

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

КУЛИК АНДРІЙ РУСЛАНОВИЧ

УДК: 617.547:617.559-009.7-036:577.1

КЛІНІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ВЕРТЕБРОГЕННИХ
ПОПЕРЕКОВО-КРИЖОВИХ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ А.Р. Кулик

Науковий керівник: Паєнок Анжеліка Володимирівна, доктор медичних наук,
професор

Львів – 2023

АНОТАЦІЯ

Кулик А.Р. Клінічні та біохімічні маркери вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2023.

Дисертаційна робота присвячена пошуку діагностичних клінічно-параклінічних маркерів больового синдрому при гострих і хронічних попереково-крижових вертеброгенних захворюваннях, а також з'ясуванню їх інформативності в оцінці ефективності лікування.

Проблема хронічного болю є однією з найбільш значущих у сучасній медицині. Це пов'язано як зі фізичними обмеженнями, які формуються у пацієнтів, що страждають від хронічного болю, так і з колосальними соціальними й економічними наслідками. Аналіз літературних джерел свідчить, що патогенез гострого та хронічного больового синдрому відрізняється. Дослідженнями останніх років з'ясовано, що хронічний больовий синдром, як окремий патологічний процес має свої особливості та патогенез. Враховуючи це, багато сучасних науковців приділяють увагу вивченню маркерів хронізації болю, оцінці компонентів больового синдрому та можливості їх корекції. В останні роки сформувалась концепція розподілу болю на ноцицептивний, нейропатичний і дезадаптивний, що мають свої характерні маркери й особливості лікування.

З урахуванням зазначеного вище, метою дослідження стало вивчення клініконеврологічних, психоемоційних і біохімічних маркерів больового синдрому у пацієнтів із гострими й хронічними ВПКБС та ефективності їх лікування.

В основу роботи покладено аналіз результатів комплексного спостереження 125 пацієнтів у віці від 20 до 68 років (середній вік $42,8 \pm 11,1$ роки) з вертеброгенними попереково-крижовими больовими синдромами.

Серед обстежених було 69 чоловіків (55,2 %) та 56 жінок (44,8 %). Для порівняння результатів досліджень обстежено 30 практично здорових добровольців у віці від 19 до 48 років (середній вік $37,1 \pm 10,6$ років), які склали контрольну групу.

Для досягнення поставленої мети та виконання завдань робота виконувалась у декілька етапів, відповідно до дизайну дослідження. На першому етапі було проведено аналіз літературних даних, підбір опитувальників (із аналізом їх валідації українською мовою), клінічних симптомів і біохімічних маркерів, сформовано критерії включення та виключення у дослідження, розроблено інформовану згоду на участь у дослідженні.

Наступним етапом роботи став набір пацієнтів із формуванням досліджуваних груп. Пацієнти основної групи були розділені на групу гострого болю з тривалістю больового синдрому до трьох місяців та групу хронічного болю з тривалістю понад три місяці.

Усім пацієнтам було проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) поперекового відділу хребта та проаналізовані їх рентгенологічні заключення. Серед пацієнтів основної групи критерієм включення в дослідження була наявність грижі міжхребцевого диска (МХД) L_v-S₁. Усім учасникам дослідження проведені: збір анамнезу, клінічне інтерв'ю з застосуванням опитувальників, проведено клінічні, неврологічні та ортопедичні тести, забір крові для лабораторних аналізів із метою визначення рівня кортизолу та субстанції P у крові. Всі пацієнти основної групи отримували комплексне стаціонарне лікування, що включало нестероїдний протизапальний препарат (декскетопрофен), міорелаксant (тіоколізид) та комплексний препарат вітамінів B₁, B₆, B₁₂. Вказане обстеження пацієнтів і визначення біохімічних показників проводилось перед початком та після закінчення стаціонарного лікування тривалістю 7 днів.

На останньому етапі дослідження пацієнтам групи з хронічним перебігом ВПКБС (n=45) після стаціонарного лікування було призначено препарат з групи

селективних інгібіторів захоплення серотоніну та норадреналіну – дулоксетин і через 8 тижнів проведено повторну комплексну клінічну оцінку та визначення лабораторних показників.

Основними завданнями з метою пошуку вірогідних маркерів вираженості больового синдрому були: порівняти його клініконеврологічні характеристики у пацієнтів з гострим та хронічним перебігом вертеброгенних больових синдромів попереково-крижової локалізації; дослідити концентрацію кортизолу, субстанції Р в даних осіб та їх взаємозв'язок з психоемоційними порушеннями; з'ясувати ефективність протокольного лікування, а також дію дулоксетину у пацієнтів із хронічним перебігом больового синдрому.

З метою вивчення маркерів та особливостей больового синдрому пацієнтів основної групи було розділено на групу гострого болю (ГБ) тривалістю больового синдрому до трьох місяців ($n=65$, середній вік $39,4 \pm 10,8$ років) та групу хронічного болю (ХБ) тривалістю больового синдрому більше трьох місяців ($n=60$, середній вік $46,5 \pm 10,4$ років). У контрольну групу ($n=30$) увійшли пацієнти з відсутністю болю в нижній частині спини протягом останніх 5 років (середній вік яких складав $37,1 \pm 10,6$ років). Обстежені пацієнти не відрізнялись за віком і трудовим анамнезом.

Проаналізувавши висновки МРТ було встановлено, що аксіальний розмір грижі не відрізнявся серед пацієнтів групи ГБ та ХБ, та мав помірний кореляційний зв'язок із інтенсивністю болю у групі ХБ ($r=0,48$; $p<0,05$), та значний у групі ГБ ($r=0,65$; $p<0,05$). Серед пацієнтів групи ГБ вірогідно частіше ($p<0,05$) зустрічалась ізольована грижа МХД $L_v - S_I$ (24,6 %), а також секвестрація грижі (18,4 %). Характерними рентгенологічними особливостями у групі ХБ стали вірогідно вища поширеність спондилолітезу, супутніх протрузій МХД в сегментах $L_{III} - S_I$, стенозу хребтового каналу та вузлів Шморля ($p<0,05$). Серед пацієнтів групи контролю з вірогідною ($p<0,05$) поширеністю спостерігались протрузії МХД, явища спондилоартрозу та запальні зміни замикальних пластинок.

Дослідження клінічних симптомів показало, що серед пацієнтів групи ГБ була характерна вища поширеність іррадіації болю в ногу (100,0 %), позитивного симптому Ласега (95,4 %), анталгічного сколіозу (56,9 %), що демонструє виражену компресію нерва грижею МХД. Оцінка болю згідно з шкалою ВАШ не відрізнялась між пацієнтами перед початком лікування, проте для групи гострого болю характерним був нестерпний характер болю (41,6 %), а у групі хронічного – помірний (33,3 %) ($p < 0,05$).

З метою оцінки нейропатичного компонента (НК) больового синдрому застосовувався опитувальник DN4, згідно з яким НК зустрічався в обох групах (у 38,4 % пацієнтів групи ГБ та 56,6 % пацієнтів групи ХБ; $p < 0,05$). Середній бал за даними опитувальника був вищим у групі ХБ – $4,53 \pm 1,02$ бали ніж у групі ГБ – $2,26 \pm 1,01$ ($p < 0,05$).

Дослідження стану стрес-реалізувальної системи та концентрації кортизолу як її основного маркера продемонструвало що усереднені концентрації кортизолу не відрізняли між групами ГБ, ХБ та групи контролю. Провівши порівняння даного маркера в залежності від інтенсивності болю виявлено, що рівень кортизолу вірогідно зростає у пацієнтів групи хронічного болю з сильним ($515,0 \pm 74,1$ нмоль/л) та нестерпним ($540,0 \pm 83,3$ нмоль/л) рівнем болю порівняно з групою гострого болю та групою контролю ($p < 0,05$). Встановлені сильні прямі кореляційні зв'язки між рівнем кортизолу й оцінкою болю згідно з ВАШ для групи ГБ ($r = 0,79$; $p < 0,001$) та ХБ ($r = 0,74$; $p < 0,001$), що разом із зазначеною вище особливістю може вказувати про те, що зростання інтенсивності болю веде до підвищення концентрації кортизолу. Порівняння концентрації кортизолу у пацієнтів із різним рівнем тривожності не продемонструвало вірогідних відмінностей між пацієнтами групи болю та групи контролю ($p > 0,05$). Однак, між рівнем кортизолу плазми та рівнем тривожності був виявлений помірний кореляційний зв'язок у групі ГБ ($r = 0,48$; $p < 0,001$), та значний у групі ХБ ($r = 0,57$; $p < 0,001$). Це засвідчує, що високий рівень загальної тривожності призводить до виділення надмірного рівня кортизолу.

Рівень субстанції Р (SP) в крові пацієнтів групи болю не відрізнявся між групами ГБ (13,9±1,93 нг/мл) та ХБ (10,34±2,92 нг/мл), проте в сотні раз перевищував показник групи контролю (0,073±0,012 нг/мл; $p<0,001$). Між інтенсивністю болю згідно з ВАШ та показником SP у групі ГБ був наявний сильний кореляційний зв'язок ($r=0,66$; $p<0,001$), та помірний у групі ХБ ($r=0,33$; $p<0,001$). Рівень SP також вірогідно відрізнявся у пацієнтів групи ХБ та наявністю НК (10,89±1,78 нг/мл), у порівнянні з пацієнтами без НК (6,51±1,94 нг/мл; $p<0,05$). Однак, у групі ГБ дана відмінність не була зафіксована.

Між рівнями кортизолу та субстанції Р у групі ГБ виявлений помірний кореляційний зв'язок ($r=0,49$; $p<0,001$), що демонструє, ймовірну залежність між зростанням інтенсивності болю та виділенням гормону стресу у пацієнтів із гострим болем.

Враховуючи наявність та вираженість ДДЗ за даними МРТ та наявності клінічних симптомів було сформовано схему лікування, на основі клінічного протоколу лікування № 487 (затверджений наказом МОЗ України від 17.08.2007), що включала нестероїдний протизапальний препарат – декскетопрофен 50 мг внутрішньом'язово двічі на день – 2 дні, з переходом до таблетованої форми декскетопрофену 25 мг (1 таблетка) двічі на день із 3 по 7-й день, міорелаксанти – тіококолікозид 4 мг (1 таблетка) 2 рази в день 7 днів, комплексний ін'єкційний вітамінний препарат, що містив - тіаміну гідрохлорид 100 мг, піридоксину гідрохлорид 100 мг, ціанкобаламін 1000 мг внутрішньом'язово щодня 7 днів. З метою оцінки ефективності даної схеми лікування, а також виявлення відмінностей в результатах лікування між пацієнтами з гострими та хронічними ВПКБС було проведено порівняння клінікопараклінічних маркерів до та після лікування.

Встановлено, що запропонована схема лікування призводила до зменшення больового синдрому у групі гострого болю (з 7,15±1,07 до 4,46±0,73 бала згідно з ВАШ; $p<0,05$) та у групі хронічного болю (з 6,09±0,96 до 4,22±0,97; $p>0,05$), а також до зниження поширеності клінічних показників. Так, серед пацієнтів групи ГБ вірогідно знизилась поширеність іррадіації болю

в ногу, напруження м'язів та анталгічного сколіозу ($p < 0,05$), у групі ХБ вірогідно знижувалось лише поширеність іррадіації болю в ногу.

Була проведено оцінка розладів чутливості, як одного з предикторів виникнення НК. Аллодинія, що є доведеним маркером нейропатичного болю в структурі розладів чутливості зустрічалась вірогідно частіше ($p < 0,05$) у групі хронічного болю як до лікування (34,7 %) так і після лікування (31,6 %) порівняно з групою ГБ.

Встановлено вірогідне покращення рухомості хребта за даними пальце-підлогової проби у групі ГБ (з $21,17 \pm 3,29$ см до $14,35 \pm 2,30$ см; $p < 0,05$), і майже повну відсутність динаміки у групі ХБ. Після лікування у групі ГБ було зафіксоване вірогідне зниження рівня особистісної тривожності (з $31,2 \pm 13,4$ балів до $18,7 \pm 6,2$ балів; $p < 0,05$), чого не відбувалось у групі ХБ, де, цей рівень залишався високим і після терапії ($37,8 \pm 7,1$ бала; $p > 0,05$).

Отримані результати динаміки рівня кортизолу засвідчили, що після проведеного лікування даний рівень вірогідно знижувався у групі гострого болю (з $372,5 \pm 64,8$ нмоль/л до $144,7 \pm 36,6$ нмоль/л; $p < 0,05$), серед пацієнтів групи ХБ після лікування рівень кортизолу був вірогідно вищим ($p < 0,05$) ніж у групі ГБ ($374,4 \pm 76,6$ нмоль/л), що може свідчити про дисфункцію стрес-реалізувальної системи у пацієнтів із хронічним болем, оскільки зафіксовано значний кореляційний зв'язок між кортизолом та рівнем тривожності ($r = 0,57$; $p < 0,001$). Іншим біохімічним маркером, який демонстрував схожу динаміку була субстанція Р, рівень якої вірогідно знижувався після лікування лише у групі ГБ (з $13,96 \pm 1,93$ нг/мл до $7,72 \pm 1,90$ нг/мл; $p < 0,05$), та невірогідно у групі ХБ (з $10,34 \pm 2,92$ нг/мл до $8,03 \pm 2,14$ нг/мл; $p > 0,05$). Між концентрацією SP та оцінкою за ВАШ після лікування був зафіксований значний кореляційний зв'язок ($r = 0,54$; $p < 0,05$) у групі ГБ та помірний кореляційний зв'язок ($r = 0,37$; $p < 0,05$) у групі ХБ.

Отримані результати демонструють зменшення болю та покращення клінічних маркерів на фоні запропонованої схеми лікування серед пацієнтів

обох груп, щоправда, серед пацієнтів групи ХБ було зафіксовано гіршу динаміку ефективності лікування.

Встановлено, що кортизол має кореляційні зв'язки з інтенсивністю болю та вірогідно підвищується у пацієнтів із сильним та нестерпним болем. Було також продемонстровано, що серед пацієнтів групи ХБ попри зниження інтенсивності болю не спостерігається вірогідне зниження рівня кортизолу, що свідчить про порушення функціонування стрес-реалізувальної системи серед даної групи. Іншим біохімічним маркером, що дозволяє об'єктивно оцінити вираженість болю є субстанція Р. Як було продемонстровано, даний маркер має виражені кореляційні зв'язки з інтенсивністю болю, а також може відображати динаміку зниження больового відчуття на біохімічному рівні, таким чином даючи змогу об'єктивізувати відчуття болю. Встановлено, що рівень кортизолу та субстанції Р в крові пацієнтів може застосовуватися для оцінки ефективності лікування пацієнтів із гострими та хронічними ВПКБС.

Ключові слова: біль, гострий біль, хронічний біль, неврологічні порушення, дегенеративно-дистрофічні зміни, екструзія диску, попереково-крижова радикулопатія, кортизол, субстанція Р, ноцицептивний, нейропатичний, тривога, депресія, якість життя, остеохондроз хребта.

ANNOTATION

Kulyk A.R. Clinical and biochemical markers of vertebrogenic lumbosacral pain syndromes. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 "Medicine", specialization "Nervous diseases". – Danylo Halytsky Lviv National Medical University. Ministry of Health of Ukraine. Lviv, 2023.

The dissertation work is dedicated to the search for diagnostic clinical and paraclinical markers of pain syndrome in acute and chronic lumbar vertebral diseases, and to elucidate their informativeness in assessing the effectiveness of treatment.

The problem of chronic pain is one of the most significant in modern medicine. This is associated with both physical limitations that develop in patients suffering from chronic pain and the colossal social and economic consequences. Analysis of the literature indicates that the pathogenesis of acute and chronic pain is different. Recent researches have revealed that chronic pain syndrome, as a separate pathological process, has its features and pathogenesis. Taking this into account, many modern researchers focus on studying markers of pain chronization, assessing pain syndrome components, and the possibility of their correction. In recent years, a concept has emerged dividing pain into nociceptive, neuropathic, and maladaptive, each having its characteristic markers and treatment features.

Given the above, the research aimed to study clinical and neurological, psychoemotional, and biochemical markers of pain in patients with acute and chronic lumbar vertebral disorders and the effectiveness of their treatment.

The work was based on the results of a comprehensive observation of 125 patients aged from 20 to 68 years (average age $42,8 \pm 11,1$ years) with vertebral lumbar pain syndromes. Among those participants, there were 69 men (55,2 %) and 56 women (44,8 %). For comparison of research results, 30 practically healthy volunteers aged from 19 to 48 years (average age $37,1 \pm 10,6$ years) were examined, they formed the control group.

To achieve the goals and perform the tasks of the study, the work was carried out in several stages, according to the research design. In the first stage, a literature

review was performed, questionnaires were selected (with their validation in the Ukrainian language), clinical symptoms and biochemical markers were selected, inclusion and exclusion criteria for the study were formulated, and informed consent for participation in the study was developed.

The next stage of the work was the recruitment of patients with the formation of study groups. Patients in the main group were divided into a group with acute pain with a duration of pain syndrome of up to three months and a group with chronic pain with a duration of pain more than three months.

All patients underwent magnetic resonance imaging (MRI) of the lumbar spine, and their radiological findings were analyzed. In the main group, the inclusion criterion in the study was the presence of intervertebral disc herniation at L_v–S_I level. All participants underwent medical history collection, clinical interviews using questionnaires, clinical, neurological, and orthopedic tests, and blood sampling for laboratory analysis of cortisol and substance P levels in the blood. All patients in the main group received comprehensive inpatient treatment, which included a non-steroidal anti-inflammatory drug (dexketoprofen), a muscle relaxant (thiocolchicoside), and a complex of vitamins B₁, B₆, B₁₂. The mentioned examination of patients and determination of biochemical parameters were carried out before the start and after the completion of inpatient treatment lasting 7 days.

In the final phase of the study, patients from the chronic pain group (n=45) were prescribed duloxetine, a medication that belongs to the selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor group, after their inpatient treatment. An extensive clinical assessment and laboratory tests were performed 8 weeks after hospital treatment.

The primary objectives of the study, aimed at identifying robust markers of pain severity, included the following: to compare clinical and neurological characteristics of pain between patients with acute and chronic lumbar vertebral pain syndromes; to investigate the concentration of cortisol and substance P in these individuals and their correlation with psychoemotional disorders; to assess the

effectiveness of the standardized treatment and the impact of duloxetine on patients with chronic pain.

To explore markers of differences and distinct features of pain syndrome among patients in the primary group, they were categorized into an acute pain group (AP) with a pain syndrome duration of up to three months ($n=65$, mean age $39,4\pm 10,8$ years) and a chronic pain group (CP) with a pain syndrome duration exceeding three months ($n=60$, mean age $46,5\pm 10,4$ years). The control group ($n=30$) consisted of patients who had been free of lower back pain for the past 5 years (with an average age of $37,1\pm 10,6$ years). Examined patients were similar in age and work history.

Analyzing MRI findings, we determined that the axial size of the disk herniation did not significantly differ between patients in the AP and CP groups. It exhibited a moderate correlation with pain intensity in the CP group ($r=0,48$; $p<0,05$) and a significant correlation in the AP group ($r=0,65$; $p<0,05$). Among patients from AP group, isolated herniation of the lumbar intervertebral disc (IVD) L_{V-SI} (24,6 %) and sequestration of the herniation (18,4 %) was significantly more common ($p<0,05$). Distinct radiological features in the CP group included a significantly higher prevalence of spondylolisthesis, accompanying protrusions of IVD in the L_{III-SI} segments, spinal canal stenosis, and Schmorl's nodes ($p<0,05$). The control group exhibited a significant prevalence of IVD protrusions, spondyloarthrosis phenomena, and Modic changes ($p<0,05$).

Analysis of clinical symptoms revealed that among AP group, there was a significantly higher prevalence of lower extremity pain irradiation (100,0 %), a positive Lasègue's sign (95,4 %), and antalgic scoliosis (56,9 %), indicative of pronounced nerve compression due to IVD herniation. Pain assessment according to the VAS scale did not differ between patients before treatment, but the AP group reported an intolerable nature of pain (41,6%), whereas the CP group commonly described it as moderate (33,3%) ($p<0,05$).

To assess the neuropathic component (NC) of the pain syndrome, the DN4 questionnaire was used. According to the DN4, NC was observed in both groups

(38,4 % in the AP group and 56,6 % in the CP group; $p < 0,05$). The average DN4 score was higher in the CP group ($4,53 \pm 1,02$ points) compared to the AP group ($2,26 \pm 1,01$) ($p < 0,05$).

The study of the stress responsive system and cortisol concentration as its primary marker revealed that the average cortisol concentrations did not differ between the AP, and CP groups, and the control group. Comparing cortisol levels based on pain intensity, we found that cortisol levels significantly increased in patients with chronic pain experiencing severe ($515,0 \pm 74,1$ nmol/L) and intolerable ($540,0 \pm 83,3$ nmol/L) pain compared to the acute pain group and the control group ($p < 0,05$). Strong positive correlations were identified between cortisol levels and pain scores assessed using the VAS scale for both groups: AP group ($r = 0,79$; $p < 0,001$) and the CP group ($r = 0,74$; $p < 0,001$), indicating that increasing pain intensity leads to elevated cortisol levels. A comparison of cortisol concentration in patients with different anxiety levels did not reveal significant differences between the pain groups and the control group ($p > 0,05$). However, moderate correlation between plasma cortisol levels and anxiety levels were found in the AP group ($r = 0,48$; $p < 0,001$) and significant one in the CP group ($r = 0,57$; $p < 0,001$), indicating that higher overall anxiety levels are associated with elevated cortisol levels.

The level of substance P (SP) in the blood of pain groups patients did not differ between the AP group ($13,9 \pm 1,93$ ng/ml) and the CP group ($10,34 \pm 292$ ng/ml). However, it was hundreds of times higher than in the control group ($0,073 \pm 0,012$ ng/ml; $p < 0,001$). In the AP group, a strong correlation was observed between pain intensity assessed by VAS and the SP level ($r = 0,66$; $p < 0,001$), while in the CPG, a moderate correlation was noted ($r = 0,33$; $p < 0,001$). The SP level also differed significantly in CPG patients with the presence of neuropathic pain ($10,89 \pm 1,78$ ng/ml) compared to those without it ($6,51 \pm 1,94$ ng/ml; $p < 0,05$), whereas this difference was not observed in the APG.

Taking into account the presence and severity of degenerative changes of IVD based on MRI data and clinical symptoms, a treatment scheme was formulated following clinical treatment protocol № 487 (approved by the Ministry of Health of

Ukraine on August 17, 2007). This scheme included a non-steroidal anti-inflammatory drug, dexketoprofen 50 mg intramuscularly twice daily for 2 days, with a transition to tablet form of dexketoprofen 25 mg, 1 tablet twice daily from day 3 to day 7, a muscle relaxant, thiocolchicoside 4 mg, 1 tablet twice daily for 7 days, and a complex injectable vitamin deug containing thiamine hydrochloride 100 mg, pyridoxine hydrochloride 100 mg, and cyanocobalamin 1000 mg intramuscularly daily for 7 days. To evaluate the effectiveness of this treatment scheme and identify differences in treatment outcomes between patients with acute and chronic vertebral pain conditions, a comparison of clinical and paraclinical markers before and after treatment was conducted.

It was found that the proposed treatment scheme led to a pain syndrome reduction in the acute pain group (from $7,15 \pm 1,07$ to $4,46 \pm 0,73$ on the VAS scale; $p < 0,05$) and in the chronic pain group (from $6,09 \pm 0,96$ to $4,22 \pm 0,97$; $p > 0,05$), along with a decrease in the prevalence of clinical indicators. Among the AP group, the prevalence of leg pain irradiation, muscle tension, and antalgic scoliosis significantly decreased ($p < 0,05$), while in the CP group, only the prevalence of leg pain irradiation decreased.

A sensation assessment was conducted as one of the predictors of neuropathic pain occurrence. Allodynia, a proven marker of neuropathic pain in the sensitivity disorder structure, was found to be significantly more frequent ($p < 0,05$) in the chronic pain group both before treatment (35,0%) and after treatment (31,6%) compared to the acute pain group.

Significant improvement in spinal mobility, measured by the finger-to-floor test, was observed in the AP group (from $21,17 \pm 3,29$ cm to $14,35 \pm 2,30$ cm; $p < 0,05$), whereas almost no change was seen in the CP group. After treatment in the AP group, a significant decrease in personal anxiety levels was recorded (from $31,2 \pm 13,4$ points to $18,7 \pm 6,2$ points; $p < 0,05$), which was not observed in the CP group, where anxiety levels remained high even after therapy ($37,8 \pm 7,1$ points; $p > 0,05$).

The results of cortisol level dynamics indicated that after treatment, cortisol levels significantly decreased in the acute pain group (from $372,5 \pm 64,8$ nmol/L to

144,7±36,6 nmol/L; $p<0,05$). In the chronic pain group, cortisol levels after treatment were significantly higher ($p<0,05$) than in the acute pain group (374,4±76,6 nmol/L), suggesting dysfunction of the stress response system among patients with chronic pain, as a significant correlation was found between cortisol and anxiety levels ($r=0,57$; $p<0,001$). Another biochemical marker that allows for an objective assessment of pain severity is substance P. It was found that the level of substance P significantly decreased after treatment only in the acute pain group (from 13,96±1,93 ng/ml to 7,72±1,90 ng/ml; $p<0,05$), while it did not change significantly in the chronic pain group (from 10,34±2,92 ng/ml to 8,03±2,14 ng/ml; $p>0,05$). A significant correlation between SP concentration and VAS scores after treatment was observed in the acute pain group ($r=0,54$; $p<0,05$), while a moderate correlation was found in the chronic pain group ($r=0,37$; $p<0,05$).

In summary, these findings demonstrate a reduction in pain and improvement in clinical markers with the proposed treatment scheme for patients in both groups. However, CP group showed a less favorable treatment outcome. It was also revealed that cortisol levels were correlated with pain intensity, particularly in patients with severe and intolerable pain. Additionally, among patients from CP group, despite a decrease in pain intensity, cortisol levels did not significantly decrease, indicating a dysfunction in the stress response system in this group. Substance P, another biochemical marker reflecting pain severity, was found to be strongly correlated with pain intensity and could objectively reflect changes in pain perception at the biochemical level. The cortisol and substance P levels in a patient's blood can be used to assess the effectiveness of treatment for patients with acute and chronic vertebral pain conditions.

Keywords: pain, acute pain, chronic pain, degenerative-dystrophic changes, disc extrusion, lumbosacral radiculopathy, cortisol, substance P, nociceptive, neuropathic, anxiety, depression, quality of life, osteochondrosis of the spine.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Паєнок А.В., Кулик А.Р (2023) Відмінність показників болю, тривоги, депресії та концентрації кортизолу в сироватці крові у пацієнтів із гострим і хронічним перебігом вертеброгенного попереково-крижового больового синдрому. Львівський клінічний вісник, 1(41), 8–14. <https://doi.org/10.25040/lkv2023.01.008> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).
2. Паєнок, А., Кулик, А. (2023). Порівняльна характеристика концентрації субстанції р та нейрпоатичного компоненту болю у пацієнтів з гострим та хронічним перебігом вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів. Клінічна та профілактична медицина, 3(25), 62-67. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(25\).2023.08](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(25).2023.08) (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).
3. Кулик, А. Паєнок, А. (2023). Клінічний аналіз якісних і кількісних характеристик болю у пацієнтів із гострим та хронічним перебігом вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів. Український вісник психоневрології. 3(31), 29-33. <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V31-is3-2023-5> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).
4. Кулик, А. Р., Паєнок, А. В., Сойка, Л. Д., Лаповець, Л. Є., Бойків, Н. Д., Ткачук, С. О., Луців, Н. З., & Дем'янчук, Н. Р. (2023). Вплив дуклоксетину

на клінічний перебіг та біохімічні показники у пацієнтів із хронічними вертеброгенними попереково-крижовими больовими синдромами. *Medical and Clinical Chemistry*, (3), 30–35. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2023.i3.14128> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

5. Kulyk A, Payenok A. (2021) Comparison of patients with L5-S1 intravertebral disk herniation that experienced acute and chronic pain. *Journal of the Neurological* №429, (2021) 118641 <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.118641> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).
6. Кулик А.Р. (2021) Клінічно-параклінічна характеристика гострого больового синдрому обумовленого дискогенною попереково-крижовою радикулопатією. Сучасний рух науки: тези доп. XII міжнародної науково-практичної конференції, Дніпро, Україна, 2021. – Т.2. – с. 88-89 (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ГОСТРОГО ТА ХРОНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВЕРТЕБРОГЕННИХ ПОПЕРЕКОВО-КРИЖОВИХ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ І ВІДМІННОСТІ В ЇХ ПАТОГЕНЕЗІ, ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	27
1.1 Епідеміологія болю в нижній частині спини.....	27
1.2 Сучасні погляди на формування вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів	28
1.3 Поняття гострого та хронічного болю й їх патогенез	33
1.4 Кортизол і стрес-реалізувальна система в патогенезі вертеброгенного попереково-крижового больового синдрому.....	39
1.5 Клінічні особливості та підходи до лікування гострого і хронічного вертеброгенного попереково-крижового больового синдрому	42
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	50
2.1 Загальна характеристика обстежених пацієнтів і дизайн дослідження	50
2.2 Клініконеврологічна та психоемоційна оцінка пацієнтів із гострими і хронічними вертеброгенними попереково-крижовими больовими синдромами	54
2.3 Біохімічні методи обстеження пацієнтів із гострим і хронічним вертеброгенними попереково-крижовими больовими синдромами	57
2.3.1 Визначення концентрації кортизолу у сироватці крові	57
2.3.2 Визначення концентрації субстанції Р у сироватці крові	59
2.4 Статистичні методи дослідження	60
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНІ ТА ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРИХ І ХРОНІЧНИХ ВЕРТЕБРОГЕННИХ ПОПЕРЕКОВО-КРИЖОВИХ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ	62
3.1 Клінічна характеристика пацієнтів із гострим і хронічним перебігом вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів	62
3.2 Параклінічна характеристика пацієнтів із гострим і хронічним перебігом вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів	73
3.3 Висновки до розділу 3	81
РОЗДІЛ 4 МАРКЕРИ НОЦИЦЕПТИВНОЇ ТА СТРЕС-РЕАЛІЗУВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ З ВЕРТЕБРОГЕННИМИ ПОПЕРЕКОВО-	

КРИЖОВИМИ БОЛЬОВИМИ СИНДРОМАМИ	84
4.1 Показник кортизолу сироватки крові пацієнтів у залежності від вираженості болю та психоемоційних порушень	85
4.2 Концентрація субстанції Р у сироватці крові пацієнтів у залежності від вираженості та наявності нейропатичного компонента болю	94
4.3 Висновки до розділу 4	100
РОЗДІЛ 5 МАРКЕРИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ВЕРТЕБРОГЕННИХ ПОПЕРЕКОВО-КРИЖОВИХ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ	103
5.1 Клінічні маркери в оцінці ефективності лікування вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів	104
5.2 Параклінічні маркери в оцінці ефективності лікування вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів	111
5.3 Біохімічні маркери в оцінці ефективності лікування вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів	117
5.4 Маркери ефективності вдосконаленої схеми лікування хронічних вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів	121
5.5 Висновки до розділу 5	127
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	130
ВИСНОВКИ	145
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	149
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	150
ДОДАТКИ	176

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БНЧС	– біль у нижній частині спини;
ВАШ	– візуальна аналогова шкала;
ВПКБС	– вертеброгенні попереково-крижові больові синдроми;
ГБ	– гострий біль;
ГГН	– гіпоталамус-гіпофіз-наднирники;
ГГНС	– гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система;
ДДДЗ	– дегенеративно-дистрофічно-деструктивні зміни;
ІКВД	– індекс кількості вибраних дескрипторів;
МРТ	– магнітно-резонансна томографія;
МХД	– міжхребцевий диск;
НБ	– ноцицептивний біль;
НеБ	– невропатичний біль;
НК	– невропатичний компонент;
НПЗП	– нестероїдні протизапальні препарати;
ОТ	– особистісна тривога;
ППП	– пальце-підлогова проба;
РТ	– реактивна тривога;
РІБ	– ранговий індекс болю;
СІЗЗСН	– селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну;
ХРС	– хребетно-руховий сегмент;
ХБ	– хронічний біль;
ЦОГ	– циклооксигеназа;
ЦНС	– центральна нервова системи;
DN4	– опитувальник для визначення нейропатичного компоненту болю Douleur Neuropathique en 4 Questions ;
SP	– субстанція Р.

