	
Абдомінальне ожиріння	Так	2	3	$p_1=1$
		14,3% (4,0%-40,0%)	15,0% (5,2%-36,0%)	
	Ні	12	17	
		85,7% (60,1%-96,0%)	85,0% (64,0%-94,8%)	
Мігрень	Так	1	5	$p_1=0,36$

		7,1% (1,3%-31,5%)	25,0% (11,2%-46,9%)	
	Ні	13	15	
		92,9% (68,5%-98,7%)	75,0% (53,1%-88,8%)	
Головний біль напруги	Так	7	7	p ₁ =0,49
		50,0% (26,8%-73,2%)	35,0% (18,1%-56,7%)	
	Ні	7	13	
		50,0% (26,8%-73,2%)	65,0% (43,3%-81,9%)	
Втома за шкалою FSS	Так	3	10	p ₁ =0,15
		21,4% (7,6%-47,6%)	50,0% (29,9%-70,1%)	
	Ні	11	10	
		78,6% (52,4%-92,4%)	50,0% (29,9%-70,1%)	
Випадки відмови (або припинення) прийому прегабаліну	Так	6	14	p ₁ =0,16
		42,9% (21,4%-67,4%)	70,0% (48,1%-85,5%)	
	Ні	8	6	
		57,1% (32,6%-78,6%)	30,0% (14,6%-51,9%)	

p₁ – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера;

p₂ – відмінність, згідно з парним U-критерієм Манна-Уїтні.

Згідно з даними таблиці 6.6, немає жодних достовірних відмінностей у клінічних характеристиках пацієнтів у випадках з хронічним НДБ, порівнюючи з випадками тривалості НДБ до 3-х місяців.

6.3 Предиктори виникнення ФЛ в пацієнтів з РС

Таблиця 6.7

Абсолютний і питомий розподіл соціально-демографічних характеристик та абсолютні значення віку пацієнтів з РС у випадках виникнення ФЛ

Характеристика		Група пацієнтів		p
		з ФЛ de novo	без ФЛ	
Стать	Чоловіки	4	51	p ₁ =0,47
		36,4% (15,2%-64,6%)	23,6% (18,4%-29,7%)	

	Жінки	7	165	
		63,4% (35,4%-84,8%)	76,4% (70,3%-81,6%)	
Вік (роки), Me (Q1-Q3)		35,0 (34,0-38,0)	40,0 (32,3-47,0)	$p_2=0,14$
Освіта	Вища	5	101	$p_1=1$
		45,5% (21,3%-72,0%)	46,8% (40,2%-53,4%)	
	Невища	6	115	
		54,5% (28,0%-78,7%)	53,2% (46,6%-59,8%)	
Родинний статус	Є родина	8	119	$p_1=0,53$
		72,7% (43,4%-90,3%)	55,1% (48,4%-61,6%)	
	Немає родини	3	97	
		27,3% (9,7%-56,6%)	44,9% (38,4%-51,6%)	
Працевлаштованість	Так	6	105	$p_1=0,76$
		54,5% (28,0%-78,7%)	48,6% (42,0%-55,2%)	
	Ні	5	111	
		45,5% (21,3%-72,0%)	51,4% (44,8%-58,0%)	
Місце проживання	Міська	8	149	$p_1=1$
		72,7% (43,4%-90,3%)	69,0% (62,5%-74,8%)	
	Сільська	3	67	
		27,3% (9,7%-56,6%)	31,0% (25,2%-37,5%)	
Тютюнопаління	Так	1	25	$p_1=1$
		9,1% (1,6%-37,7%)	11,6% (8,0%-16,5%)	
	Ні	10	191	
		90,9% (62,3%-98,4%)	88,4% (83,5%-92,0%)	

p_1 – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера;

p_2 – відмінність, згідно з парним U-критерієм Манна-Уїтні.

Як демонструє таблиця 6.7, у пацієнтів з ФЛ de novo немає будь-яких достовірних відмінностей у демографічних та соціальних характеристиках, порівнюючи з пацієнтами без ФЛ.

Таблиця 6.8

Абсолютний та питомий розподіл нейропсихологічних, когнітивних характеристик та показників якості сну у випадках виникнення ФЛ

Характеристика		Група пацієнтів		р
		з ФЛ de novo	без ФЛ	
Субклінічні тривожні розлади за шкалою HADS	Так	5	84	0,76
		45,5% (21,3%-72,0%)	38,9% (32,6%-45,5%)	
	Ні	6	132	
		54,5% (28,0%-78,7%)	61,1% (54,5%-67,4%)	
Клінічні тривожні розлади за шкалою HADS	Так	1	29	1
		9,1% (1,6%-37,7%)	13,4% (9,5%-18,6%)	
	Ні	10	155	
		90,9% (62,3%-98,4%)	86,6% (81,4%-90,5%)	
Субклінічні депресивні розлади за шкалою HADS	Так	4	113	0,36
		36,4% (15,2%-64,6%)	52,3% (45,7%-58,9%)	
	Ні	7	103	
		63,6% (35,4%-84,8%)	47,7% (41,1%-54,3%)	
Клінічні депресивні розлади за шкалою HADS	Так	2	24	0,37
		18,2% (5,1%-47,7%)	11,1% (7,6%-16,0%)	
	Ні	9	192	
		81,8% (5,2%-94,9%)	88,9% (84,0%-92,4%)	
Апатичні розлади за шкалою Starkstein	Так	3	34	0,39
		27,3% (9,7%-56,6%)	15,7% (11,5%-21,2%)	
	Ні	8	182	
		72,7% (43,4%-90,3%)	84,3% (78,8%-88,5%)	
Когнітивні порушення за шкалою MoCA	Так	2	51	1
		18,2% (5,1%-47,7%)	23,6% (18,4%-29,7%)	
	Ні	9	165	
		81,8% (5,2%-94,9%)	76,4% (70,3%-81,6%)	

Погана якість сну за опитувальником PSQI	Так	5	75	0,52
		45,5% (21,3%-72,0%)	34,7% (28,7%-41,3%)	
	Ні	6	141	
		54,5% (28,0%-78,7%)	65,3% (58,7%-71,3%)	

p – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера.

За даними таблиці 6.8, у пацієнтів з ФЛ, що виник протягом двох років, не спостерігається будь-яких достовірних відмінностей у нейропсихологічних, когнітивних характеристиках та показниках якості сну, порівнюючи з пацієнтами без ФЛ.

Таблиця 6.9

Абсолютні показники, абсолютний та питомий розподіл клінічних характеристик в пацієнтів з РС у випадках виникнення ФЛ

Показник		Група пацієнтів		p
		з ФЛ de novo	без ФЛ	
Вік дебюту РС (роки), Me (Q1-Q3)		30,0 (22,0-33,0)	26,0 (22,0-32,0)	p ₂ = 0,47
Тривалість РС (роки), Me (Q1-Q3)		6,0 (4,0-10,0)	12,0 (6,0-18,0)	p ₂ = 0,01
Шкала EDSS (бали), Me (Q1-Q3)		3,5 (2,0-5,5)	4,5 (3,5-5,5)	p ₂ = 0,15
Тип перебігу РС	РРТП	10	164	p ₁ = 0,46
		90,9% (62,3%-98,4%)	75,9% (69,8%-81,2%)	
	Прогресуючий	1	52	
		9,1% (1,6%-37,7%)	24,1% (18,9%-30,2%)	
Артеріальна гіпертензія	Так	2	24	p ₁ = 0,37
		18,2% (5,1%-47,7%)	11,1% (7,6%-16,0%)	
	Ні	9	192	
		81,8% (52,3%-94,9%)	88,9% (84,0%-92,4%)	
Абдомі	Так	1	34	p ₁ =1

нальне ожиріння		9,1% (1,6%-37,7%)	15,7% (11,5%-21,2%)	
	Ні	10	182	
		90,9% (62,3%-98,4%)	84,3% (78,8%-88,5%)	
Мігрень	Так	3	20	p ₁ = 0,09
		27,3% (9,7%-56,6%)	9,3% (6,1%-13,9%)	
	Ні	8	196	
		72,7% (43,4%-90,3%)	90,3% (86,1%-93,9%)	
Головний біль напруги	Так	5	60	p ₁ = 0,30
		45,4% (21,3%-72,0%)	27,8% (22,2%-34,1%)	
	Ні	6	156	
		54,6% (28,0%-78,7%)	72,2% (65,9%-77,8%)	
Втома за шкалою FSS	Так	3	80	p ₁ = 0,75
		27,3% (9,7%-56,6%)	37,0% (30,9%-43,7%)	
	Ні	8	136	
		72,7% (43,4%-90,3%)	63,0% (56,4%-69,1%)	

p₁ – відмінність, згідно з точним критерієм Фішера;

p₂ – відмінність, згідно з парним U-критерієм Манна-Уїтні.

Як свідчить таблиця 6.9, у пацієнтів з РС, у яких виник ФЛ протягом двох років, спостерігається достовірно менша тривалість захворювання, порівнюючи з пацієнтами без ФЛ. За результатами однофакторного регресійного аналізу Кокса виявлено, що протягом дворічного періоду спостереження зменшення в пацієнтів тривалості РС на кожен наступний рік асоціюється з достовірним збільшенням ВР виникнення ФЛ в 1,15 (1,02-1,29; p=0,02) разів.

6.4 Висновки до розділу 6

Протягом дворічного періоду спостереження предикторами розвитку НДБ були прогресуючий тип РС (ВР=2,90; 1,47-5,71; p<0.01) та збільшення показників шкали EDSS на 0,5 балів (ВР=1,12; 1,01-1,24; p=0,03). У мультифакторному аналізі

тільки прогресуючий тип РС виявився незалежним предиктором виникнення НДБ (ВР=2,60; 1,30-5,18; p=0,01).

Предикторами хронізації НДБ, що виник, були субклінічні тривожні розлади за Госпітальною шкалою HADS (ВШ=1,61-34,95; p=0,01) та субклінічні депресивні розлади за Госпітальною шкалою HADS (ВШ=11,14; 1,92-64,54; p=0,01). У мультифакторному аналізі тільки субклінічні депресивні розлади за Госпітальною шкалою HADS виступали в ролі незалежного предиктора хронізації НДБ (ВШ=7,14; 1,12-45,59; p=0,04).

Протягом дворічного періоду спостереження предиктором виникнення ФЛ був невеликий стаж РС. Збільшення в пацієнтів тривалості РС на кожен наступний рік асоціювалося з достовірним зменшенням ВР виникнення ФЛ в 1,15 (1,02-1,29; p=0,02) разів.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях і виступах:

1. Delva M, Skoryk K, Delva I. Predictors of neuropathic dysesthetic pain occurrence and chronification in multiple sclerosis (2-year prospective study). Acta bio-medica: Atenei Parmensis. 2023;94(6):1/9-9/9. DOI <https://doi.org/10.23750/abm.v94i6.14609>
2. Дельва МЮ, Скорик КС. Частота та предиктори виникнення феномену Лермітта при розсіяному склерозі (2-х річне проспективне дослідження). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2.1):17-22. DOI:10.31718/2077-1096.23.2.1.17

РОЗДІЛ 7.

ОСОБЛИВОСТІ НОЦИЦЕПТИВНОГО ФЛЕКСОРНОГО РЕФЛЕКСУ ПРИ НЕЙРОПАТИЧНОМУ ДИЗЕСТЕЗИЧНОМУ БОЛЮ В ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ

У пацієнтів з РС, в яких не було больових відчуттів протягом останнього місяця, зафіксовано наступні показники НФР: поріг болю – 31,0 (25,8-35,5) мА, поріг НФР – 32,0 (25,8-35,5) мА.

Протягом дворічного періоду 32 пацієнти з РС повідомили про появу НДБ та погодилися на нейрофізіологічне дослідження. Серед 32 випадків вперше діагностованого НДБ, у 3 пацієнтів він тривав до 1-го місяця, у 8 пацієнтів – до 3-х місяців, у 21 пацієнта – довше 3-х місяців. Нейрофізіологічне дослідження проводилося при виявленні НДБ, через 1 місяць і через 3 місяці (тільки у випадках, коли НДБ був все ще наявним під час одномісячного обстеження). Якщо пацієнти під час одномісячного обстеження повідомляли про зникнення НДБ, вони вже не запрошувалися на тримісячне обстеження.

На першому етапі ми порівняли показники НФР в пацієнтів з НДБ з показниками НФР в пацієнтів без болю та проаналізували загальну динаміку змін показників НФР в часі.

Таблиця 7.1

Лонгітюдинальні характеристики НФР у пацієнтів з вперше діагностованим НДБ

Показник НФР	Дослідження		
	Початкове	Через 1 місяць	Через 3 місяці
Поріг болю, мА	21,5 (16,0-25,0)*	18,0 (12,5-23,8)*	12,0 (10,0-19,5)* **
Поріг НФР, мА	24,0 (18,0-27,0)*	18,0 (14,0-26,0)* **	15,0 (12,5-20,0)* **

* - достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно з критерієм U-Манна-Уїтні, порівнюючи з показниками в пацієнтів без болю;

** - достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно з критерієм Фрідмана, з апостеріорними порівняннями за критерієм Данна, порівнюючи з початковими значеннями показника.

Як свідчить таблиця 7.1, у пацієнтів з вперше діагностованим НДБ, як при умовному дебюті НДБ, так і при подальших обстеженнях, спостерігаються достовірно більш низькі значення показників НФР, порівнюючи з пацієнтами без болю. Крім того, у пацієнтів з вперше діагностованим НДБ в подальшому, по мірі перебігу НДБ, відмічається достовірне зниження показників порогу болю НФР та порогу НФР відносно початкових значень.

Наступним кроком був аналіз змін показників НФР, залежно від тривалості вперше діагностованого НДБ. З цією метою ми окремо виділили групи пацієнтів з різною тривалістю НДБ: від 1-го до 3-х місяців (8 випадків) та понад 3 місяці (21 випадок). Внаслідок малої кількості випадків тривалості НДБ менше 1-го місяця (у 3-х пацієнтів), сформувати відповідну групу пацієнтів не було технічно можливим.