ВСТУП

Актуальність теми

Вертеброгенні попереково-крижові больові синдроми, що виникають внаслідок дегенеративно-дистрофічно-деструктивних змін (ДДДЗ) хребта, належать до найпоширеніших неврологічних захворювань [125, 161].

Епідеміологічні дослідження, проведені в різних країнах свідчать, що поширеність ДДДЗ хребта серед дорослого населення в різних популяційних групах становить від 40 % до 100 %, при чому впродовж життя 80 % людей мають вірогідність відчути біль у нижній частині спини, що робить цю проблему другою причиною звернення за медичною допомогою у світі після гострих респіраторних захворювань [80, 147]. У структурі захворюваності України вертеброгенна патологія, що супроводжується тимчасовою втратою працездатності, займає друге місце та становить 20-30 % від загальної кількості хворих [222].

Пацієнти з гострим, підгострим і хронічним болем у спині відрізняються прогнозом одужання та відновлення працездатності, а також за підходами до діагностики та лікування [182]. Гострим болем вважається біль тривалістю менш як 6 тижнів, підгострим – від 6 до 12 тижнів, а хронічним – понад 12 тижнів [120]. Як демонструють останні дослідження, серед пацієнтів із хронічним болем у нижній частині спини (БНЧС) повноцінне одужання (зникнення больового синдрому та відновлення функціональної активності) спостерігається значно рідше ніж серед пацієнтів із гострим БНЧС [2, 190].

Дегенеративно-дистрофічні та деструктивні зміни хребетного стовпа можуть мати різні прояви за даними нейровізуалізації. Більше того, ДДДЗ хребта часто не відповідають характеру, інтенсивності та тривалості больового синдрому [19]. За даними клініконейровізуалізаційних порівнянь, інтенсивність болю не корелює зі ступенем випинання міжхребцевого диска чи механічною компресією нервового корінця [20, 49]. Це може створювати труднощі в

практичній діяльності, оскільки немає чітко визначених і патофізіологічно обґрунтованих факторів, які дозволяються сформувавши прогноз та, з їх урахуванням, розробити ефективну лікувальну програму для кожного пацієнта.

Як свідчать дослідження, ноцицептивний і невропатичний механізми відіграють провідну роль у формуванні вертеброгенних больових синдромів із або без іррадіації в нижню кінцівку [217]. Стимуляція й активація ноцицепторів при ВПКБС відбувається шляхом механічного розтягнення, компресії нерва, а також у відповідь на хімічне подразнення простагландінами й іншими запальними медіаторами [200]. Передача болю в спинномозковому шляху сприяє синтезу субстанції Р, що є специфічним медіатором болю та може слугувати маркером його інтенсивності [149, 160].

Формування больового синдрому залежить не лише від інтенсивності ноцицептивного стимулу, але й від комплексу психологічних факторів, оскільки біль пов'язаний із тривогою, страхом, психологічним стресом, зниженням адаптивних можливостей індивідуума [69, 167]. Оцінка даних факторів, а також порівняння їх у пацієнтів із гострим і хронічним болем є актуальним, оскільки сприяє покращенню лікування ВПКБС.

Кортизол – глюкокортикоїдний гормон, який мобілізує запаси глюкози для отримання енергії та модулює запалення, а також, окрім своєї прямої функції, є ключовим гормоном у стрес-реакціях організму [39]. Відомо, що короткотривалий стрес має адаптивну функцію, проте збільшення його тривалості за наявності болю, а також супутні психоемоційні порушення (тривога, депресія, катастрофізація болю) можуть перетворювати стрес у чинник дезадаптації [9]. Доведено, що кортизол може слугувати індикатором оцінки стрес-реалізувальної системи, а його рівень може змінюватися в залежності від вираженості болю [177]. Проте досі не до кінця відома роль кортизолу в патогенезі хронічного болю, тому доцільним є дослідження відмінності секреції кортизолу між пацієнтами з гострим і хронічним болем.

Більшість дослідників вказують, що лікування гострого та хронічного БНЧС відрізняється [208]. Основним документом, що регламентує надання

стаціонарної медичної допомоги при дорсалгіях є протокол затверджений наказом МОЗ України № 487 від 17.08.2007, проте в ньому немає чітких рекомендацій, щодо диференційованого лікування гострого та хронічного вертеброгенного больового синдрому [209, 210]. В клінічній практиці стаціонарне лікування пацієнтів з ВПКБС практично не відрізняється, і тривалість больового синдрому здебільшого не є вирішальним фактором вибору схеми лікування.

Аналіз доступної на даний час інформації продемонстрував, що відмінності гострого та хронічного болю, роль окремих маркерів хронізації в патогенезі та клінічних проявах болю є недостатньо вивченими.

З огляду на зазначене вище, потребує доопрацювання пошук серед клінічно-параклінічних показників, вірогідних маркерів ефективності діагностики та лікування больового синдрому у пацієнтів при гострих і хронічних вертеброгенних захворюваннях попереково-крижового відділу хребта, що і зумовила напрямки нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є складовою частиною теми «Клінічно-лабораторні характеристики уражень нервової системи» кафедри невропатології і нейрохірургії та кафедри клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського державного медичного університету (шифр УДК: 5634/616.0-036-07, № держреєстрації 012U002136).

Мета дослідження: На підставі оцінки даних клініконеврологічного обстеження, психоемоційного статусу та лабораторних показників порівняти клінічні та біохімічні маркери больового синдрому у пацієнтів із гострим і хронічним перебігом ВПКБС з метою покращення його діагностичного та лікувального алгоритму.

Завдання дослідження

1. Порівняти клінічно-неврологічні особливості пацієнтів із гострими та хронічними ВПКБС.

2. Оцінити якісні та кількісні показники болю й охарактеризувати нейропатичний компонент болю у пацієнтів із гострим і хронічним перебігом ВПКБС.
3. Оцінити показники тривоги, депресії й якості життя у пацієнтів із гострим та хронічним перебігом ВПКБС в якості маркеру вираженості болю.
4. Дослідити показники стану ноцицептивної системи (рівень субстанції Р) та її взаємозв'язки з інтенсивністю больового синдрому у пацієнтів з ВПКБС як можливого маркера градації інтенсивності болю.
5. Дослідити особливості секреції кортизолу та стан стрес-реалізувальної системи у пацієнтів із ВПКБС з урахуванням їх впливу на вираженість болю.
6. Продемонструвати та науково обґрунтувати роль клінічних та біохімічних маркерів у якості показників ефективності лікування гострих та хронічних ВПКБС.
7. На основі отриманих результатів покращити наявні підходи до діагностики та лікування ВПКБС у хворих із гострим та хронічним перебігом.

Об'єкт дослідження: гострий і хронічний вертеброгенний попереково-крижовий больовий синдром.

Предмет дослідження: якісні та кількісні показники болю, клінічні прояви, показники тривоги, депресії, біохімічні маркери стрес-реалізувальної системи (кортизол), ноцицептивної системи (субстанція Р) у хворих із гострим і хронічним перебігом ВПКБС на ґрунті грижі МХД L_v-S₁.

Методи дослідження: клінічні та неврологічні з використанням уніфікованих шкал (ВАШ, опитувальника Мак Гіла, опитувальника Douleur Neuropathique en 4 Questions), ортопедичні (тест Шобера, пальце-підлогова проба), нейровізуалізаційні (МРТ поперекового відділу хребта), психодіагностичні (опитувальника депресії Бека, шкала тривожності Спілберга, опитувальник якості життя Освестрі, опитувальник Роланда Морріса), біохімічні (визначення рівня субстанції Р, кортизолу в сироватці крові), математично-статистичні (обробка отриманих результатів методиками параметричної та непараметричної статистики).

Наукова новизна отриманих результатів

1. Вперше проведено пряме порівняння клінічного перебігу та результатів лікування пацієнтів із гострими і хронічними ВПКБС.
2. Продемонстровано, що для пацієнтів з гострим больовим синдромом характерна вища оцінка болю, поширеність деяких клінічних симптомів і більш значне обмеження рухомості хребта перед початком лікування, а також вірогідне їх зниження після лікування.
3. На основі аналізу рентгенологічних висновків та проведенню їх порівняльної характеристики вперше доведено, що аксіальний розмір грижі МХД має помірний кореляційний зв'язок з інтенсивністю болю у пацієнтів з гострими та помірний серед пацієнтів з хронічними ВПКБС.
4. Вперше визначено, що для пацієнтів із хронічним болем характерні вищі рівні тривожності та депресивні симптоми, гірші показники якості життя.
5. Вперше оцінено та проведено порівняльну характеристику якісних і кількісних характеристик болю, а також рівня сироваткового маркера болю – SP серед пацієнтів з гострим та хронічним перебігом ВПКБС.
6. Вперше за допомогою визначених в роботі маркерів болю проведено порівняльну характеристику результатів лікування між групами пацієнтів із гострим і хронічним ВПКБС, та обґрунтована доцільність застосування дулоксетину у пацієнтів із хронічними ВПКБС.

Практичне значення отриманих результатів.

На основі проведеного дослідження показано відмінності клінічного перебігу, психоемоційного стану та рентгенологічних ознак між гострим та хронічним перебігом вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів. Зроблений аналіз інформаційної цінності маркерів болю серед клініконеврологічних і параклінічних методів дозволив покращити об'єктивізацію болю при ВПКБС та його нейропатичного компонента. Базуючись на виявлених відмінностях у результатах комплексного стаціонарного лікування з використанням діагностичних маркерів вираженості болю було показано, що для пацієнтів із хронічним больовим синдромом

недостатньо застосування стандартного протокольного лікування. Доведена ефективність застосування дулоксетину у пацієнтів із хронічним перебігом ВПКБС після закінчення стаціонарного лікування, що дозволяє його рекомендувати для використання в терапевтичній схемі.

Результати дослідження впроваджено у роботу КНП «Лікарня Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання міста Львова» КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня». Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі кафедри невропатології та нейрохірургії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора. Дисертант особисто проаналізував наукову літературу, провів науковий інформаційний і патентний пошук, що дало змогу визначити напрям дослідження, сформулювати його мету, завдання та методологічні підходи до їх реалізації. Разом із науковим керівником складено план проведення роботи, визначені мета та завдання дослідження. Дисертант самостійно здійснив набір пацієнтів, реалізував клінічне та неврологічне обстеження, ортопедичне тестування, анкетування пацієнтів і осіб групи контролю. Самостійно був проведений забір крові у досліджуваних пацієнтів і у групі контролю для біохімічного аналізу. Автором написані всі розділи дисертації, проведена статистична обробка клінічного матеріалу, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробації результатів дослідження

За матеріалами дисертаційної роботи було проведено доповіді на: X Науково-практичній конференції «Сучасні аспекти клінічної неврології» (Івано-Франківськ, 2021), науково-практичному симпозиумі «Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги» (Харків, 2021), XXV World Congress of Neurology (Рим, 2021), XXIII Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми посттравматичних, судинних та нейродегенеративних захворювань нервової та

серцево-судинної системи» (Київ, 2022), Всеукраїнський семінар з міжнародною участю Української асоціації з вивчення болю «Pain Medical Family» (Львів, 2022), Науковому симпозиумі з міжнародною участю «Раціональний менеджмент і фармацевтична опіка пацієнтів із коморбідністю в загальнолікарській практиці» (Тернопіль, 2022), Літній школі УАВБ з болю «Summer pain school» (Івано-Франківськ, 2023).

Публікації.

За матеріалами наукових досліджень опубліковано 6 наукових праць, у яких висвітлено зміст наукової роботи. З них 1 стаття у журналі, включеному до наукометричної бази даних Scopus, 4 статті у наукових фахових виданнях затверджених МОН України, 1 тези доповідей у матеріалах вітчизняної наукової конференції.

Структура й обсяг дисертації

Основний текст дисертації викладено на 175 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 3 розділів із результатами власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, що містить 222 джерела, з яких 21 кирилицею, 201 латиницею. Робота ілюстрована 31 таблицею та 21 рисунками.

РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ГОСТРОГО ТА ХРОНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВЕРТЕБРОГЕННИХ ПОПЕРЕКОВО-КРИЖОВИХ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ І ВІДМІННОСТІ В ЇХ ПАТОГЕНЕЗІ, ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологія болю в нижній частині спини

Скарги на біль у нижній частині спини посідають друге місце в структурі амбулаторної медичної допомоги, поступаючись лише гострим респіраторним вірусним інфекціям [155]. Упродовж життя 80 % людей можуть відчувати біль у нижній частині спини (БНЧС) [104], а 18 % страждають від нього постійно [54]. Приблизно у 15-18 % пацієнтів біль має затяжний характер та у 2-8 % – переходить у хронічну форму [61, 164]. БНЧС становить велику економічну та соціальну проблему, оскільки є однією з причин тимчасової втрати працездатності, а також частою причиною стійкої непрацездатності [109]. Щорічна частота захворюваності БНЧС становить близько 45 % у розвинених країнах світу, при чому від 60 до 90 % населення цих країн переживали епізод болю в спині хоча б раз у житті. Дані мета-аналізів свідчать також що серед людей віком від 20 до 65 років від БНЧС потерпають близько 26 % чоловіків і 32 % жінок [40, 165].

Для багатьох людей БНЧС стає серйозною проблемою, що впливає на їх якість життя, а також на життя їх родичів і близьких. Саме біль стає причиною інвалідності, втрати працездатності та великих витрат для суспільства в цілому [174]. Зі старінням населення, ця проблема стає ще більш поширеною та має стійкий вплив на систему охорони здоров'я і суспільство в усьому світі. Більшість стратегій лікування базуються на тому, що гострий неспецифічний БНЧС має сприятливий прогноз і часто самостійно зникає у більшості пацієнтів [3, 54]. Однак, нерідко клініцисти спостерігають ситуацію коли пацієнти з вираженим болем в дебюті захворювання та наявністю супутніх дегенеративно-

дистрофічно-деструктивних змін хребта швидко відновлюються, а пацієнти зі, здавалось би, легким перебігом страждають від болю, що з часом хронізується, а відтак погіршує якість життя [17]. Ймовірність виникнення повторного епізоду болю за різними джерелами протягом одного року після першого епізоду становить від 41 до 70 % [91, 115].

Безсумнівно, краще розуміння чинників, які сприяють хронізації больового синдрому, а також прогностичних факторів дозволяє впливати на перебіг захворювання та покращувати діагностичний та лікувальний процес.

1.2 Сучасні погляди на формування вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів

Дані наукових досліджень демонструють, що основною причиною виникнення вертеброгенного больового синдрому є дегенеративно-дистрофічно-деструктивні зміни (ДДДЗ) хребта, первинні прояви яких відбувається у міжхребцевому диску (МХД) із залученням тіл хребців, міжхребцевих суглобів, а надалі – тіл суміжних хребців, зв'язкового та м'язового апарату [46, 65, 101]. ДДДЗ хребта – це системний багатофакторний процес, у розвитку якого відіграють роль травматичні, вікові, гематологічні, гормонально-ендокринні, імунні, генетичні та ряд інших факторів [10, 36, 63, 108, 125].

Дегенеративно-дистрофічно-деструктивні зміни в МХД можуть тривати роками, не проявляючись клінічно [187]. Узагальнений каскад ДДДЗ можна описати наступним чином: первинно змінюються структурні елементи міжхребцевого диска – пульпозне ядро, фіброзне кільце та замикальні пластинки, що відділяють МХД від тіл прилеглих хребців [63, 74]. Висота міжхребцевого диска поступово знижується внаслідок зменшення вмісту води всередині, що сприяє зростанню навантаження на міжхребцеві суглоби з розвитком дегенеративних процесів у них (спондилоартроз) [97]. Структурно МХД це різновид хрящової тканини, що багатий протеогліканами, котрі

представлені здебільшого хондроїтин сульфатами [94]. У процесі дегенерації диска відбувається порушення синтезу хондроцитами макромолекул, у першу чергу глікозаміногліканів, що веде до зниження вмісту зв'язаної води та до деструкції колагену [95, 219].

У відповідь на розвиток дегенеративних змін виділяються біохімічно та імунологічно активні медіатори, що взаємодіють із чутливими рецепторами та запускають складні нейрофізіологічні механізми, що призводять до формування больових відчуттів [141]. З клінічної точки зору сукупність цих процесів можна узагальнити як пошкодження корінців спинного мозку попереково-крижового відділу та рефлекторні синдроми. Виникнення рефлекторного синдрому пов'язане зі стимуляцією рецепторів тканини хребта [97]. Стимуляція створює сильний аферентний потік, який призводить до вазомоторних і трофічних змін у м'язовій тканині [184].

М'язові спазми не тільки стають додатковим джерелом болю, але й створюють «хибне коло», що може призводити до хронізації болю [18, 169]. Спазмовані паравертебральні м'язи також стають джерелом додаткових ноцицептивних імпульсів, які передаються до нейронів заднього рогу того ж сегмента спинного мозку [24, 95]. Збільшений потік ноцицептивних імпульсів підвищує активність мотонейронів переднього рогу та сприяє посиленню м'язового спазму [87]. Виникає замкнене коло: біль – м'язовий спазм – ще сильніший біль – ще болючіший м'язовий спазм. Посилення аферентних імпульсів призводить до формування ноцицептивного болю з центральною сенситизацією та, зрештою, до виникнення невропатичного болю [90, 158, 173]. Основою патогенезу нейропатичних больових синдромів є порушення механізмів генерації та проведення ноцицептивних сигналів у нервових волокнах і процесів регуляції збудливості ноцицептивних нейронів у структурах спинного і головного мозку [103, 204].

Посилення імпульсів із периферії порушує роботу центральних структур [134]. Відбувається сенсibilізація ноцицептивних нейронів [52], гинуть гальмівні інтернейрони та запускаються процеси нейрогенезу [126], що

сприяють створенню нових міжнейронних контактів серед тактильних і ноцицептивних аферентних нервів, посиленню синаптичної передачі [130]. За цих умов формується особливий комплекс больових симптомів. Клінічно це проявляється поєднанням негативних і позитивних симптомів у вигляді часткової або повної втрати чутливості (включаючи біль) й одночасної появи неприємних відчуттів у вигляді аллодинії, гіпералгезії, парестезії, гіперестезії [216].

На сьогодні доведено, що формування больового відчуття опосередковується елементами ноцицептивної системи [56, 126]. Хоча дегенеративні зміни в хребті можуть сприяти активації ноцицепторів під час перевантаження, сприйняття й оцінка болю залежать від центральних механізмів, які регулюють чутливість особи до болю [5, 87, 109]. Ноцицептори стимулюються й активуються у відповідь на механічне розтягнення або здавлення нервів, а також у відповідь на хімічне подразнення простагландинами й іншими медіаторами запалення [88, 94].

Джерелом болю можуть бути анатомічні структури, що іннервуються мієліновими волокнами, а також анатомічні структури, що містять субстанцію Р [33, 78, 106]. Раніше вважалось, що міжхребцевий диск не може бути джерелом больової імпульсації, оскільки не було виявлено нервових закінчень, які б його іннервували [44]. Дані останніх досліджень свідчать, що МХД все ще залишається слабо іннервованою структурою, здебільшого внаслідок чутливих (переважно ноцицептивних) і післягангліонарних нервових волокон [86]. В ході досліджень, експериментальні моделі показали, що при дегенерації МХД стає значно більш іннервованою структурою, і навіть у тих зонах МХД, які в нормі позбавлені іннервації [44, 145]. У пацієнтів із хронічним БНЧС нервові волокна поширюються в межах фіброзного кільця та навіть до ядра МХД [184]. Ці нервові закінчення виділяють субстанцію Р і ряд інших нейромедіаторів та відіграють важливу роль у механізмі ноцицепції [37, 68, 119].

В ході ДДДЗ запускається складний імунологічний і біохімічний каскад реакцій, які опосередковують виникнення болю [8]. В залежності від джерела

больової імпульсації в міжклітинну речовину виділяються альдогенні речовини: брадикінін і калідин із плазми крові, гістамін із тучних клітин, серотонін із тромбоцитів, інтерлейкіни та фактор некрозу пухлин із макрофагів, простагландини й оксид азоту з клітин ендотелію, а також субстанція Р, нейрокінін А та кальцитонін–ген–споріднений пептид із С-аферентів [141, 152, 166, 175, 194]. Так виникає периферична сенситизація ноцицепторів [5].

Виділення запальних медіаторів, зокрема простагландинів, може посилюватися симпатичними еферентами, що спричиняє підвищення чутливості ноцицепторів до стимулів, які можуть їх пошкоджувати [151, 191]. В нормальних умовах, зазвичай, ноцицептори не реагують на катехоламіни [52]. Симпатичні аференти стають активними лише під час запалення, коли ноцицептори вже сенситизовані. Пошкодження тканин і запальний процес, який виникає внаслідок цього, сприяють не тільки функціональним, але і структурним змінам у ноцицепторах [191, 199].

Дослідження демонструють, що короткочасний больовий стимул може викликати нетривале збудження ноцицептивних нейронів у задніх рогах спинного мозку через взаємодію глутамату з α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти–рецепторами цих нейронів [64, 95]. Однак, при повторній або більш тривалій стимуляції С-волокон, нейрокініни (субстанція Р та нейрокінін А), які виділяються, деполяризують мембрану ноцицептивних нейронів [45, 146, 152]. Це своєю чергою призводить до взаємодії глутамату з N-метил-D-аспартат-рецепторами цих нейронів, що спричинює активне входження іонів кальцію у ноцицептивні нейрони й активацію фосфоліпази А₂ [160]. Каскад цих реакцій веде до утворення вільної арахідонової кислоти та синтезу простагландинів, які активізують збудливість нейронів спинного мозку [25, 189]. Цей біохімічний каскад призводить до стійкого збільшення збудливості та реактивності ноцицепторів, що, як наслідок, викликає рефлекторну активацію мотонейронів у відповідних сегментах спинного мозку та скорочення м'язів [51]. Це підтверджує той факт, що підвищення збудливості ноцицептивних нейронів у структурах центральної нервової системи є

необхідною умовою для активації больового рефлексу [194]. Окрім сенситизації ноцицептивних нейронів задніх рогів спинного мозку, підвищується збудливість і реактивність ноцицептивних нейронів і в ядрах таламуса [170] та в соматосенсорній корі великих півкуль [152].

Таким чином, периферичне пошкодження запускає цілу низку патофізіологічних процесів, які втягують всю ноцицептивну систему від рецепторів у тканинах до нейронів кори, викликаючи в ноцицептивній системі стійкі зміни збудливості, що проявляються підвищенням чутливості до больової імпульсації [139, 169]. Дослідження ноцицептивної системи та субстанції Р, як одного з маркерів її функціонування, є важливим, оскільки може об'єктивно відображати сприйняття організмом больового подразника та подальшу його реакцію на цей подразник [166].

1.3 Поняття гострого та хронічного болю й їх патогенез

Згідно з визначенням міжнародної асоціації з вивчення болю від 2020 року, «біль – це неприємне відчуття й емоційне переживання, асоційоване з поточним або потенційним пошкодженням тканин, або таке, що описується термінами такого пошкодження» [1, 130]. Якщо гострий біль – це неприємний динамічний психофізіологічний процес, зазвичай у відповідь на травму тканин і спричинені нею запальні процеси, то хронічний є іншим типом болю, що відрізняється не тільки тривалістю, а й патогенезом, клінічними проявами та способами лікування [136, 143, 171]. Як вважається, гострий біль триває менш як 12 тижнів, хронічний – понад 12 тижнів [181]. Повне відновлення пацієнтів із хронічним больовим синдромом спостерігається значно рідше. Як припускають дослідники, це зумовлено не до кінця вивченими механізмами його формування, а також обмеженими можливостями діагностики та лікування [83, 133].

Для розуміння природи болю важливо бути ознайомленими з різними теоріями, оскільки кожна з них пояснює певні механізми ноцицептивної та

антиноцицептивної систем. Ці теорії є еволюційними кроками у вивченні больового феномену та мають важливе значення для клінічної практики.

Однією з перших виникла біомедична теорія болю [193], що стверджує: «причиною болю є біологічні зміни, які можна виявити й об'єктивізувати за допомогою додаткових методів обстеження» [1]. Однак, клінічні й експериментальні дослідження показали, що фізичне пошкодження органів і тканин не завжди пояснює супутні прояви болю, такі як тривожність, депресія, порушення сну тощо. Вони можуть бути вторинними проявами, котрі не обов'язково зникатимуть після закінчення лікування основної хвороби [108, 198].

У 1965 році Р. Мелзак та П. Уолл запропонували теорію ворітного контролю болю, що поєднувала фізичні та психологічні фактори в єдину інтегративну модель [11]. Згідно з цією теорією, взаємодія периферичних імпульсів із центральними процесами, такими як когнітивні паттерни й емоційний стан, формує відчуття болю [8, 201]. В теорії біль не розцінюється як соматичний або психогенний, обидва механізми можуть пригнічувати чи потенційно збільшувати відчуття болю [202]. Теорія пояснює, що не кожен больовий сигнал може дістатися до головного мозку через так звані «ворота», котрі можуть зачинятися та відкриватися в задніх рогах спинного мозку [14]. Ця теорія стала революційною в розумінні болю, але не пояснювала всіх психологічних аспектів болю.

Теорія нейроматриксу, що базується на теорії стресу Г. Сельє, стала розширенням теорії ворітного контролю болю. Теорія розширює наше розуміння проблеми болю та підкреслює можливість виникнення болю також і від периферичного чинника травматизації [107, 110].

У 2001 році Деннісом Турком була запропонована біопсихосоціальна концепція болю, згідно з якою біль є результатом динамічної взаємодії біологічних, психологічних і соціокультурних чинників [196]. Хронічний біль може бути посилений різними чинниками, такими як нерозуміння з боку родичів, втрата ролі в родині, обмеження у роботі та побуті, а також

соціальною дезадаптацією [66, 118]. Стрес, тривожність і депресія також можуть впливати на сприйняття болю та поведінку пацієнта [17, 142, 154]. При цьому, на різних стадіях розвитку захворювання може змінюватися вагомість біологічних, психологічних і соціальних факторів [102]. Лікування, спрямоване лише на фізичний компонент болю, часто буває неефективним, тому необхідно враховувати всю багатогранність аспектів болю [201].

Біль, як явище «стоїть на сторожі організму», та являє собою універсальний сигнал небезпеки, і в цьому полягає його пристосувальне значення [183]. Власне сигнальне значення притаманне для гострого болю, а хронічний біль – це інший тип болю, що відрізняється – не стільки в тривалості, скільки в іншому патогенезі, клінічних проявах і способах лікування [83]. На відміну від гострого болю він втрачає сигнальне значення та зв'язок із конкретними патологічними причинами, а тривалість його може бути від пів року та більше [105, 130]. Якщо гострий біль здебільшого зменшується анальгетиками [113, 162, 178], то хронічний біль вимагає іншого підходу через включення різних механізмів [172], що підтримують больове переживання: вегетативних, емоційних тощо, котрі можуть також формувати дезадаптивну больову поведінку [195]. У цих випадках біль розглядається не як симптом, а як самостійне захворювання: «біль, як хвороба» [21].

Існує різниця між первинним (епікритичним) болем, який поширюється тонкими мієлінізованими А-дельта-волокнами та супроводжується напруженням м'язів, і вторинним (протопатичним) болем, який проводиться тонкими немієлінізованими С-волокнами [157].

Епікритичний біль виникає через пошкодження захисних бар'єрів тіла, таких як шкіра, слизові оболонки та суглобові поверхні, що порушує ізоляцію та сталість внутрішнього середовища [7]. Цей біль гострий, чіткий та добре локалізується, має сталу інтенсивність і значимо відрізняється від інших відчуттів. Він триває недовго, адаптація до нього відбувається швидко. Рецепторний поріг для А-дельта-волокон нижчий, ніж для С-волокон [12]. Швидкість передачі сигналів мієлінізованими волокнами вища (приблизно в 15

разів) за швидкість передачі сигналів немієлінізованими волокнами. Після подразнення больових рецепторів, сигнали, що проходять через А-дельта-волокна, досягають ЦНС швидше, забезпечуючи епікритичну чутливість із чіткою локалізацією й інтенсивністю больових відчуттів [41]. Проте з часом відбувається адаптація до больового подразника [1, 192].

Протопатичний біль з'являється при збільшенні інтенсивності подразника, чи при тривалій стимуляції, супроводжується тонічним скороченням м'язів, і характеризується нечітким, важколокалізованим та інколи пекучим відчуттям. Протопатичний біль виникає внаслідок порушення окислювальних процесів у тканинах, зокрема забезпечення киснем, але не призводить до втрати ізоляції пошкоджених структур від навколишніх тканин [1]. Цей біль тупий, ниючий або тягучий, повільно і не чітко усвідомлюється, локалізується, детермінується та диференціюється, а адаптація до нього тривала, повільно розвивається чи не розвивається взагалі [1, 11].

Традиційно біль може представляється трьома основними патофізіологічними складовими: ноцицептивний, невропатичний і психогенний. У більшості пацієнтів ці патофізіологічні варіанти больових синдромів співіснують [212].

Механічне ураження нервових корінців і навколишніх тканин, ймовірно, є головною причиною запуску ноцицептивного механізму больового синдрому при компресійній радикулопатії [206]. Однак, наявність ізольованої компресії нервового корінця недостатня для генерації больових відчуттів. Більшість досліджень вказують на те, що головною причиною болю є вплив медіаторів запалення на нервові закінчення твердої мозкової оболонки та периневральної сполучної тканини [43, 98]. Отже, спочатку відбувається подразнення ноцицепторів, які містяться у фіброзному кільці дегенеративно зміненого МХД, потім відбувається механічна компресія нервового корінця, а вже після цього виникає збудження нервових закінчень під впливом медіаторів запалення [108].

Компресія нерва, що виникає гостро призводить до грубих пошкоджень тканин, які пов'язані зі запальними реакціями та набряком навколо нерву, що

призводять до посилення деформації і пошкодження нервових волокон, сполучної тканини та судин [150, 218]. Ішемія відіграє важливу роль у формуванні пов'язаних із компресією нервових корінців клінічних симптомів [44, 153]. Розвиток вираженої запальної реакції у відповідь на екструзію диска та поступова резорбція його тканини сприяють тому, що міжхребцевий диск внаслідок його поганого кровопостачання, починає змінювати свою структуру, накопичуючи білки зі зміненою структурою, що в нормі не представлені в імунній системі [58]. Грижа (екструзія) МХД, яка має антигенні властивості, призводить до розвитку асептичної імунної запальної відповіді [18, 176].

Дослідження показали, що больова імпульсація сприяє синтезу Р-субстанції, котру вважають специфічним медіатором болю [45, 106, 119, 146]. За хімічною природою - це нейропептид, який утворюється в невральних гангліях, транспортується потоком аксоплазми первинними аферентними волокнами та сприяє проведенню больових відчуттів [116, 131]. Також, при отриманні больових імпульсів відбувається активація мотонейронів передніх рогів спинного мозку [123]. Якщо потік аферентної імпульсації збільшується, то може виникнути ноцицептивний біль [175], а з часом - нейропатичний біль [207], що супроводжується центральною сенситизацією [7].

Порушення механізмів генерації та передачі ноцицептивного сигналу в нервових волокнах і контролю збудливості ноцицептивних нейронів у структурах спинного та головного мозку є основою виникнення нейропатичних больових синдромів [12, 126]. Пошкодження нервів призводить до структурних змін у нервовому волокні, у вигляді збільшення кількості натрієвих каналів на мембрані нервового волокна, появи нових атипичних рецепторів та зон генерації імпульсації, що веде до збільшення механочутливості та створення умов для перехресного збудження нейронів заднього ганглія [104]. Остіанні формують неадекватну реакцію нервового волокна на подразнення, що призводить до істотних змін паттерну сигналу, що передавався [121, 204]. Підсилення імпульсації з периферії дезорганізує роботу центральних структур, сприяє сенситизації ноцицептивних нейронів, зменшенню кількості гальмівних

інтернейронів та ініціює нейропластичні процеси, що сприяють появі нових міжнейронних контактів тактильних і ноцицептивних аферентів та посиленню синаптичної передачі [12, 126].

Таким чином, поява болю, в тому числі психогенного, можлива лише при активації ноцицептивної системи [194]. Характер болю значною мірою визначається особистісними характеристиками пацієнтів та особистим ставленням до хвороби [202]. Формування больового синдрому залежить не тільки від інтенсивності ноцицептивного стимулу [218], але й від психологічних факторів, таких як тривога, страх, психологічний стрес, зниження адаптивних можливостей особи [128, 221]. У пацієнтів із психогенним (ноципластичним) болем відбувається опосередкована активація ноцицепторів через ретроградну активацію симпатичними еферентами та рефлекторне напруження м'язів [58, 221].

При психоемоційних порушеннях тривале напруження м'язів може спричинити збільшення синтезу альдогенів і сенситизацію терміналів ноцицепторів, які знаходяться в м'язах [117]. Психологічний стрес зазвичай викликає активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та симпатичної гілки нервової системи [124]. Активація альфа-2-адренорецепторів, розташованих на мембрані ноцицепторів, може сприяти ретроградному збудженню та сенситизації ноцицепторів, втягуючи в процес механізми нейрогенного запалення [163]. Останнє може призвести до формування хибного кола, в якому стрес викликає емоційні розлади, зміни рухового стереотипу з надлишковим напруженням м'язів та обмеження рухів, що своєю чергою підсилює стрес і емоційні розлади, та ще більше сприяє порушенням рухового стереотипу [137, 214].

В клінічній практиці не рідко зустрічається ситуація, при якій за даними нейровізуалізації ДДЗ поперекового відділу хребта виражені не значно, проте у пацієнта спостерігається виражений больовий синдром [20, 117] та супутні з ним порушення [96]. Робоча атмосфера, що не сприяє психологічному комфорту також може впливати на появу та тривалість болю у поперековому

відділі хребта, особливо у людей із супутньою депресією або тривогою [67, 102]. Емоційний стрес і страх перед болем можуть знизити больовий поріг і впливати на надсегментарну регуляцію вегетативної нервової системи та рефлекторну активність спинного мозку, що може призвести до обмеження рухливості хребта в пацієнтів із БНЧС [66]. У пацієнтів із хронічним БНЧС можна спостерігати збільшену емоційну збудливість, тенденцію до концентрації на негативних думках, зменшення мовленнєвої активності та зниження можливості перемикається на інші види діяльності, а також пасивність, блокування поведінкового реагування та схильність до самоізоляції [70, 128, 69, 215]. Згідно з даними дослідження 67 % пацієнтів із хронічним БНЧС відмічали у себе психоемоційні порушення ще до появи епізоду БНЧС [84].

Отже, розвиток хронічного болю в нижній частині спини залежить від наявності ноцицептивних механізмів (активація ноцицепторів, каскаду запалення), невропатичних механізмів (пошкодження корінця, центральна сенситизація, дизінгібіція) та психогенних механізмів (психоемоційні порушення). Структурні пошкодження можуть викликати гострий первинний біль, але далі, при наявності невропатичних та психогенних механізмів, біль може ставати хронічним. Хоча деякі патофізіологічні механізми розвитку хронічного болю вже вивчені, досі залишається відкритим питання щодо впливу кожного з механізмів на клінічний перебіг захворювання, що має важливе значення для патогенетичної терапії.

1.4 Кортизол і стрес-релізувальна система в патогенезі вертеброгенного попереково-крижового больового синдрому

Стрессова реакція, спричинена болем виникає у випадку сприйняття болю, як загрозливого чи небезпечного, і зазвичай проявляється у особи поведінкою, що спрямована на уникнення стимулів, які цей біль провокують. Дані досліджень доводять, що надмірні психосоціальні реакції на гострий біль є

дезадаптивними і, ймовірно, посилюють больові відчуття та перешкоджають одужанню [13, 167].

Біль зазвичай сигналізує про загрозу тілесній цілісності та викликає емоційний стрес [88, 107]. Гострий біль виконує захисну функцію, але коли біль стає хронічним, захисна функція втрачається [75]. Залежно від рівня загрози, котру людина пов'язує зі сприйняттям болю, реакція на нього може бути фізіологічною чи перебільшеною. Сприйняття подразників навколишнього середовища як загрозливих або небезпечних залежить від людини, а неадекватне сприйняття стресорів сприяє надмірній фізіологічній реакції на стрес, яка ініціює загострення чи продовжує відчуття болю [122, 156]. Відомо, що сам біль є стресором, і неадекватна реакція на больові відчуття може підсилювати відчуття болю та спричиняти надмірну відповідь нейроендокринної системи [169]. Перебільшена, тривала чи повторювана активація такої реакції на стресові подразники, пов'язані з болем або не пов'язані з ним, можуть спричиняти чи погіршувати біль і тим самим перешкоджати одужанню [57, 196].

Велика кількість досліджень присвячена взаємозв'язку болю та стресу переконливо доводить, що хоча короткотривалий стрес має адаптивну функцію, проте збільшення його тривалості за наявності болю, а також супутні психоемоційні порушення (тривожність, депресія, катастрофізація болю) можуть перетворювати стрес на дезадаптивний чинник [13, 114]. За такого сценарію секреція кортизолу може зростати та спричиняти розлади функціонування стрес-реалізувальної системи [15]. Критична оцінка власного стану та надмірні позитивні очікування від лікування можуть спричинити додатковий стрес [57, 137]. Наприклад, особи з хронічним больовим синдромом можуть відчувати страх, що їх стан погіршиться чи страх перед неможливістю забезпечення щоденних потреб. Ці когнітивні паттерни можуть спровокувати надмірну стресову відповідь, яка посилює біль і знижує якість життя [53, 177].

Хронічна реактивація сенсibiliзованої стрес-реалізувальної системи виснажує вісь гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, що пов'язано з модуляцією запальної відповіді та розладами роботи системи сприйняття болю [50, 85].

Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система (ГГНС), центральний комплекс, що регулює адаптацію до стресу, складається з трьох відділів мозку: гіпоталамуса, передньої частки гіпофіза та кори надниркових залоз [124]. Змінена активність осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники (ГГН) спостерігається при депресії та хронічному болю і може відігравати важливу роль у розвитку та перебігу обох станів [177].

Основним регулятором ГГНС є адренкортикотропний гормон (АКТГ), який викликає вивільнення чільного гормону стресу, кортизолу, з сітчастої зони кори надниркових залоз [27, 124]. При вивільненні в систему крові приблизно 90 % кортизолу зв'язується зі спеціалізованими білками плазми. Залишок незв'язаного або «вільного» кортизолу є біологічно активним. Цей компонент не тільки контролює стимулювання відповіді на стрес, але й у достатніх концентраціях інгібує функціонування ГГНС як на рівні гіпоталамуса, так і в гіпофізі, а також регулює низку подальших фізіологічних процесів, таких як метаболізм, імунна відповідь і консолідація пам'яті [85]. Крім того, контролюючи метаболізм глюкози, кортизол модулює її рівень у крові, забезпечуючи енергетичні потреби ключових органів, таких як мозок і серце [39, 105].

Гостра реакція на стрес включає мигдалеподібне тіло, що сигналізує стовбуру мозку про вивільнення симпатичних адренергічних катехоламінів: норадреналіну й адреналіну [138]. Потрапляючи в кров, ці нейромедіатори збільшують частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск, дихання, а також стимулюють виділення поту та розширення зіниць. Нейроендокринна відповідь, яка опосередкована генами, відбувається уповільнено, проте пролонговано, залучаючи ГГНС у вигляді вивільнення кортикотропін-релізінг-гормону, АКТГ і кортизолу [156, 203].

Кортизол також відповідає за пригнічення імунної функції [2]. Він перешкоджає вивільненню арахідонової кислоти, основного попередника численних медіаторів запалення, перешкоджає диференціації тучних клітин і виробленню оксиду азоту, інтерлейкінів, гамма-інтерферону [2, 179]. Крім того, кортизол впливає на ЦНС, безпосередньо модулюючи активність сенсорних нейронів через глюкокортикоїдні рецептори 1-го і 2-го типу, що широко експресуються в лімбічній системі та гіпокампі [13].

У каскаді гострої стресової реакції, після взаємодії зі стресором кортизол відновлює фізіологічну рівновагу в організмі, пригнічуючи відповідь на стрес і, як наслідок, ініціюючи процес відновлення та механізми подолання стресу [39]. Пригнічуючи вісь ГГН на кількох рівнях, кортизол перешкоджає подальшому прогресуванню реакції на стрес [13, 177].

Постійна дія стресу знижує регуляцію критичних компонентів осі ГГН, що призводить до дефіциту АКТГ і запобігає наступній секреції кортизолу з надниркових залоз [124]. Дисфункція виділення кортизолу пов'язана з поведінковими порушеннями, втому та підвищеною чутливістю до подальшої дії стресорів [50, 179]. Зокрема, дані популяційних досліджень свідчать [70], що тривалий високий рівень кортизолу може знизити ефективність імунної системи, а також підвищити ризик виникнення серцево-судинних захворювань та інших хвороб [85].

Хронічний стрес знижує регуляцію критичних компонентів осі ГГН, що призводить до дефіциту АКТГ і запобігає секреції кортизолу з надниркових залоз [107]. Дисфункція виділення кортизолу пов'язана з поведінковими порушеннями, запаленням, депресією та підвищеною чутливістю до подальшої дії стресорів [43].

Попри те, що стресові події є незмінною частиною нашого життя, пролонгована чи надмірна реакція на біль або стресори, котрі не пов'язані з болем, можуть підсилити симпатичну та нейроендокринну активність, призводячи до порушення добової секреції кортизолу, а також сприяти посиленню болю та системної запальної відповіді [15, 110]. Підвищений рівень

кортизолу після гострого стресу сприяє закріпленню емоційних спогадів у ділянках головного мозку, що пов'язані зі страхом, і створює чутливу фізіологічну відповідь на стрес у майбутньому [137].

Як впливає з наведеної вище інформації, стрес є потужним чинником, який має вплив як на рівень тривоги та депресії, так і на перебіг больового синдрому, його сприйняття та подальшу оцінку, що може мати значення при лікуванні болю, тому аналіз рівня кортизолу та психоемоційних показників є актуальним.

1.5 Клінічні особливості та підходи до лікування гострого і хронічного вертеброгенного попереково-крижового больового синдрому

Основною причиною виникнення вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів є дегенеративно-дистрофічно-деструктивні зміни поперекового відділу хребта, котрі, як правило, є проявами дегенеративного ураження МХД із залученням тіл хребців, міжхребцевих суглобів, надалі – тіл суміжних хребців, зв'язкового і м'язового апарату [10, 18, 44, 63, 94]. Клінічна картина ВПКБС дуже різноманітна та залежить від багатьох факторів, таких як причини виникнення, патофізіологічного механізму, що домінує [100], віку, статі, тривалості болю [105], а також психологічного та соціального статусу [205].

Клінічно ВПКБС проявляються у вигляді гострого, підгострого та хронічного болю в ділянці попереку, що має характер люмбаго, люмбалгії чи люмбоішіалгії [31, 213]. Біль характеризується розповсюдженням по відповідних сегментах спинного мозку, а також збільшується при зміні положення тіла та при фізичних навантаженнях [64, 219]. Часто можна спостерігати супутні парестезії та порушення чутливості [62]. Крім больового синдрому, також можуть виникати вегетативні порушення у вигляді симпаталгічного симптомокомплексу [144].

Люмбаго, чи поперековий простріл, є гострим, сильним болем у попереку, який може бути першим клінічним проявом дегенерації МХД поперекового відділу хребта [99]. Біль нагадує раптовий удар електричним струмом або простріл. Рухи, навіть найменші, а також кашель посилюють больові відчуття [97]. Крім болю, під час люмбаго спостерігається виражене напруження м'язів попереку [134]. При пальпації поперекового відділу виникає різкий біль, а також болючість посилюється при надавлюванні на остисті відростки в цій ділянці [127].

Люмбалгія це стан, при якому спостерігається прогресування болю в попереку, що виникає на ґрунті ДДЗ хребта [77, 99, 172]. Зазвичай біль у попереку поступово наростає, проте, у більшості пацієнтів, не досягає такого ступеня сили, як у випадку з люмбаго. Пацієнти також можуть відчувати біль при тривалому сидінні чи стоянні, та часто змінюють положення тіла для полегшення стану [31]. Біль може бути локалізований із одного боку попереку, зазвичай у його нижній частині, та іррадіювати в одну або обидві сідниці [213]. Хоча біль може посилюватись вранці, часто він зменшується під час руху та в ході фізичної активності, і значно зменшується у положенні лежачи. Пальпація остистих відростків хребців або паравертебральних точок призводить до болісної реакції. М'язи попереку стають напруженими, хворим важко нахилитися, проте вони ходять самостійно [72, 171]. У випадку люмбалгії періоди загострень змінюються різким зменшенням або повним зникненням болю на різні терміни – від хвилин і годин до днів і навіть до тижнів [59].

Люмбоішіалгія - біль у поперековій ділянці, з дифузною дерматомною або міотомною локалізацією, що іррадіює в одну або обидві ноги [31, 217]. Радиклопатія – один із видів люмбоішіалгії, проявляється широким спектром клінічних симптомів [6]. Серед них можна відзначити біль, що прострілює, та поширюється в сідницю, стегно, гомілку та стопу. Цей біль зростає при рухах у поперековому відділі хребта, напруженні, підйомі важких предметів, сидінні в глибокому кріслі, тривалому перебуванні в одній позі, кашлі та чханні [96, 219]. Біль стає менш вираженим, коли пацієнт знаходиться у спокої, зокрема, коли

він лежить на здоровому боці, зігнувши хвору ногу в колінному та кульшовому суглобах [81]. Крім того, радикулопатія характеризується наявністю різних супутніх симптомів у зоні іннервації ураженого корінця, таких як зниження або випадіння поверхневої чутливості, гіпотрофії чи атрофії м'язів із формуванням периферичних парезів, гіпо- чи арефлексії сухожилкових рефлексів [6, 93, 197]. При огляді хворого відзначається напруження паравертебральних м'язів, яке зменшується в положенні лежачи [25, 65].

При грижі МХД біль часто супроводжується формуванням болючих міофасціальних тригерних точок у сідниці та м'язах нижньої кінцівки (стегно і гомілка), що можуть відігравати самостійну роль у формуванні больового синдрому [79, 221]. Симптоми натягу (Ласега та Нері) не є специфічними для корінцевого ураження, проте вони корисні для оцінки тяжкості та динаміки вертеброгенного больового синдрому [215]. Пацієнти з ВПКБС можуть демонструвати різні варіанти порушення чутливості [4, 99]. Радикулопатія характеризується як зниженням, так і підвищенням різних видів чутливості, а також симптомами, такими як аллодинія (статична, динамічна), парестезії та дизестезії [87]. М'язово-тонічний синдром є неспецифічним для радикулопатії, проте в середньому зустрічається у 60-90 % пацієнтів, і може змінювати та посилювати картину больових відчуттів, а також впливати на об'єм рухів [89, 110, 216].

Радикулопатія корінця L_v відбувається через грижу $L_{IV} - L_v$ або $L_v - S_1$ [135, 216]. Характерною ділянкою болю, парестезій і гіпестезій є задня частина стопи, великий палець, зовнішня поверхня гомілки та зовнішній край стегна [221].

Радикулопатія корінця S_1 виникає в результаті грижі $L_v - S_1$ [108, 216]. Ділянка, де пацієнт може відчувати біль, включає сідницю, задню поверхню стегна і гомілки, бічний край стопи. Анталгічний сколіоз (нахил тулуба в уражену сторону, що призводить до зниження компресії корінця) є найбільш поширеною формою порушень при цьому захворюванні [21, 39, 219].

Для точної діагностики радикулопатії необхідно визначити присутність невропатичних і ноцицептивних механізмів, які спричиняють біль [159, 207]. Це можна здійснити шляхом аналізу анамнезу, скарг і проведення спеціальних тестів. Початково рекомендується дослідити описові характеристики, чи дескриптори, больового синдрому, що є першим етапом у розв'язанні даного питання [159]. Для опису ноцицептивного болю використовуються такі специфічні дескриптори, як такі, що «печуть», «тиснуть» і біль, що «тягне» [188]. Характеристиками невропатичного компонента болю у спині є відчуття стріляючого, пекучого, пронизуючого, свердлячого болю, а також скарги на аллодинію, гіперестезію, парестезію та болоче оніміння [4, 121, 204]. Симптоми натягу не є специфічними для даної радикулопатії, проте їх слід використовувати для оцінки тяжкості та динаміки вертеброгенного больового синдрому [217]. ВПКБС посилюється під час натягу спинномозкових корінців, який відбувається при рухах хребта [112].

Варто також пам'ятати, що інтенсивність болю не завжди корелює з розмірами грижі диска та ступенем компресії нервового корінця [96, 211]. Наприклад, нерідко можна спостерігати, коли у хворого зі значно вираженими болями при проведенні МРТ виявляються мінімальні зміни, і, навпаки, у пацієнта з помірним больовим синдромом, або без больових відчуттів, може бути виявлена грижа МХД великих розмірів [6, 213]. Крім того, локалізація клінічних симптомів не завжди відповідає локалізації грижі МХД [176].

З метою уникнення повторення загострень і хронізації болю, лікування гострого болю слід розпочинати якомога швидше для повернення пацієнта до активного способу життя [28]. Хронізація виникає в ході перебудови периферичної та центральної нервової систем, які перевантажуються больовими імпульсами від запалених м'язів, фасеткових суглобів, зв'язок та інших структур [30, 92, 168].

Хронічному перебігу БНЧС сприяє неадекватне лікування гострого болю, тривалий ліжковий режим, надмірне обмеження фізичної активності,

«больовий» тип особистості, знижений настрій, а інколи навіть зацікавленість пацієнта в тривалій непрацездатності [100, 172, 221].

Традиційно для лікування вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів використовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [172]. Механізм дії НПЗП полягає в інгібуванні циклооксигенази (ЦОГ) – ключового ферменту в каскаді метаболізму арахідонової кислоти, котра являється попередником простагландинів, простациклінів і тромбоксанів [186]. Внаслідок зменшення синтезу простагландинів знижується синтез медіаторів набряку та запалення, зменшується чутливість нервових структур до гістаміну, брадикініну й оксиду азоту, що синтезуються в тканинах при запаленні [42, 83].

Одним із найновіших представників групи НПЗП є декскетопрофену трометамол – правотворчий ізомер кетопрофену [34]. Препарат володіє високим ступенем очищення від R(-)-кетопрофену (99,9 %), має покращені фізикохімічні властивості та високу ефективність, що доведена великою кількістю досліджень. З наявних публікацій відомо про високу ефективність декскетопрофену при гострих больових синдромах, проте майже не згадується про таку в лікуванні хронічного болю [34, 208]. Враховуючи широке застосування даного препарату та його ефективність доцільним є дослідження та порівняння його в лікуванні гострих і хронічних вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів, що і стало предметом нашого дослідження.

Ефективність НПЗП може бути підвищена шляхом одночасного застосування міорелаксантів – похідних бензодіазепінів, толперизону, тізанідіну [4, 113]. Остання збільшується у разі використання їх на початку больового синдрому, а також така комбінація дозволяє зменшити тривалість захворювання [41]. Доведений значущий зв'язок м'язової релаксації зі зменшенням больових відчуттів. З'ясовано, що ефективність різних типів міорелаксації суттєво не відрізняється, а міорелаксація різних груп м'язів призводить до схожих результатів [47]. Більшість доступних публікацій присвячені опису ефективності тіоколізиду у комбінації з НПЗП у лікуванні

гострого больового синдрому, тому даний середник був долучений нами до лікувальної схеми.

Традиційно при лікуванні больового синдрому при ВПКБС окрім вищезгаданих препаратів використовуються вітаміни групи В, що обумовлено їх нейротрофічними й антиоксидантними функціями, участю в обміні вуглеводів, жирів, білків, нуклеїнових кислот [218, 221]. Поряд із цим, м'язова дисфункція частіше виникає у пацієнтів із гіповітамінозом В [59]. Використання вітамінів групи В у гостру фазу зменшує больовий синдром, а в хронічну – сприяє профілактиці стійкого м'язово-тонічного синдрому [29, 221]. З метою оцінки та порівняння ефективності вітамінів групи В у лікуванні гострих і хронічних ВПКБС комплексний вітамінний препарат (що включав В₁, В₆, В₁₂ в терапевтичних дозах) також був включений в схему лікування пацієнтів, що брали участь в дослідженні.

У зв'язку з тим, що в клінічній практиці часто не проводиться диференційна діагностика гострого та хронічного ВПКБС, пацієнти з ХБ отримують аналогічні схеми лікування як і пацієнти з ГБ, тому доцільними стали оцінка та порівняння комплексного лікування між пацієнтами з гострим та хронічним перебігом ВПКБС, що може покращити надання стаціонарної медичної допомоги пацієнтам з гострим та хронічним вертеброгенним попереково-крижовими больовими синдромами.

Відомо, що у випадку хронічного перебігу больовий синдром набуває нейропатичного компонента [22, 71]. Нейропатичний біль зустрічається у 60-90% пацієнтів із попереково-крижовою радикулопатією та впливає на важкість і тривалість захворювання [204]. При хронічному больовому синдромі з нейропатичним компонентом, використовуються антидепресанти та антиконсульсанти [4, 16, 23, 192]. Трициклічні антидепресанти та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну підсилюють низхідний (серотонінергічний) гальмівний вплив на 5-HT (5-гідроксиамінові) рецептори на рівні задніх рогів спинного мозку [35, 185].

Існує велика кількість публікацій, присвячених ефективності дулоксетину у лікуванні хронічного больового синдрому [77, 192]. У порівнянні з іншим селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну - венлафаксином, дулоксетин має потужніший вплив на зворотне захоплення норадреналіну, що призводить до більш вагомого протибольового ефекту [76, 134].

Мета-аналіз 4 плацебо-контрольованих досліджень дулоксетину у хворих із хронічним БНЧС, проведений в 2017 році [134], показав, що майже 60 % пацієнтів досягли більш ніж 30 % зменшення болю (лише 37,8 % пацієнтів, що отримували плацебо), а 48,6 % пацієнтів більш ніж 50 % зменшення болю (35,1 % пацієнтів в групі плацебо). Серед більшості пацієнтів препарат не викликав небажаних побічних явищ (85,8 %), а також ефект препарату не залежав від віку, статі, тяжкості та тривалості захворювання [188]. Отже, можна припустити, що застосування дулоксетину буде ефективним та безпечним при змішаному болі, що включає компоненти запально-ноцицептивного, невропатичного чи ноципластичного походження, а також психогенний (функціональний) компонент.

Таким чином оптимізація лікування гострих і хронічних ВПКБС є актуальною та значущою в сучасній клінічній медицині. Це пов'язано з низькою ефективністю лікування хронічного больового синдрому, про що свідчить велика кількість публікацій, недостатньою увагою клініцистів до диференціації больового синдрому та, також, часто стереотипним підходом до вибору лікувальних препаратів. Аналіз літературних джерел свідчить, що хронічний біль – комплексна проблема, котра потребує додаткового вивчення та повинна враховуватися в ході лікування пацієнтів. Безперечно, багато моментів залишаються дискусійними і до кінця не вивчені, або не дають змоги зрозуміти чіткого взаємозв'язку між ними. Так, наприклад, немає однозначної відповіді чи первинно наявність депресивних симптомів посилює больові відчуття і веде до хронізації, чи, навпаки, тривалий біль веде до формування депресії. Тим не менше, дослідження даного, та низки схожих за постановкою

питань, повинні проводитись, оскільки це дасть змогу покращити лікування пацієнтів, які страждають від болю, а також розширити наше розуміння болю, як проблеми, в цілому.

Саме тому, вивчення та порівняння клінічних, параклінічних і біохімічних маркерів больового синдрому у пацієнтів із гострими та хронічними ВПКБС, а також оцінка динаміки цих маркерів як показника ефективності лікування є актуальними, оскільки дасть змогу фахівцям більш диференційовано підходити до діагностики та лікування вертеброгенних больових синдромів.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконувалося з дотриманням всіх біоетичних стандартів і вимог, включаючи Гельсінську декларацію Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів проведення медичних досліджень із участю людини як суб'єкта дослідження (за період з 1964 по 2013 рік), Конвенцію Ради Європи «Про права людини та біомедицину» від 1977 року, Закон України «Про лікарські засоби» (1996 р., ст. 7, 8, 12), а також положення Всесвітньої організації охорони здоров'я та закон України № 690 від 23 вересня 2009 року «Про затвердження Правил проведення клінічних випробувань та експертизи матеріалів клінічних випробувань», включаючи «Типове положення про комісію з питань етики», з усіма внесеними змінами та доповненнями.

Усі пацієнти були повністю інформовані про мету та методи дослідження, а також про потенційну користь та ризики, пов'язані з діагностикою та лікуванням. Пацієнтам було дозволено добровільно вирішувати, чи брати участь у дослідженні, і перед початком дослідження кожен пацієнт надав добровільну письмову згоду на участь в ньому.