Таблиця 7.2

Лонгітюдинальні характеристики порогу болю НФР, залежно від тривалості НДБ,
(мА)

Тривалість НДБ	Дослідження		
	Початкове	Через 1 місяць	Через 3 місяці
1-3 місяці	19,5 (17,3-25,0)	19,0 (16,5-22,3)	27,5 (22,3-35,8)
> 3-х місяців	22,0 (16,0-24,5)	18,0 (9,0-23,0)	11,0 (9,5-12,5)* **

* - достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно з критерієм U-Манна-Уїтні, порівнюючи з показниками при тривалості НДБ 1-3 місяці в ідентичний термін;

** - достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно з критерієм Фрідмана, з апостеріорними порівняннями за критерієм Данна, порівнюючи з початковими значеннями в ідентичній групі.

Як показує таблиця 7.2, у випадках, коли тривалість НДБ становить понад 3 місяці, під час тримісячного дослідження спостерігається достовірне зниження порогу болю НФР як, порівнюючи з початковими його значеннями в цій же групі пацієнтів, так і, порівнюючи з показником порогу болю НФР в групі пацієнтів, у яких НДБ вже був відсутній під час тримісячного дослідження.

Таблиця 7.3

Лонгітюдинальні характеристики порогу НФР залежно від тривалості НДБ, (мА)

Тривалість НДБ	Дослідження		
	Початкове	Через 1 місяць	Через 3 місяці
1-3 місяці	20,5 (15,8-26,0)	22,0 (16,5-27,5)	20,5 (19,3-28,5)
> 3-х місяців	24,0 (17,5-28,0)	16,0 (11,0-20,0)**	14,0 (11,5-15,5)* **

* - достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно з критерієм U-Манна-Уїтні, порівнюючи з показниками при тривалості НДБ 1-3 місяці в ідентичний термін;

** - достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно з критерієм Фрідмана, з апостеріорними порівняннями за критерієм Данна, порівнюючи з початковими значеннями в ідентичній групі.

Як показує таблиця 7.3, у пацієнтів з тривалістю НДБ більше 3-х місяців спостерігається достовірне зниження порогу НФР через 1 та через 3 місяці, порівнююче з початковими значеннями. Крім того, під час тримісячного обстеження в пацієнтів з все ще наявним НДБ відмічається достовірне зниження порогу НФР в порівнянні з пацієнтами, у яких під час тримісячного обстеження НДБ вже не діагностувався.

Для більш детального вивчення феномену достовірних змін показників НФР в різні терміни існування НДБ, наступним кроком було вивчення закономірностей змін індексів (відношень) показників НФР через 1 та через 3 місяці до їх початкових значень, у групах пацієнтів з різною тривалістю НДБ (від 1-го до 3-х місяців та довше 3-х місяців).

Таблиця 7.4

Індекси порогу болю НФР залежно від тривалості НДБ

Тривалість НДБ	Дослідження	
	Через 1 місяць	Через 3 місяці
1-3 місяці	1,0 (0,7-1,1)	1,3 (1,1-1,3)
> 3-х місяців	0,8 (0,6-1,1)	0,6 (0,5-0,7)* **

* - достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно з критерієм U-Манна-Уїтні, порівнююче з показниками при тривалості НДБ 1-3 місяці в ідентичний термін;

** - достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно з Т-критерієм Вілкоксона, порівнююче з показниками під час одномісячного дослідження.

Як очевидно з таблиці 7.4, під час тримісячного обстеження, у пацієнтів із все ще наявним на той момент НДБ, достовірно зменшується індекс порогу болю НФР як, порівнююче з попередніми показниками при одномісячному обстеженні, так і порівнююче з пацієнтами, у яких НДБ вже був відсутній під час тримісячного обстеження.

Таблиця 7.5

Індекси НФР залежно від тривалості НДБ

Тривалість НДБ	Дослідження	
	через 1 місяць	через 3 місяці
1-3 місяці	1,1 (0,9-1,3)	1,1 (1,0-1,3)
> 3-х місяців	0,7 (0,6-0,8)*	0,6 (0,5-0,8)* **

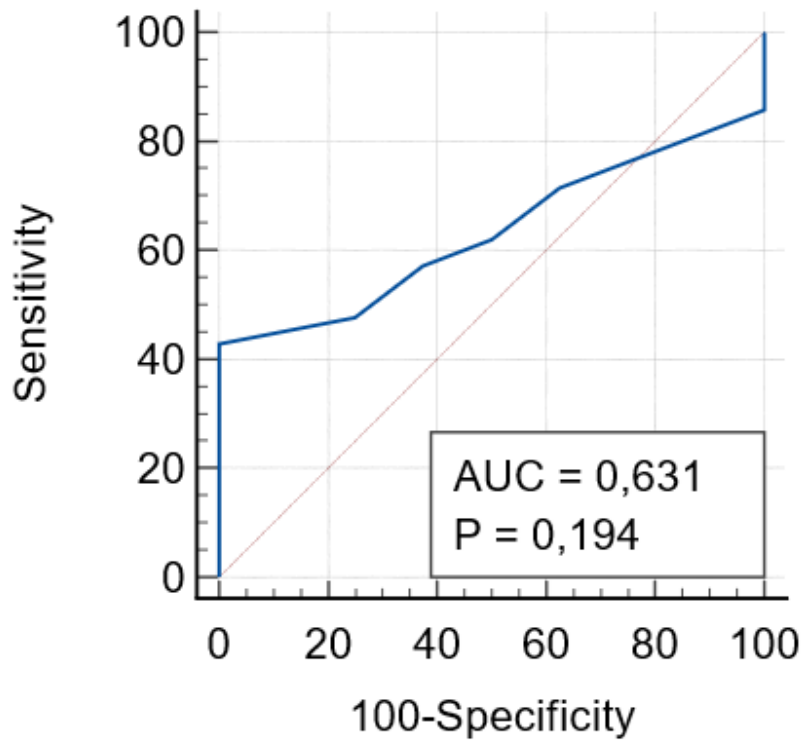
* - достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно з критерієм U-Манна-Уїтні, порівнююче з показниками при тривалості НДБ 1-3 місяці в ідентичний термін;

** - достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно з Т-критерієм Вілкоксона, порівнююче з показниками під час одномісячного дослідження.

Як демонструє таблиця 7.5, у пацієнтів з тривалістю НДБ понад три місяці достовірно зменшується індекс порогу НФР під час тримісячного обстеження, порівнююче з відповідним показником під час одномісячного обстеження. Більше того, індекс порогу НФР достовірно менший у групі пацієнтів з тривалістю НДБ понад 3 місяці як під час одномісячного, так і під час тримісячного обстежень.

Для більш детального вивчення зв'язків між індексом порогу болю НФР, індексом порогу НФР під час одномісячного дослідження та ризиком можливої хронізації НДБ в пацієнтів з РС був застосований ROC аналіз.

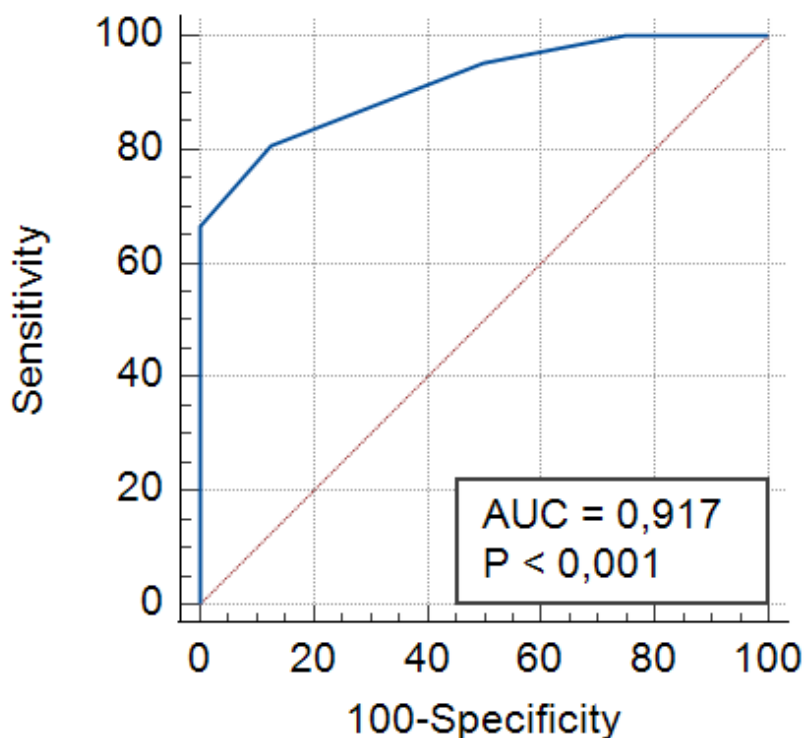
Малюнок 7.1



ROC крива оцінки сили залежності хронізації НДБ від показника індексу порогу болю НФР

Як видно з малюнка 7.1, AUC становить 0,63 (95% ДІ: 0,43-0,80), і вона не є статистично значущою ($p=0,19$). Таким чином, значення індексу порогу болю НФР не може розглядатися в якості прогностичного чинника щодо майбутньої хронізації НДБ.

Малюнок 7.2



ROC крива оцінки сили залежності хронізації НДБ від показника індексу порогу
НФР

Як видно з малюнка 7.2, AUC є статистично значущою ($p < 0,001$). AUC становить 0,92 (95% ДІ: 0,75-0,99). Оптимальний поріг відсікання індексу порогу НФР, якому відповідає максимальне значення індексу Юдена (0,68), становить 0,8. При критичному значенні індексу порогу НФР $\leq 0,8$ чутливість моделі дорівнює 81,0% (58,1-94,6%), а специфічність – 87,5% (47,3%-99,7%). Таким чином, зменшення порогу НФР на 20% через 1 місяць після дебюту НДБ, порівнююче його з початковим значенням, є чутливим та специфічним прогностичним чинником щодо майбутньої хронізації НДБ.

Резюме

У пацієнтів з РС виникнення НДБ асоціюється з достовірним зниженням порогу болю НФР та порогу НФР, порівнююче з пацієнтами без болю.

Перебіг щойно виниклого НДБ супроводжується подальшими зниженнями порогу болю НФР та порогу НФР, порівнююче з початковими значеннями.

Зниження порогу НФР на 20% та більше через 1 місяць після дебюту НДБ, порівнююче з початковим значенням, – надійний прогностичний маркер майбутньої хронізації НДБ.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях і виступах:

Delva M. Yu., Skoryk K. S., Kryvchun A. M. Features of the nociceptive flexor reflex in neuropathic dysesthetic pain in patients with multiple sclerosis. Вісник проблем біології та медицини. 2023;3(170): 194-203. DOI:10.29254/2077-4214-2023-3-170-194-203

РОЗДІЛ 8.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

За результатами крос-секційного дослідження, пацієнти з РС, порівнююче з ПЗО, достовірно частіше скаржилися на біль. У пацієнтів з РС імовірність виявлення будь-яких больових відчуттів протягом останнього місяця була збільшеною в 4,27 разів (2,58-7,08; $p < 0,0001$). Водночас, у пацієнтів з РС, порівнююче з ПЗО, не зафіксовано достовірних відмінностей у частоті таких типів не НБ, як біль в нижній частині спини, міофасціальна дисфункція, головний біль напруги, мігрень, артралгії. Таким чином, феномен достовірного збільшення частоти болю в пацієнтів з РС ґрунтувався на факті достовірного збільшення частоти саме НБ, порівнююче з ПЗО. Відповідні показники становили 22,1% (17,9%-27,0%) та 6,0% (2,6%-13,3%).

У свою чергу підвищені показники частоти НБ в пацієнтів з РС ґрунтувалися на достовірному збільшенні частоти саме НДБ центрального генезу, а також на факті відсутності в когорті ПЗО пароксизмальних типів НБ – ФЛ і ТН. Згідно отриманих нами даних в крос-секційному дослідженні, частота окремих типів центрального НБ в пацієнтів з РС становила: центрального НДБ – 11,8% (8,8%-15,8%), ФЛ – 4,1% (2,4%-6,8%), ТН – 0,6% (0,2%-2,2%). Щодо ПЗО, то серед усіх типів НБ центрального генезу в них діагностувався тільки центральний НДБ з частотою 1,2% (0,2%-0,7%).

Частота ж НДБ периферичного генезу та структура нозологічних одиниць – причин периферичного НДБ (компресійні радикулопатії, компресійні мононевропатії, діабетична полінейропатія) у пацієнтів з РС та в ПЗО суттєво не відрізнялися між собою.

Загалом за даними літератури частота окремих типів НБ в пацієнтів з РС досить сильно варіює в різних дослідженнях і становить: НДБ – від 4,2% до 55% [6, 28, 33, 69, 70, 131, 132]; ФЛ – від 9 % до 41% [6, 33, 88, 131, 132]; ТН – від 1% до 5,7% [6, 33, 131, 132]. Отримані нами показники окремих типів НБ є нижчими за даними літератури, що, можливо, пояснюється певними особливостями дизайну нашого дослідження (фіксація больових феноменів протягом проти незначного часу – тільки упродовж останнього місяця, діагностування НБ тільки при прямому

контакті з пацієнтом, відокремлення випадків НДБ центрального й периферичного походження тощо).

За нашими даними, інтенсивність центрального НДБ за шкалою ВАШ становила 6,0 (5,0-7,0) балів. Тобто, як правило, НДБ центрального походження має помірний або виражений ступінь інтенсивності. У крос-секційному дослідженні, серед пацієнтів з РС інтенсивність НБ (згідно з опитувальником DN4) за шкалою ВАШ дорівнювала $4,9 \pm 0,1$ бала, а 36,8% пацієнтів вказували на помірний або виражений ступінь болю (більше 3-х балів за шкалою ВАШ) [133].

При оцінці типів клінічного перебігу центрального НДБ, згідно з опитувальником PDQ, виявлено наступні часові характеристики індивідуального больового паттерну: «постійний біль з незначними змінами інтенсивності» – 18,4% (9,2%-33,4%), «постійний біль з періодами посиленої інтенсивності» – 15,8% (7,4%-30,4%), «напади болю з незначним болем між ними» – 26,3% (15,0%-42,0%), «періодичний біль з безбольовими періодами» – 39,5% (25,6%-55,3%) випадків. Тобто в пацієнтів які спостерігалися в нашій роботі у двох третинах випадків центральний НДБ мав нападopodobний перебіг (з повною відсутністю больових відчуттів або з незначним болем між нападами). У крос-секційному дослідженні пацієнти з РС, у яких діагностувався НБ (без диференціації на його походження), у 88% випадків вказували та постійний характер болю і тільки у 2% випадків вказували на чітко окреслені больові пароксизми [8]. Можливо, відмінності між результатами вищенаведеної роботи та нашими результатами можна пояснити тим, що селективно вивчалоя НБД центрального походження. Імовірно, у пацієнтів з РС саме центральний НДБ має переважно нападopodobний перебіг.