2.1 Загальна характеристика обстежених пацієнтів і дизайн дослідження

На базі неврологічного відділення лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання міста Львова було обстежено 125 пацієнтів (56 жінок – 44,8 % та 69 чоловіків – 55,2 %) із вертеброгенними попереково-крижовими больовими синдромами у віці від 20 до 68 років (середній вік $42,8 \pm 11,1$ років) та 30 практично здорових добровольців (15 жінок – 50 % та 15 чоловіків – 50 %) у віці від 19 до 48 років, середній вік яких складав $37,1 \pm 10,6$ років.

Пацієнти були розділені на дві групи з тривалістю больового синдрому до 3-х місяців (група гострого болю) і більше 3-х місяців (група хронічного болю). У групу гострого болю увійшло 65 пацієнтів (29 жінок – 44,6 % і 36 чоловіків – 55,4 %, середній вік яких склав $39,4 \pm 10,8$ років), а групу хронічного болю склали 60 пацієнтів (27 жінок – 45,0 % і 33 чоловіків – 55,0 %, середнього віку $46,5 \pm 10,4$ років). Розподіл обстежуваних осіб по групах, віку статі представлено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Характеристика пацієнтів

Група	Середній вік (років)	Кількість		
		учасників	чоловіків	жінок
Гострого болю	$39,4 \pm 10,8$	65	36	29
Хронічного болю	$46,5 \pm 10,4$	60	33	27
Контролю	$37,1 \pm 10,6$	30	15	15

Критеріями включення в дослідження були: наявність болю в попереково-крижовій ділянці з або без іррадіації в ногу (люмбалгія та люмбоішіалгія), верифікована за допомогою магнітно-резонансної томографії грижа (кила) міжхребцевого диска L_v – S₁. Критерії виключення склали: вагітність, тяжкі соматичні хвороби, перелом хребців, пухлини, синдром кінського хвоста. У дослідження також не включалися пацієнти з іншими хронічними захворюваннями нервової та ендокринної системи (цукровим діабетом, патологією наднирників, щитоподібної залози тощо) а також захворюваннями серцево-судинної системи в стадії загострення.

Усім пацієнтам було проведено магнітно-резонансну томографію поперекового відділу хребта на апараті закритого типу GE Signa HDxt потужністю 1.5 Тесла, що підтверджувала наявність грижі МХД L_V – S_I.

Обстеження пацієнтів проводилось за спеціально розробленою картою хворого, що включала збір скарг, вивчення больового анамнезу та анамнезу життя, неврологічного огляду, об'єктивного огляду й спеціальних ортопедичних тестів. Перед початком та в останній день лікування в умовах стаціонару між 8:00 та 9:00 зранку натще проводили забір венозної крові для визначення у сироватці маркеру ноцицептивної системи – субстанції Р та маркеру стрес-реалізувальної системи – кортизолу. Аналогічний комплекс обстеження було проведено частині (n=45) пацієнтів групи ХБ амбулаторно через 8 тижнів після закінчення перебування в стаціонарі.

Для оцінки та об'єктивізації больового синдрому були використані уніфіковані шкали: візуальна аналогова шкала болю (ВАШ), опитувальник болю Мак Гіла, опитувальник нейропатичного компонента болю DN4. Для оцінки рівня тривоги, депресії й якості життя у пацієнтів застосовували шкалу тривожності Ч. Д. Спілберга у модифікації Ю. Л. Ханіна, шкалу депресії А. Т. Бека, опитувальник Освестрі та опитувальник Роланда Моріса.

Імуноферментні аналізи (визначення рівня субстанції Р та кортизолу у сироватці крові обстежуваних) були проведені на базі кафедри клінічної та лабораторної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Після госпіталізації пацієнтам було призначено лікування, відповідно до клінічного протоколу наказом МОЗ України від 17.08.2007 № 487 (Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Неврологія»). Даний протокол не регламентує застосування конкретних медичних препаратів, а лише групи препаратів, що можуть застосовуватися для лікування пацієнтів з даною патологією, тому на основі вищевказаних рекомендацій була розроблена схема лікування, що складалася з нестероїдного протизапального препарату – декскетопрофену, міорелаксанту –

тіоколікозиду та комплексного вітамінного препарату, що містив - тіамін гідрохлорид, піридоксин гідрохлорид, ціанкобаламін. Також, згідно з вищезгаданим протоколом у разі хронічного перебігу больового синдрому можливе застосування препаратів з групи антидепресантів, що і було використано в ході дослідження. Пацієнтам був призначений амбулаторно препарат з групи СІЗЗСН – дулоксетин.

Дизайн дослідження представлено в табл. 2.2

Таблиця 2.2

Дизайн дослідження

Оцінка	Перед стаціонарним лікуванням			Після стаціонарного лікування		Амбулаторне лікування
	Група					
	ГБ n=65	ХБ n=60	К n=30	ГБ n=60	ХБ n=65	ХБ n=45
Збір скарг	+	+	+	+	+	+
Неврологічний огляд	+	+	+	+	+	+
Клінічні проби	+	+	+	+	+	+
МРТ	+	+	+	-	-	-
Ортопедичні тести	+	+	+	+	+	+
Оцінка по шкалі ВАШ	+	+	-	+	+	+
Оцінка по шкалі DN4	+	+	-	-	-	-
Опитувальник Мак Гіла	+	+	-	+	+	+
Шкала депресії Бека	+	+	+	+	+	+
Шкала тривоги Спілберга	+	+	+	+	+	+
Опитувальник Освестрі	+	+	-	+	+	+
Опитувальник Роланда Моріса	+	+	-	+	+	+
Визначення рівня кортизолу	+	+	+	+	+	+
Визначення рівня субстанції Р	+	+	+	+	+	+

Примітка. ГБ – гострого болю; ХБ – хронічного болю; К – контролю.

2.2 Клініконеврологічна та психоемоційна оцінка пацієнтів із гострими і хронічними вертеброгенними попереково-крижовими больовими синдромами

Клініконеврологічне обстеження включало збір скарг та анамнезу, загальний клінічний і неврологічний огляд, а також проведення ортопедичних тестів.

Особливу увагу приділяли скаргам пацієнтів на біль у нижній частині спини, деталізуючи його локалізацію, поширення, характер і залежність інтенсивності від положення тіла, а також фізичного навантаження.

Больовий анамнез включав визначення механізмів і можливих причин виникнення болю, а також уточнення часу його виникнення, періоду від початкових проявів до загострення та від появи болю до моменту госпіталізації.

При неврологічному огляді оцінювався тонус м'язів, проводились оцінка колінних і ахіллових рефлексів із визначенням їх вираженості та симетрії, тест Ласега (підйом прямої ноги пацієнта, що лежить на спині до моменту виникнення болю), оцінка наявності атрофії або гіпотрофії м'язів нижніх кінцівок. Особлива увага приділялася дослідженню чутливості та визначенню неврологічного дефіциту в найбільш дистальних ділянках нижньої кінцівки, куди поширювався біль, порівняно зі здоровою кінцівкою. Сенсорне тестування включало оцінку тактильної чутливості, виявлення малого та великого тактильного дефіциту, аллодинії, болю, поверхневої, температурної і вібраційної чутливості.

З метою оцінки рухомості поперекового відділу хребта пацієнтам проводилась проба Шобера та пальце-підлогова проба (ППП).

Проба Шобера: у вертикальному положенні маркером робили позначку на рівні остистого відростка хребця L_v відміряли вгору 10 см і робили другу позначку. Після максимально можливого нахилу вперед повторно вимірювали цю відстань, та оцінювали її збільшення. В нормі збільшення повинно складати 4-5 сантиметрів.

Для оцінки ППП вимірювалась відстань від кінця III пальця витягнутих рук до підлоги при максимальному нахилі вперед, попередньо повідомивши пацієнта про недопустимість згинання ніг в колінах. У нормі ця відстань становить від 0 до 10 сантиметрів.

З метою комплексної оцінки та порівняння больового синдрому між групами було проведена якісна (дескриптори) його та кількісна (інтенсивність та вираженість) оцінка. Кількісна оцінка передбачала оцінку суб'єктивного судження пацієнта про свої больові відчуття, для чого застосовувалась візуально-аналогова шкала (ВАШ) оцінки болю (відрізок довжиною 10 сантиметрів з позначками від 0 до 10, де 0 – відсутність болю, 10 – найсильніший біль, який коли-небудь довелось відчувати пацієнту; суб'єктивна оцінка болю: 1-4 бали – слабкий біль, 4-5 – помірний біль, 6-7 – сильний біль, 8-10 – нестерпний біль).

Для якісної оцінки болю використовувався опитувальник Мак Гілла, що містить сімдесят вісім дескрипторів, які описують характер болю. Дескриптори розподілені по трьох класах із зростанням смислового значення. Перший клас (пункти 1-13) охоплює сенсорні характеристики болю, другий клас (пункти 14-18) - психоемоційні аспекти, а третій клас (пункт 20) представляє вербальну шкалу інтенсивності болю. Пацієнту було запропоновано вибрати одне слово з кожного класу, що найкраще відображає його больові відчуття. Результат опитування використовувався для визначення двох основних показників: рангового індексу болю (суми порядкових номерів обраних слів або їх середнє значення) та кількості обраних слів. Отримані дані не мають абсолютних значень і підлягають статистичній інтерпретації. Ці дані було використано для оцінки не лише болю, але й психоемоційних відчуттів, пов'язаних із болем.

Одним з доведених факторів хронізації болю є виникнення та тривала наявність нейропатичного компонента болю, що має свої специфічні характеристики (дескриптори, розлади чутливості в зоні іннервації певного нерва). Опитувальник DN4 дозволяв оцінити наявність нейропатичного компонента болю, що є вкрай важливим критерієм включення центральних

механізмів в розвиток больового синдрому. Він включає 7 пунктів, що стосуються сенсорних симптомів (печіння, відчуття холоду, удару струмом, пощипування, повзання мурашок, поколювання, оніміння, свербіння), а також 3 пункти, що стосуються неврологічного обстеження (гіпестезія до дотику кистю, гіпестезія до поколювання, аллодинія). Кожен пункт оцінювався в 1 або 0 балів. Якщо сума балів складала чотири або більше з десяти, це свідчило про наявність нейропатичного компонента больового синдрому.

З метою оцінки психоемоційного стану пацієнтів з гострими та хронічними ВПКБС та у групі контролю оцінювалися рівні тривожності та депресії. Шкала тривожності Ч. Д. Спілберга у модифікації Ю. Л. Ханіна застосовувалась для оцінки рівня реактивної тривожності (РТ) та особистісної тривожності (ОТ). Пацієнту пропонувалося відповісти на 40 питань. Результат тесту менш як 30 балів відповідав низькому рівню тривожності, 31-44 бали – середньому рівню, а понад 45 балів – високому рівню тривожності.

В ході великої кількості популяційних досліджень було показано високу поширеність депресії в пацієнтів з хронічним болем, саме тому оцінка рівня депресивних симптомів в пацієнтів з болем та у групі контролю була важливим етапом діагностики. Шкала депресії А. Т. Бека застосовувалась для оцінки наявності у пацієнта клінічних симптомів депресії. Це опитувальник, що містить 21 групу тверджень, у кожній із яких пацієнту пропонувалося вибрати одне. Результат оцінювався за кількістю набраних балів: 0-9 балів – симптоми депресії відсутні, 10-15 балів м'які симптоми депресії, 16-19 балів – помірні симптоми, 20-29 балів – виражені симптоми депресії, додатково опитувальник дозволяв виокремити когнітивно-афективні та соматичні прояви депресивної симптоматики.

Згідно з описаною раніше біопсихосоціальною моделлю болю, порушення якості життя, соціальної ролі та здатності до самообслуговування є одними з доведених чинників хронізації болю, тому їх оцінка була проведена в ході нашого дослідження. Опитувальник Освестрі застосовувався для оцінки якості життя пацієнтів з БНЧС. Заповнення його пацієнтом давало змогу у

балах оцінити вплив болю на самообслуговування, сон, соціальне й особисте життя, можливість пересування в просторі, здатність підіймати важкі предмети, довго стояти та сидіти. Опитувальник складається з 10 розділів, кожен із яких містить по 6 пунктів. Хворому пропонували обрати лише один пункт в кожному розділі, котрий найточніше відобразив його стан на момент обстеження. Лікар визначав бали (0, 1, 2, 3, 4, 5) залежно від порядкового номера пункту (1, 2, 3, 4, 5, 6). Індекс відповідей визначався шляхом обчислення суми балів у всіх 10 розділах, яка потім множилась на 2. Максимальна кількість балів становила 50, а максимальний відсоток обмеження згідно з відповідями дорівнював 100.

Опитувальник Роланда Морріса розроблений для оцінки порушень життєдіяльності та оцінки якості життя у пацієнтів з гострим та хронічним БНЧС. Він складається з 18 питань, що характеризують обмеження, пов'язані з болем у спині. Порушення вважають вираженими якщо в ході анкетування пацієнт набирає 8-12 пунктів або значно вираженими, якщо оцінка склала 13-18 пунктів.

2.3 Біохімічні методи обстеження пацієнтів із гострим і хронічним вертеброгенними попереково-крижовими больовими синдромами

2.3.1 Визначення концентрації кортизолу у сироватці крові

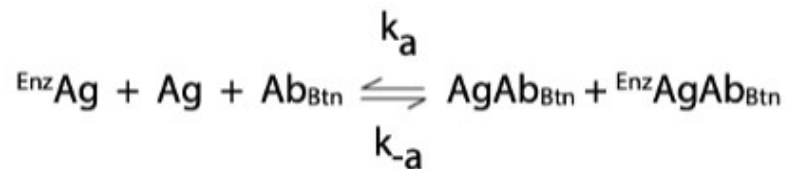
Метод базується на принципі конкурентного імуноферментного аналізу. Для дослідження використовувався набір Cortisol Test System фірми Monobind Inc., (США), каталог. №: 3625-300. Оскільки, референтні показники концентрації кортизолу в плазмі крові коливаються протягом дня, то пікова концентрація кортизолу оцінювалася між 8:00 та 9:00 годинами ранку і в нормі для дорослих становила 138-635 нмоль/л (ранок – 5-23 мкг/дл, після обіду – 3-13 мкг/дл).

Досліджуваним зразком слугувала сироватка крові, що була попередньо отримана з ліктьової вени між 8:00 і 9:00 годинами ранку натще у пацієнтів.

Вона відцентрифугувалась та заморожувалась до -20°C для зберігання. Для дослідження використовувалось 0,05 мл сироватки.

Реагенти, що вимагалися для твердофазового імуноферментного аналізу, включали: антитіла, кон'югат ферменту з антигеном і нативний антиген. При змішуванні біотинильованих антитіл, кон'югату фермент-антигену та нативного антигену, що містився в сироватці, відбувалась конкуренція між нативним антигеном зразка та кон'югатом фермент-антиген за обмежене число іммобілізованих сайтів зв'язування.

Взаємодія ілюструється наступним рівнянням:



- Ab_{Btn} – біотинильовані антитіла (постійна кількість)
- Ag – нативний антиген (змінна кількість)
- EnzAg – кон'югат фермент-антиген (постійна кількість)
- AgAb_{Btn} – комплекс антиген-антитіло
- $\text{EnzAgAb}_{\text{Btn}}$ – комплекс кон'югат-антитіла
- k_a – константа швидкості асоціації
- k_{-a} – константа швидкості дисоціації
- $K = k_a / k_{-a}$ – константа рівноваги

Відбувалась реакція між біотином, пов'язаним із антитілами та стрептавідином, іммобілізованим у лунках мікропланшетів. Це дозволяло відокремити фракцію, зв'язану з антитілами, при декантації або аспірації.



– Стрептавідин_{c.w.} = Стрептавідин, іммобілізований в лунках

– Імобілізований комплекс = сендвіч-комплекс, пов'язаний з твердою фазою (поверхнею лунок)

Активність ферменту у фракції пов'язаних антитіл була обернено пропорційна концентрації нативного антигену.

Для аналізу додавалось по 0,025 мл (25 мкл) стандартів, контролів і досліджуваних зразків у відповідні лунки, по 0,05 мл (50 мкл) ферментного кон'югату кортизолу в кожен лунку. Після цього планшет перемішували. Далі додавали 0,05 мл (50 мкл) біотинового реагенту кортизолу в усі лунки та перемішували. Після чого накривали планшет плівкою та інкубували 60 хв при кімнатній температурі. Видаляли вміст лунок декантацією чи аспірацією, після чого тричі додавали 350 мкл буфера для промивок, після чого додавали по 100 мкл робочого розчину субстрату в кожен лунку. Далі інкубували 15 хвилин при кімнатній температурі та зупиняли розвиток забарвлення додаванням в кожен лунку 50 мкл стоп-розчину.

Величину поглинання вимірювали на довжині хвилі 450 нм. Для оцінки результатів будували калібрувальну криву та використовували середні значення оптичної щільності для кожного зразка.

2.3.2 Визначення концентрації субстанції P у сироватці крові

Оцінювання концентрації SP проводили методом імуноферментного аналізу без екстракції в зразках сироватки крові. Забір крові проводився з ліктьової вени. Після цього центрифугували для отримання сироватки та заморожували до -20°C для зберігання.

Для дослідження використовувався набір Peninsula Laboratories, LLC фірми Wacchem Group (USA), cat. no. S-1153. Діапазон стандартів даного набору становив 0-25 нг/мл. Мінімальне значення, що дозволяв виявити набір 8 пг/мл.

Принцип методу полягав у тому, що антитіла до специфічного пептиду, біотинильований специфічний пептид і зразок пацієнта або стандарт вносилися до клітинки планшета та змішувалися. Антитіла до специфічного пептиду зв'язувалися зі спеціально обробленими стінками осередків. Біотинильований

специфічний пептид конкурував за ділянки зв'язування антитіл із неміченим специфічним пептидом зразка чи стандарту. Після інкубації біотинильований специфічний пептид, який не зв'язався, видалявся промиванням планшета. Далі в лунки вносились пероксидаза хроїну, кон'югована зі стрептавідином. Після промивки, в ході якої видалявся надлишок кон'югату пероксидази хроїну зі стрептавідином, до осередків вносився хромогенний субстрат – тетраметилбензидин, який реагував із пероксидазою у складі комплексу з розвитком забарвлення. Інтенсивність забарвлення, що розвивалося була пропорційна кількості біотинильованого специфічного пептиду, котрий зв'язався з іммобілізованими в планшеті антитілами. Своєю чергою, кількість біотинильованого специфічного пептиду, зв'язаного з іммобілізованими антитілами була зворотно пропорційна кількості неміченого пептиду Р у сироватці.

2.4 Статистичні методи дослідження

Після створення бази даних, статистичну обробку отриманих результатів дослідження, було проведено з використанням електронних таблиць програми Microsoft Office Excel 2017 та програми Statistica 12.6 StatSoft Inc і Prism 9 GraphPad.

Отримані результати представлені у вигляді середніх величин та їх стандартних відхилень ($M \pm \sigma$). Вірогідність відмінностей отриманих результатів для різних груп визначалася за допомогою t-критерію вірогідності Стюдента. Відмінності вважали статистично значущими при загальноприйнятій імовірності помилки у медико-біологічних дослідженнях – $p < 0,05$. Імовірність помилки оцінювали з таблицями Стюдента з урахуванням розміру експериментальних груп.

В ході оцінки статистичної значущості відмінностей напівкількісних та якісних показників розраховували непараметричний критерій U Манна-Уїтні, як непараметричний аналог t-критерію Стюдента. Статистичну значущість

відмінностей між показниками до та після лікування визначали, застосовуючи метод Стьюдента для зв'язаних вибірок, а вірогідність відмінностей для напівкількісних та якісних показників аналізували за допомогою метода Уїлкоксона для зв'язаних вибірок. Для порівняння відсоткового співвідношення виконували розрахунок критерію Фішера.

Для виявлення й оцінки взаємозв'язків між кількісними показниками використовували кореляційний аналіз із допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена. За силою зв'язку кореляційну залежність (згідно з таблицями Чеддока) вважали сильною при $r \geq 0,70$, значною – при r в діапазоні $\leq 0,5-0,69 \geq$, помірною – при r в діапазоні $\leq 0,3-0,49 \geq$, слабкою при $r < 0,3$. Відмінності між групами вважали вірогідними у випадку рівня значущості p не менше 95 % ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНІ ТА ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРИХ І ХРОНІЧНИХ ВЕРТЕБРОГЕННИХ ПОПЕРЕКОВО-КРИЖОВИХ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ

3.1 Клінічна характеристика пацієнтів із гострим і хронічним перебігом вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів

В умовах стаціонару неврологічного відділення лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання міста Львова було обстежено 125 пацієнтів (56 жінок та 69 чоловіків) у віці від 20 до 68 років (середній вік $42,8 \pm 11,1$ роки). Обстеження пацієнтів проводилось за спеціально розробленою картою пацієнта, що включала збір скарг, оцінку больового анамнезу й анамнезу життя, неврологічного огляду, об'єктивного огляду та спеціальних ортопедичних тестів. У всіх пацієнтів був діагностований біль у попереку з або без іррадіації в ногу (люмбалгія та люмбоішіалгія). Всі пацієнти були оглянуті нейрохірургом і на момент початку лікування не потребували оперативного втручання.

Для аналізу відмінностей та порівняння клінічного перебігу після поступлення в стаціонар та початку лікування пацієнти включалися або в групу гострого болю (з тривалістю больового синдрому до 3-х місяців) або в групу хронічного болю (тривалістю більше 3-х місяців). У групу гострого болю увійшло 65 пацієнтів (29 жінок і 36 чоловіків, середній вік $39,4 \pm 10,8$ років), а групу хронічного болю склали 60 пацієнтів (27 жінок і 33 чоловіків, середній вік $46,5 \pm 10,4$ років). Групу контролю було сформовано з 30 добровольців (15 жінок та 15 чоловіків) у віці від 19 до 48 років, середній вік яких складав $37,1 \pm 10,6$ років, які не відчували болю в нижній частині спини протягом останніх 5 років.

Середня тривалість захворювання серед пацієнтів із групи хронічного больового синдрому складала $23,23 \pm 18,74$ місяці, серед пацієнтів групи гострого болю - $1,91 \pm 0,84$ місяці. Серед пацієнтів групи гострого больового синдрому у

22 пацієнтів (33,8 %) це був перший епізод БНЧС в житті. Провокаційними факторами болю 54 пацієнтів (43,2 %) вважали фізичне навантаження, в тому числі невдалий різкий рух, 34 (27,2 %) - переохолодження, 26 пацієнтів (20,8 %) – тривале перебування у вимушеному положенні, а 12 пацієнтів (9,6 %) причиною назвали порушення постави. Професійна діяльність пов'язана з фізичними навантаженнями була присутня серед 37 пацієнтів (56,9 %) із групи гострого болю і 38 пацієнтів (63,3 %) з групи хронічного болю. Серед практично здорових пацієнтів кількість людей праця яких пов'язана з фізичним навантаженням склала 15 (50,0 %). Дані про середній вік, тривалість захворювання та анамнестичні дані представлені в таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1

Порівняльна характеристика пацієнтів

Показник	Група		
	контролю n=30	гострого болю n=65	хронічного болю n=60
Середній вік (роки)	37,1±10,6	39,4±10,8 р _к >0,05	46,5±10,4 р _к >0,05 р _{гб} >0,05
Середня тривалість болю (місяці)	0	1,91±0,84 р _к < 0,05	23,23±18,74 р _к <0,05 р _{гб} < 0,05
Фізична праця (%)	50,0	56,9 р _к >0,05	63,3 р _к >0,05 р _{гб} >0,05

Примітки:

- р_к – вірогідність різниці відповідного показника групи контролю;
р_{гб} – вірогідність різниці відповідного показника групи гострого болю.

Усім пацієнтам перед госпіталізацією було проведено магнітно-резонансну томографію поперекового відділу хребта на апараті закритого типу GE Signa HDxt потужністю 1,5 Тесла, а також було проаналізовано рентгенологічні висновки. Враховуючи, що проводився лише аналіз

рентгенологічних висновків, можлива певна обмеженість у результатах. Отримані дані представлені в таблиці 3.1.2.

Таблиця 3.1.2

Порівняльна характеристика заключень МРТ серед пацієнтів

Ознака	Група		
	контролю (n=30)	гострого болю (n=65)	хронічного болю (n=60)
Наявність кили L _v – S _I	0 %	100 % р _к < 0,05	100 % р _к < 0,05 р _{гб} > 0,05
Аксіальний розмір кили (мм)	0	8,1±2,01 р _к < 0,05	7,7±2,31 р _к < 0,05 р _{гб} > 0,05
Ізольована кила L _v – S _I без значимих супутніх змін	0 %	24,6 % р _к < 0,05	0 % р _к > 0,05 р _{гб} < 0,05
Секвестрація	0 %	18,5 % р _к < 0,05	8,3 % р _к < 0,05 р _{гб} < 0,05
Спондилолітез	0 %	3,1 % р _к > 0,05	11,7 % р _к < 0,05 р _{гб} < 0,05
Запальні зміни по типу Modic I-II ступеня	6,7 %	3,1 % р _к > 0,05	10,0 % р _к > 0,05 р _{гб} > 0,05
Супутній спондилоартроз	13,3 %	9,3 % р _к > 0,05	20,0 % р _к > 0,05 р _{гб} > 0,05
Протрузії МХД L _{III} – S _I	40,0 %	52,3 % р _к > 0,05	86,7 % р _к < 0,05 р _{гб} < 0,05
Стеноз хребтового каналу	0 %	6,2 % р _к < 0,05	26,7 % р _к < 0,05 р _{гб} < 0,05
Вузли Шморля	16,7 %	16,9 % р _к > 0,05	36,7 % р _к < 0,05 р _{гб} < 0,05

Примітки:

- р_к – вірогідність різниці до відповідного показника групи контролю;
р_{гб} – вірогідність різниці до відповідного показника групи гострого болю.

Приклади результатів МРТ попереково-крижового відділу хребта пацієнтів представлено на рисунках 3.1-3.6.



Рис. 3.1 Кила МХД $L_V - S_I$ з супутньою протрузією $L_{IV} - L_V$; (сагітальний зріз у Т-2 зваженому режимі)



Рис. 3.2 Ізольована кила МХД $L_V - S_I$ з супутньою секвестрацією (сагітальний зріз у Т-2 зваженому режимі)



Рис. 3.3 Кила МХД $L_V - S_I$ зі спондилолістезом та вузлом Шморля тіла L_V (сагітальний зріз у Т-2 зваженому режимі)

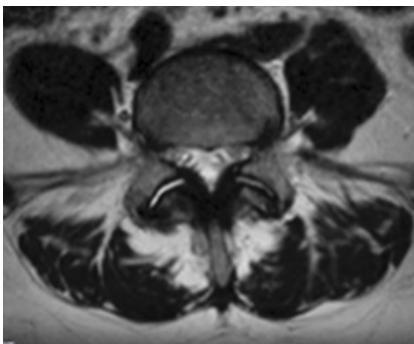


Рис. 3.4 Спондилоартроз міжхребцевих суглобів (аксіальний зріз у Т-2 зваженому режимі)

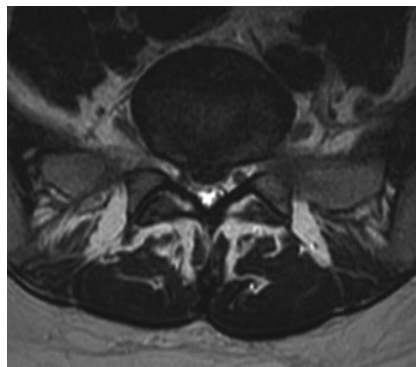


Рис.3.5 Центральна протрузія МХД $L_{IV} - L_V$ (аксіальний зріз у Т-2 зваженому режимі)



Рис. 3.6 Стеноз хребтового каналу у пацієнта з килою МХД $L_V - S_I$ (аксіальний зріз у Т-2 зваженому режимі)

Критерієм включення в дослідження була наявність грижі МХД $L_V - S_I$. Серед групи контролю не було зафіксованого жодного пацієнта з килою МХД. Аксіальний розмір грижі між пацієнтами з групи гострого і хронічного болю вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$) і становив у групі гострого болю – $8,1 \pm 2,01$ мм, у групі хронічного болю – $7,7 \pm 2,31$ мм, між аксіальним розміром грижі та показником болю по ВАШ був зафіксований помірний кореляційний зв'язок у групі хронічного болю ($r = 0,48$; $p < 0,05$) (рис 3.7) та значний кореляційний зв'язок у групі гострого болю ($r = 0,65$; $p < 0,05$) (рис 3.8).