За якісними порівняннями наші пацієнти описували центральний НДБ як «печіння» – у 81,6% (66,6%-90,8%), «морозіння» – у 76,3% (60,1%-87,0%), «поколювання» – у 68,4% (52,5%-80,9%), «болюче затерпання» – у 65,8% (49,9%-78,8%), «стягування» – у 60,5% (44,7%-74,4%), «стискання» – у 47,4% (32,5%-62,7%) та «простріли» – у 39,5% (25,6%-55,3%) випадках. За даними літератури, у крос-секційних дослідженнях пацієнти з РС також найчастіше описували НДБ як

«печіння» (у 56,6-88,6% випадків) [18, 22] або як «поколювання» (у 54,5% випадків) [22].

За цим науковим дослідженням, неприємні відчуття при центральному НДБ в пацієнтів з РС є комплексними (у середньому кожен пацієнт для описання якісних властивостей болю використовував одночасно більше 4-х із запропонованих дескрипторів). В аналогічному дослідженні також показано, що пацієнти з РС при характеристиці НБ в 68,9% випадків використовували одночасно 3 та більше дескриптори [18]. Таким чином, НДБ в пацієнтів з РС не завжди проявляється класичними скаргами на біль, тому для правильного розпізнавання НДБ необхідно активно та детально розпитувати пацієнтів про характер неприємних відчуттів.

При аналізі соматотопічних характеристик НДБ, згідно з даними опитувальника PDQ, виявлено, що центральний НДБ найчастіше локалізувався в нижніх кінцівках – у 86,8% (72,7%-92,4%), а найрідше – у ділянці голови – у 13,2% (5,8%-27,3%), шиї – у 5,3% (1,5%-17,3%) та на грудях – у 10,5% (4,2%-24,1%) випадках. У дослідженнях, присвячених локалізації НДБ в пацієнтів з РС, також вказується на значне їх переважання в нижніх кінцівках та стопах [77]. Зокрема за даними літератури, при наявності центрального НБ в пацієнтів з РС він локалізувався на нижніх кінцівках – у 74,5%-96,0% випадках [8, 18, 22, 134], на верхніх кінцівках – у 31,0%-64,4% випадках [8, 18, 134] та на тулубі – у 34,4%-70,0% випадках [18, 134]. Переважна локалізація центрального НДБ в ділянці нижніх кінцівок пояснюється тим, що та частина спино-таламічного шляху, яка іннервує ноги, є найбільш уразливою, так як вона є найдовшою (що збільшує імовірність її демієлінізації), вона розташовується в зовнішніх відділах спинного мозку (що обумовлює більший контакт з церебро-спинальною рідиною) та в головному мозку проходить в найбільш наближених до бокових шлуночків ділянках (перивентрикулярна біла речовина є зоною підвищеного ризику демієлінізації) [72, 135].

При аналізі кількості умовних ділянок тіла, у яких відмічалися неприємні відчуття, виявлено, що 23,7% (13,0%-39,2%) пацієнтів з центральним НДБ скаржилися на його присутність в 1-й ділянці, 31,6% (19,1%-47,5%) – у 2-х ділянках,

26,3% (15,0%-42,0%) – у 3-х ділянках, 13,2% (5,8%-27,3%) – у 4-х ділянках, 5,2% (1,5%-17,3%) – у 5-ти умовних ділянках тіла. У середньому в 1-го пацієнта центральний НДБ охоплював умовні 2,5 ділянки тіла. У крос-секційному дослідженні, серед пацієнтів з РС в яких діагностувався НДБ (за опитувальником DN4), у 58% випадків він розповсюджувався на 3 та більше умовних ділянки тіла [133]. Таким чином, при центральному НДБ в пацієнтів з РС больові відчуття є розлитими, мають різноманітну локалізацію, але в більшості випадків зосереджені в ногах.

При описі неприємних відчуттів при ФЛ в усіх випадках пацієнти використовували тільки один дескриптор з переліку запропонованих. Найчастіше вони описували ФЛ як «простріл» – у 84,6% (57,8%-95,7%) випадків, а такі дескриптори, як «поколювання» та «повзання мурашок», використовувалися тільки в 7,7% (1,4%-33,3%) випадках.

Аналіз соматотопічних характеристик ФЛ виявив, що ФЛ найчастіше локалізується в ділянці спини та шиї, але може розповсюджуватися і на кінцівки (переважно на руки). У більшості випадків неприємні відчуття при ФЛ розповсюджувалися на 2 або 3 умовні ділянки тіла (у середньому в 1-го пацієнта ФЛ охоплював 2,4 умовних ділянки тіла). Необхідно відмітити, що дотепер немає жодної роботи, присвяченої кількісним характеристикам локалізації больових відчуттів при ФЛ.

Аналіз фармакотерапії НБ серед нашої когорти пацієнтів з РС виявив наступні особливості.

Тільки 60,5% (44,7%-74,4%) пацієнтів з центральним НДБ отримували протибольову терапію у вигляді НПЗП, габапентиноїдів, ТЦА, СІЗЗС або одночасного використання препаратів декількох вищенаведених груп. Звертає на себе увагу досить велика частота використання НПЗП для корекції НДБ (у якості монотерапії – у 21,7% (9,7%-41,9%) пацієнтів або в поєднанні з іншими засобами – у 21,7% (9,7%-41,9%) пацієнтів), що не є патогенетично обґрунтованим при НБ. В усіх випадках прийому НПЗП в якості монотерапії НДБ, пацієнти самостійно призначали собі ці препарати, без консультації з лікарями.

84,6% (57,8%-95,7%) пацієнтів з ФЛ зверталися за медичною допомогою з приводу больових відчуттів при ФЛ та відповідно їм призначалася відповідна терапія. Важливо, що серед тих 11 пацієнтів з ФЛ, які активно звертались за медичною допомогою з приводу больових відчуттів, 10 пацієнтів описували ФЛ як «простріл». Пацієнтам з ФЛ призначалися наступні протибольові засоби: габапентиноїди, ТЦА, НПЗП, карбамазепін, або одночасно декілька препаратів вищенаведених груп. Необхідно зауважити про випадки призначення НПЗП (у якості монотерапії або поєднанні з габапентиноїдами), що не є патогенетично доцільним при ФЛ.

При аналізі в крос-секційному дослідженні факторів, що асоціюються з НБ, виявлено наступні особливості.

Серед усіх соціально-демографічних факторів, що нами досліджувалися (стать, вік пацієнтів, рівень освіти, наявність родини, працевлаштованість, місцевість проживання, тютюнопаління), тільки жіноча стать асоціювалася з достовірно підвищеним ризиком центрального НДБ в пацієнтів з РС (ВШ=2,61, 1,06-6,42; $p=0,04$). В іншому крос-секційному дослідженні 1249 пацієнтів з РС, наявність НБ (за опитувальником DN4) мала незалежні асоціації з жіночою статтю (ВШ=2,40; 95% ДІ, 1,59–3,62; $p < 0,001$) та віком пацієнтів (збільшення віку на кожен наступний 1 рік збільшувало ризик НБ в 1,03 рази (95% ДІ, 1,01–1,04; $p=0,002$) [29].

Феномен підвищеного ризику НДБ серед пацієнтів з РС саме в представників жіночої статі досить важко пояснити, але, імовірно, важливе місце займає той факт, що загалом в популяції розповсюдженість НБ в жінок є вищою [20].

Серед нейропсихологічних характеристик (депресивні, тривожні, апатичні розлади), когнітивного статусу та показника якості сну тільки субклінічні тривожні та субклінічні депресивні розлади за Госпітальною шкалою HADS асоціювалися з достовірно збільшеним ризиком НДБ центрального генезу в пацієнтів з РС. За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу, серед пацієнтів з РС наявність субклінічних тривожних розладів за Госпітальною шкалою HADS асоціювалася зі збільшенням імовірності центрального НДБ у 2,66 разів (1,19-5,92;

$p=0,02$), а наявність субклінічних депресивних розладів за Госпітальною шкалою HADS – у 2,92 рази (1,31-6,49; $p=0,01$).

Загалом добре відомі взаємозв'язки та взаємозалежності між феноменом болю та психоемоційними розладами [136]. Більше того, є численні повідомлення про асоціації психоемоційних розладів з больовими синдромами саме в пацієнтів з РС. Так серед пацієнтів з РС наявність болю асоціювалася з достовірно вищими показниками депресії та тривоги за Госпітальною шкалою HADS [137]. «Виражений» біль при РС (той, що обмежував життєдіяльність пацієнтів) асоціювався з підвищеною в 4 рази імовірністю депресивних проявів (95% ДІ, 3,2-5,1) та з підвищеною в 2,4 рази імовірністю тривожних розладів (95% ДІ, 1,9-2,9) [138]. Пацієнти з РС, при наявності в них болю (серед яких в 58% діагностувався НБ), достовірно частіше мали депресивні розлади (за шкалою Гамільтона для оцінки депресії), але ця асоціація нівелювалася при включенні в статистичний аналіз інших чинників, що вивчалися [139]. У роботі турецьких дослідників вказується, що симптоми тривоги та депресії асоціювалися з достовірно вищими показниками розповсюдженості НБ [31]. Серед пацієнтів з РС, наявність НБ (за опитувальником PDQ) асоціювалася з достовірно вищими рівнями депресії, ніж в пацієнтів з м'язово-скелетним болем та в пацієнтів без болю [23]. Хронічний НБ в пацієнтів з РС також достовірно асоціювався з показниками депресії [26]. У пацієнтів з РС, збільшення показників субшкали депресії Госпітальної шкали HADS на кожен наступний 1 бал асоціювалося зі збільшенням імовірності НДБ (за опитувальником PDQ) на 66% [25]. У пацієнтів з РС наявність НДБ (за опитувальником PDQ) мала значні кореляції з рівнем тривоги [27].

З точки зору фундаментальних нейронаук, співіснування болю та депресивних розладів (разом із втомою та когнітивними розладами) у пацієнтів з РС може обумовлюватися спільними етіопатогенетичними чинниками: типовими нейропатоморфологічними змінами, гіперактивністю прозапальних цитокінів, дизрегуляцією моноамінергічних систем, гіперактивністю гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи тощо [140]. Однак в даній дисертаційній роботі не виявлено будь-які достовірні асоціації між НДБ та когнітивними розладами і

втомою. Водночас, наявність хронічного НБ в пацієнтів з РС асоціювалася з достовірним зниженням показників когнітивної гнучкості та підвищеними показниками втоми [26]. Пацієнти з РС, при наявності НДБ (за опитувальником PDQ) мали достовірно вищі показники втоми та сонливості, порівнюючи з пацієнтами без НДБ [23].

В описаній науковій роботі виявлено, що серед клінічних факторів, що вивчалися – вік дебюту РС, тривалість РС, тип перебігу РС, ступінь інвалідизації за шкалою EDSS, коморбідна патологія (артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, мігрень, головний біль напруги, втома), пацієнти з центральним НДБ мали достовірно довший стаж захворювання, достовірно вищу частоту прогресуючих типів перебігу РС та достовірно вищий ступінь інвалідизації за шкалою EDSS, у порівнянні з пацієнтами без болю. Згідно ж однофакторного логістичного регресійного аналізу, збільшення тривалості РС на кожен наступний рік асоціювалося з достовірним збільшенням ризику НДБ центрального генезу в 1,07 разів (1,02-1,14; $p=0,01$), збільшення показників шкали EDSS на кожні наступні 0,5 бала – у 1,03 рази (1,01-1,06; $p=0,01$), а прогресуючий тип перебігу РС – з достовірним збільшенням ризику НДБ центрального генезу в 5,78 разів (2,45-13,59; $p=0,001$).

Отримані вищенаведені дані загалом узгоджуються з результатами інших досліджень з цієї тематики.

Пацієнти з больовим синдромом (серед яких в 58% діагностувався НБ) мали більш тривалий стаж РС ($14,6 \pm 7,8$ років проти $8,4 \pm 5,9$ років; $p < 0,001$) [139]. Середня тривалість РС в пацієнтів з НБ становила 14 років, тоді як в пацієнтів без болю – тільки 10 років ($p < 0,001$) [29].

Пацієнти з болем достовірно частіше мали прогресуючі типи перебігу РС (86,7% проти 13,3%; $p < 0,001$) [138]. Прогресуючий тип перебігу РС асоціювався з збільшеною в 2,25 рази (95% ДІ 1,2–4,2) імовірністю НДБ, і ця закономірність не втрачала свою достовірність при включенні в аналіз інших факторів, що вивчалися [33].

Пацієнти з НДБ (згідно з опитувальником PQD) мали достовірно вищі показники за шкалою EDSS, ніж пацієнти без болю [23]. Пацієнти з РС, що відмічали наявність болю, мали достовірно вищий рівень функціональної неспроможності за шкалою EDSS (4,5 (3-8) балів проти 1,5 (1-3) балів; $p < 0,001$); у мультифакторному логістичному регресійному аналізі ступінь інвалідизації за показником шкали EDSS незалежно від інших чинників асоціювався з наявністю в пацієнтів больового синдрому (ВШ=1,7, 1,1-2,7, 95% ДІ; $p = 0,014$) [139]. Більше того, показник шкали EDSS мав незалежні асоціації не тільки з фактом наявності болю, але і з інтенсивністю болю при РС [141]. НБ при РС асоціювався з достовірно більш високими показниками шкали EDSS, порівнюючи з пацієнтами без болю [22, 30, 137]. Пацієнти з НДБ, за опитувальником DN4, НБ мали середній показник шкали EDSS 4 бали, тоді як пацієнти без болю – 2 бали [29]. Більше того, НБ при РС асоціювався з достовірно більш високими показниками шкали EDSS, порівнюючи з пацієнтами, які мали біль ноцицептивного характеру [30]. В однофакторному логістичному регресійному аналізі чинниками, що асоціювалися з НБ, були: значення шкали EDSS – 1,1 ($p = 0,007$), чутливі розлади – 1,6 ($p < 0,001$), рухові розлади – 1,2 ($p = 0,029$) та тазові функціональні порушення – 1,3 ($p = 0,020$) [30].