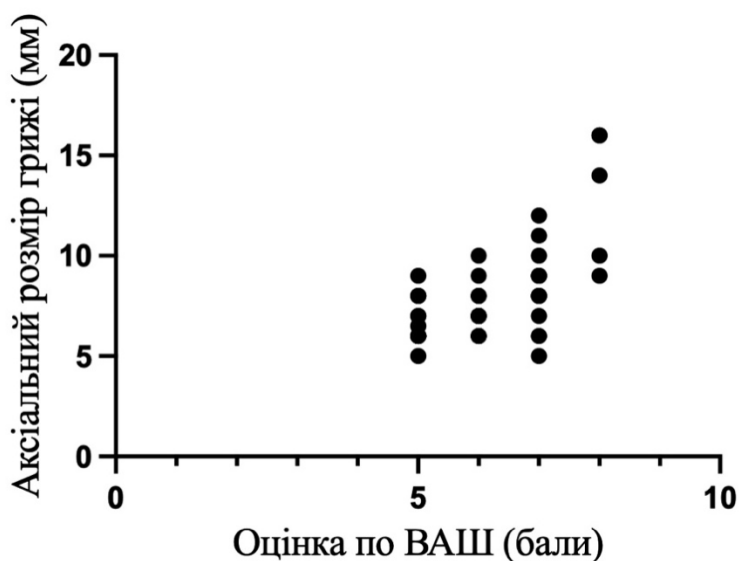


Рис.3.7 Кореляція аксіального розміру кили й оцінки болю згідно з ВАШ у групі хронічного болю

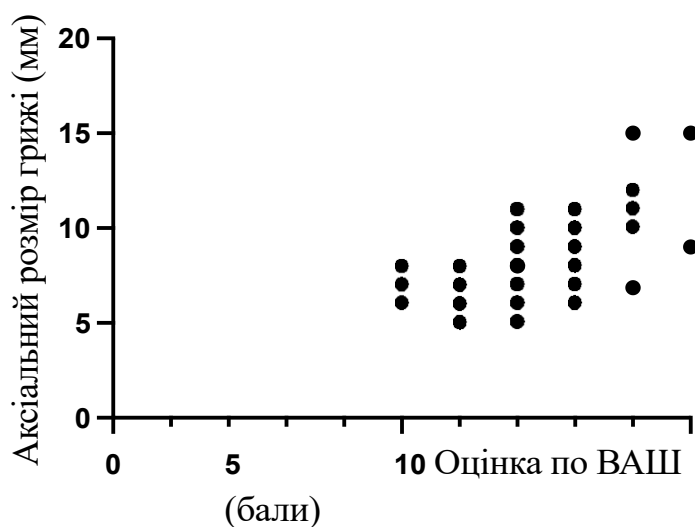


Рис. 3.8 Кореляція аксіального розміру кили й оцінки болю згідно з ВАШ у групі гострого болю

Варто зазначити, що серед пацієнтів із групи гострого болю було 16 пацієнтів (24,6 %), у яких висновок МРТ засвідчив наявність ізольованої грижі МХД L_V – S_I, без супутніх дегенеративних змін.

Як показують дані, наведені в таблиці 3.1.2, секвестрація грижі МХД зустрічалась у 18,5 % (n=12) пацієнтів групи гострого болю та у 8,3 % (n=5) пацієнтів групи хронічного болю, різниця була вірогідною (p<0,05). Серед осіб групи контролю секвестрація не зустрічалась. Спондилостез, згідно з рентгенологічними висновками, спостерігався у 3,1 % (n=2) пацієнтів групи ГБ та у 11,7 % (n=7) пацієнтів групи ХБ, різниця між групами була вірогідною (p<0,05). У групі контролю спондилостезу не було зафіксовано. Запальні зміни замикальних пластинок по типу Modic I-II ступеня спостерігалися у 6,7 % (n=2) осіб групи контролю, 3,1 % (n=2) пацієнтів групи гострого болю й у 10,0 % (n=6) пацієнтів групи хронічного болю. Даний показник не відрізнявся між групами ГБ та ХБ (p>0,05), та не відрізнявся між групами ГБ і ХБ та групою контролю (p_к>0,05). Супутній спондилоартроз (ДДДЗ міжхребцевих (фасеткових) суглобів) спостерігався у 13,3 % (n=4) осіб групи контролю, 9,2 % (n=6) пацієнтів групи ГБ та у 20,0 % (n=12) пацієнтів групи ХБ та вірогідно не відрізнявся між групами гострого та хронічного болю (p>0,05), а також не відрізнялись і між групами ГБ і ХБ та групою контролю (p_к>0,05). Протрузії МХД L_{III} – S_I були зафіксовані у 40,0 % (n=12) пацієнтів групи контролю та 52,3 % (n=34) пацієнтів групи гострого болю й у 86,7 % (n=52) пацієнтів групи хронічного болю та вірогідно відрізнялися між групами ГБ і ХБ (p<0,05). Варто зазначити, що поширеність протрузій МХД L_{III} – S_I була вірогідно вищою у групі ХБ порівняно як з групою ГБ, так і з групою контролю (p<0,05). Стеноз хребтового каналу був зафіксований у 6,2 % (n=4) пацієнтів групи ГБ, а також у 26,7 % (n=16) пацієнтів групи ХБ, різниця між групами ГБ і ХБ була вірогідною (p<0,05). Серед групи практично здорових стеноз хребтового каналу не спостерігався. Вузли Шморля були зафіксовані у 16,7 % (n=5) пацієнтів групи контролю, 16,9 % (n=11) групи гострого болю та 36,7 % (n=22) пацієнтів групи хронічного болю. Вузли Шморля вірогідно частіше зустрічалися у групі ХБ

порівняно з групою ГБ та групою контролю ($p < 0,05$; $p_k < 0,05$). Вищеописані дані наведені в таблиці 3.1.2.

Підсумовуючи результати аналізу висновків МРТ можна зазначити, що серед пацієнтів групи ГБ частіше спостерігались ізольовані грижі, без супутніх змін у суміжних ХРС, а також секвестрація МХД ($p < 0,05$). Натомість серед пацієнтів групи ХБ вірогідно частіше спостерігались явища спондилолістезу, супутні протрузії МХД у сегментах $L_{III} - S_I$, стеноз хребтового каналу та вузли Шморля ($p < 0,05$) (табл. 3.1.2).

Окремо варто зазначити, що серед пацієнтів контрольної групи, критерієм включення якої була відсутність болю в спині за останні 5 років, спостерігались рентгенологічні ознаки спондилоартрозу, протрузії МХД та вузли Шморля, хоча поширеність їх була невеликою відносно груп болю. Даний факт нашої думки, що вищезгадані зміни у осіб групи контролю у більшості випадків не є безпосередньою причиною виникнення болю, хоча можуть мати значення у порушенні функціонування суміжних ХРС (табл. 3.1.2).

Провівши оцінку клінічних симптомів, біль у нижній частині спини було зафіксовано у 92,3 % ($n=60$) пацієнтів групи гострого болю та у 100 % ($n=60$) пацієнтів із групи хронічного болю. Іррадіація болю в ногу перед лікуванням була наявна у 100,0 % ($n=65$) пацієнтів групи гострого больового синдрому, тоді як у пацієнтів із групи хронічного болю її присутність визначалася вірогідно рідше тільки у 43,3 % ($n=26$) пацієнтів ($p < 0,05$). У пацієнтів з обох груп болю було виявлено напруження м'язів спини, яке розподілялось наступним чином: у групі ГБ на момент первинного огляду оцінювалося як: виражене у 22 пацієнтів (33,8 %), помірне - 42 (64,6 %), легке - у 1 пацієнта (1,6 %), відсутнє - не спостерігалось (0 %), а у групі з хронічним болем: як виражене у 13 пацієнтів (21,6 %), помірне - у 43 (71,7 %), легке - у 4 (6,7 %), відсутнє - не спостерігалось (0 %). Вірогідної різниці в напруженні м'язів спини між пацієнтами з гострим і хронічним больовим синдромом не зафіксовано ($p > 0,05$). Анталгічний сколіоз виявлявся у 37 пацієнтів (56,9 %) з групи ГБ й у 14 пацієнтів (23,3 %) з групи ХБ, різниця була вірогідною

($p < 0,05$). Симптом Ласега був наявний у 62 пацієнтів (95,4 %) із гострим больовим синдромом і тільки у 27 (45,0 %) із хронічним ($p < 0,05$). Проте, за показником у градусах вираженість його не відрізнялася у групах, склавши відповідно $41,3^\circ \pm 7,5^\circ$ у групі пацієнтів із гострим болем та $45,7^\circ \pm 6,3^\circ$ із хронічним ($p > 0,05$). Дані представлені в таблиці 3.1.3.

Таблиця 3.1.3

Порівняльна характеристика клінічних симптомів між пацієнтами

Показник	Група					
	контролю (n=30)		гострого болю (n=65)		хронічного болю (n=60)	
	n	%	n	%	n	%
Біль у нижній частині спини	0	0	60	92,3 $p_k < 0,05$	60	100 $p_k < 0,05$ $p_{GB} > 0,05$
Іррадіація болю в ногу	0	0	65	100 % $p_k < 0,05$	26	43,3 % $p_k < 0,05$ $p_{GB} > 0,05$
Анталгічний сколіоз	0	0	37	56,9 $p_k < 0,05$	14	23,3 $p_k < 0,05$ $p_{GB} < 0,05$
Симптом Ласега	0	0	62	95,4 $p_k < 0,05$	27	45,0 $p_k < 0,05$ $p_{GB} < 0,05$
Зниження ахілового рефлексу	0	0	38	58,5 $p_k < 0,05$	28	46,6 $p_k < 0,05$ $p_{GB} > 0,05$
Розлади чутливості	0	0	27	41,5 $p_k < 0,05$	23	38,3 $p_k < 0,05$ $p_{GB} > 0,05$
Болючість паравертебральних точок	5	16,7	33	50,7 $p_k < 0,05$	44	73,3 $p_k < 0,05$ $p_{GB} < 0,05$

Примітки:

p_k – вірогідність різниці відповідного показника групи контролю;

p_{GB} – вірогідність різниці відповідного показника групи гострого болю.

Розлади чутливості перевірялись за допомогою пензлика та голки в дерматомах L_V та S_I (внутрішня поверхня стопи та гомілки і зовнішня поверхня

стопа відповідно). Серед пацієнтів із групи гострого болю розлади чутливості спостерігалися у 41,5 % (n=27) пацієнтів і становили: гіпестезія до дотику пензликом – 33,3 %, гіпоалгезія до поколювання голкою – 55,5 %, аллодинія до дотику пензликом – 11,2 %. У групі хронічного болю загалом розлади чутливості були зафіксовані у 38,3 % (n=23) пацієнтів і становили: гіпестезія до дотику пензликом – 34,7 %, гіпоалгезія до поколювання голкою – 30,4 %, аллодинія до дотику пензликом – 34,9 %. Вірогідних відмінностей між групами ГБ та ХБ не виявлено ($p > 0,05$). Отримані дані відображені в таблиці 3.1.3.

У пацієнтів груп болю спостерігалось зниження або випадіння рефлексів із нижніх кінцівок. Випадіння колінних рефлексів у пацієнтів обох груп не було зафіксовано, проте було наявне зниження колінних рефлексів у 5 пацієнтів (8,3 %) з групи ХБ. Одностороннє зниження та/або випадіння ахіллового рефлексу було зафіксоване у 38 пацієнтів (58,5 %) групи ГБ та у 28 пацієнтів (46,6 %) групи хронічного больового синдрому ($p > 0,05$ між групами). Болючість паравертебральних точок визначалася вірогідно частіше у пацієнтів із групи хронічного болю (73,3 %; n=44), порівняно з пацієнтами групи гострого болю (50,7 %; n=33) ($p < 0,05$). Порівняльна характеристика клінічних симптомів та їх вірогідність наведена в таблиці 3.1.3.

Порівнюючи поширеність отриманих клінічних даних, можна відзначити, що у групі гострого болю вірогідно частіше спостерігалась іррадіація болю в ногу, анталгічний сколіоз та симптом Ласега ($p < 0,05$). Варто також зазначити, що незначне напруження м'язів спини та болючість паравертебральних точок спостерігалися і серед пацієнтів групи контролю, хоча і зустрічалися вірогідно рідше ($p < 0,05$).

Як відомо, комплексна оцінка больового синдрому надзвичайно важлива в клінічній практиці. Дослідження засвідчують суттєві відмінності в сприйнятті й оцінці болю залежно від статі, віку, соціального статусу та попереднього життєвого досвіду. Загальноприйнятим інструментом суб'єктивної оцінки болю є шкала ВАШ.

Інтенсивність болю на момент обстеження згідно з шкалою ВАШ пацієнти оцінили наступним чином: у групі гострого болю середня оцінка становила $7,15 \pm 1,17$ бала, у групі хронічного болю – $6,08 \pm 0,96$ бала ($p > 0,05$). Значущої різниці між чоловіками та жінками не виявлено ($p > 0,05$). Дані представлені в таблиці 3.1.3.

Таблиця 3.1.3

Оцінка больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою

Показник	Група			
	гострого болю n=65		хронічного болю n=60	
Середня оцінка болю по ВАШ (бали)	7,15±1,17		6,08±0,96 p _{ГБ} >0,05	
	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки
	7,10±0,93	7,19±1,32	6,10±0,87 p _{ГБ} >0,05	6,09±1,04 p _{ГБ} >0,05

Примітка:

p_{ГБ} – вірогідність різниці відповідного показника у групі гострого болю.

Як видно з таблиці 3.1.3 вірогідних відмінностей у вираженості болю між групами та за статтю виявлено не було, тому з метою деталізації болю, пацієнтів було розділено на підгрупи за інтенсивністю болю згідно з ВАШ. У групі ГБ помірний біль спостерігався в 6,2 % (n=4) пацієнтів, сильний у 52,3 % (n=34) пацієнтів, та нестерпний у 41,5 % (n=27) пацієнтів. У групі ХБ для 33,3 % пацієнтів (n=20) був характерний помірний біль, 61,7 % (n=37) – сильний біль, а також для 5,0 % (n=3) пацієнтів – нестерпний біль. Розподіл вираженості болю представлений на рис. 3.9

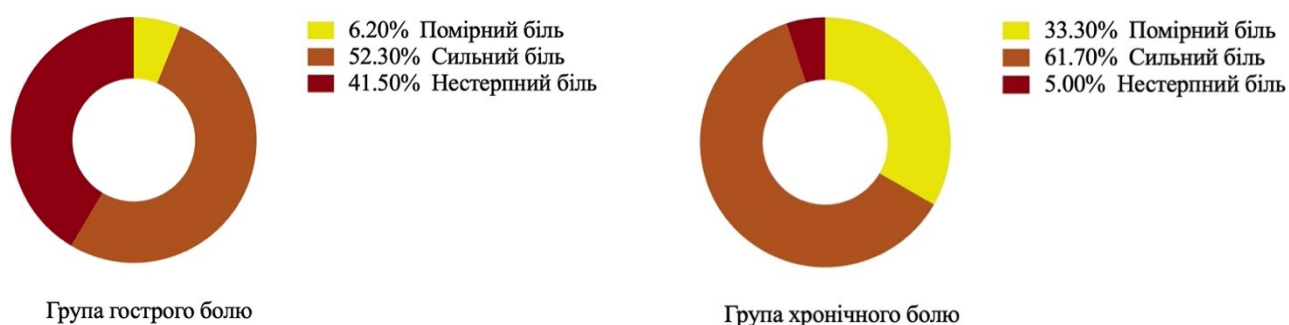


Рис. 3.9 Розподіл вираженості болю згідно з ВАШ у групах

Як видно з діаграм, для пацієнтів групи гострого болю, на момент госпіталізації, характерна вірогідно вища поширеність нестерпного болю ($p < 0,05$), тоді як пацієнтам групи хронічного болю – сильного та помірного болю ($p < 0,05$).

Обмеження рухомості хребта може погіршувати результати лікування, формувати обмеження побутової активності та бути одним із факторів хронізації болю. В ході дослідження статико-локомоторної функції хребта за допомогою проби Шобера у групі пацієнтів із гострим болем показник склав $3,27 \pm 0,41$ см, та вірогідно не відрізнявся від групи хронічного болю ($p > 0,05$), де становив – $4,74 \pm 0,33$ см. У групі контролю відстань становила $5,6 \pm 0,19$ см. Даний параметр вірогідно не відрізнявся від груп із больовим синдромом ($p > 0,05$).

Таблиця 3.1.4

Оцінка статико-локомоторної функції хребта у групах

Показник	Група		
	контролю (n=30)	гострого болю (n=65)	хронічного болю (n=60)
Проба Шобера, см	$5,6 \pm 0,19$	$3,27 \pm 0,41$ $p_{к} > 0,05$	$4,74 \pm 0,33$ $p_{к} > 0,05$ $p_{ГБ} > 0,05$
Пальце-підлогова проба, см	$11,15 \pm 2,26$	$21,17 \pm 3,29$ $p_{к} < 0,05$	$26,56 \pm 2,45$ $p_{к} < 0,05$ $p_{ГБ} > 0,05$

Примітки:

- $p_{к}$ – вірогідність різниці відповідного показника групи контролю;
- $p_{ГБ}$ – вірогідність різниці відповідного показника групи гострого болю.

За даними пальце-підлогової проби (ППП) у групі ГБ до початку лікування відстань склала $21,17 \pm 3,29$ см, у групі ХБ – $26,56 \pm 2,45$ см, без

вірогідної різниці між групами ($p > 0,05$). У групі контролю за даними ППП виміряна відстань склала $11,15 \pm 2,26$ см і була вірогідно меншою ($p < 0,05$) ніж у групах ГБ і ХБ. Дані оцінки проб представлені в таблиці 3.1.4

Оцінивши рухомість поперекового відділу хребта за вищезгаданими пробами, можна відзначити малу інформативність та відносну складність у застосуванні проби Шобера. Натомість за даними ППП, яка відносно проста у використанні, здатність нахилитися вперед у групі ГБ та ХБ була вірогідно нижчою ніж у групі контролю ($p < 0,05$).

Проаналізувавши отримані клінічні дані, можна стверджувати, що існують відмінності в поширеності клінічних симптомів між групами ГБ та ХБ. Для пацієнтів групи ГБ характерна вища поширеність нестерпного болю, а для пацієнтів групи ХБ – помірного та сильного болю. Так, класичний корінцевий синдром (ірадіація болю в ногу, позитивний симптом Ласега, випадіння ахілового рефлексу) вірогідно частіше спостерігалось серед пацієнтів групи гострого болю. Натомість така клінічна картина не була характерною для пацієнтів із хронічним болем.

3.2 Параклінічна характеристика пацієнтів із гострим і хронічним перебігом вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів

З метою комплексної оцінки больового синдрому та порівняння його між групами з ГБ та ХБ було проведено анкетування пацієнтів на предмет наявності нейропатичного компонента й якісної оцінки болю. Враховуючи, що критерієм включення пацієнтів у групу контролю була відсутність болю за останні 5 років, ми не оцінювали больовий синдром у цій групі.

За результатами анкетування згідно з опитувальником DN4 середній бал серед пацієнтів із гострим больовим синдромом склав $2,26 \pm 1,01$ бали, у групі з хронічним больовим синдромом $4,53 \pm 1,02$ бали.

Таблиця 3.2.1

Поширеність симптомів у пацієнтів з або без наявності НК

Показник	Група гострого болю		Група хронічного болю	
Оцінка за DN4	2,26±1,01		4,53±1,02 p _{ГБ} <0,05	
	бал < 4/10 61,5 % (n=40)	бал ≥ 4/10 38,4 % (n=25)	бал < 4/10 43,3 % (n=26)	бал ≥ 4/10 56,7 % (n=34)
Печіння	37,5 % n=15	56,0 % n=14 p _{НК} > 0,05	23,1 % n=6	61,7 % n=21 p _{НК} <0,05
Відчуття холоду	5,0 % n=2	8,0 % n=2 p _{НК} >0,05	3,8 % n=1	11,7 % n=4 p _{НК} >0,05
Прострілюючий, як удар струму	32,5 % n=13	48,0 % n=12 p _{НК} >0,05	23,1 % n=6	29,4 % n=10 p _{НК} >0,05
Пощипування/ поколювання	25,0 % n=10	48,0 % n=12 p _{НК} <0,05	19,2 % n=5	67,6 % n=23 p _{НК} <0,05
Поколювання	20,0 % n=8	32,0 % n=8 p _{НК} >0,05	23,1 % n=6	29,4 % n=10 p _{НК} >0,05
Оніміння	40,0 % n=16	52,0 % n=13 p _{НК} >0,05	23,1 % n=6	47,1 % n=16 p _{НК} <0,05
Свербіння	5,0 % n=2	12,0 % n=3 p _{НК} >0,05	11,5 % n=3	14,7 % n=5 p _{НК} >0,05
Аллодинія (пензлик)	5 % n=2	12,0 % n=3 p _{НК} >0,05	7,7 % n=2	23,5 % n=8 p _{НК} >0,05
Гіпестезія (пензлик)	15,0 % n=6	32,0 % n=8 p _{НК} >0,05	30,7 % n=8	35,2 % n=12 p _{НК} >0,05
Гіпоалгезія (укол голкою)	35,0 % n=14	44,0 % n=11 p _{НК} >0,05	34,6 % n=9	29,4 % n=10 p _{НК} >0,05

Примітки:

p_{ГБ} – вірогідність різниці відповідного показника групи гострого болю;p_{НК} – вірогідність різниці відповідного показника всередині групи.

Нейропатичний компонент (бал \geq 4/10 за даними DN4) у групі із гострим больовим синдромом був виявлений у 38,5 % пацієнтів, у групі із хронічним болем – у 56,7 % пацієнтів. Середній бал за опитувальником DN4, а також поширеність нейропатичного компонента болю вірогідно відрізнялась між групами з гострим і хронічним больовим синдромом ($p<0,05$). Розгорнуті дані, отримані в ході анкетування опитувальником DN4 представлені в таблиці 3.2.1

Як видно з таблиці 3.2.1 у пацієнтів із наявним НК вірогідно частіше в обох групах зустрічався дескриптор «пощипування/поколювання» ($p<0,05$), а в групі хронічного больового синдрому серед пацієнтів з наявним НК також вірогідно частіше спостерігались дескриптори «печіння» та «оніміння» ($p_{нк}<0,05$). Вірогідної різниці в поширеності сенсорних феноменів (аллодинії, гіпестезії чи гіпоалгезії) між групами та всередині груп не було зафіксовано ($p_{нк}> 0,05$).

Для з'ясування якісних характеристик больового синдрому, у пацієнтів із ГБ та ХБ було проведено анкетування опитувальником Мак Гіла. Аналізуючи отримані результати опитувальника, було виявлено, що пацієнти з групи ХБ мають певні відмінності в якісній оцінці болю.

За даними больового опитувальника Мак Гілла найчастіше зустрічались такі дескриптори болю: пекучий — у 26 (40,0 %) у пацієнтів групи гострого болю (ГБ) і 33 (55,0 %) у пацієнтів з групи хронічного болю (ХБ), колючий — у 18 (27,7 %) і 19 (31,7 %), такий, що викручує — у 24 (36,9 %) і 27 (45,0 %), такий, що пронизує — у 27 (41,5 %) і 26 (43,3 %), такий, що стискає — у 13 (20,0 %) і 11 (18,3 %), гострий — у 40 (61,5 %) і 19 (31,7 %), тягнучий — у 21 (32,3 %) і 35 (58,3 %) відповідно.

Біль викликав тривогу у 21 (32,3 %) у пацієнтів із групи ГБ і 33 (55,0 %) у пацієнтів з групи ХБ, страх — в 11 (16,9 %) і 18 (30,0 %), пригнічував — 16 (24,6 %) і 29 (48,3 %), дратував — 9 (13,9 %) і 22 (36,7 %), злив — 14 (21,5 %) і

19 (31,7 %), знесилював — 16 (24,6 %) і 36 (60,0 %), доводив до відчаю — 5 (7,7 %) і 13 (21,6 %) осіб відповідно.

Біль як перешкоду сприймали 31 (47,6 %) пацієнт у групі ГБ і 41 (68,3 %) пацієнт у групі ХБ, як досаду — 23 (35,3 %) і 26 (43,3 %), як страждання б (9,2 %) і 14 (23,3 %), як муку — 8 (12,3 %) і 16 (26,7 %) пацієнтів відповідно. Дані графічно представлені на рис. 3.2.

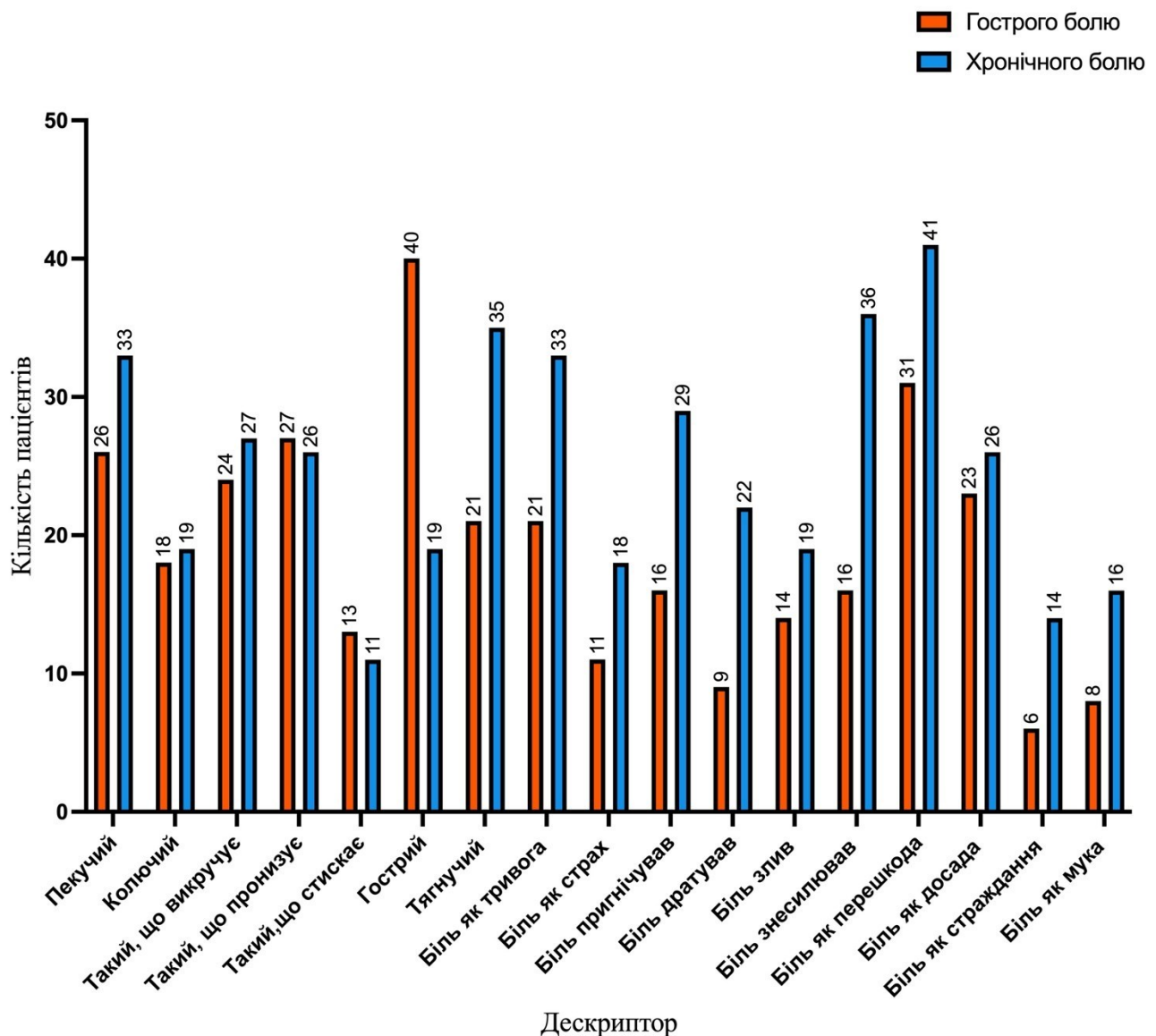


Рис. 3.2. Розповсюдженість дескрипторів згідно з опитувальником Мак Гілла у групах гострого та хронічного болю

За результатами анкетування було розраховано індекс кількості вибраних дескрипторів (ІКВД), який представляє кількість (суму) вибраних слів, а також ранговий індекс болю (РІБ) — сума порядкових номерів дескрипторів у підкласах. Показники були розраховані для сенсорної та афективної шкал окремо.

Індекс кількості обраних дескрипторів для сенсорної шкали становив у групі гострого болю $2,13 \pm 0,04$ і $3,97 \pm 0,11$ — у групі хронічного болю ($p < 0,05$), для афективної шкали — $3,05 \pm 0,06$ і $3,37 \pm 0,27$ відповідно ($p > 0,05$). Ранговий індекс болю для сенсорної шкали становив $13,58 \pm 2,23$ у групі ГБ і $27,55 \pm 2,10$ у групі ХБ ($p < 0,05$), для афективної — $16,46 \pm 3,27$ і $22,41 \pm 1,07$ відповідно ($p < 0,05$). Дані представлені в таблиці 3.2.2

Таблиця 3.2.2

Якісна характеристика больового синдрому у пацієнтів

Показник	Група			
	гострого болю n=65		хронічного болю n=60	
Шкала	сенсорна	афективна	сенсорна	афективна
Індекс кількості вибраних дескрипторів	$2,13 \pm 0,04$	$3,05 \pm 0,06$	$3,97 \pm 0,11$ $r_{ГБ} < 0,05$	$3,37 \pm 0,27$ $r_{ГБ} > 0,05$
Ранговий індекс болю	$13,58 \pm 2,23$	$16,46 \pm 3,27$	$27,55 \pm 2,10$ $r_{ГБ} < 0,05$	$23,41 \pm 1,07$ $r_{ГБ} < 0,05$

Примітка:

$r_{ГБ}$ — вірогідність різниці відповідного показника групи гострого болю.

За даними опитувальника Мак Гілла пацієнти з групи ХБ давали більш емоційну оцінку больовим відчуттям, зокрема обирали більш емоційно забарвлені дескриптори, що оцінювались більшою кількістю балів ($p < 0,05$), а також кількість обраних дескрипторів була вірогідно вищою у групі хронічного больового синдрому ($p < 0,05$).

Досліджуючи кількісну (ВАШ) та якісну (опитувальник Мак Гіла) складову больового синдрому, було виявлено деякі кореляційні взаємозв'язки. У групі гострого болю між значенням ВАШ та ІКВД за афективною шкалою статистично значущої кореляції не виявлено, натомість у групі хронічного болю виявлено значний кореляційний зв'язок ($r=0,63$; $p<0,05$), тобто в цій групі при зростанні інтенсивності больового синдрому згідно з ВАШ кількість вибраних слів-дескрипторів, якими пацієнт описував свої больові відчуття збільшувалась. Між значенням ВАШ і ранговою шкалою (РІБ) виявлено значну позитивну кореляцію для групи ГБ ($r=0,56$; $p<0,05$) і сильний кореляційний зв'язок для групи ХБ ($r=0,71$; $p<0,05$). Це свідчить що при зростанні інтенсивності болю зростає і значущість відповідного дескриптора в обох групах.