До сьогодні немає чіткого розуміння, яким чином клінічні характеристики РС можуть бути пов'язані з НБ. Припускається, що у випадках прогресуючого типу перебігу та (або) тривалого перебігу РС має місце більш значне ушкодження та деаферентація висхідних сомато-сенсорних систем і низхідних антиноцицептивних шляхів [32, 142].

Насамкінець при включенні в мультифакторний логістичний регресійний аналіз усіх чинників, що достовірно асоціювалися з підвищеним ризиком центрального НДБ в однофакторному логістичному регресійному аналізі (жіноча стать, субклінічні тривожні та депресивні розлади за шкалою HADS, тривалість РС, прогресуючий тип перебігу РС, ступінь інвалідизації за шкалою EDSS), факторами, що незалежно асоціювалися з центральним НДБ виявилися тільки субклінічні тривожні розлади за Госпітальною шкалою HADS (ВШ=2,90, 1,08-7,74; $p = 0,03$) та прогресуючий тип перебігу РС (ВШ=3,25, 1,11-9,46; $p = 0,03$).

Необхідно зауважити, що серед 74 досліджених випадків прогресуючого типу перебігу РС, у 72 пацієнтів (97%) спостерігався вторинно-прогресуючий тип перебігу РС. Тобто з великим ступенем імовірності можна припустити, що знайдені в однофакторному логістичному регресійному аналізі асоціації між такими клінічними чинниками РС, як тривалість РС та значення шкали EDSS, є вторинними – похідними від вторинно-прогресуючого типу перебігу РС.

Насамкінець за результатами крос-секційного дослідження в пацієнтів з коморбідним не НБ достовірно частіше діагностувався центральний НДБ, ніж периферичний НДБ. За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу продемонстровано, що в пацієнтів з коморбідним не НБ збільшена в 5,54 рази (1,60-19,13; $p=0,01$) імовірність виявлення центрального НДБ, ніж периферичного НДБ. Можливо, наявність коморбідного не НБ в пацієнтів з РС веде до дизрегуляції ноцицептивних / антиноцицептивних систем, що створює сприятливий ґрунт для виникнення центрального НДБ.

Також варто зауважити той факт, що жоден з соціально-демографічних, нейропсихологічних, когнітивних та клінічних чинників не асоціювався з підвищеною імовірністю виявлення периферичного НДБ та ФЛ в пацієнтів з РС. Можливо, цей феномен частково може бути пояснений порівнюючи невеликою кількістю спостережень як НДБ периферичного генезу (18 випадків), так і ФЛ (13 випадків), що не дозволило виявити можливі статистичні закономірності.

При аналізі отриманих результатів дворічного проспективного дослідження виявлено наступні особливості. Серед пацієнтів з РС частота виникнення НДБ, ФЛ, ТН та НБ загалом протягом 1-го і 2-го років, як і протягом усього періоду спостереження, були достовірно нижчими, ніж частота виникнення не НБ. Так, протягом двох років частота розвитку НДБ становила 15,6% (11,4%-21,0%), ФЛ – 5,1% (2,8%-8,8%), ТН – 0,9% (0,3%-3,3%), а не НБ – 33,9% (28,0%-40,5%). Крім того, частота рецидивів НДБ протягом кожного року спостереження та загалом за весь період спостереження була достовірно нижчою, ніж частота рецидивів не НБ. Упродовж двох років частота рецидування не НБ дорівнювала 64,9% (53,5%-74,8%),

тоді як відповідний показник в НДБ становив 8,8% (3,0%-23,0%). Випадків же рецидиву ФЛ та ТН не зафіксовано.

До сьогодні немає жодного дослідження з проблематики рецидивів больового синдрому в пацієнтів з РС. Крім того, на сьогодні існує тільки одне проспективне дослідження, у якому фіксувалися саме випадки появи будь-якого нового болю в пацієнтів з РС протягом дворічного періоду: у 949 пацієнтів протягом 1-го року спостереження зафіксовано появу нового болю в 32,7% випадках, а протягом 2-го року – у 35,2% випадках (загалом, протягом двох років – поява нових больових відчуттів була діагностована в 45,7% пацієнтів); поява ж умовно «вираженого» болю (той, що значимо порушував щоденну активність пацієнтів) зафіксована в 19,6% пацієнтів протягом 1-го року та у 20,5% пацієнтів протягом 2-го року (загалом, протягом двох років – у 31,3% пацієнтів) [143].

В усіх інших проспективних дослідженнях стосовно проблематики болю при РС вказується тільки його частота при повторних спостереженнях, без вивчення структури появи та вирішенні окремих випадків болю.

У частині робіт вказується на збільшення частоти болю в часі в пацієнтів з РС. Серед 94 пацієнтів, при початковому опитуванні в 65% випадків були скарги на біль, а через 7 років, серед 74 пацієнтів, які залишилися в дослідженні, частота болю становила 79% [16]. У дослідженні датських науковців, у 49 пацієнтів при початковому обстеженні частота болю становила 53%, а через 5 років – 86% [144]. Серед 26 тисяч спостережень з північноамериканського реєстру пацієнтів з РС, при першому опитуванні 59% пацієнтів мали біль, через 15 років – 77%, а через 30 років – 85% [145].

В одному ж дослідженні вказується на зниження з часом частоти больового синдрому – у 69 пацієнтів з КІС або з РС, що були діагностовані протягом останніх 6-ти місяців, біль фіксувався в 73,5%, через 1 рік – у 70,6%, а через 2 роки – у 61,8% випадків [146].

Насамкінець у двох роботах частота больового синдрому не змінювалася з часом. Важливою є та особливість, що в обох цих дослідженнях на момент першого обстеження усі пацієнти були з КІС або вперше діагностованим РС. У 410-ти

пацієнтів біль спостерігався у 39,5%, а через 4 роки – у 36,1% випадків [17]. Серед 230 пацієнтів розповсюдженість болю протягом наступного року (через 1, 2, 3, 6, 9 та 12 місяців) була практично незмінною і коливалася в межах 58%-61% [147].

Дотепер тільки у двох проспективних дослідженнях вивчалася частота саме НБ в пацієнтів з РС. Серед 94 пацієнтів при первинному огляді в 60,7% діагностувався НДБ та в 6,6% – ТН; через 7 років у 74 пацієнтів, що залишилися в дослідженні, відповідні показники склали 48,6% та 10,8% [16]. Серед 410 пацієнтів з КІС або з вперше діагностованими РС, частота НДБ (згідно з опитувальником PDQ) становила 2,4%, а через 4 роки – 5,0% [17]. Швидше за все, у обох роботах автори мали справу з різними епізодами НДБ, тоді як в даних описаної наукової роботи, у більшості випадків НДБ в пацієнтів з РС триває довше 6-ти місяців.

У описаній дисертаційній роботі доведено, що як на момент виникнення, так і в подальшому НДБ переважно локалізується в нижній частині тіла (нижня частина спини та нижні кінцівки). Можливі пояснення цього феномену вже було наведено вище.

Незалежно від часу після виникнення НДБ, пацієнти описували неприємні відчуття із використанням 2-х та більше дескрипторів, серед яких найчастіше використовувалися такі як «печіння», «морозіння» та «поколювання». Тільки в одному проспективному дослідженні кількісних характеристик дескрипторів болю (без уточнення його виду) у пацієнтів з РС вказується на зменшення середньої кількості дескрипторів з 3,1 при початковому огляді до 2,4 через 7 років [16]. Однак, у цьому дослідженні внаслідок семирічного інтервалу між спостереженнями, швидше за все, вивчалися зовсім різні епізоди болю, що не давало змоги проаналізувати саме еволюцію окремого больового епізоду в часі.

У даному науковому дослідженні виявлені певні закономірності еволюції клінічних характеристик НДБ в часі, які супроводжують процес хронізації НБД.

За даними, хронізація НДБ супроводжувалася розширенням зони больових відчуттів на тілі: під час тримісячного спостереження співвідношення кількості пацієнтів, хто мав НДБ в 3-х та більше умовних ділянках тіла до кількості пацієнтів,

хто мав НДБ в 1-й або 2-х умовних ділянках тіла, була достовірно вищою, порівнюючи з відповідними показниками під час одномісячного та тримісячного спостережень. Імовірно, процеси хронізації НБ супроводжуються поширенням феномену гіперзбудливості в структурах ЦНС, клінічним маркером чого є збільшення площі больових відчуттів на поверхні тіла. Щодо даних літератури про зміни розповсюдженості болю в часі в пацієнтів РС, то існують досить контроверсійні дані. Усі роботи з даної тематики вивчали загальний феномен болю (без диференціації його НБ та не НБ) та використовували порівнюючи великі (кількарічні) інтервали між спостереженнями (тому швидше за все аналізувалися зовсім різні епізоди болю). У 94 пацієнтів з РС при початковому огляді та в 74 пацієнтів, які залишилися в дослідженні через 7 років, у випадках наявності в них болю, середня кількість ділянок тіла з болем залишалася незмінною [16]. Серед 26-ти тисяч пацієнтів з РС не зафіксовано суттєвих кількісних змін в локалізації болю через 15 та 30 років [145]. У 70 пацієнтів з РС при повторному обстеженні через 10 років відмічалася збільшення кількості випадків поширення болю на іншу половину тіла (двобічний біль кінцівок, тулуба, обличчя), порівнюючи з даними при початковому обстеженні [135].

Наступною, виявленою нами, особливістю хронізації НДБ була тенденція до зміни часових характеристик індивідуального больового паттерну болю, згідно з опитувальником PDQ. Якщо на момент дебюту НДБ найбільш поширеним індивідуальним больовим паттерном, був «періодичний біль з безбольовими періодами», то під час тримісячного спостереження фіксувалося майже однакове співвідношення усіх часових характеристик індивідуального больового паттерну НДБ – тобто збільшувалася питома частка індивідуальних больових паттернів НДБ з постійним характером неприємних відчуттів. Імовірно, при хронізації НДБ відбувається модуляція ноцицептивних (антиноцицептивних) систем в головному та спинному мозку, що в кінцевому випадку веде до персистуючої активації (інгібіції) цих функціональних систем.

Насамкінець останньою особливістю хронізації НДБ виявилось достовірне зниження його інтенсивності за шкалою ВАШ, порівнюючи з початковими значеннями.

У проспективних дослідженнях наводяться різні траєкторії змін інтенсивності болювого синдрому (без диференціації на НБ та не НБ) у пацієнтів з РС. Однак, при інтерпретації результатів цих робіт знову ж таки необхідно враховувати великі часові періоди між окремими спостереженнями, що робить малоімовірним аналіз клінічної еволюції саме окремих епізодів болю. У переважній більшості подібних досліджень вказується на незмінність інтенсивності болю в часі в пацієнтів з РС. Не спостерігалось достовірних відмінностей у показниках інтенсивності болю за шкалою ВАШ через 7 років, порівнюючи з початковими показниками ($5,2 \pm 2,1$ бали проти $5,3 \pm 2,5$ бали, відповідно), але разом з тим при повторному обстеженні збільшувалась частка пацієнтів з умовно «вираженим» болем – з 13,1% до 28,4% [16]. У пацієнтів з КІС або з вперше діагностованим РС початкова інтенсивність болю за шкалою ВАШ складала $1,2 \pm 1,9$ бали, а через 4 роки – $1,2 \pm 2,0$ бали; крім того, також суттєво не змінювалась кількість випадків болю умовно «вираженої» інтенсивності (більше 3-х балів за ВАШ) [17]. Серед пацієнтів з КІС або з вперше діагностованим РС інтенсивність болю в серії спостережень протягом наступного року практично не змінювалась [147].

Є одиничні повідомлення як про зменшення, так і про збільшення інтенсивності болю в пацієнтів з РС в часі. Серед пацієнтів з КІС або вперше діагностованим РС протягом останніх 6-ти місяців, «виражений» біль (від 3-х до 6-ти балів за 6-бальною шкалою болю) фіксувався під час першого огляду в 63,2%, через 1 рік – у 51,5%, через 2 роки – у 45,6% пацієнтів [146]. Протягом 10-річного періоду в пацієнтів з РС зафіксовано збільшення кількості випадків, коли інтенсивність болю посилювалась [135].

Особливістю проведеного дослідження є його проспективний дизайн, досить велика популяція пацієнтів, що була включена в дослідження, а також тривалий період спостереження (2 роки). У будь-якому випадку, до сьогодні це єдине проспективне дослідження щодо еволюції клінічних характеристик НДБ в пацієнтів

з РС. Водночас дизайн нашого дослідження має також і певні недоліки. Зокрема, не можна виключати феномену гіподіагностики НДБ в тих випадках, коли пацієнти заперечували появу болю під час щоквартального опитування, щоб не здійснювати візит в клініку та (або) щоб не заповнювати опитувальник PDQ. Також наявність серед пацієнтів з щойно діагностованим НДБ випадків, коли вони з самого початку відмовлялися від прийому прегабаліну або самостійно переривали (зменшували) дозу препарату може потенційно впливати на отримані нами результати щодо тривалості та хронізації НДБ.

Лонгітюдний аналіз предикторів виникнення та хронізації НДБ в пацієнтів з РС виявив наступні результати.

Не зафіксовано будь-яких достовірних зв'язків між соціально-демографічними характеристиками та ризиком як виникнення, так і ризиком хронізації НДБ в пацієнтів з РС. За даними літератури, у єдиному проспективному дослідженні щодо виникнення болю при РС із залученням 949 пацієнтів показано, що збільшення віку пацієнтів асоціюється з достовірним підвищенням в 1,03 рази (95% ДІ, 1,01–1,04) ризику виникнення «вираженого» (той, що істотно впливає на щоденну активність) болю протягом дворічного періоду спостереження [143].

У даному дослідженні показано, що жодна з нейропсихологічних характеристик (окрім субклінічних депресивних розладів), як і показник когнітивного стану та показник якості сну не асоціювалися з підвищеним ризиком виникнення та хронізації НДБ. У той же час субклінічні депресивні розлади за Госпітальною шкалою HADS виявилися незалежним предиктором хронізації НДБ в пацієнтів з РС. Можна припустити, що і клінічні депресивні розлади також потенційно можуть виступати в ролі предиктора хронізації НДБ, але ми не в змозі довести це припущення, внаслідок недостатньої кількості спостережень з НДБ та клінічними депресивними розладами, для проведення адекватного статистичного аналізу.

У проспективних дослідженнях на загальній популяції показано взаємообтяжливі зв'язки між хронічним болем та депресивними розладами [148]. Як відомо, хронічний біль здатний провокувати виникнення депресивних порушень, які

в свою чергу через різні механізми можуть в подальшому збільшувати ризик хронізації болю [149].

У нашому дослідженні серед різноманітних клінічних характеристик РС тільки прогресуючі типи захворювання виявилися незалежним предиктором виникнення НДБ, і жоден з клінічних чинників не виступав у ролі предиктора хронізації НДБ.

У єдиному проспективному дослідженні щодо виникнення болю при РС встановлено, що прогресуючий тип перебігу захворювання асоціювався з підвищенням в 1,60 рази (95% ДІ, 1,04–2,48) ризиком розвитку «вираженого» болю протягом дворічного періоду спостереження [143].

Механізми, що лежать в основі збільшеного ризику виникнення НДБ в пацієнтів з прогресуючими типами РС донині залишаються до кінця не визначеними. Як вже було наведено вище, існують припущення, що прогресуючі типи РС асоціюються з більшим аксональним ураженням та відповідно з більшим ризиком ураження сомато-сенсорних та низхідних антиноцицептивних систем в головному та спинному мозку.

З клінічної точки зору, пацієнти з прогресуючими типами перебігу РС повинні розглядатися як група підвищеного ризику виникнення НДБ. З метою профілактики хронізації НДБ, пацієнти з щойно виниклим НДБ повинні бути якомога раніше обстежені на наявність клінічних та субклінічних депресивних розладів з метою ранньої та адекватної корекції останніх.

Загалом проведено перше проспективне дослідження щодо з'ясування предикторів виникнення НДБ і ФЛ, а також предикторів хронізації НДБ в пацієнтів з РС. З недоліків саме нашого проспективного дослідження можна вказати на його моноцентровість, що не дає поширювати отримані нами результати на усю популяцію пацієнтів з РС. Крім того, діагностика НБ проведена без проведення нейровізуалізаційного дослідження, що могло б бути дуже корисним для локалізації ділянок ураження та аналізу клініко-нейровізуалізаційних особливостей щодо феномену НБ в пацієнтів з РС.

Згідно отриманих даних встановлено, що ризик виникнення ФЛ в пацієнтів з РС є практично однаковим протягом як 1-го, так і 2-го років спостереження, упродовж дворічного періоду ризик розвитку ФЛ становив 5,1% (2,8%-8,8%). На сьогодні ця наукова робота – це єдине проспективне дослідження, присвячене аналізу виникнення ФЛ в пацієнтів з РС. Як вже було згадано вище, у крос-секційних та ретроспективних роботах частота ФЛ в пацієнтів з РС мала досить розбіжні значення: на момент огляду – 9% [6], 55% [150]; ретроспективно, протягом усього періоду захворювання – 16% [92], 33,18% [18], 41% [88], 70% [150].

Щодо характеристик ФЛ на момент його умовного дебюту, виявлено, що больові відчуття в переважній більшості випадків розповсюджуються на дві та більше ділянки тіла (у середньому ФЛ охоплював 2,5 умовних ділянки тіла). Як вже було наведено вище, дотепер не існує жодної роботи щодо вивчення кількісних характеристик локалізації больових відчуттів при ФЛ.

При аналізі дескрипторів ФЛ з'ясовано, що найчастіше ФЛ описується пацієнтами як «простріл», разом з тим більш ніж у чверті випадків неприємні відчуття при ФЛ представлені у вигляді або «поколювання» або «повзання мурашок». Саме в 3-х випадках з 4-х пасивного інформування пацієнтами щодо виникнення ФЛ (під час щоквартального опитування дослідниками) повідомлялося про «поколювання» та «повзання мурашок» при згинальних рухах в шії. Можливо, феномен варіабельності характеру відчуттів при ФЛ також може частково пояснювати значні розбіжності показників розповсюженості ФЛ в пацієнтів з РС за даними літератури (імовірно, ступінь виявлення ФЛ при певних якісних його характеристиках залежить саме від способу опитування пацієнтів). До сьогодні, тільки в одній роботі досліджувалися якісні характеристики ФЛ при РС: у 80% випадків пацієнти описували неприємні відчуття як «електричний струм», у 10% – як «поколювання», у 3% – як «вібрацію», у 2,5% – як «повзання мурашок», у 2,5% – як «розтягування», у 2% – як «інші відчуття» [88].

При аналізі предикторів виникнення ФЛ в пацієнтів з РС передусім необхідно зауважити, що донині немає жодного дослідження з цієї тематики. Ні один з соціально-демографічних чинників, що вивчалися (стать, вік пацієнтів, рівень

освіти, наявність родини, працевлаштованість, місцевість проживання, тютюнопаління) не виступав у якості предиктора виникнення ФЛ протягом дворічного періоду спостереження. У єдиному дослідженні з ретроспективним дизайном вік та стать пацієнтів не мали достовірних асоціацій з ризиком виникнення ФЛ при РС [18, 92].

Також жодна з нейропсихологічних характеристик (депресивні, тривожні, апатичні розлади), показник когнітивного стану та показник якості сну не виступали в якості предикторів виникнення ФЛ протягом дворічного періоду спостереження.

При аналізі клінічних чинників (вік дебюту РС, тривалість РС, тип перебігу РС, ступінь інвалідизації за шкалою EDSS, наявність артеріальної гіпертензії, абдомінального ожиріння, мігрені, головного болю напруги, втоми), встановлено, що в пацієнтів з ФЛ *de novo* фіксувався достовірно менший вік, порівнюючи з пацієнтами без ФЛ. За результатами ж однофакторного регресійного аналізу Кокса виявлено, що протягом дворічного періоду зменшення стажу РС на кожен наступний рік асоціюється зі збільшенням ВР виникнення ФЛ протягом дворічного періоду в 1,15 разів (1,02-1,29, $p=0,02$). У крос-секційних дослідженнях щодо факторів ризику ФЛ не було виявлено будь-яких асоціацій між клінічними характеристиками РС (тривалістю захворювання, показниками шкали EDSS) та наявністю ФЛ [18, 92]. Водночас за даними Al-Araji et al., 53% пацієнтів з ФЛ мали стаж РС менше 3-х років [88]. Виявлену нами закономірність досить важко пояснити, тому для її детального вивчення необхідне проведення спеціального додаткового дослідження. У будь-якому випадку, з практичної точки зору, пацієнтів на ранніх стадіях РС можна розглядати як групу підвищеного ризику щодо виникнення ФЛ.

Насамкінець аналіз нейрофізіологічних особливостей при НДБ в пацієнтів з РС виявив наступне.

Серед пацієнтів з РС наявність НДБ асоціюється з достовірним зниженням порогу болю НФР та порогу НФР, порівнюючи з пацієнтами без болю. Важливо, що дана закономірність спостерігається вже в умовному дебюті НДБ та зберігається під час подальших досліджень. Загалом зниження порогу болю НФР та порогу НФР

вважається маркером гіперзбудливості задніх рогів спинного мозку [151], унаслідок як безпосереднього ураження спинного мозку, так і внаслідок порушення низхідного супраспинального ноцицептивного (антиноцицептивного) контролю [100]. Імовірно, у пацієнтів з РС зміни показників НФР при НДБ реалізуються через обидва механізми (спинальний та супраспинальний) дизрегуляції ноцицепції.

Крім того, нами виявлено, що клінічній хронізації НДБ (при його тривалості більше 3-х місяців [152]) передують достовірні зміни показників порогу НФР. Зниження порогу НФР на 20% та більше через 1 місяць після дебюту НДБ, порівнюючи з його початковим значенням, можна вважати достовірним предиктором майбутньої хронізації НФР. Цікаво, що саме зміна порогу НФР (а не порогу болю НФР) виявилася предиктором майбутньої хронізації НДБ, і саме цей факт є досить важливим, так як поріг НФР, на відміну від порогу болю НФР, позбавлений елементів суб'єктивності.

Імовірно, вже на етапі виникнення НДБ та в подальшому під час його хронізації відбувається модуляція спинальних ноцицептивних нейронів (посилення активності ноцицептивної системи або послаблення функцій антиноцицептивної системи, або поєднання цих процесів).

У системному огляді показано, що поріг НФР знижується при різноманітних станах, які супроводжуються хронічним м'язово-скелетним болем, і цей феномен є наслідком центральної сенситизації [103]. Зниження порогу НФР описано при фіброміалгії [112, 153], при хронічному болю в нижній частині спини і в шиї [107], при кластерному головному болю [154] і навіть при синдромі подразненого кишечника [155]. Однак при усіх цих станах біль має переважно ноцицептивне походження, тоді як ми досліджували НБ. Імовірно, ураження сомато-сенсорної системи вже на момент виникнення НДБ в пацієнтів з РС веде до дисбалансу ноцицептивних/антиноцицептивних систем, який через тривалість існування НДБ посилюється та стає основою центральної сенситизації.

Таким чином, у пацієнтів з РС виникнення НДБ супроводжується нейрофізіологічними ознаками гіперзбудливості ноцицептивної системи у вигляді зниження порогу болю НФР та порогу НФР. У процесі існування НДБ відбуваються

подальші зміни характеристик НФР, серед яких зниження порогу НФР передуює клінічній хронізації НДБ.

ВИСНОВКИ

У дисертації наводиться нове вирішення науково-практичного завдання щодо оптимізації діагностики та обґрунтування шляхів попередження виникнення та хронізації нейропатичного болю в пацієнтів з розсіяним склерозом на основі вивчення соціально-демографічних, нейропсихологічних, клінічних та нейрофізіологічних характеристик.

1. У пацієнтів з розсіяним склерозом центральний нейропатичний біль представлений у вигляді нейропатичного дизестезичного болю – 11,8% (8,8%-15,8%), феномену Лермітта – 4,1% (2,4%-6,8%) та тригемінальної невралгії – 0,6% (0,2%-2,2%). У пацієнтів з розсіяним склерозом, порівнюючи з практично здоровими особами, імовірність виявлення нейропатичного дизестезичного болю центрального походження збільшена в 11,01 разів (1,49-81,42; $p=0,02$).

Центральний нейропатичний дизестезичний біль у двох третинах випадків має нападоподібний перебіг, описується пацієнтами з використанням декількох дескрипторів одночасно (найчастіше – «печіння», «морозіння», «поколювання»), у переважній більшості випадків охоплює декілька ділянок тіла (у середньому – 2,5 ділянки тіла) та найчастіше локалізується в нижніх кінцівках.

Феномен Лермітта описується тільки одним дескриптором (у переважній більшості випадків як «простріл»), як правило, охоплює 2 або 3 умовні ділянки тіла та найчастіше локалізується в ділянці спини та шиї.

2. Серед пацієнтів з розсіяним склерозом підвищений ризик нейропатичного дизестезичного болю асоціюється з жіночою статтю, наявністю субклінічних депресивних та тривожних розладів за Госпітальною шкалою HADS, довшою тривалістю захворювання, з прогресуючим типом перебігу РС та зі ступенем інвалідизації за шкалою EDSS.

Факторами, що незалежно асоціюються з нейропатичним дизестезичним болем є субклінічні тривожні розлади за Госпітальною шкалою HADS (відношення шансів – 2,90, 1,08-7,74; $p=0,03$) та прогресуючий тип перебігу розсіяного склерозу (відношення шансів – 3,25, 1,11-9,46; $p=0,03$).

Жоден з факторів, що вивчався, не мав достовірних асоціацій з підвищеним ризиком феномену Лермітта.

3. Упродовж дворічного періоду спостереження в пацієнтів з розсіяним склерозом частота виникнення нейропатичного дизестезичного болю становить 15,6% (11,4%-21,0%), феномену Лермітта – 5,1% (2,8%-8,8%), тригемінальної невралгії – 0,9% (0,3%-3,3%).

Протягом дворічного періоду спостереження в пацієнтів частота рецидивів нейропатичного дизестезичного болю становить 8,8% (3,0%-23,0%).

Нейропатичний дизестезичний біль, що виникає (рецидивує), у двох третинах випадків хронізується (триває понад 3 місяці).

Нейропатичний дизестезичний біль, на момент його виникнення (рецидиву) переважно локалізується в нижній частині спини і в нижніх кінцівках, займає в середньому 2 умовні ділянки тіла, найчастіше характеризується пацієнтами як «періодичний біль з безбольовими періодами», описується як «печіння», «морозіння», «поколювання».

Хронізація нейропатичного дизестезичного болю, порівнюючи з початковими показниками, супроводжується розширенням зони больових відчуттів, збільшенням частоти індивідуальних клінічних паттернів болю у вигляді постійного болю та достовірним зменшенням інтенсивності болю за візуальною аналоговою шкалою болю (4,0 (3,0-5,0) бали при початковому спостереженні та 3,0 (2,0-4,0) бали через 3 місяці).

Больові відчуття при дебюті феномену Лермітта в переважній більшості випадків локалізуються в спині та шиї з охопленням двох і більше умовних ділянок тіла та найчастіше характеризуються пацієнтами як «простріл».

4. Протягом дворічного періоду спостереження предикторами виникнення нейропатичного дизестезичного болю є прогресуючі типи перебігу розсіяного склерозу (відношення ризиків – 2,90; 1,47-5,71; $p < 0.01$) та збільшення показників розширеної шкали оцінки ступеня інвалідизації на кожні 0,5 бала (відношення ризиків – 1,12; 1,01-1,24; $p = 0,03$). Незалежним предиктором виникнення

нейропатичного дизестезичного болю є прогресуючі типи перебігу розсіяного склерозу (відношення ризиків – 2,60; 1,30-5,18; $p=0,01$).

Предикторами хронізації нейропатичного дизестезичного болю, що виник є субклінічні тривожні розлади за Госпітальною шкалою тривоги і депресії (відношення шансів – 1,61-34,95; $p=0,01$) та субклінічні депресивні розлади за Госпітальною шкалою тривоги і депресії (відношення шансів – 11,14; 1,92-64,54; $p=0,01$). Незалежним предиктором хронізації нейропатичного дизестезичного болю є субклінічні депресивні розлади за Госпітальною шкалою тривоги і депресії (відношення шансів – 7,14; 1,12-45,59; $p=0,04$).

Протягом дворічного періоду спостереження предиктором виникнення феномену Лермітта є невеликий стаж розсіяного склерозу. Зменшення терміну тривалості захворювання на кожен наступний рік асоціюється з достовірним підвищенням відносного ризику виникнення феномену Лермітта в 1,15 (1,02-1,29, $p=0,02$) разів.