Варто зазначити, що застосування опитувальника Мак Гілла має свої обмеження. Наприклад, опитувальник містить терміни, що можуть бути незрозумілими для багатьох пацієнтів, такі як «біль, що супроводжується посмикуванням» чи «біль, що зводить», і вимагає пояснень їх суті. Деякі підкласи виявляються дуже схожими між собою, що ускладнює вибір пацієнтом лише одного слова з кожного підкласу. Результати опитування можуть бути спотворені впливом високого рівня тривожності й індивідуальних особливостей пацієнта (рівня освіти, зацікавленості в тестуванні).

Оцінивши за шкалою Ч. Д. Спілберга показники тривожності на момент ушпиталення у групі гострого болю, встановлено, що реактивна тривожність становила $40,4\pm 12,6$ бали, а у групі хронічного болю — $39,5\pm 11,3$ бала, серед осіб групи контролю показник склав $28,1\pm 7,9$ бала, та вірогідно не відрізнявся між групами ГБ, ХБ і контролю ($p>0,05$). Особистісна тривожність у групі ГБ становила $32,3\pm 13,6$ балів у групі ХБ — $41,3\pm 9,7$ бал. У групі контролю рівень реактивної тривожності склав $27,4\pm 8,4$ бала, а особистісної — $28,4\pm 6,2$ бала. Вірогідної різниці РТ та ОТ між групами ГБ, ХБ та групою контролю до лікування не було виявлено ($p>0,05$). Дані представлені в табл. 3.2.2.

В результаті первинної діагностики рівня тривоги на момент ушпиталення у стаціонар у групі гострого болю встановлено, що високий рівень РТ спостерігався у 26 (40,0 %) опитаних, середній рівень у 27 (41,5 %), низький рівень у 12 (18,5 %), а у групі хронічного болю високий рівень реактивної тривоги виявлено у 21 (35,0 %) опитаного, середній рівень у 31 (51,6 %), низький рівень у 8 опитаних (13,3 %). Серед пацієнтів контрольної групи високий рівень РТ спостерігався у 3 опитаних (10,0 %), середній рівень у 11 (36,7 %), низький - 16 опитаних (53,3 %) ($p < 0,05$ між групами).

Результати оцінки згідно з опитувальником депресивних симптомів Бека склали: середній бал у групі гострого болю становив $6,8 \pm 1,1$ бала, у групі хронічного болю — $9,8 \pm 0,8$ бала, у групі контролю – $3,4 \pm 0,6$ бала, і був вірогідно вищим у групі ХБ порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). У групі ГБ м'які депресивні симптоми було зафіксовано у 2 пацієнтів (3,3 %), натомість у групі ХБ – у 11 пацієнтів (18,3 %) ($p < 0,05$). Помірних чи виражених симптомів депресії у групах зафіксовано не було. Дані відображені в табл. 3.2.2.

Варто зазначити, що у групі хронічного болю пацієнти значно частіше відмічали у себе когнітивно-афективні депресивні симптоми (почуття провини, розчарування, погіршений настрій тощо) – 45,0 % ($n=27$) опитаних, чого майже не зустрічалося в групі гострого болю – 7,7 % ($n=5$), де пацієнти зазвичай відмічали соматичні депресивні симптоми (порушення сну, зниження працездатності, втому).

Середній бал згідно з опитувальником порушення життєдіяльності Освестрі у групі гострого болю склав – $24,8 \pm 15,7$ бали, у групі хронічного болю – $37,4 \pm 12,7$ бали і вірогідно не відрізнявся між групами ($p > 0,05$). За даними опитувальника Роланда Морріса у групі ГБ показник склав – $7,2 \pm 3,4$ бали, у групі ХБ – $8,3 \pm 1,4$ бали, вірогідної різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$). Загальний бал, отриманий згідно з опитувальником якості життя не відрізнявся між групами ($p > 0,05$), проте пацієнти з групи хронічного болю були більш дезадаптовані в громадському житті та в догляді за собою ніж пацієнти з групи

гострого болю ($p < 0,05$ по відповідних пунктах між групами). Дані представлені в табл. 3.2.2.

Таблиця 3.2.2

Показники рівня тривожності, депресивних симптомів та якості життя у пацієнтів з ВПКБС та практично здорових випробовуваних

Показники (бали)	Група		
	контролю n=30	гострого болю n=65	хронічного болю n=60
Реактивна тривожність	27,4±8,4	40,4±12,6 рк > 0,05	39,5±11,3 рк > 0,05 ргб > 0,05
Особистісна тривожність	28,4±6,2	32,3±13,6 рк > 0,05	41,3±9,7 рк > 0,05 ргб > 0,05
Шкала депресії Бека	3,4±0,6	6,8±1,1 рк > 0,05	9,8±0,8 рк < 0,05 ргб < 0,05
Опитувальник Освестрі	0	24,8±15,7 рк < 0,05	37,4±12,7 рк < 0,05 ргб > 0,05
Опитувальник Роланда Морріса	0	7,2±3,4 рк < 0,05	8,3±1,4 рк < 0,05 ргб > 0,05

Примітки:

рк – вірогідність різниці відповідного показника групи контролю;

ргб – вірогідність різниці відповідного показника групи гострого болю.

Больовий синдром серед пацієнтів обох груп супроводжувався вираженим порушенням життєдіяльності, про що свідчить наявність обмежень, пов'язаних із болем (кількість балів за опитувальниками Освестрі та Роланда Морріса). Між показниками ВАШ та опитувальником Освестрі в групі гострого болю зафіксований слабкий кореляційний зв'язок ($r=0,21$; $p < 0,001$) у групі хронічного больового синдрому – помірний кореляційний зв'язок ($r=0,44$; $p < 0,05$). Між ВАШ та кількістю набраних балів за опитувальником Роланда

Морріса у групі ГБ – слабкий кореляційний зв'язок ($r=0,28$; $p<0,001$) і помірний у групі ХБ ($r=0,34$; $p<0,05$). Отримані дані свідчать про погіршення якості життя при зростанні інтенсивності болю у групі хронічного болю.

Отримані дані демонструють, що рівні тривожності, як особистісної, так і реактивної вірогідно не відрізняються між групами ГБ, ХБ та контролю ($p>0,05$). Для пацієнтів групи хронічного болю характерна вища поширеність депресивних симптомів ніж для пацієнтів групи гострого болю та контролю ($p<0,05$). Вираженість больового синдрому також обумовлює ступінь порушення життєдіяльності, при зростанні больового синдрому зростає рівень обмеження рухомості та погіршується якість життя у пацієнтів групи ХБ.

3.3 Висновки до розділу 3

Підсумовуючи отримані результати, можна зробити висновок про те, що пацієнти, які брали участь у дослідженні не відрізнялися за віком та трудовим анамнезом.

Провівши аналіз висновків МРТ поперекового відділу хребта, було виявлено, що середній аксіальний розмір грижі між пацієнтами групи ГБ та ХБ не відрізнявся. Розмір грижі мав помірний кореляційний зв'язок з інтенсивністю болю у групі ХБ ($r=0,48$; $p<0,05$), та значний у групі ГБ ($r=0,65$; $p<0,05$). Для пацієнтів групи ГБ вірогідно частіше ($p<0,05$) було характерно наявність ізольованої грижі МХД $L_v - S_1$ 24,6 % пацієнтів, також секвестрації грижі (18,5 %). Характерними особливостями нейровізуалізації у групі ХБ стали вірогідно вища поширеність спондилолістезу, супутніх протрузій МХД у сегментах $L_{III} - S_1$, стенозу хребтового каналу та вузлів Шморля ($p<0,05$). Серед пацієнтів групи контролю з невеликою поширеністю зустрічались протрузії МХД, явища спондилоартрозу та запальні зміни замикальних пластинок. Вищевказані особливості наводять на думку, що наявність дегенеративних змін за даними нейровізуалізації не обов'язково свідчить про больовий синдром.

Окремо варто відзначити, що розрив МХД може відбуватися ізольовано, без супутньої дегенерації суміжних ХРС та навіть супроводжуватися секвестрацією.

Оцінюючи клінічну картину, для пацієнтів групи гострого болю була характерна вища поширеність іррадіації болю в ногу (100,0 %), позитивного симптому Ласега (95,4 %), формування анталгічного сколіозу (56,9 %), що демонструє виражену компресію нерва грижею МХД. Натомість у клінічній картині пацієнтів групи хронічного болю дані симптоми зустрічалися вірогідно рідше ($p < 0,05$), що може свідчити про включення інших механізмів у процес формування болю.

В ході оцінки інтенсивності болю відмінностей між групами виявлено не було, проте для групи гострого болю характерний був нестерпний характер болю (41,6 %), а у групі хронічного – помірний (33,3 %) ($p < 0,05$).

Оцінивши нейропатичний компонент болю, було виявлено, що він присутній в обох групах (середній бал за DN4 у групі ГБ - $2,26 \pm 1,01$, у групі ХБ - $4,53 \pm 1,02$), і зустрічався у 38,4 % пацієнтів з групи ГБ та у 56,7 % пацієнтів групи ХБ ($p < 0,05$). Основними дескрипторами НБ були «пощипування/поколювання», «печіння» й «оніміння».

Результати якісної оцінки болю показали, що пацієнти з групи ХБ більш емоційно описували свої больові відчуття (ІКВД $3,97 \pm 0,11$ у групі ХБ та $2,13 \pm 0,04$ у групі ГБ), а також використовували більшу кількість дескрипторів. Отримані кореляції засвідчили, що при зростанні інтенсивності болю зростає й емоційна значущість дескриптора.

Для пацієнтів групи ХБ характерна вища оцінка за даними шкали депресії Бека, а також гірша якість життя за даними опитувальника Освестрі ($p < 0,05$).

Результати досліджень даного розділу наведено в публікаціях здобувача:

1. Паєнок А.В., Кулик А.Р (2023) Відмінність показників болю, тривоги, депресії та концентрації кортизолу в сироватці крові у пацієнтів із гострим і хронічним перебігом вертеброгенного попереково-крижового больового синдрому. Львівський клінічний вісник, 1(41), 8–14. <https://doi.org/10.25040/lkv2023.01.008> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).
2. Кулик, А. Паєнок, А. (2023). Клінічний аналіз якісних і кількісних характеристик болю у пацієнтів із гострим та хронічним перебігом вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів. Український вісник психоневрології. 3(31), 29-33. <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V31-is3-2023-5> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).
3. Kulyk A, Payenok A. (2021) Comparison of patients with L5-S1 intravertebral disk herniation that experienced acute and chronic pain. Journal of the Neurological №429, (2021) 118641 <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.118641> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).
4. Кулик А.Р. (2021) Клінічно-параклінічна характеристика гострого больового синдрому обумовленого дискогенною попереково-крижовою радикулопатією. Сучасний рух науки: тези доп. XII міжнародної науково-практичної конференції, Дніпро, Україна, 2021. – Т.2. – с. 88-89(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).

РОЗДІЛ 4 МАРКЕРИ НОЦИЦЕПТИВНОЇ ТА СТРЕС-РЕАЛІЗУВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ З ВЕРТЕБРОГЕННИМИ ПОПЕРЕКОВО-КРИЖОВИМИ БОЛЬОВИМИ СИНДРОМАМИ

Як було показано в попередніх розділах, біль – складне та багатогранне явище, етіологія якого пов’язана з різноманіттям факторів у численних сферах життя, включаючи біологічні, психологічні та соціальні [14, 91]. Ряд дослідників стверджує, що не варто вивчати одні маркери, що впливають на хронізацію, у відриві від інших, пов’язаних із ними [94]. Тому, для вивчення та комплексної оцінки відмінностей між гострим і хронічним больовим синдромом пацієнтів було розділено на підгрупи. Так, із метою оцінки впливу інтенсивності болю на біохімічні показники всередині груп ГБ та ХБ пацієнтів було поділено, згідно з оцінкою за шкалою ВАШ, на підгрупу помірного (4-5 балів), сильного (6-7 балів) та нестерпного болю (8-10 балів).

Система реагування на стрес є чутлива до багатьох факторів: попереднього життєвого досвіду, психоемоційного стану та також когнітивних і поведінкових порушень [89]. Хоча деталі функціонування стрес-реалізувальної системи все ще до кінця не вивчені, достеменно відомо, що дисфункція ГГНС завжди пов’язана з порушенням секреції кортизолу [15]. З метою оцінки впливу психоемоційного стану на біль та діяльність стрес-реалізувальної системи було проведено оцінку залежності показника сироваткового кортизолу від рівня тривожності та вираженості депресивних симптомів.

Цитокіни та нейропептиди відіграють важливу роль у формуванні хронічних больових синдромів, включаючи БНЧС, невропатичного болю та фіброміалгій [134]. Більшість із них беруть участь у запальному каскаді, опосередковуючи чи прямо впливаючи на нього. Попередні дослідження нейромедіатора групи тахікініну - субстанції Р продемонстрували зростання її

рівня у випадку збільшення інтенсивності болю, що дає змогу застосовувати цей маркер як лабораторне відображення рівня сприйняття болю індивідом [131, 146]. Враховуючи численні відмінності між ГБ та ХБ доцільною стала оцінка та порівняння даного маркера між групами.

4.1 Показник кортизолу сироватки крові пацієнтів у залежності від вираженості болю та психоемоційних порушень

Біль викликає біохімічні та фізіологічні зміни, а також провокує зміни в роботі серцево-судинної, імунної та нейроендокринної систем, а також перебудову також метаболічних процесів. Біль та стрес безумовно пов'язані між собою. Основним маркером рівня адаптивної відповіді (стресу) є кортизол. Роль кортизолу в стресових ситуаціях полягає в тимчасовому збільшенні вироблення енергії за рахунок процесів, що не пріоритетні для негайного виживання особи.

Середня концентрація кортизолу в плазмі крові у групі гострого болю становила $313,3 \pm 87,7$ нмоль/л, у групі хронічного болю – $450,7 \pm 121,9$ нмоль/л. У групі контролю концентрація кортизолу становила $281,7 \pm 94,3$ нмоль/л, вірогідної різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$). Дані відображені на рис. 4.1.

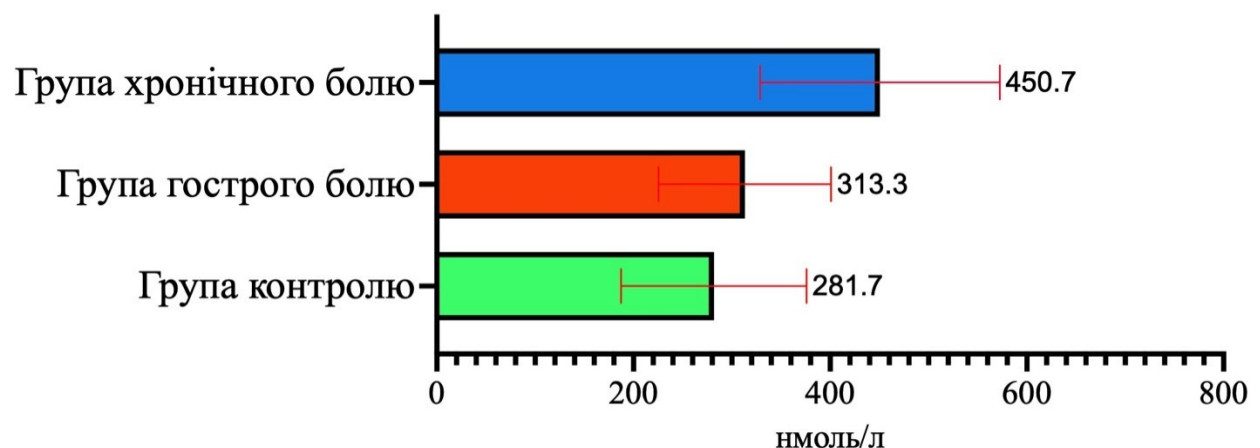


Рис. 4.1 Показник кортизолу сироватки в крові пацієнтів

Отримані показники концентрації кортизолу не відрізнялися від нормальних референтних значень ранкової концентрації кортизолу (138-635 нмоль/л), а також від показників групи контролю ($p>0,05$). Максимальний показник у групі гострого болю становив 462,9 нмоль/л, проте у групі хронічного болю виявлено 7 пацієнтів (11,7 % від загальної кількості) у яких показник концентрації перевищував норму, середній показник серед цих пацієнтів склав $675,6\pm 44,6$ нмоль/л (максимальний – 712,8 нмоль/л). Серед пацієнтів із групи хронічного болю була вірогідно більша поширеність відхилення від нормальних значень кортизолу в крові ($\varphi=3,91$, $p<0,05$ між групами).

З метою оцінки впливу інтенсивності болю на функціонування стрес-реалізувальної системи було проведено порівняння концентрації кортизолу в залежності від вираженості болю згідно зі шкалою ВАШ між групами помірного, сильного та нестерпного болю, отримані дані представлені в таблиці 4.1.1.

Серед пацієнтів з гострим перебігом больового синдрому 6,2 % оцінили свій біль як помірний (середня концентрація кортизолу — $194,1\pm 39,1$ нмоль/л), 52,3 % оцінили біль як сильний ($280,2\pm 77,8$ нмоль/л) і 41,5 % оцінили біль як нестерпний ($304,1\pm 87,6$ нмоль/л). У групі з хронічним перебігом больового синдрому 33,3 % оцінили біль як помірний (середня концентрація кортизолу - $313,1\pm 62,5$ нмоль/л), 61,7 % як сильний ($515,0\pm 74,1$ нмоль/л) і лише 5,0 % як нестерпний ($540,0\pm 83,3$ нмоль/л). Вірогідно вищою концентрація кортизолу, порівняно з групою контролю була у підгрупах сильного ($515,0\pm 74,1$ нмоль/л) та нестерпного ($540,0\pm 83,3$) болю групи хронічного болю ($p<0,05$). Також у цих підгрупах концентрація кортизолу вірогідно підвищувалась порівняно з аналогічними підгрупами групи гострого болю ($p<0,05$) (таблиця 4.1.1).

Вказана різниця засвідчує, що у групі хронічного болю тривалий сильний і нестерпний больовий синдром призводить до порушення секреції кортизолу,

спричинюючи надмірне його виділення. Таким чином, біль високої інтенсивності чинить вплив на стрес-реалізувальну систему.

Таблиця 4.1.1

Концентрація кортизолу у плазмі крові пацієнтів в залежності від вираженості больового синдрому згідно ВАШ

Група		Концентрація кортизолу, нмоль/л
контролю		281,7±94,3
гострого болю	помірного, n=4	194,1±39,1 p _к >0,05
	сильного, n=34	280,2±77,8 p _к >0,05 p _{ППБ} >0,05
	нестерпного, n=27	304,1±87,6 p _к >0,05 p _{ППБ} >0,05
хронічного болю	помірного, n=20	313,1±62,5 p _к >0,05 p _{ГБ} >0,05
	сильного, n=37	515,0±74,1 p _к <0,05 p _{ППБ} <0,05 p _{ГБ} <0,05
	нестерпного, n=3	540,0±83,3 p _к <0,05 p _{ППБ} <0,05 p _{ПСБ} >0,05 p _{ГБ} <0,05

Примітки:

- p_к – вірогідність різниці до показника групи контролю;
- p_{ППБ} – вірогідність різниці до підгрупи помірного болю всередині групи;
- p_{ПСБ} – вірогідність різниці до підгрупи сильного болю всередині групи;
- p_{ГБ} – вірогідність різниці до відповідного показника групи гострого болю.

Між показником кортизолу плазми та вираженістю больового синдрому було зафіксовано сильний прямий кореляційний зв'язок в обох групах болю

($r=0,79$; $p<0,001$ для ГБ), ($r=0,74$; $p<0,001$ для ХБ). Дані представлені на рисунках 4.2 та 4.3.

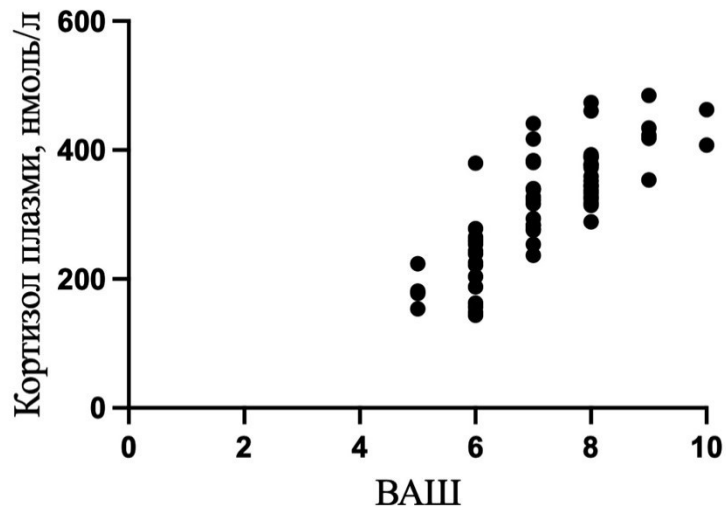


Рис. 4.2 Кореляція між концентрацією кортизолу плазми і оцінкою болю за ВАСІ у групі гострого болю

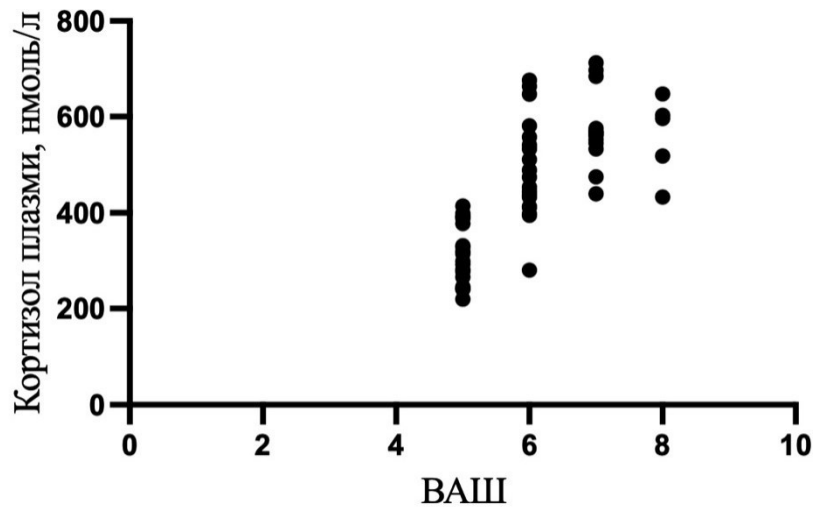


Рис. 4.3 Кореляція між концентрацією кортизолу плазми і оцінкою болю за ВАСІ у групі хронічного болю

Як видно з графіків 4.2 та 4.3, зростання інтенсивності больового синдрому в обох групах на момент госпіталізації неодмінно призводив до зростання секреції кортизолу. Привертає увагу також і те, що сильний і нестерпний біль серед пацієнтів у групі хронічного болю веде до вірогідно

надмірної секреції кортизолу ($p < 0,05$), що засвідчує необхідність його контролю у даних пацієнтів.

З метою оцінки впливу тривожності на секрецію кортизолу пацієнтів було розділено на підгрупи низького (до 30 балів), помірного (31-44 бали) та високого (45 і більше балів) рівня тривожності й оцінено відповідно до рівня реактивної й особистісної тривожності. Дані представлені в таблицях 4.1.2 та 4.1.3.

Таблиця 4.1.2

Концентрація кортизолу у плазмі крові у пацієнтів
із різним рівнем реактивної тривожності

Група	Рівень тривожності	Концентрація кортизолу, нмоль/л
контролю	—	281,7±94,3
гострого болю	низький, n=12	218,5±62,9 р _к >0,05
	помірний, n=27	320,3±70,9 р _к >0,05 р _{пнт} >0,05
	високий, n=26	350,3±83,6 р _к >0,05 р _{ппт} >0,05
хронічного болю	низький, n=8	245,0±22,0 р _к >0,05 р _{гб} >0,05
	помірний, n=31	440,5±94,0 р _к >0,05 р _{пнт} >0,05 р _{гб} >0,05
	високий, n=21	498,2±98,3 р _к >0,05 р _{пнт} >0,05 р _{ппт} >0,05 р _{гб} >0,05

Примітки:

- р_к — вірогідність різниці до показника групи контролю;
- р_{пнт} — вірогідність різниці до підгрупи низької тривожності всередині групи;
- р_{ппт} — вірогідність різниці до підгрупи помірної тривожності всередині групи;
- р_{гб} — вірогідність різниці до відповідного показника групи гострого болю.

Таблиця 4.1.3

Концентрація кортизолу у плазмі крові у пацієнтів
із різним рівнем особистісної тривожності

Група	Рівень тривожності	Концентрація кортизолу, нмоль/л
контролю	—	281,7±94,3
гострого болю	низький, n=21	242,7±59,2 р _к >0,05
	помірний, n=35	331,6±75,8 р _к >0,05 р _{пнт} >0,05
	високий, n=9	406,9±61,7 р _к >0,05 р _{пшт} >0,05
хронічного болю	низький, n=5	306,2±134,7 р _к >0,05 р _{гб} >0,05
	помірний, n=27	446,3±105,6 р _к >0,05 р _{пнт} >0,05 р _{гб} >0,05
	високий, n=28	511,3±95,4 р _к >0,05 р _{пнт} >0,05 р _{пшт} >0,05 р _{гб} >0,05

Примітки:

- р_к — вірогідність різниці до показника групи контролю;
- р_{пнт} — вірогідність різниці до підгрупи низької тривожності всередині групи;
- р_{пшт} — вірогідність різниці до підгрупи помірної тривожності всередині групи;
- р_{гб} — вірогідність різниці до відповідного показника групи гострого болю.

Так, у пацієнтів із низьким рівнем реактивної тривоги концентрація кортизолу в плазмі у групі гострого болю становила 218,5±62,9 нмоль/л, у групі хронічного болю 245,0±22,0 нмоль/л, у пацієнтів із помірним рівнем РТ 320,3±70,9 нмоль/л у групі ГБ та 440,5±94,0 нмоль/л у групі ХБ. У пацієнтів із високим рівнем РТ у групі ГБ концентрація кортизолу плазми становила 350,3±83,6 нмоль/л, натомість у групі ХБ 498,2±98,3 нмоль/л (таблиця 4.1.2).

Вміст кортизолу в плазмі серед пацієнтів з низьким рівнем особистісної тривоги у групі гострого болю становив $242,7 \pm 59,2$ нмоль/л, у групі хронічного болю $306,2 \pm 134,7$ нмоль/л. Серед пацієнтів з помірним рівнем ОТ у групі ГБ $331,6 \pm 75,8$ нмоль/л, у групі ХБ - $446,3 \pm 105,6$ нмоль/л. Серед пацієнтів що продемонстрували високий рівень ОТ показник кортизолу в плазмі крові в групі гострого болю становив $406,9 \pm 61,7$ нмоль/л, у групі хронічного болю $511,3 \pm 95,4$ нмоль/л (таблиця 4.1.3).

Статистичного значущих відмінностей між групами ГБ та ХБ за відповідними показниками ОТ та РТ не виявлено ($p > 0,05$), також не було виявлено статистично значимих відмінностей концентрації кортизолу порівняно з групою контролю ($p > 0,05$).

Між показником кортизолу плазми та загальним рівнем тривожності у пацієнтів із групи ГБ зафіксовано помірний кореляційний зв'язок ($r = 0,48$; $p < 0,001$) (рис 4.4.1), для групи ХБ – значний кореляційний зв'язок ($r = 0,57$; $p < 0,001$) (рис. 4.4.2).

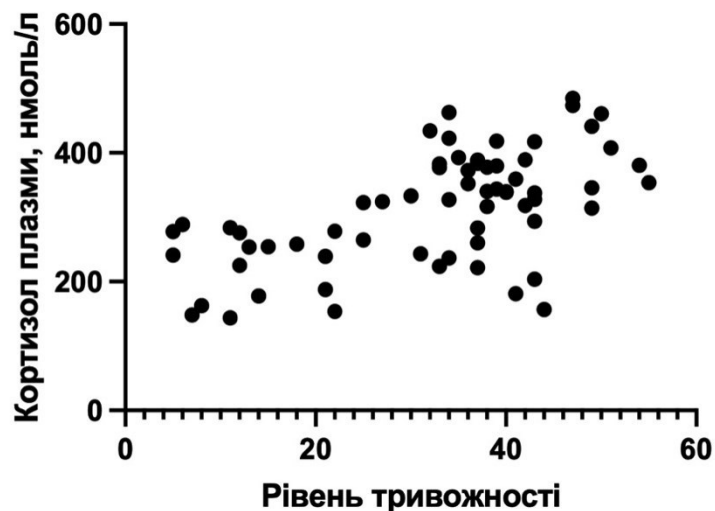


Рис. 4.4.1 Кореляція між концентрацією кортизолу плазми та загальним рівнем тривожності у групі гострого болю

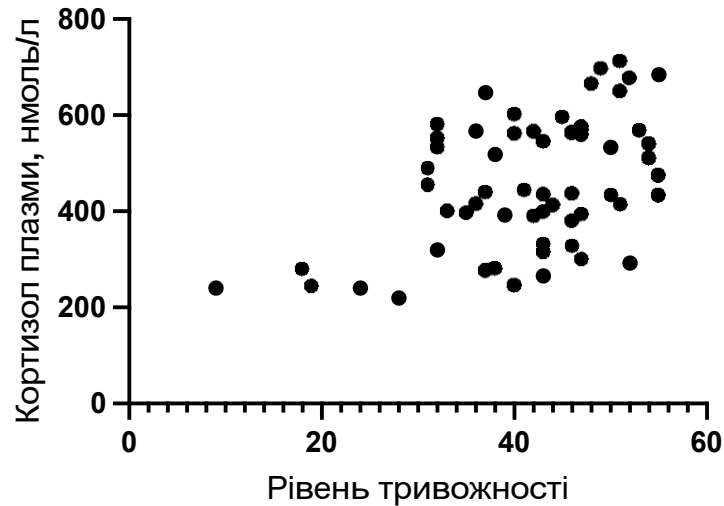


Рис. 4.4.2 Кореляція між концентрацією кортизолу плазми та загальним рівнем тривожності у групі хронічного болю

Оцінивши концентрацію кортизолу та порівнявши її за підгрупами з різним рівнем тривожності можна помітити, що попри відсутність відмінностей між підгрупами у концентрації кортизолу, між рівнем тривожності та показником кортизолу зафіксовано помірний і значний кореляційний зв'язок. Це свідчить про підвищення рівня кортизолу разом зі зростанням рівня тривоги у пацієнтів, при чому більш виражено це явище серед пацієнтів із групи хронічного болю.