5. У пацієнтів з розсіяним склерозом виникнення нейропатичного дизестезичного болю асоціюється з достовірним зниженням порогу болю ноцицептивного флексорного рефлексу та порогу ноцицептивного флексорного рефлексу, порівнюючи з пацієнтами без болю.

Подальший перебіг щойно виниклого нейропатичного дизестезичного болю супроводжується подальшими зниженнями порогу болю ноцицептивного флексорного рефлексу та порогу ноцицептивного флексорного рефлексу, порівнюючи з початковими значеннями.

Зниження порогу ноцицептивного флексорного рефлексу на 20% та більше через 1 місяць після дебюту нейропатичного дизестезичного болю, порівнюючи з його початковим значенням, – надійний прогностичний маркер майбутньої хронізації нейропатичного дизестезичного болю.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнти з прогресуючими типами розсіяного склерозу є групою підвищеного ризику виникнення нейропатичного дизестезичного болю і відповідно потребують посиленого лікарського моніторингу щодо цього феномену.

2. Пацієнти з нетривалим стажем розсіяного склерозу є групою підвищеного ризику виникнення феномену Лермітта і відповідно потребують посиленого лікарського моніторингу щодо цього феномену.

3. У пацієнтів з щойно виниклим нейропатичним дизестезичним болем, з метою попередження його можливої хронізації, необхідно проводити скринінг клінічних і субклінічних депресивних розладів (за Госпітальною шкалою тривоги і депресії) та при наявності останніх, рекомендувати консультацію психотерапевта.

4. У пацієнтів з щойно виниклим нейропатичним дизестезичним болем, з метою визначення групи підвищеного ризику подальшої його хронізації, у число діагностичних заходів повинно входити дослідження порогу ноцицептивного флексорного рефлексу під час умовного дебюту нейропатичного дизестезичного болю та повторно через 1 місяць.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, Robertson N, La Rocca N, Uitdehaag B, van Der Mei I, Wallin M. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020 Dec;26(14):1816-21.
2. Weerasinghe-Mudiyanselage PD, Kim JS, Shin T, Moon C. Understanding the spectrum of non-motor symptoms in multiple sclerosis: insights from animal models. *Neural Regeneration Research*. 2024 Jan;19(1):84.
3. Kubiak K, Kwiatkowska K, Lamtych M, Badiuk N. Non-motor symptoms in Multiple Sclerosis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018 Dec 24;8(12):1013-26.
4. Kawachi I. Neuropathological features of “non-motor” symptoms in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2019 Aug;10(3):161-8.
5. O’Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain* 2008;137(1):96–111.
6. Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, Cocco E, Colombo B, D’Aleo G, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: A multicenter cross-sectional study. *Neurology* 2004;63:919–21. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000137047.85868.D6>.
7. Khan F, Pallant J. Chronic pain in multiple sclerosis: prevalence, characteristics, and impact on quality of life in an Australian community cohort. *J Pain* 2007;8(8):614–23.
8. Österberg A, Boivie J, Thuomas KÅ. Central pain in multiple sclerosis—prevalence and clinical characteristics. *European journal of pain*. 2005 Oct 1;9(5):531-42.
9. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, MacLeod MR, Fallon MT. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain®*. 2013 May 1;154(5):632-42.

10. Solaro C, Messmer Uccelli M. Management of pain in multiple sclerosis: a pharmacological approach. *Nature Reviews Neurology*. 2011 Sep;7(9):519-27.
11. Yilmazer C, Lamers I, Solaro C, Feys P. Clinical perspective on pain in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2022 Apr;28(4):502-11.
12. Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2013 Feb;260:351-67.
13. Spirin NN, Kiselev DV, Karpova MS. Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis Patients. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2022 May;52(4):477-85.
14. Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. *Current neurology and neuroscience reports*. 2013 Jan;13(1):320.
15. Watson JC, Sandroni P. Central neuropathic pain syndromes. In *Mayo clinic proceedings* 2016 Mar 1 (Vol. 91, No. 3, pp. 372-385). Elsevier.
16. Khan F, Amatya B, Kesselring J. Longitudinal 7-year follow-up of chronic pain in persons with multiple sclerosis in the community. *Journal of neurology*. 2013 Aug;260:2005-15.
17. Heitmann H, Haller B, Tiemann L, Mühlau M, Berthele A, Tölle TR, Salmen A, Ambrosius B, Bayas A, Asseyer S, Hartung HP. Longitudinal prevalence and determinants of pain in multiple sclerosis: results from the German National Multiple Sclerosis Cohort study. *Pain*. 2020 Apr 1;161(4):787-96.
18. Feketová S, Waczulíková I, Valkovič P, Mareš J. Central pain in patients with multiple sclerosis. *J. Mult. Scler (Foster City)*. 2017;4:208-14.
19. Emre A, Özsoy-Ünüböl T, Demir S. Evaluation of neuropathic extremity pain in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neuropsychiatry*. 2021;58(3):213.

20. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008 Jun 15;136(3):380-7.
21. Toth C, Lander J, Wiebe S. The prevalence and impact of chronic pain with neuropathic pain symptoms in the general population. *Pain Medicine*. 2009 Jul 1;10(5):918-29.
22. Rivel M, Achiron A, Dolev M, Stern Y, Zeilig G, Defrin R. Unique features of central neuropathic pain in multiple sclerosis: Results of a cluster analysis. *European Journal of Pain*. 2022 May;26(5):1107-22.
23. Kahraman T, Özdoğar AT, Ertekin Ö, Özakbaş S. Frequency, type, distribution of pain and related factors in persons with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019 Feb 1;28:221-5.
24. Kasap Z, Uğurlu H. Pain in patients with multiple sclerosis. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2023 Mar;69(1):31. doi 10.5606/tftrd.2022.10524.
25. Karakas H, Kaya E, Abasiyanik Z, Ozdogar AT. Investigation of Neuropathic Pain Distribution and Related Factors in People with Multiple Sclerosis. *Journal of Multiple Sclerosis Research*. 2022 Aug 1;2(2):46-51.
26. Foley P, Kong Y, Dirvanskiene R, Valdes-Hernandez M, Bastiani M, Murnane J, Sellar R, Roberts N, Pernet C, Weir C, Bak T. Coupling cognitive and brainstem dysfunction in multiple sclerosis-related chronic neuropathic limb pain. *Brain Communications*. 2022 Jun 1;4(3):fcac124.
27. Carvalho T, Gomes C, Rodrigues A, da Motta C. Neuropathic pain, cognitive fusion, and alexithymia in patients with multiple sclerosis: Cross-sectional evidence for an explanatory model of anxiety symptoms. *Journal of Clinical Psychology*. 2023 May;79(5):1342-56.

28. Heitmann H, Biberacher V, Tiemann L, Buck D, Loleit V, Selter RC, et al. Prevalence of neuropathic pain in early multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2016;22:1224–30. <https://doi.org/10.1177/1352458515613643>.
29. Solaro C, Cella M, Signori A, Martinelli V, Radaelli M, Centonze D, et al. Identifying neuropathic pain in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional multicenter study using highly specific criteria. *J Neurol* 2018;265:828–35. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8758-2>.
30. Ferraro D, Plantone D, Morselli F, Dallari G, Simone AM, Vitetta F, et al. Systematic assessment and characterization of chronic pain in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* 2018;39:445–53. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3217-x>.
31. Uzunköprü C, Yılmaz GÖ, Beckmann Y. Neuropathic Extremity Pain in Patients With Multiple Sclerosis: Preventive and Personalized Approach. 2021 Jun 01;2:11-14.
32. Truini A, Galeotti F, La Cesa S, Di Rezze S, Biasiotta A, Di Stefano G, Tinelli E, Millefiorini E, Gatti A, Cruccu G. Mechanisms of pain in multiple sclerosis: a combined clinical and neurophysiological study. *PAIN®*. 2012 Oct 1;153(10):2048-54.
33. Martinelli Boneschi F, Colombo B, Annovazzi P, et al. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2008; 14(4):514-521.
34. Rhudy JL, France CR. Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria. *Pain*. 2007 Apr 1;128(3):244-53.
35. Biurrun Manresa JA, Neziri AY, Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Andersen OK. Test–retest reliability of the nociceptive withdrawal reflex and electrical pain thresholds after single and repeated stimulation in patients with chronic low back pain. *European journal of applied physiology*. 2011 Jan;111:83-92.

36. Skljarevski V, Ramadan NM: The nociceptive flexion reflex in humans - review article. *Pain*. 2002, 96 (1–2): 3-8.
37. Neziri AY, Andersen OK, Petersen-Felix S, Radanov B, Dickenson AH, Scaramozzino P, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. The nociceptive withdrawal reflex: normative values of thresholds and reflex receptive fields. *European journal of pain*. 2010 Feb 1;14(2):134-41.
38. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Experimental and therapeutic medicine*. 2017 Jun 1;13(6):3163-6.
39. Nakahara J, Maeda M, Aiso S, Suzuki N. Current concepts in multiple sclerosis: autoimmunity versus oligodendroglipathy. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2012 Feb;42:26-34.
40. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet Neurology*. 2010 May 1;9(5):520-32.
41. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, Ramanathan M, Benedict RH, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nature Reviews Neurology*. 2019 Jun;15(6):329-42.
42. Merskey H, Bogduk N, Sloan PA. Classification of chronic pain. *Canadian Journal of Anaesthesia-Journal Canadien d'Anesthesie*. 1995;42(8):753.
43. Pöllmann W, Feneberg W, Erasmus LP. Schmerzen bei Multipler Sklerose—ein immer noch unterschätztes Problem: Einjahresprävalenz von Schmerzsyndromen, ihr Stellenwert und die Versorgungsqualität bei stationär behandelten MS-Patienten. *Der Nervenarzt*. 2004 Feb;75:135-40.
44. Van Hecke OA, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *PAIN®*. 2014 Apr 1;155(4):654-62.
45. Harden RN. Chronic neuropathic pain: mechanisms, diagnosis, and treatment. *The neurologist*. 2005 Mar 1;11(2):111-22.

46. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, Treede RD. A new definition of neuropathic pain. *PAIN®*. 2011 Oct 1;152(10):2204-5.
47. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms. *Current pain and headache reports*. 2017 Jun;21:1-1.
48. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiological reviews*. 2020 Nov 3.
49. Johnson MI. The physiology of the sensory dimensions of clinical pain. *Physiotherapy*. 1997 Oct 1;83(10):526-36.
50. Wei SQ, Tao ZY, Xue Y, Cao DY. Peripheral sensitization. *Peripheral nerve disorders and treatment*. London: IntechOpen. 2020 Jul 8:131-56.
51. Harte SE, Harris RE, Clauw DJ. The neurobiology of central sensitization. *Journal of Applied Biobehavioral Research*. 2018 Jun;23(2):e12137.
52. North RY, Lazaro TT, Dougherty PM. Ectopic spontaneous afferent activity and neuropathic pain. *Neurosurgery*. 2018 Sep 1;65(CN_suppl_1):49-54.
53. Vollert J, Magerl W, Baron R, Binder A, Enax-Krumova EK, Geisslinger G, Gierthmühlen J, Henrich F, Hüllemann P, Klein T, Lötsch J. Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain: comparison of sensory phenotypes in patients and human surrogate pain models. *Pain*. 2018 Jun 1;159(6):1090-102.
54. Wang D, Chien GC. Introduction to Central Pain Syndromes and Painful Peripheral Neuropathy. In *Advances in Chronic and Neuropathic Pain 2022* Sep 22 (pp. 159-200). Cham: Springer International Publishing.
55. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C. Neuropathic pain. *Nature reviews Disease primers*. 2017 Feb 16;3(1):1-9.
56. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. In *Mayo Clinic Proceedings* 2015 Apr 1 (Vol. 90, No. 4, pp. 532-545). Elsevier.

57. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, Cruccu G, Freeman R, Hansson P, Nurmikko T, Raja SN. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016 Aug;157(8):1599.
58. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001 May 1;92(1-2):147-57.
59. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current medical research and opinion*. 2006 Oct 1;22(10):1911-20.
60. VanDenKerkhof EG, Stitt L, Clark AJ, Gordon A, Lynch M, Morley-Forster PK, Nathan HJ, Smyth C, Toth C, Ware MA, Moulin DE. Sensitivity of the DN4 in screening for neuropathic pain syndromes. *The Clinical Journal of Pain*. 2018 Jan 1;34(1):30-6.
61. Chiarotto A, Maxwell LJ, Ostelo RW, Boers M, Tugwell P, Terwee CB. Measurement properties of visual analogue scale, numeric rating scale, and pain severity subscale of the brief pain inventory in patients with low back pain: a systematic review. *The journal of pain*. 2019 Mar 1;20(3):245-63.
62. Magrinelli F, Zanette G, Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Practical neurology*. 2013 Oct 1;13(5):292-307.
63. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015 Feb 1;14(2):162-73.
64. Balanaser M, Carley M, Baron R, Finnerup NB, Moore RA, Rowbotham MC, Chaparro LE, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults: systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2022 May 19:10-97.

65. Di Stefano G, Di Lionardo A, Di Pietro G, Cruccu G, Truini A. Pharmacotherapeutic options for managing neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain Research and Management*. 2021 Apr 26;2021.
66. Demant DT, Lund K, Vollert J, Maier C, Segerdahl M, Finnerup NB, Jensen TS, Sindrup SH. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *PAIN®*. 2014 Nov 1;155(11):2263-73.
67. Attal N, Bouhassira D. Translational neuropathic pain research. *Pain*. 2019 May 1;160:S23-8.
68. Finnerup NB. Nonnarcotic methods of pain management. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jun 20;380(25):2440-8.
69. Nurmikko TJ, Gupta S, Maclver K. Multiple sclerosis-related central pain disorders. *Current pain and headache reports*. 2010 Jun;14:189-95.
70. Truini A, Galeotti F, Cruccu G. Treating pain in multiple sclerosis. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2011 Oct 1;12(15):2355-68.
71. Hadjimichael O, Kerns RD, Rizzo MA, Cutter G, Vollmer T. Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. *Pain*. 2007 Jan 1;127(1-2):35-41.
72. Morales Y, Parisi JE, Lucchinetti CF. The pathology of multiple sclerosis: evidence for heterogeneity. *Advances in neurology*. 2006 Jan 1;14:27-46.
73. Duffy SS, Lees JG, Perera CJ, Moalem-Taylor G. Managing neuropathic pain in multiple sclerosis: pharmacological interventions. *Medicinal Chemistry*. 2018 Mar 1;14(2):106-19.
74. Iannitti T, Kerr BJ, Taylor BK. Mechanisms and pharmacology of neuropathic pain in multiple sclerosis. *Behavioral Neurobiology of Chronic Pain*. 2014:75-97.

75. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, Kent JL, Krane EJ, LeBel AA, Levy RM, Mackey SC. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. In *Mayo Clinic Proceedings* 2010 Mar 1 (Vol. 85, No. 3, pp. S3-S14). Elsevier.
76. Katusic S, Williams DB, Beard M, Bergstralh EJ, Kurland LT. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Neuroepidemiology*. 1991 Dec 16;10(5-6):276-81.
77. Österberg A, Boivie J. Central pain in multiple sclerosis—sensory abnormalities. *European Journal of Pain*. 2010 Jan 1;14(1):104-10.
78. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, Scholz J, Sindou M, Svensson P, Treede RD, Zakrzewska JM, Nurmikko T. Trigeminal neuralgia: new classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology*. 2016 Jul 12;87(2):220-8.
79. Di Stefano G, Maarbjerg S, Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. *The journal of headache and pain*. 2019 Dec;20:1-0.
80. Di Stefano G, Maarbjerg S, Nurmikko T, Truini A, Cruccu G. Triggering trigeminal neuralgia. *Cephalalgia*. 2018 May;38(6):1049-56.
81. Truini A, Prosperini L, Calistri V, Fiorelli M, Pozzilli C, Millefiorini E, Frontoni M, Cortese A, Caramia F, Cruccu G. A dual concurrent mechanism explains trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2016 May 31;86(22):2094-9.
82. Truini A, Garcia-Larrea L, Cruccu G. Reappraising neuropathic pain in humans—how symptoms help disclose mechanisms. *Nature Reviews Neurology*. 2013 Oct;9(10):572.
83. Swinnen C, Lunsken S, Deryck O, Casselman J, Vanopdenbosch L. MRI characteristics of trigeminal nerve involvement in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2013 Jul 1;2(3):200-3.

84. Attal N, Cruccu G, Baron RA, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European journal of neurology*. 2010 Sep;17(9):1113-e88.
85. Di Stefano G, Truini A. Pharmacological treatment of trigeminal neuralgia. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2017 Oct 3;17(10):1003-11.
86. Krishnan S, Bigder M, Kaufmann AM. Long-term follow-up of multimodality treatment for multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia. *Acta Neurochirurgica*. 2018 Jan;160:135-44.
87. Petrou C, Doxakis A, Barrera MA, Konstantinidou P. Association of Trigeminal Neuralgia with Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review of Neuropathic Pain Treatment. *Journal of Multiple Sclerosis Research*. 2023 Apr 1;3(1):1-8.
88. Al-Araji AH, Oger J. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2005 Aug;11(4):398-402.
89. Gutrecht JA, Zamani AA, Salgado ED. Anatomic-radiologic basis of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 1993 Aug 1;50(8):849-51.
90. Teoli D, Cabrero FR, Smith T, Ghassemzadeh S. Lhermitte sign. *InStatPearls [Internet]* 2023 Jan 22. StatPearls Publishing.
91. Saguil A, Kane S, Farnell E. Multiple sclerosis: a primary care perspective. *American family physician*. 2014 Nov 1;90(9):644-52.
92. Beckmann Y, Özakbaş S, Bülbül NG, Kösehasanoğulları G, Seçil Y, Bulut O, Incesu TK, Tokuçoğlu F, Ertekin C. Reassessment of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Belgica*. 2015 Dec;115:605-8.
93. Ekbohm K. Carbamazepine: a symptomatic treatment of the paresthesiae associated with Lhermitte's sign. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2017 Apr 1;20(2):166.

94. Khare S, Seth D. Lhermitte's sign: the current status. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2015 Apr;18(2):154.
95. Романенко ЮІ. Особливості ноцицептивного флексорного рефлексу у пацієнтів із мігренню. *rain*. 2019;101(1):17-24.
96. Rhudy JL, Güereca YM, Kuhn BL, Palit S, Flaten MA. The influence of placebo analgesia manipulations on pain report, the nociceptive flexion reflex, and autonomic responses to pain. *The Journal of Pain*. 2018 Nov 1;19(11):1257-74.
97. Kugelberg E, Eklund K, Grimby L. An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb. Mechanism of the plantar responses. *Brain*. 1960 Sep 1;83(3):394-410.
98. Романенко ВІ. Застосування методик електронейрографії для визначення невропатичного компоненту болю у пацієнтів з хронічними больовими синдромами попереково-крижової локалізації. *ScienceRise. Medical science*. 2016(9):35-41.
99. Rolke R, Baron R, Maier CA, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötefür IC, Braune S. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain®*. 2006 Aug 1;123(3):231-43.
100. Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. *Progress in neurobiology*. 2005 Dec 1;77(6):353-95.
101. Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain*. 1977 Feb 1;3(1):69-80.
102. Sandrini G, Alfonsi E, Bono G, Facchinetti F, Montalbetti L, Nappi G. Circadian variations of human flexion reflex. *Pain*. 1986 Jun 1;25(3):403-10.
103. Lim EC, Sterling M, Stone A, Vicenzino B. Central hyperexcitability as measured with nociceptive flexor reflex threshold in chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *PAIN®*. 2011 Aug 1;152(8):1811-20.

104. Linde LD, Duarte FC, Esmaeili H, Hamad A, Masani K, Kumbhare DA. The nociceptive flexion reflex: a scoping review and proposed standardized methodology for acquisition in those affected by chronic pain. *British Journal of Pain*. 2021 Feb;15(1):102-13.
105. Peterson CL, Riley ZA, Krepkovich ET, Murray WM, Perreault EJ. Withdrawal reflexes in the upper limb adapt to arm posture and stimulus location. *Muscle & Nerve*. 2014 May;49(5):716-23.
106. Syrovegin AV, Kukushkin ML, Gnezdilov AV, Ovechkin AM, Li TS. EMG responses in humans during painful heterosegmentary stimulation. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2000 Nov;130:1069-73.
107. Manresa JA, Neziri AY, Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Andersen OK. Reflex receptive fields are enlarged in patients with musculoskeletal low back and neck pain. *Pain®*. 2013 Aug 1;154(8):1318-24.
108. Page GD, France CR. Objective evidence of decreased pain perception in normotensives at risk for hypertension. *Pain*. 1997 Nov 1;73(2):173-80.
109. France CR, Suchowiecki S. A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain*. 1999 May 1;81(1-2):77-84.
110. Sandrini G, Milanov I, Rossi B, Murri L, Alfonsi E, Moglia A, Nappi G. Effects of sleep on spinal nociceptive reflexes in humans. *Sleep*. 2001 Jan 1;24(1):13-7.
111. Jensen MB, Manresa JB, Andersen OK. Reliable estimation of nociceptive withdrawal reflex thresholds. *Journal of neuroscience methods*. 2015 Sep 30;253:110-5.
112. Banic B, Petersen-Felix S, Andersen OK, Radanov BP, Villiger PM, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain*. 2004 Jan 1;107(1-2):7-15.
113. Biurrun Manresa JA, Fritsche R, Vuilleumier PH, Oehler C, Mørch CD, Arendt-Nielsen L, Andersen OK, Curatolo M. Is the conditioned pain modulation

paradigm reliable? A test-retest assessment using the nociceptive withdrawal reflex. *PLoS one*. 2014 Jun 20;9(6):e100241.

114. Sterling M, Hodkinson E, Pettiford C, Souvlis T, Curatolo M. Psychologic factors are related to some sensory pain thresholds but not nociceptive flexion reflex threshold in chronic whiplash. *The Clinical journal of pain*. 2008 Feb 1;24(2):124-30.

115. Lim EC, Sterling M, Pedler A, Coombes BK, Vicenzino B. Evidence of spinal cord hyperexcitability as measured with nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in chronic lateral epicondylalgia with or without a positive neurodynamic test. *The Journal of Pain*. 2012 Jul 1;13(7):676-84.

116. Rice DA, Parker RS, Lewis GN, Kluger MT, McNair PJ. Pain catastrophizing is not associated with spinal nociceptive processing in people with chronic widespread pain. *The Clinical journal of pain*. 2017 Sep;33(9):804.

117. Sterling M. Differential development of sensory hypersensitivity and a measure of spinal cord hyperexcitability following whiplash injury. *Pain*. 2010 Sep 1;150(3):501-6.

118. Ydrefors J, Karlsson T, Wentzel Olausson U, Ghafouri B, Johansson AC, Olausson H, Gerdle B, Nagi SS. Automated nociceptive withdrawal reflex measurements reveal normal reflex thresholds and augmented pain ratings in patients with fibromyalgia. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Jun 25;9(6):1992.

119. Jensen MB, Frahm KS, Manresa JB, Andersen OK. Novel cross correlation technique allows crosstalk resistant reflex detection from surface EMG. In 2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2012 Aug 28 (pp. 3531-3534). IEEE.

120. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018 Feb 1;17(2):162-73.

121. Solaro C, Uccelli MM. Pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Drugs*. 2010 Jul;70:1245-54.
122. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361–70.
123. Starkstein SE, Migliorelli R, Manes F, et al. The prevalence and clinical correlates of apathy and irritability in Alzheimer’s disease. *Eur J Neurol*. 1995 Dec;2(6):540-6.
124. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9.
125. Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989 May 1;28(2):193-213.
126. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov 1;33(11):1444-1452.
127. Hallström H, Norrbrink C. Screening tools for neuropathic pain: can they be of use in individuals with spinal cord injury? *PAIN®*. 2011 Apr 1;152(4):772-9.
128. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1–211.
129. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989 Oct;46(10):1121-3.
130. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011. 39p.

131. Drulovic J, Basic-Kes V, Grgic S, Vojinovic S, Dincic E, Toncev G, Kezic MG, Kusic-Tepavcevic D, Dujmovic I, Mesaros S, Miletic-Drakulic S. The prevalence of pain in adults with multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional survey. *Pain medicine*. 2015 Aug 1;16(8):1597-602.
132. Akpınar Z, Tokgöz OS, Gümüş H. The relationship between pain and clinical features in multiple sclerosis. *Turkish Journal of Neurology*. 2014;20(3):79-83.
133. Moisset X, Ouchchane L, Guy N, Bayle DJ, Dallel R, Clavelou P. Migraine headaches and pain with neuropathic characteristics: comorbid conditions in patients with multiple sclerosis. *PAIN®*. 2013 Dec 1;154(12):2691-9.
134. Svendsen KB, Jensen TS, Hansen HJ, Bach FW. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain*. 2005 Apr 1;114(3):473-81.
135. Young J, Amatya B, Galea MP, Khan F. Chronic pain in multiple sclerosis: A 10-year longitudinal study. *Scandinavian journal of pain*. 2017 Jul 1;16(1):198-203.
136. Michaelides A, Zis P. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgraduate medicine*. 2019 Oct 3;131(7):438-44.
137. Łabuz-Roszak B, Niewiadomska E, Kubicka-Bączyk K, Skrzypek M, Tyrpień-Golder K, Majewska A, Matejczyk A, Dobrakowski P, Pierzchała K. Prevalence of pain in patients with multiple sclerosis and its association with anxiety, depressive symptoms and quality of life. *Psychiatr Pol*. 2019 Apr 30;53(2):475-86.
138. Marck CH, De Livera AM, Weiland TJ, Jelinek PL, Neate SL, Brown CR, Taylor KL, Khan F, Jelinek GA. Pain in people with multiple sclerosis: associations with modifiable lifestyle factors, fatigue, depression, anxiety, and mental health quality of life. *Frontiers in neurology*. 2017 Sep 5;8:461.
139. Grau-López L, Sierra S, Martínez-Cáceres E, Ramo-Tello C. Analysis of the pain in multiple sclerosis patients. *Neurología (English Edition)*. 2011 Jan 1;26(4):208-13.

140. Chitnis T, Vandercappellen J, King M, Bricchetto G. Symptom interconnectivity in multiple sclerosis: a narrative review of potential underlying biological disease processes. *Neurology and Therapy*. 2022 Sep;11(3):1043-70.
141. Ghajarzadeh M, Jalilian R, Sahraian MA, Moghadasi AN, Azimi A, Mohammadifar M, Azizi S. Pain in patients with multiple sclerosis. *Maedica*. 2018 Jun;13(2):125.
142. D'Aleo G, Rifichi C, Sessa E, Di Bella P, Bramanti P. R3 nociceptive reflex in multiple sclerosis patients with paroxysmal symptoms treated with gabapentin. *Functional neurology*. 2000 Oct 1;15(4):205-9.
143. Fiest KM, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, McKay KA, Berrigan L, Marrie RA. Comorbidity is associated with pain-related activity limitations in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2015 Sep 1;4(5):470-6.
144. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *The Italian Journal of Neurological Sciences*. 1995 Nov;16:629-32.
145. Kister I, Bacon TE, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Kalina JT, Herbert J. Natural history of multiple sclerosis symptoms. *International journal of MS care*. 2013 Oct 1;15(3):146-56.
146. Brochet B, Deloire MS, Ouallet JC, Salort E, Bonnet M, Jové J, Petry KG. Pain and quality of life in the early stages after multiple sclerosis diagnosis: a 2-year longitudinal study. *The Clinical journal of pain*. 2009 Mar 1;25(3):211-7.
147. Valentine TR, Alschuler KN, Ehde DM, Kratz AL. Prevalence, co-occurrence, and trajectories of pain, fatigue, depression, and anxiety in the year following multiple sclerosis diagnosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2022 Apr;28(4):620-31.
148. Kroenke K, Wu J, Bair MJ, Krebs EE, Damush TM, Tu W. Reciprocal relationship between pain and depression: a 12-month longitudinal analysis in primary care. *J Pain*. 2011 Sep 1;12(9):964-73.