Згідно з даними опитувальника депресивних симптомів А. Т. Бека середній бал у групі гострого болю становив $6,8 \pm 1,1$ бала, у групі хронічного болю – $9,8 \pm 0,8$ бала, отриманий бал був вірогідно вищий у групі хронічного болю ($p < 0,05$). Враховуючи, що стрес і розлади функціонування стрес-реалізувальної системи є вивченими факторами ризику депресії, було проведено порівняння концентрації кортизолу в крові залежно від вираженості депресивних симптомів за шкалою Бека (дані представлені в таблиці 4.1.4).

Показник кортизолу плазми у пацієнтів із відсутніми симптомами депресії у групі гострого болю становив $310,7 \pm 87,8$ нмоль/л, у групі хронічного болю $440,4 \pm 120,8$. Серед пацієнтів у яких було виявлено м'які симптоми депресії концентрація кортизолу в плазмі становила $393,5 \pm 19,5$ нмоль/л у групі

ГБ і $553,1 \pm 68,0$ нмоль/л у групі ХБ. Концентрація кортизолу була вірогідно вищою серед пацієнтів групи хронічного болю з м'якими депресивними симптомами ніж у групі контролю ($p < 0,05$), а також була вищою ніж у пацієнтів із м'якими симптомами депресії групи ГБ ($p < 0,05$). Між показником кортизолу плазми та оцінкою згідно з опитувальником депресивних симптомів Бека кореляційних зв'язків в обох групах не виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 4.1.4

Концентрація кортизолу у плазмі крові у пацієнтів у залежності від вираженості депресивних симптомів

Група	Рівень депресії	Концентрація кортизолу, нмоль/л
контролю	—	$281,7 \pm 94,3$
гострого болю	немає депресії, n=63	$310,7 \pm 87,8$ $r_k > 0,05$
	м'які депресивні симптоми, n=2	$393,5 \pm 19,5$ $r_k > 0,05$ $r_{нд} > 0,05$
	помірні депресивні симптоми, n=0	-
	виражені депресивні симптоми, n=0	-
хронічного болю	немає депресії, n=49	$440,4 \pm 120,8$ $r_k > 0,05$ $r_{ГБ} > 0,05$
	м'які депресивні симптоми, n=11	$553,1 \pm 68,0$ $r_k < 0,05$ $r_{нд} > 0,05$ $r_{ГБ} < 0,05$
	помірні депресивні симптоми, n=0	-
	виражені депресивні симптоми, n=0	-

Примітки:

- r_k — вірогідність різниці до показника групи контролю;
- $r_{пнт}$ — вірогідність різниці до підгрупи немає депресії всередині групи;
- $r_{ГБ}$ — вірогідність різниці до відповідного показника групи гострого болю.

З отриманих даних можна зробити висновок, що для пацієнтів із хронічним перебігом ВПКБС характерна не тільки вища поширеність депресивних симптомів, їх значніша вираженість, але і надмірна секреція кортизолу у цих пацієнтів. Депресія – доведений фактор хронізації болю, більше того, як демонструють отримані результати, наявність депресивних симптомів може підвищувати секрецію кортизолу у пацієнтів з хронічним больовим синдромом.

Хоча оцінка больового синдрому за ВАШ вірогідно не відрізнялась між групами, а також статистично не відрізнявся і показник концентрації кортизолу у плазмі крові між групами, провівши порівняння підгруп можна стверджувати, для пацієнтів з більш вираженими показниками тривоги і депресії характерне зростання рівня кортизолу в крові. Також, як свідчать кореляційні зв'язки, зростання інтенсивності болю, а також рівня тривожності веде до підвищення продукування кортизолу.

4.2 Концентрація субстанції Р у сироватці крові пацієнтів у залежності від вираженості та наявності нейропатичного компонента болю

Загальновизнаним є факт, що гострий біль відіграє важливу захисну роль і сигналізує організму про небезпеку чи пошкодження, тоді як хронічний біль зазвичай зберігається поза часом своєї біологічної ролі та веде до погіршення якості життя. Сьогодні доведено, що хронічний біль це не просто довготривалий гострий біль, а окремий стан, що супроводжується певними змінами в нервовій системі. В умовах тривалої стимуляції відбувається функціональна та структурна реорганізація нейронних кіл у центральній нервовій системі [106]. Численні механізми, а також нейротрансмітери, що залучені в цих процесах можуть бути терапевтичною мішенню для майбутніх ліків. Субстанція Р (SP) є одним з таких пептидів групи похідних тахікініну, що широко експресується різноманітними типами нервових клітин, такими як

мікроглія, а також імунними клітинами, зокрема Т-клітинами, макрофагами та еозинофілами. SP є визнаним нейромедіатором, що опосередковує сприйняття болю у структурах ЦНС, а отже її секреція може впливати на формування нейропатичного болю, сприяти хронізації болю та впливати на оцінку болю структурами нервової системи [119].

Рівень субстанції P в сироватці крові на момент госпіталізації у групі гострого болю становив $13,9 \pm 1,93$ нг/мл, у групі хронічного болю $10,34 \pm 2,92$ нг/мл. У групі контролю рівень субстанції P в сироватці крові становив $0,073 \pm 0,012$ нг/мл. Вірогідних відмінностей між групами ГБ та ХБ не виявлено ($p > 0,05$), рівень SP вірогідно зростав в сотні разів у групах болю, порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

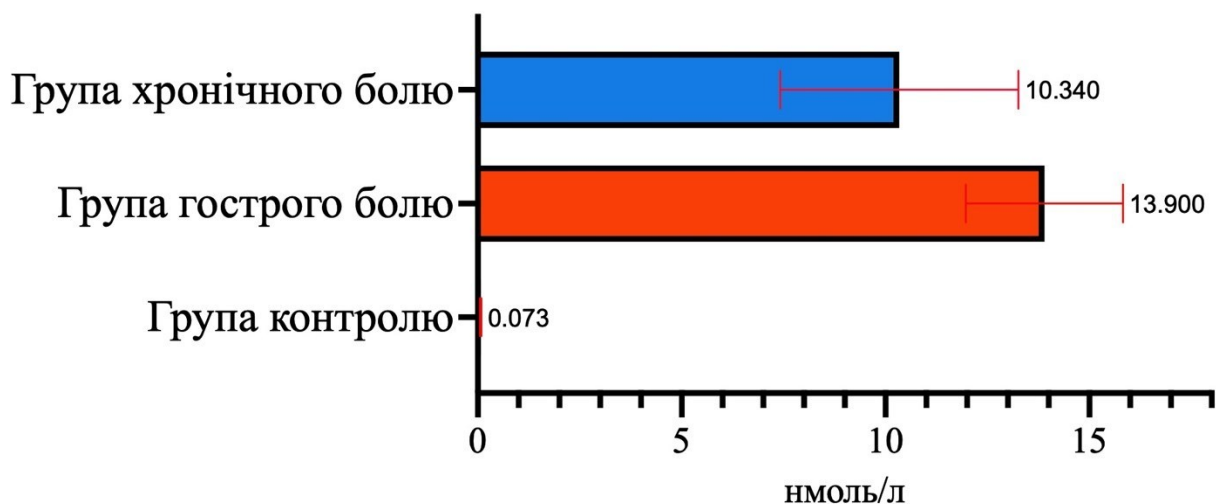


Рис. 4.2.1 Концентрація субстанції P в крові пацієнтів

З метою оцінки відмінностей в концентрації SP залежно від інтенсивності болю групи ГБ та ХБ було поділено на підгрупи помірного, сильного та нестерпного болю згідно з оцінкою за ВАШ, дані представлено в таблиці 4.2.1.

Як видно з таблиці 4.2.1, середня концентрація SP у підгрупі помірного болю становила $9,46 \pm 0,60$ нг/мл серед пацієнтів із ГБ та $9,95 \pm 3,01$ нг/мл у пацієнтів із ХБ, серед пацієнтів із сильним болем у групі ГБ концентрація SP становила $13,22 \pm 2,82$ нг/мл, у групі ХБ – $10,16 \pm 2,77$ нг/мл, серед пацієнтів з

нестерпним болем у групі ГБ рівень SP склав $15,58 \pm 2,14$ нг/мл, у групі ХБ - $14,56 \pm 1,04$ нг/мл. Вірогідних відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 4.2.1

Співвідношення рівня субстанції Р до вираженості больового синдрому згідно з ВАШ на момент госпіталізації

Група		Концентрація субстанції Р, нг/мл
контролю		$0,073 \pm 0,012$
гострого болю	помірного, n=4	$9,46 \pm 0,60$ $r_K < 0,05$
	сильного, n=34	$13,22 \pm 2,82$ $r_K < 0,05$ $r_{ППБ} > 0,05$
	нестерпного, n=27	$15,58 \pm 2,14$ $r_K < 0,05$ $r_{ППБ} > 0,05$
хронічного болю	помірного, n=20	$9,95 \pm 3,01$ $r_K < 0,05$ $r_{ГБ} > 0,05$
	сильного, n=37	$10,16 \pm 2,77$ $r_K < 0,05$ $r_{ППБ} > 0,05$ $r_{ГБ} > 0,05$
	нестерпного, n=3	$14,56 \pm 1,04$ $r_K < 0,05$ $r_{ППБ} > 0,05$ $r_{ПСБ} > 0,05$ $r_{ГБ} > 0,05$

Примітки:

r_K – вірогідність різниці показника групи контролю;

$r_{ППБ}$ – вірогідність різниці до підгрупи помірного болю всередині групи;

$r_{ПСБ}$ – вірогідність різниці до підгрупи сильного болю всередині групи;

$r_{ГБ}$ – вірогідність різниці відповідного показника групи гострого болю.

Між оцінкою болю згідно з візуально-аналоговою шкалою та концентрацією субстанції Р в крові у групі гострого болю зафіксовано сильний

кореляційний зв'язок ($r=0,66$; $p<0,001$) (рис 4.2.1), у групі хронічного болю всього лише помірний кореляційний зв'язок ($r=0,33$; $p<0,001$) (рис 4.2.2).

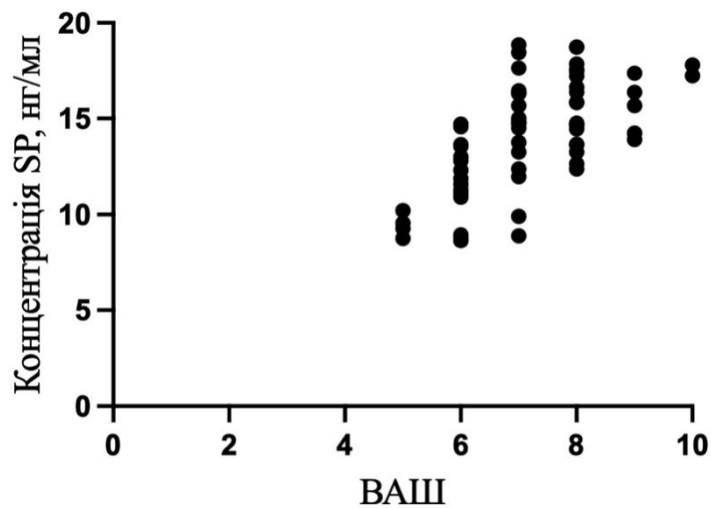


Рис. 4.2.1 Кореляція між концентрацією субстанції Р і оцінкою болю за ВАШ у групі гострого болю

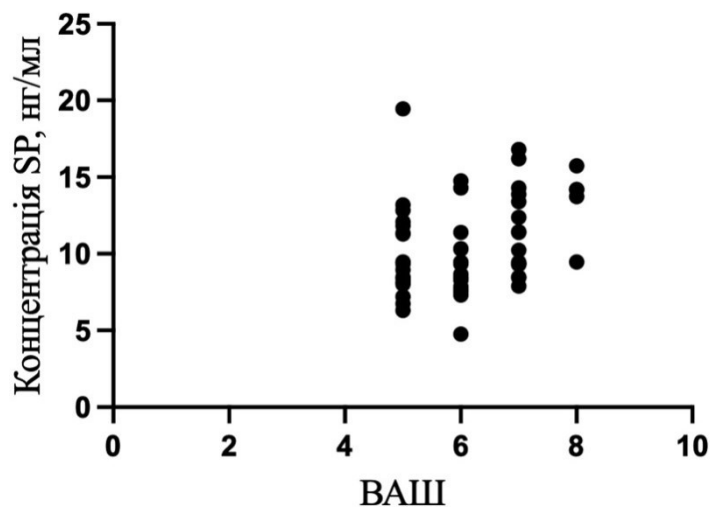


Рис. 4.2.2 Кореляція між концентрацією субстанції Р і оцінкою болю за ВАШ у групі хронічного болю

Існують певні відмінності в патогенезі гострого та хронічного БНЧС, що має важливе значення для лікування пацієнтів із даною патологією. Останні дослідження демонструють присутність нейропатичного компонента при хронічних больових синдромах. Т-лейкоцити можуть сприяти розвитку нейропатичного болю, який виникає внаслідок травми чи ураження соматосенсорної нервової системи, через прозапальну взаємодію з мікроглією й

активацію астроцитів, а не через активацію ноцицепторів [175]. Одним із ключових нейромедіаторів, який опосередковує цей процес є субстанція Р, котра по суті залучає лейкоцити до периферичних терміналів ноцицепторів, де вони вивільняють нейромедіатори, що сприяють нейропатичному болю та нейрогенному запаленню [200]. Враховуючи це, було проведено оцінку рівня SP у пацієнтів із наявним нейропатичним компонентом болю та без нього згідно з опитувальником DN4. Розподіл рівня SP відповідно наявності чи відсутності НК представлено в таблиці 4.2.2.

Таблиця 4.2.2

Концентрація субстанції Р у пацієнтів із чи без наявності нейропатичного компонента болю

Група		Концентрація субстанції Р, нг/мл
контролю		0,073±0,012
гострого болю	бал за DN4 \geq 4/10, n=25	11,01±2,01 рк<0,05
	бал за DN4 < 4/10, n=40	9,28±1,82 рк<0,05 рнк>0,05
хронічного болю	бал за DN4 \geq 4/10, n=34	10,89±1,78 рк<0,05 ргб>0,05
	бал за DN4 < 4/10, n=26	6,51±1,94 рк <0,05 рнк<0,05 ргб>0,05

Примітки:

- рк – вірогідність різниці показника групи контролю;
- рнк – вірогідність різниці до підгрупи з балом за DN4 \geq 4/10;
- ргб – вірогідність різниці відповідного показника групи гострого болю.

За даними опитувальника DN4 на момент ушпиталення нейропатичний компонент у пацієнтів із гострим больовим синдромом був виявлений у 38,4 %, у пацієнтів із хронічним болем – у 56,7 %. Середній бал згідно з

опитувальником DN4 у групі ГБ становив $2,26 \pm 1,01$ бали, та був вірогідно вищий у групі ХБ – $4,53 \pm 1,02$ бали ($p < 0,05$).

Концентрація субстанції Р у групі гострого больового синдрому у пацієнтів із наявністю нейропатичного компонента (бал за $DN4 \geq 4/10$, $n=25$) становила $11,01 \pm 2,01$ нг/мл, без наявності нейропатичного компонента (бал за $DN4 < 4/10$, $n=40$) – $9,28 \pm 1,82$ нг/мл. У групі з хронічним перебігом больового синдрому серед пацієнтів із наявністю нейропатичного компонента рівень субстанції Р становив $10,89 \pm 1,78$ нг/мл, без наявності нейропатичного компонента – $6,51 \pm 1,94$ нг/мл. Концентрація субстанції Р в плазмі була вірогідно вищою у пацієнтів групи хронічного больового синдрому з наявністю нейропатичного компонента, ніж без нього ($p < 0,05$ всередині групи) (табл. 4.2.2).

Отримані дані демонструють вірогідне зростання рівня субстанції Р у пацієнтів із хронічним болем і наявністю нейропатичного компонента. Це може свідчити як про потенційний розвиток нейрогенного запалення у цих пацієнтів, так і про можливе надмірне виділення інших, споріднених із SP, нейромедіаторів, таких як пептид, пов'язаний із геном кальцитоніну (CGRP) чи нейрокінін, що може бути терапевтичною мішенню в майбутньому. Однозначно, варто відмітити, що серед пацієнтів із хронічним болем нейропатичний компонент відіграє важливу роль у патогенезі болю, що повинно вже сьогодні враховуватися в ході лікування даних пацієнтів.

Між показником концентрації субстанції Р та кортизолом у сироватці крові у пацієнтів із групи гострого болю зафіксовано помірний кореляційний зв'язок ($r=0,49$; $p < 0,001$) (рис. 4.2.3), у групі хронічного больового синдрому – слабкий кореляційний зв'язок ($r=0,14$; $p < 0,001$) (рис 4.2.4).

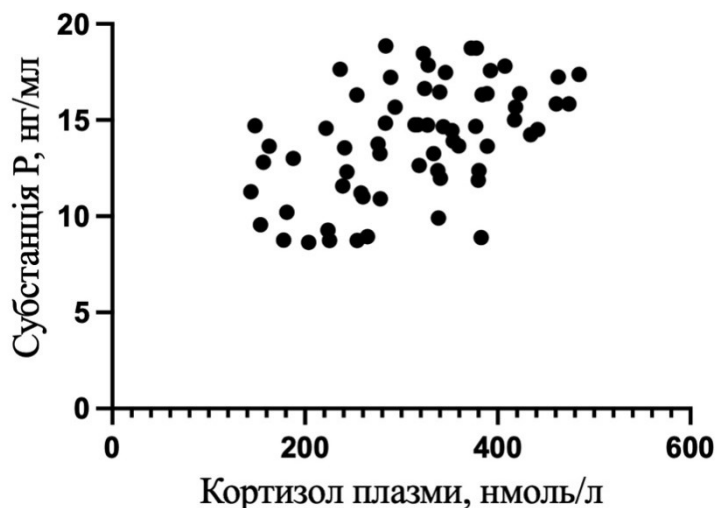


Рис. 4.2.3. Кореляція між концентраціями субстанції Р і кортизолу у групі гострого болю

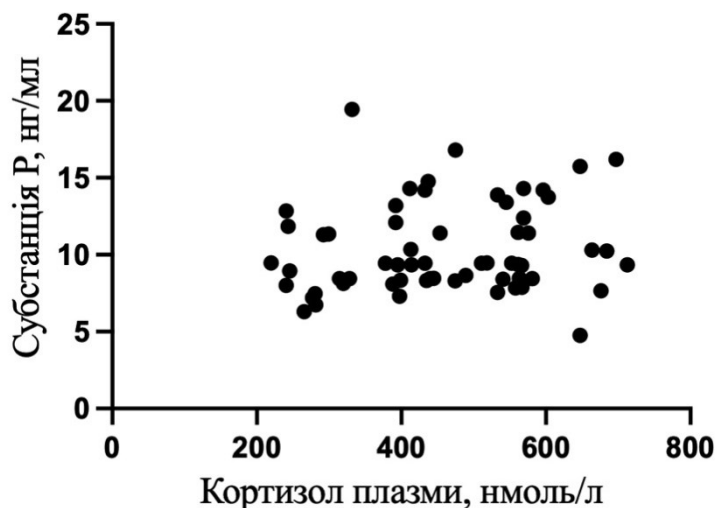


Рис. 4.2.4 Кореляція між концентраціями субстанції Р і кортизолу у групі хронічного болю

4.3 Висновки до розділу 4

Отримані результати біохімічних показників дозволяють зробити висновок, що біль впливає на функціонування стрес-реалізувальної та ноцицептивної систем, а також існують відмінності цього впливу у пацієнтів із гострим та хронічним болем.

Встановлено, що показники концентрації кортизолу не відрізнялась між групами ГБ, ХБ та групи контролю. Проте, в ході порівнянь цього маркера у пацієнтів із різною інтенсивністю болю було виявлено, що рівень кортизолу вірогідно зростає у пацієнтів групи хронічного болю з сильним ($515,0 \pm 74,1$ нмоль/л) та нестерпним ($540,0 \pm 83,3$ нмоль/л) рівнем болю порівняно з групою гострого болю та групою контролю ($p < 0,05$).

Встановлено сильні прямі кореляційні зв'язки між рівнем кортизолу та оцінкою болю згідно з ВАШ для групи ГБ ($r=0,79$; $p < 0,001$) та ХБ ($r=0,74$; $p < 0,001$), що разом із вищезазначеною особливістю може вказувати на те, що зростання інтенсивності болю веде до підвищення концентрації кортизолу.

Між концентрацією кортизолу плазми та рівнем тривожності було виявлено помірний кореляційний зв'язок у групі гострого болю ($r=0,48$; $p < 0,001$), та значний зв'язок у групі хронічного болю ($r=0,57$; $p < 0,001$). Це засвідчує, що високий рівень загальної тривожності призводить до виділення надмірного рівня кортизолу.

Рівень субстанції P у крові пацієнтів із гострим ($13,9 \pm 1,93$ нг/мл) та хронічним ($10,34 \pm 2,92$ нг/мл) болем був в сотні разів вищий за осіб групи контролю ($p < 0,05$) і демонстрував прямий сильний кореляційний зв'язок із інтенсивністю за ВАШ у групі гострого болю ($r=0,66$; $p < 0,001$), та помірний у групі хронічного болю ($r=0,33$; $p < 0,001$).

Аналіз порівняння рівня SP у пацієнтів із і без нейропатичного компонента продемонстрував вірогідно вищу концентрацію SP у крові пацієнтів із ХБ та наявністю НК ($10,89 \pm 1,78$ нг/мл) ніж у пацієнтів без НК ($6,51 \pm 1,94$ нг/мл) ($p < 0,05$).

Між рівнями кортизолу та субстанції P у групі гострого болю виявлений помірний кореляційний зв'язок ($r=0,49$; $p < 0,001$), що демонструє, пряму залежність між зростанням інтенсивності болю та виділенням гормону стресу.

Підводячи висновок, можна зазначити, що кортизол має тісні зв'язки з болем. Так, у пацієнтів групи гострого болю була чітка закономірність –

зростання рівня кортизолу у відповідь на больові відчуття та психоемоційні переживання. На відмінно від гострого, пацієнти із хронічним болем демонструють відмінності, зокрема високий рівень кортизолу перед початком лікування, що потребує оцінки даного маркера в динаміці лікування.

Результати досліджень даного розділу наведено в публікаціях здобувача:

1. Паєнок А.В., Кулик А.Р (2023) Відмінність показників болю, тривоги, депресії та концентрації кортизолу в сироватці крові у пацієнтів із гострим і хронічним перебігом вертеброгенного попереково-крижового больового синдрому. Львівський клінічний вісник, 1(41), 8–14.
<https://doi.org/10.25040/lkv2023.01.008>

(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).

2. Паєнок, А., Кулик, А. (2023). Порівняльна характеристика концентрації субстанції р та нейропатичного компоненту болю у пацієнтів з гострим та хронічним перебігом вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів. Клінічна та профілактична медицина, 3(25), 62-67.
[https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(25\).2023.08](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(25).2023.08)

(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).

РОЗДІЛ 5 МАРКЕРИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ВЕРТЕБРОГЕННИХ ПОПЕРЕКОВО-КРИЖОВИХ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ

Дослідження демонструють, що на відмінну від гострих больових синдромів, терапія пацієнтів із хронічним болем, навіть якщо вона обґрунтована з позицій доказової медицини, зрідка призводить до повного одужання [47, 121]. Однією з вагомих причин цього на думку дослідників є складність патогенетичних механізмів формування ХБ, поява так званого «дисфункціонального» механізму болю, котрий поєднує в собі як нейропатичний, так і психогенний компоненти [1]. Роль кожного з компонентів відрізняється у різних пацієнтів. Це пов'язано як із вихідною неоднорідністю причин виникнення больового синдрому (наявність ураження корінців або порушень скелетно-м'язової системи), так і з психоемоційним станом, особливостями особистості пацієнтів, клінічними та біохімічними маркерами [52].

Виходячи з цього, оцінка та роль кожного з факторів, а також порівняння їх значення в ефективності лікування оцінювалося в даному розділі. З метою покращення тактики лікування серед пацієнтів із гострими та хронічними ВПКБС було проведено порівняння клінічних, параклінічних і біохімічних маркерів на фоні комплексного протокольного лікування.

Враховуючи рекомендаційний характер протоколу (клінічний протокол за наказом МОЗ України № 487 від 17.08.2007), що лише регламентує групи препаратів для лікування пацієнтів із ВПКБС, нами було розроблено схему лікування, що призначалась стаціонарно всім пацієнтам груп болю. Вона включала нестероїдний протизапальний препарат – декскетопрофен 50 мг внутрішньом'язово двічі на день – 2 дні, з переходом до таблетованої форми декскетопрофену 25 мг (1 таблетка) двічі на день із 3-го по 7-й день,

міорелаксант – тіоколхікозид 4 мг (1 таблетка) 2 рази в день 7 днів, комплексний ін'єкційний вітамінний препарат, що містив - тіаміну гідрохлорид 100 мг, піридоксину гідрохлорид 100 мг, ціанкобаламін 1000 мг внутрішньом'язово щодня 7 днів.

5.1 Клінічні маркери в оцінці ефективності лікування вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів

На момент госпіталізації пацієнти з групи гострого больового синдрому за шкалою ВАШ оцінили біль на $7,15 \pm 1,07$ бали, а пацієнти з групи хронічного болю на $6,09 \pm 0,96$ бала. Після лікування у групі ГБ пацієнти оцінювали біль на $4,46 \pm 0,73$ бала, а в групі ХБ на $4,22 \pm 0,97$ бала, зниження інтенсивності болю у групі гострого болю було вірогідним ($p < 0,05$). Дані про динаміку та розподіл інтенсивності болю представлено в таблиці 5.1.1.

Серед пацієнтів із групи гострого болю до лікування нестерпний біль (8-10 балів по ВАШ) спостерігався у 41,5 % пацієнтів, сильний біль (6-7 балів по ВАШ) у 52,3 % пацієнтів, помірний біль (4-5 балів по ВАШ) у 6,2 % пацієнтів, слабкий біль (1-3 бали по ВАШ) – не виявлявся. Після лікування нестерпний біль не був виявлений, сильний – у 6,2 % пацієнтів, помірний у 86,2 % пацієнтів і слабкий у 7,6 % пацієнтів.

У пацієнтів із групи хронічного больового синдрому до лікування нестерпний біль спостерігався у 8,4 %, сильний – у 33,3 %, помірний у 58,9 % та слабкий не визначався. Після отриманого лікування нестерпного болю ми не діагностували, сильний виявлявся у 6,7 %, помірний – у 68,3 % і слабкий – у 25,0 % пацієнтів із групи хронічного больового синдрому.

Як видно з таблиці 5.1.1 на фоні комплексного лікування в обох групах больовий синдром зменшувався, пороте лише у групі гострого больового синдрому ця різниця була вірогідною ($p < 0,05$).

Таблиця 5.1.1

Динаміка больового синдрому до і після лікування
у групах згідно з ВАШ

Показник	Група				
	контролю, n=30	гострого болю, n=65		хронічного болю, n=60	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ВАШ (бали)	0	7,15±1,07 p _к <0,05	4,46±0,73 p _к <0,05 p _о <0,05	6,09±0,96 p _к <0,05	4,22±0,97 p _к <0,05 p _о >0,05 p _{гб} >0,05
Слабкий біль (1-3 бали)	0 %	0 % p _к >0,05	7,6 % p _к <0,05 p _о <0,05	0 % p _к >0,05	25,0 % p _к <0,05 p _о <0,05 p _{гб} <0,05
Помірний біль (4-5 балів)	0 %	6,2 % p _к <0,05	86,2 % p _к <0,05 p _о <0,05	33,3 % p _к <0,05	68,3 % p _к <0,05 p _о >0,05 p _{гб} >0,05
Сильний біль (6-7 балів)	0 %	52,3 % p _к <0,05	6,2 % p _к <0,05 p _о <0,05	61,7 % p _к <0,05	6,7 % p _к <0,05 p _о <0,05 p _{гб} >0,05
Нестерпний біль (8-10 балів)	0 %	41,5 % p _к <0,05	0 % p _к >0,05 p _о <0,05	5,0 % p _к <0,05	0 % p _к >0,05 p _о <0,05 p _{гб} >0,05

Примітки:

- p_к – вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою;
- p_о – вірогідність відмінностей у порівнянні з відповідним показником до лікування всередині групи;
- p_{гб} – вірогідність відмінностей у порівнянні з відповідним показником групи гострого болю після лікування.