149. Surah A, Baranidharan G, Morley S. Chronic pain and depression. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2014 Apr 1;14(2):85-9.
150. Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Multiple Sclerosis Journal*. 1999 Jun;5(3):179-83.
151. Leone C, Di Lionardo A, Di Pietro G, Di Stefano G, Falco P, Blockeel AJ, Caspani O, Garcia-Larrea L, Mouraux A, Phillips KG, Treede RD. How different experimental models of secondary hyperalgesia change the nociceptive flexion reflex. *Clinical Neurophysiology*. 2021 Dec 1;132(12):2989-95.
152. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015 Jun;156(6):1003.
153. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, Dayer P, Vischer TL. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*. 2003 May;48(5):1420-9.
154. Sandrini G, Antonaci F, Lanfranchi S, Milanov I, Danilov A, Nappi G. Asymmetrical reduction of the nociceptive flexion reflex threshold in cluster headache. *Cephalalgia*. 2000 Sep;20(7):647-52.
155. Coffin B, Bouhassira D, Sabaté JM, Barbe L, Jian R. Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2004;53:1465–70.

ДОДАТКИ

Додаток 1

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Статті, надруковані у фахових виданнях, рекомендованих МОН України

1. Delva MYu, Skoryk KS. Prevalence and clinical characteristics of neuropathic pain in multiple sclerosis. Вісник проблем біології та медицини. 2022; 1(2);145-157. DOI:10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-145-157

2. Дельва МЮ, Скорик КС. Предиктори нейропатичного болю у пацієнтів з розсіяним склерозом (кросс-секційне дослідження). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022 Лист 29;22(3-4):47-52. DOI:10.31718/2077-1096.22.3.4.47

3. Дельва МЮ, Скорик КС. Частота та предиктори виникнення феномену Лермітта при розсіяному склерозі (2-х річне проспективне дослідження). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023 Трав 23;23(2.1):17-22. DOI:10.31718/2077-1096.23.2.1.17

4. Delva M. Yu., Skoryk K. S., Kryvchun A. M. Features of the nociceptive flexor reflex in neuropathic dysesthetic pain in patients with multiple sclerosis. Вісник проблем біології та медицини. 2023; 3(170): 194-203. DOI:10.29254/2077-4214-2023-3-170-194-203

Статті у періодичних наукових виданнях інших держав. Статті, що надруковані в наукометричних базах Scopus, Web of Science.

1. Delva MYu, Skoryk KS, Delva II. Occurrence and clinical evolution of dysesthetic pain in multiple sclerosis (2 - year prospective study). Світ медицини та біології. 2023;3(85):56-60. DOI:10.26724/2079-8334-2023-3-85-56-60

2. Delva M, Skoryk K, Delva I. Predictors of neuropathic dysesthetic pain occurrence and chronification in multiple sclerosis (2-year prospective study). Acta bio-medica: Atenei Parmensis. 2023 Dec 5;94(6):e2023229. DOI <https://doi.org/10.23750/abm.v94i6.14609>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

1. Дельва МЮ, Скорик КС. Нейропатичний біль при розсіяному склерозі. Наук.-практ. on-line симпозиум. Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги; 2021 Жовт 7-8;Харків

2. Скорик КС, Дельва МЮ. Характеристики больового синдрому у пацієнтів з розсіяним склерозом. В: Тімоніна НО, редактор. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Медична наука – 2021; 2021 Груд 3; Полтава. Полтава: Редакційно-видавничий відділ Полтавського державного медичного університету; 2021,с.21-23.

3. Дельва МЮ, Скорик КС. Особливості психоемоційного стану в пацієнтів із рецидивно-ремітуючим типом перебігу розсіяного склерозу. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. 2021;9(1):84.


4. Дельва МЮ, Скорик КС. Психоемоційні характеристики пацієнтів з розсіяним склерозом при центральному нейропатичному болю. VI Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України. Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку; 2022 Жовт 6-8;Харків.

5. Дельва МЮ, Скорик КС. Нейропсихологічні особливості та якість сну при різних типах нейропатичного болю у пацієнтів з розсіяним склерозом. Наук.-практ. конф. з міжнародною участю. Сучасні аспекти клінічної неврології; 2022 Жовт 12-13;Івано-Франківськ.

6. Скорик КС. Предиктори нейропатичного болю у пацієнтів з розсіяним склерозом (кросс-секційне дослідження). Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Медична наука – 2022; 2022 Груд 2; Полтава.

7. Дельва МЮ, Скорик КС. Виникнення, рецидування та характеристики дизестезій при розсіяному склерозі. Наук.-практ. конф. з міжнародною участю. Особливості діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з неврологічною патологією в умовах воєнного часу; 2023 Берез 17-18;Харків.

8. Дельва МЮ, Скорик КС. Частота та предиктори виникнення феномену Лермітта при розсіяному склерозі (2-х річне проспективне дослідження). Всеукраїнська наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю. Досягнення експериментальної та клінічної медицини; 2023 Трав 19;Полтава.


ЗАТВЕРДЖУЮ
 перший проректор ЗВО ПДМУ
 з науково-педагогічної роботи
 проф. В.М. Дворник
 "25" січня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження матеріалів дисертаційної роботи в учбовий процес:** використання ноцицептивного флексорного рефлексу для прогнозування хронізації центрального нейропатичного болю.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23. автори: завідувач кафедри нервових хвороб, д.мед.н., професор М.Ю.Дельва, аспірант кафедри нервових хвороб К.С.Скорик.
3. **Джерела інформації:**
 1. Delva MYu, Skoryk KS. Prevalence and clinical characteristics of neuropathic pain in multiple sclerosis. Вісник проблем біології та медицини. 2022; 1(2):149-150. DOI:10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-145-157
 2. Delva MYu, Skoryk KS, Kryvchun AM. Features of the nociceptive flexor reflex in neuropathic dysesthetic pain in patients with multiple sclerosis. Вісник проблем біології та медицини. 2023; 3(170): 194-203. DOI:10.29254/2077-4214-2023-3-170-194-203
 3. Delva M, Skoryk K, Delva I. Predictors of neuropathic dysesthetic pain occurrence and chronification in multiple sclerosis (2-year prospective study). Acta bio-medica: Atenei Parmensis. 2023 Dec 5;94(6):e2023229. DOI <https://doi.org/10.23750/abm.v94i6.14609>
4. **Впроваджено:** використання ноцицептивного флексорного рефлексу для прогнозування хронізації центрального нейропатичного болю.
5. **Термін впровадження:** з 2022–2023н.р.
6. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нервових хвороб ЗВО ПДМУ
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному засіданні кафедри нервових хвороб (протокол № 4 від 09.01.2024 року).

Завідувач кафедри нервових хвороб ЗВО ПДМУ

д.мед.н., професор



М.Ю.Дельва

ЗАТВЕРДЖУЮ

медичний директор

КП «1-а МКЛ ПМР»

Ю.П.Матвієнко

2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження матеріалів дисертаційної роботи в лікувально-діагностичний процес: визначення групи ризику серед пацієнтів з розсіяним склерозом щодо виникнення НБ.

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23, автори завідувач кафедри нервових хвороб, д.мед.н., професор М.Ю.Дельва, аспірант кафедри нервових хвороб К.С.Скорик.

3. Джерела інформації:

1. Дельва МЮ, Скорик КС. Предиктори нейропатичного болю у пацієнтів з розсіяним склерозом (кросс-секційне дослідження). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022 Лист 29;22(3-4):47-52. DOI:10.31718/2077-1096.22.3.4.47

2. Дельва МЮ, Скорик КС. Частота та предиктори виникнення феномену Лермітта при розсіяному склерозі (2-х річне проспективне дослідження). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023 Трав 23;23(2.1):17-22. DOI:10.31718/2077-1096.23.2.1.17

3. Delva MYu, Skoryk KS, Delva II. Occurrence and clinical evolution of dysesthetic pain in multiple sclerosis (2 - year prospective study). Світ медицини та біології. 2023;3(85):56-60. DOI:10.26724/2079-8334-2023-3-85-56-60

4. Впроваджено: визначення групи ризику серед пацієнтів з розсіяним склерозом щодо виникнення НБ.

5. Термін впровадження: з 2022–2023н.р.

6. Базова установа, яка проводить впровадження: неврологічне відділення КП «1-а МКЛ ПМР».

7. Зауваження і пропозиції: не вносилися.

Завідувачка неврологічним відділенням

Т.М.Черненко

ЗАТВЕРДЖУЮ

медичний директор

КП «1-а МКЛ ПМР»

Ю.П.Матвієнко

2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження матеріалів дисертаційної роботи в учбовий процес: використання ноцицептивного флексорного рефлексу для прогнозування хронізації центрального нейропатичного болю.

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23. автори: завідувач кафедри нервових хвороб, д.мед.н., професор М.Ю.Дельва, аспірант кафедри нервових хвороб К.С.Скорик.

3. Джерела інформації:

1. Delva MYu, Skoryk KS. Prevalence and clinical characteristics of neuropathic pain in multiple sclerosis. Вісник проблем біології та медицини. 2022; 1(2);149-150. DOI:10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-145-157

2. Delva MYu, Skoryk KS, Kryvchun AM. Features of the nociceptive flexor reflex in neuropathic dysesthetic pain in patients with multiple sclerosis. Вісник проблем біології та медицини. 2023; 3(170): 194-203. DOI:10.29254/2077-4214-2023-3-170-194-203

4. Впроваджено: використання ноцицептивного флексорного рефлексу для прогнозування хронізації центрального нейропатичного болю.

5. Термін впровадження: з 2022–2023н.р.

7. Базова установа, яка проводить впровадження: відділення функціональної діагностики КП «1-а МКЛ ПМР»

8. Зауваження і пропозиції: не вносилися.

Завідувачка неврологічним відділенням

Т.М.Черненко

ЗАТВЕРДЖУЮ
директор КП "5-А МКЛ ПМР"
В.В.Томенко
" 01 " 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження матеріалів дисертаційної роботи в лікувально-діагностичний процес:** визначення групи ризику серед пацієнтів з розсіяним склерозом щодо виникнення НБ.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23, автори завідувач кафедри нервових хвороб, д.мед.н., професор М.Ю.Дельва, аспірант кафедри нервових хвороб К.С.Скорик.
3. **Джерела інформації:**
 1. Дельва МЮ, Скорик КС. Предиктори нейропатичного болю у пацієнтів з розсіяним склерозом (кросс-секційне дослідження). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022 Лист 29;22(3-4):47-52. DOI:10.31718/2077-1096.22.3.4.47
 2. Дельва МЮ, Скорик КС. Частота та предиктори виникнення феномену Лермітта при розсіяному склерозі (2-х річне проспективне дослідження). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023 Трав 23;23(2.1):17-22. DOI:10.31718/2077-1096.23.2.1.17
 3. Delva MYu, Skoryk KS, Delva II. Occurrence and clinical evolution of dysesthetic pain in multiple sclerosis (2 - year prospective study). Світ медицини та біології. 2023;3(85):56-60. DOI:10.26724/2079-8334-2023-3-85-56-60
4. **Впроваджено:** визначення групи ризику серед пацієнтів з розсіяним склерозом щодо виникнення НБ.
5. **Термін впровадження:** з 2022–2023н.р.
6. **Базова установа, яка проводить впровадження:** неврологічне відділення КП "5-А МКЛ ПМР".
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувачка неврологічним відділенням



Т.В.Пілюгіна

J.



ЗАТВЕРДЖУЮ

директор КП "3-я МКЛ ПМР"

А.І.Рудич

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження матеріалів дисертаційної роботи в лікувально-діагностичний процес:** визначення групи ризику серед пацієнтів з розсіяним склерозом щодо виникнення НБ.
- 2. Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23, автори завідувач кафедри нервових хвороб, д.мед.н., професор М.Ю.Дельва, аспірант кафедри нервових хвороб К.С.Скорик.
- 3. Джерела інформації:**

1. Дельва МЮ, Скорик КС. Предиктори нейропатичного болю у пацієнтів з розсіяним склерозом (кросс-секційне дослідження). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022 Лист 29;22(3-4):47-52. DOI:10.31718/2077-1096.22.3.4.47

2. Дельва МЮ, Скорик КС. Частота та предиктори виникнення феномену Лермітта при розсіяному склерозі (2-х річне проспективне дослідження). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023 Трав 23;23(2.1):17-22. DOI:10.31718/2077-1096.23.2.1.17

3. Delva MYu, Skoryk KS, Delva II. Occurrence and clinical evolution of dysesthetic pain in multiple sclerosis (2 - year prospective study). Світ медицини та біології. 2023;3(85):56-60. DOI:10.26724/2079-8334-2023-3-85-56-60

- 4. Впроваджено:** визначення групи ризику серед пацієнтів з розсіяним склерозом щодо виникнення НБ.
- 5. Термін впровадження:** з 2022–2023н.р.
- 6. Базова установа, яка проводить впровадження:** неврологічне відділення КП "3-я МКЛ ПМР"
- 7. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувачка неврологічним відділенням

С.В.Бершадська

ЗАТВЕРДЖУЮ

головний лікар КНП
«Кобеляцька міська лікарня»

В.О.Казирод

2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження матеріалів дисертаційної роботи в лікувально-діагностичний процес:** визначення групи ризику серед пацієнтів з розсіяним склерозом щодо виникнення НБ.
- 2. Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра нервових хвороб, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко 23. автори: завідувач кафедри нервових хвороб, д.мед.н., професор М.Ю.Дельва, аспірант кафедри нервових хвороб К.С.Скорик.
- 3. Джерела інформації:**
 1. Дельва МЮ, Скорик КС. Предиктори нейропатичного болю у пацієнтів з розсіяним склерозом (кросс-секційне дослідження). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022 Лист 29;22(3-4):47-52. DOI:10.31718/2077-1096.22.3.4.47
 2. Дельва МЮ, Скорик КС. Частота та предиктори виникнення феномену Лермітта при розсіяному склерозі (2-х річне проспективне дослідження). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023 Трав 23;23(2.1):17-22. DOI:10.31718/2077-1096.23.2.1.17
 3. Delva MYu, Skoryk KS, Delva II. Occurrence and clinical evolution of dysesthetic pain in multiple sclerosis (2 - year prospective study). Світ медицини та біології. 2023;3(85):56-60. DOI:10.26724/2079-8334-2023-3-85-56-60
- 4. Впроваджено:** визначення групи ризику серед пацієнтів з розсіяним склерозом щодо виникнення НБ.
- 5. Термін впровадження:** з 2022–2023н.р.
- 6. Базова установа, яка проводить впровадження:** терапевтично-неврологічне відділення з отоларингологічними ліжками.
- 7. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач терапевтично-неврологічним відділення
з отоларингологічними ліжками


В.В. Вовк