Отримані дані свідчать, що для пацієнтів групи гострого болю характерна вища інтенсивність болю на початку лікування та краща динаміка зниження інтенсивності болю, ніж у пацієнтів групи хронічного болю. Пояснити це можна складністю патогенетичних механізмів формування хронічного болю. У деяких пацієнтів зберігаються периферичні джерела больової імпульсації, найчастіше ДДДЗ міжхребцевого диска та оточуючих його тканин, поширеність частини з яких була вірогідно вища у даної групи (див. розділ 3, ст. 64), а також тим, що у багатьох хворих, при відсутності чіткого клінічно значущого активного джерела больової імпульсації, важливу роль у розвитку та підтримці хронічного болю може відігравати «дисфункціональний» механізм хронічного болю. Цей механізм розвивається при порушенні взаємодії ноцицептивної й антиноцицептивної систем, а також при надмірному включенні в процес нейропатичних або психологічних механізмів болю, що проаналізовано надалі.

Найбільш поширеним клінічним проявом в обох групах до лікування був біль у нижній частині спини, що спостерігався у 92,3 % пацієнтів групи гострого болю та у 100 % пацієнтів групи хронічного болю. Іррадіація болю в ногу перед лікування була наявна у 100 % пацієнтів групи гострого больового синдрому, тоді як у пацієнтів групи ХБ її наявність спостерігалась тільки у 43,3 % пацієнтів. Анталгічний сколіоз був присутній у 56,9 % пацієнтів із групи ГБ та у 23,3 % пацієнтів групи хронічного болю. Динаміка показників представлена в таблиці 5.1.2.

У всіх пацієнтів обох груп було виявлено напруження м'язів спини, що розподілялось наступним чином: у групі ГБ, на момент первинного огляду, оцінювалося як виражене у 33,8 % пацієнтів, помірне – 64,6 %, легке – 1,6 %. У групі з хронічним болем напруження м'язів спини було виражене у 21,6 %, помірне – 71,7 %, легке – у 6,7 % пацієнтів. Симптом Ласега (у градусах) становив $41,3^{\circ} \pm 7,5^{\circ}$ серед пацієнтів із гострим больовим синдромом і

45,7°±6,3° у пацієнтів групи хронічного болю, проте варто врахувати, що визначався він лише у 25 пацієнтів (41,6 %) цієї групи.

Таблиця 5.1.2

Динаміка основних клінічних показників до та після лікування

Клінічний показник	Група				
	контролю n=30	гострого болю, n=65		хронічного болю, n=60	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Іррадіація болю в ногу	0 %	100 % p _к <0,05	44,6 % p _к <0,05 p _о <0,05	43,3 % p _к <0,05	28,3 % p _к <0,05 p _о <0,05 p _{ГБ} >0,05
Анталгічний сколіоз	0 %	56,9 % p _к <0,05	36,9 % p _к <0,05 p _о <0,05	23,3 % p _к <0,05	18,3 % p _к <0,05 p _о >0,05 p _{ГБ} <0,05
Болючість паравертебральних точок	16,6 %	50,7 % p _к <0,05	23,2 % p _к >0,05 p _о <0,05	73,3 % p _к <0,05	50,0 % p _к <0,05 p _о >0,05 p _{ГБ} >0,05

Примітки:

- p_к – вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою;
- p_о – вірогідність відмінностей у порівнянні з відповідним показником до лікування всередині групи;
- p_{ГБ} – вірогідність відмінностей в порівнянні з відповідним показником групи гострого болю після лікування.

Після отриманого лікування біль у нижній частині спини все ще спостерігався в обох групах і його поширеність склала у групі ГБ 86,1 %, у групі ХБ 96,6 % (p>0,05 між групами). Іррадіація болю в ногу після лікування вірогідно знизилась в обох групах (p<0,05) і спостерігалась у 44,6 % пацієнтів у групі ГБ, а серед пацієнтів із групи ХБ у 28,3 % пацієнтів. Напруження м'язів спини вірогідно знизилось у обох групах (p<0,05) і становило у групі ГБ

виражене – 1,6 %, помірне – 46,2 %, легке 46,2 % і стало відсутнє у 6,1 % пацієнтів. У групі ХБ – напруження м'язів спини стало помірним – у 58,3 %, легким у 26,7 %, відсутнє у 15 %. Після лікування поширеність анталгічного сколіозу вірогідно зменшилась у групі ГБ до 36,9 % ($p < 0,05$), та у групі ХБ до 18,3 %, без вірогідної різниці ($p > 0,05$). Симптом Ласега (у градусах) на фоні лікування у групі гострого болю зріс до $65,9^\circ \pm 9,7^\circ$, у групі ХБ – до $71,6^\circ \pm 8,3^\circ$ ($p > 0,05$). Болючість паравертебральних точок у групі гострого болю після лікування була виявлена у 23,2 % пацієнтів групи ГБ і у 50,0 % пацієнтів із групи ХБ (табл. 5.1.2).

Як можна спостерігати, в результаті лікування група гострого болю демонструвала вірогідне ($p < 0,05$) покращення більшості клінічних метрик, зокрема серед пацієнтів даної групи вірогідно знижувалась поширеність іррадіації болю в ногу, анталгічного сколіозу та болючості паравертебральних точок, а також зменшувалось напруження м'язів спини, чого майже не спостерігалось у групі ХБ, де дані клінічні маркери зменшувались не вірогідно ($p > 0,05$), попри зниження інтенсивності больового синдрому. З цього можна зробити висновок, що описані вище клінічні маркери можуть бути індикаторами ефективності лікування пацієнтів із гострим ВПКБС, проте потребують подальшого дослідження у пацієнтів із групи хронічних ВПКБС.

Як було показано в розділі 4 (ст. 76), існують певні дескриптори, що вірогідно частіше зустрічалися серед пацієнтів із наявним нейропатичним компонентом болю. Розлади чутливості виникають здебільшого через пошкодження периферичних нервових структур, що лежить в основі формування НеБ, тому було оцінено динаміку розладів чутливості серед пацієнтів із гострим та хронічним перебігом ВПКБС до та після отриманого лікування.

У пацієнтів групи гострого болю до лікування розлади чутливості спостерігалися у 41,5 % ($n=27$) пацієнтів і становили: гіпестезія (до дотику пензликом) – 33,3 %, гіпоалгезія (до поколювання голкою) 55,5 %, аллодинія (до

дотику пензликом) – 11,2 %. Серед пацієнтів групи хронічного болю до початку лікування, загалом, розлади чутливості були зафіксовані у 38,3 % (n=23) пацієнтів і становили: гіпестезія – 34,7 %, гіпоалгезія – 30,4 %, аллодинія – 34,9 %. Серед пацієнтів групи контролю розлади чутливості не спостерігались (табл. 5.1.3).

Таблиця 5.1.3

Порівняння розладів чутливості до і після лікування

Група			Розлади чутливості		
			Аллодинія	Гіпестезія	Гіпоалгезія
Контрольна (n=30)			0 %	0 %	0 %
Болю	гострого	до лікування (n=27)	11,2 % $p_k < 0,05$	33,3 % $p_k < 0,05$	55,5 % $p_k < 0,05$
		після лікування (n=18)	5,6 % $p_k < 0,05$ $p_0 > 0,05$	33,3 % $p_k < 0,05$ $p_0 > 0,05$	61,1 % $p_k < 0,05$ $p_0 > 0,05$
	хронічного	до лікування (n=23)	34,9 % $p_k < 0,05$	34,7 % $p_k < 0,05$	30,4 % $p_k < 0,05$
		після лікування (n=19)	31,6 % $p_k < 0,05$ $p_0 > 0,05$ $p_{гб} < 0,05$	31,6 % $p_k < 0,05$ $p_0 > 0,05$ $p_{гб} > 0,05$	36,8 % $p_k < 0,05$ $p_0 > 0,05$ $p_{гб} > 0,05$

Примітки:

- p_k – вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою;
- p_0 – вірогідність відмінностей у порівнянні з відповідним показником до лікування всередині групи;
- $p_{гб}$ – вірогідність відмінностей в порівнянні з відповідним показником групи гострого болю після лікування.

Після проведеного лікування чутливі розлади було зафіксовано у 18 пацієнтів групи гострого болю (27,7 %) та у 19 пацієнтів групи хронічного болю (31,7 %). У групі гострого болю серед цих пацієнтів аллодинія зустрічалась у 5,6 %, гіпестезія у 33,3 % пацієнтів і гіпоалгезія у 61,1 % пацієнтів. У групі хронічного болю структура сенсорних порушень була

наступною: аллодинія у 31,6 %, гіпестезія у 31,6 % пацієнтів і гіпоалгезія у 36,8 % пацієнтів (табл. 5.1.3).

Привертає до себе увагу, що явища алодинії зустрічались вірогідно частіше ($p < 0,05$) в структурі чутливих розладів саме у пацієнтів групи ХБ. Аллодинія — поява больового відчуття у відповідь на не больовий подразник. Її виникнення пов'язане з 2 причинами: активацією низькопорогових А-волокон при функціональних змінах у задніх рогах спинного мозку, й зниженням больового порога для ноцицепторів на периферії, що є панівними ланками виникнення нейропатичного болю. А отже, саме аллодинія може бути діагностичним маркером наявності нейропатичного болю у пацієнтів з хронічними ВПКБС.

Таблиця 5.1.4

Динаміка рухомості поперекового відділу хребта до і після лікування

Група			Дані вимірювань проби	
			Шобера (см)	пальце-підлогової (см)
Контрольна (n=30)			5,6±0,19	11,15±2,26
Болю	гострого (n=65)	до лікування	3,27±0,41 $p_k > 0,05$	21,17±3,29 $p_k < 0,05$
		після лікування	4,06±0,36 $p_k > 0,05$ $p_0 > 0,05$	14,35±2,30 $p_k > 0,05$ $p_0 < 0,05$
	хронічного (n=60)	до лікування	4,74±0,33 $p_k > 0,05$	26,56±2,45 $p_k < 0,05$
		після лікування	4,93±0,37 $p_k > 0,05$ $p_0 > 0,05$ $p_{ГБ} > 0,05$	24,52±4,33 $p_k < 0,05$ $p_0 > 0,05$ $p_{ГБ} < 0,05$

Примітки:

- p_k — вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою;
- p_0 — вірогідність відмінностей у порівнянні з відповідним показником до лікування всередині групи;
- $p_{ГБ}$ — вірогідність відмінностей у порівнянні з відповідним показником групи гострого болю після лікування.

Оцінивши статико-локомоторну функцію хребта за допомогою проби Шобера до лікування у групі пацієнтів із гострим болем відрізок становив $3,27 \pm 0,41$ см, у групі хронічного болю – $4,74 \pm 0,33$ см. Після лікування у групі ГБ відстань збільшилась до $4,06 \pm 0,36$ см, у групі ХБ до $4,93 \pm 0,37$ см ($p > 0,05$). Згідно з вимірюванням ППП у групі ГБ до лікування відстань становила $21,17 \pm 3,29$ см, після лікування вірогідно зменшилась – $14,35 \pm 2,30$ см ($p < 0,05$), а у групі ХБ до лікування – $26,56 \pm 2,45$ см, після отриманого лікування – $24,52 \pm 4,33$ см. Дані продемонстровано в таблиці 5.1.4.

Як видно з оцінки статико-локомоторної функції хребта, проба Шобера не відображає реальної картини рухомості поперекового відділу хребта та не відрізняється не тільки між пацієнтами з групи гострого та хронічного болю, але і у пацієнтів групи контролю ($p > 0,05$). Натомість за даними ППП, яка більше відображала реальний об'єм рухів пацієнтів, можна зробити наступні висновки: запропонована схема лікування призводить до вірогідного покращення нахилів вперед у пацієнтів з групи ГБ ($p < 0,05$), на фоні отриманої терапії між групами ГБ та ХБ спостерігаються відмінності у відновленні рухомості хребта, зокрема у пацієнтів із хронічним болем об'єм рухів майже не змінюється у порівнянні з групою гострого болю ($p < 0,05$).

З цього можна зробити висновок, що хоча на фоні болю в обох групах виникало обмеження рухів, після проведеного лікування воно вірогідно зменшувалось у групі гострого болю. Натомість група ХБ навіть після лікування демонструвала обмеження нахилів, що може бути викликано кінезіофобією на фоні тривалого больового синдрому чи залишковим напруженням м'язів, які обмежують рухомість.

5.2 Параклінічні маркери в оцінці ефективності лікування вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів

Порівнявши якісні характеристики болю, показники тривожності та вираженість депресивної симптоматики перед початком лікування між групами було виявлено відмінності, що змусило також оцінити їх і в динаміці лікування.

Якісна оцінка больового синдрому перед початком лікування згідно з опитувальником Мак Гілла показала, що індекс кількості вибраних дескрипторів (ІКВД) для сенсорної шкали становив у групі гострого болю $2,13 \pm 0,04$ та $3,97 \pm 0,11$ — у групі хронічного болю, для афективної шкали — $3,05 \pm 0,06$ і $3,37 \pm 0,27$ відповідно. Ранговий індекс болю (РІБ) для сенсорної шкали становив $13,58 \pm 2,23$ у групі ГБ і $27,55 \pm 2,10$ у групі ХБ, для афективної — $16,46 \pm 3,27$ і $22,41 \pm 1,07$ відповідно. Дані представлені в таблиці 5.1.5.

Таблиця 5.1.5

Динаміка якісної оцінки болю у групах згідно опитувальника Мак Гілла

Група			ІКВД		РІБ	
			сенсорна шкала	афективна шкала	сенсорна шкала	афективна шкала
Болю	гострого (n=65)	до лікування	$2,13 \pm 0,04$	$3,05 \pm 0,06$	$13,58 \pm 2,23$	$16,46 \pm 3,27$
		після лікування	$1,93 \pm 0,11$ $p_0 > 0,05$	$2,23 \pm 0,10$ $p_0 > 0,05$	$5,39 \pm 2,03$ $p_0 < 0,05$	$9,46 \pm 2,57$ $p_0 < 0,05$
	хронічного (n=60)	до лікування	$3,97 \pm 0,11$	$3,37 \pm 0,27$	$27,55 \pm 2,10$	$23,41 \pm 1,07$
		після лікування	$2,73 \pm 0,13$ $p_0 > 0,05$ $p_{ГБ} > 0,05$	$2,11 \pm 0,17$ $p_0 > 0,05$ $p_{ГБ} > 0,05$	$14,37 \pm 1,34$ $p_0 > 0,05$ $p_{ГБ} < 0,05$	$16,25 \pm 3,25$ $p_0 > 0,05$ $p_{ГБ} < 0,05$

Примітки:

p_0 — вірогідність відмінностей у порівнянні з відповідним показником до лікування всередині групи;

$p_{ГБ}$ — вірогідність відмінностей у порівнянні з відповідним показником групи гострого болю після лікування.

Після отриманого лікування пацієнти групи гострого болю продемонстрували зменшення ІКВД за сенсорною шкалою до $1,93 \pm 0,11$, та за афективною шкалою до $2,23 \pm 0,10$ балів, проте ця різниця була не вірогідною

($p > 0,05$). Серед пацієнтів групи хронічного болю ІКВД за сенсорною зменшився до $2,73 \pm 0,13$, за афективною шкалою до $2,11 \pm 0,17$ бала ($p > 0,05$). Вірогідної різниці між групами після лікування не виявлено ($p > 0,05$). РІБ у групі гострого болю зменшився за сенсорною шкалою до $5,39 \pm 2,03$, за афективною шкалою до $9,46 \pm 2,57$ ($p < 0,05$), у групі хронічного болю РІБ за сенсорною шкалою зменшився до $14,37 \pm 1,34$ ($p > 0,05$), за афективною шкалою до $16,25 \pm 3,25$ ($p < 0,05$). Не зважаючи на вірогідне зниження рангового індексу болю в обох групах, у групі хронічного болю, навіть після проведеного лікування даний індекс був вірогідно вищим ніж у групі гострого болю ($p < 0,05$) (табл. 5.1.5).

Як видно з таблиці 5.1.5 пацієнти обох груп на фоні комплексного лікування не демонстрували вірогідне зниження сумарного числа виділених слів (ІКВД), якими вони описували свої відчуття. Варто зазначити, що проаналізувавши значущість цих слів (РІБ) було помічено, що не зважаючи на зниження, після лікування у групі ХБ значущість даних дескрипторів була вірогідно вищою ($p < 0,05$). Це може свідчити про те, що використана нами комплексна терапія майже не впливала на афективну (емоційну) складову больового відчуття.

Враховуючи високі показники тривожності та вірогідно вищу поширеність депресивної симптоматики в групі ХБ можна припустити взаємозв'язок між психоемоційними порушеннями та значно емоційнішою оцінкою больового синдрому серед пацієнтів даної групи. Безперечно, це не дає змогу відповісти на питання про те, чи первинно більш виражені психоемоційні порушення впливають на якісну оцінку болю чи, навпаки через більш емоційну оцінку болю зростають рівні тривожності та депресії. Тим не менш, це може бути потенційною мішенню для терапії, і, ймовірно, вплив на даний механізм буде покращувати результати лікування пацієнтів із хронічним больовим синдромом.

Провівши оцінку показників тривожності за шкалою Ч. Спілберга перед початком лікування в групі гострого болю реактивна тривожність становила $41,7 \pm 12,6$ бала, у групі хронічного болю $39,3 \pm 11,4$ бала. Особистісна тривожність до лікування у групі ГБ становила $31,2 \pm 13,4$ бала, у групі ХБ $41,9 \pm 9,65$. Вірогідної різниці даного показника між групами до лікування не виявили ($p > 0,05$) (табл. 5.1.6).

Таблиця 5.1.6

Динаміка рівня тривожності до і після лікування у групах згідно опитувальником тривожності

Група			Тривожність	
			Реактивна	Особистісна
Контролю (n=30)			$27,4 \pm 8,4$	$28,4 \pm 6,2$
Болю	гострого (n=65)	до лікування	$41,7 \pm 12,6$ $p_k > 0,05$	$31,2 \pm 13,4$ $p_k > 0,05$
		після лікування	$27,8 \pm 7,6$ $p_k > 0,05$ $p_o > 0,05$	$18,7 \pm 6,2$ $p_k > 0,05$ $p_o < 0,05$
	хронічного (n=60)	до лікування	$39,3 \pm 11,4$ $p_k > 0,05$	$41,9 \pm 9,6$ $p_k > 0,05$
		після лікування	$32,5 \pm 10,1$ $p_k > 0,05$ $p_o > 0,05$ $p_{GB} > 0,05$	$37,8 \pm 7,1$ $p_k > 0,05$ $p_o > 0,05$ $p_{GB} > 0,05$

Примітки:

- p_k – вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою;
- p_o – вірогідність відмінностей у порівнянні з відповідним показником до лікування всередині групи;
- p_{GB} – вірогідність відмінностей в порівнянні з відповідним показником групи гострого болю після лікування.

В ході первинної діагностики рівня тривоги на момент надходження у стаціонар у групі гострого болю високий рівень реактивної тривоги спостерігався у 40,0 % опитаних, середній рівень у 41,5 %, високий рівень у 18,5 %, а у групі хронічного болю високий рівень реактивної тривоги виявлено

у 35,0 % опитаних, середній рівень у 51,7 %, низький рівень у 13,3 %. Після лікування реактивна тривожність в групі ГБ становила $27,8 \pm 7,6$, в групі ХБ - $32,5 \pm 10,1$. Особистісна тривожність у пацієнтів групи гострого болю після лікування склала $23,7 \pm 11,2$, у групі хронічного болю - $32,4 \pm 8,1$. Детально дані продемонстровані в таблиці 5.1.5

Проаналізувавши поширеність тривожності після лікування, отримано наступні результати: високий рівень особистісної тривоги відмічався у 36,7 % пацієнтів із групи хронічного болю, і лише в 7,7 % пацієнтів із групи гострого болю (вірогідна різниця між групами $p < 0,05$), помірний рівень особистісної тривоги був виявлений у 58,5 % пацієнтів із групи гострого болю і в 50,0 % у пацієнтів із групи хронічного болю ($p > 0,05$, різниця між групами не вірогідна), низький рівень особистісної тривоги виявлено у 33,9 % пацієнтів із гострим болем і в 13,3 % у групі пацієнтів хронічного болю (вірогідна різниця між групами $p < 0,05$).

Отримані дані демонструють, що після отриманого лікування разом зі зниження больового синдрому у групі гострого болю, вірогідно ($p < 0,05$) також і знижується загальний рівень тривожності (ОТ), чого не відбувається в групі хронічного болю. Тобто, не заважаючи на клінічно позитивну динаміку, серед пацієнтів із хронічним болем спостерігається високий рівень тривожності, що може впливати на стрес-реалізувальну систему та загалом погіршувати результати лікування.

Оцінивши в динаміці якість життя пацієнтів на фоні комплексного лікування згідно з опитувальником Освестрі у пацієнтів групи гострого болю на перед початком лікування середній бал становив $24,8 \pm 15,7$, після закінчення – $21,6 \pm 11,4$ бала, а у групі хронічного болю – до лікування середній бал був $37,4 \pm 12,7$, після отриманого лікування – $31,7 \pm 10,3$ бала. В обох групах до та після лікування різниця була не вірогідною ($p > 0,05$) (табл. 5.1.7).

Згідно з опитувальником Роланда Морріса у групі гострого болю перед початком лікування показник склав – $7,2 \pm 3,4$ бала, у групі хронічного болю – $8,3 \pm 1,4$ бала. Після лікування у групі ГБ показник зменшився до $5,1 \pm 1,3$ бала, серед групи ХБ – до $7,00 \pm 1,1$ бала. В обох групах до та після лікування показник вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$). (табл. 5.1.7)

Таблиця 5.1.7

Динаміка якості життя до та після лікування згідно з опитувальниками

Група			Опитувальник	
			Освестрі	Роланда Моріса
Контролю (n=30)			0	0
Болю	гострого (n=65)	до лікування	$24,8 \pm 15,7$ $p_k < 0,05$	$7,2 \pm 3,4$ $p_k < 0,05$
		після лікування	$21,6 \pm 11,4$ $p_k < 0,05$ $p_0 > 0,05$	$5,1 \pm 1,3$ $p_k < 0,05$ $p_0 < 0,05$
	хронічного (n=60)	до лікування	$37,4 \pm 12,7$ $p_k < 0,05$	$8,3 \pm 1,4$ $p_k < 0,05$
		після лікування	$31,7 \pm 10,3$ $p_k < 0,05$ $p_0 > 0,05$ $p_{ГБ} > 0,05$	$7,00 \pm 1,1$ $p_k < 0,05$ $p_0 > 0,05$ $p_{ГБ} > 0,05$

Примітки:

- p_k – вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою;
- p_0 – вірогідність відмінностей у порівнянні з відповідним показником до лікування всередині групи;
- $p_{ГБ}$ – вірогідність відмінностей у порівнянні з відповідним показником групи гострого болю після лікування.

Як видно з таблиці 5.1.7 вірогідних відмінностей після лікування між групами не зафіксовано ($p < 0,05$), хоча пацієнти групи хронічного больового синдрому оцінювали порушення своєї життєдіяльності, як більш значні, порівняно з пацієнтами групи гострого болю.

5.3 Біохімічні маркери в оцінці ефективності лікування вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів

Отримані раніше результати (розділ 4, ст. 85) засвідчили відсутність відмінностей в усереднених рівнях кортизолу між групами ГБ, ХБ та групою контролю, а також зростання рівня субстанції Р у сотні разів серед пацієнтів груп болю. З метою порівняння динаміки даних маркерів і вивчення їх значення в оцінці ефективності лікування було проведено порівняння їх до та після отриманого лікування між групами та сформованими в процесі оцінки підгрупами.

Таблиця 5.1.8

Рівень кортизолу у плазмі (нмоль/л) у пацієнтів із різним рівнем особистісної тривожності до і після лікування

Група			Рівень особистісної тривожності		
			низький	помірний	високий
Болю	гострого (n=65)	до лікування	212,4±86,9 n=20	418,1±97,8 n=37	513,9±107,1 n=8
		після лікування	118,0±29,8 n=23 p ₀ >0,05	155,9±27,6 n=38 p ₀ <0,05	170,8±12,7 n=4 p ₀ <0,05
	хронічного (n=60)	до лікування	249,7±44,8 n=4	413,2±140,3 n=26	578,3±109,9 n=30
		після лікування	284,7±30,0 n=8 p ₀ >0,05 p _{ГБ} <0,05	358,5±57,6 n=31 p ₀ >0,05 p _{ГБ} <0,05	424,6±44,9 n=21 p ₀ >0,05 p _{ГБ} <0,05

Примітки:

- p₀ – вірогідність відмінностей у порівнянні з відповідним показником до лікування всередині групи;
p_{ГБ} – вірогідність відмінностей у порівнянні з відповідним показником групи гострого болю після лікування.

При дослідженні рівня кортизолу в плазмі крові на перший день лікування у групі ГБ він становив 372,5±64,8 нмоль/л, у групі ХБ 486,9±86,2

нмоль/л, після лікування у групі гострого болю рівень кортизолу зменшився до $144,7 \pm 36,6$ нмоль/л, у групі хронічного болю до $374,4 \pm 76,6$ нмоль/л. Після лікування показник кортизолу плазми вірогідно знизився лише у групі гострого болю ($p < 0,05$), та був вірогідно вищим у групі хронічного болю ($p < 0,05$). З метою порівняння динаміки концентрації кортизолу пацієнтів було поділено відповідно до рівня тривожності за шкалою Ч.Д. Спілберга. Оцінювалася динаміка концентрації кортизолу між групами з різними рівнями особистісної та реактивної тривожності, дані представлені в таблицях 5.1.8 та 5.1.9.

Таблиця 5.1.9

Рівень кортизолу у плазмі (нмоль/л) у пацієнтів із різним рівнем реактивної тривожності до і після лікування

Група			Рівень реактивної тривожності		
			низький	помірний	високий
Болю	гострого (n=65)	до лікування	$184,8 \pm 95,6$ n=10	$319,1 \pm 98,0$ n=26	$427,9 \pm 115,8$ n=29
		після лікування	$114,6 \pm 28,4$ n=9 $p_0 > 0,05$	$144,9 \pm 23,8$ n=35 $p_0 > 0,05$	$176,5 \pm 30,4$ n=21 $p_0 < 0,05$
	хронічного (n=60)	до лікування	$274,1 \pm 106,7$ n=8	$479,9 \pm 143,2$ n=32	$572,2 \pm 128,8$ n=20
		після лікування	$281,1 \pm 39,1$ n=10 $p_0 > 0,05$ $p_{ГБ} < 0,05$	$372,2 \pm 51,6$ n=39 $p_0 > 0,05$ $p_{ГБ} < 0,05$	$446,4 \pm 44,8$ n=11 $p_0 > 0,05$ $p_{ГБ} < 0,05$

Примітки:

- p_0 – вірогідність відмінностей у порівнянні з відповідним показником до лікування всередині групи;
 $p_{ГБ}$ – вірогідність відмінностей у порівнянні з відповідним показником групи гострого болю після лікування.

Результати демонструють вірогідне зниження рівнів кортизолу на фоні комплексного лікування серед пацієнтів групи ГБ ($p < 0,05$) із помірним і високим рівнем особистісної тривожності, а також з високим рівнем реактивної

тривожності ($p < 0,05$). Також, звертає на себе увагу вірогідно вищі показники концентрації кортизолу серед пацієнтів групи ХБ після терапії ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці 5.1.8 та 5.1.9 рівень кортизолу у групі ХБ після лікування залишався вірогідно ($p < 0,05$) вищий серед пацієнтів групи хронічного болю, ніж серед пацієнтів групи ГБ. Дана особливість групи з хронічним перебігом больового синдрому може свідчити про порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарної системи, що може мати важливе значення для лікування.

Вищеописана динаміка показника кортизолу демонструє природну реакцію організму на больовий синдром – підвищення його рівня через біль та госпіталізацію. Логічно було б припустити, після лікування та зменшення болю ми мали б спостерігати і зниження рівня кортизолу, чого не відбувалося у групі хронічного болю. Даний факт може свідчити також і про дисфункцію стрес-реалізувальної системи у пацієнтів із хронічним болем, оскільки було зафіксовано значний кореляційний зв'язок між кортизолом та рівнем тривожності (розділ 4, ст. 92).

Рівень субстанції Р в сироватці крові перед початком лікування у групі гострого болю становив $13,96 \pm 1,93$ нг/мл, у групі хронічного болю $10,34 \pm 2,92$ нг/мл, після лікування цей показник зменшився до $7,72 \pm 1,90$ нг/мл у групі ГБ та до $8,03 \pm 2,14$ нг/мл у групі ХБ (вірогідна різниця у групі ГБ, $p < 0,05$). З метою порівняння та вивчення динаміки рівня субстанції Р, також було проведено дослідження рівня цього показника у підгрупах

У групі гострого болю після лікування концентрація кортизолу серед пацієнтів, які оцінювали біль як сильний становила $9,70 \pm 2,13$ нг/мл, помірний - $7,09 \pm 2,08$ нг/мл, слабкий - $7,01 \pm 1,50$ нг/мл, вірогідної різниці до та після лікування не виявлено ($p > 0,05$). У групі хронічного болю після лікування аналогічні показники склали: сильний біль - $10,01 \pm 1,60$ нг/мл, помірний біль - $7,74 \pm 1,99$ нг/мл, слабкий біль - $7,83 \pm 2,38$ нг/мл, різниця до та після лікування була не вірогідною ($p > 0,05$). Дані представлені в таблиці 5.1.10

Таблиця 5.1.10

Динаміка рівня субстанції Р до та після лікування

Група			Біль			
			слабкий	помірний	сильний	нестерпний
Болю	гострого (n=65)	до лікування	-	9,46±0,60 6,2 %	13,22±2,82 52,3 %	15,58± 2,14 41,5%
		після лікування	7,01±1,50 7,6 %	7,09±2,08 86,2 % p ₀ >0,05	9,70±2,13 6,2 % p ₀ >0,05	-
	хронічного (n=60)	до лікування	-	9,95±3,01 33,3 %	7,74±1,99 61,7 %	14,56±1,04 5,0 %
		після лікування	7,83±2,38 25,0 %	7,74±1,99 68,3 % p ₀ >0,05 p _{ГБ} >0,05	10,01±1,60 6,7 % p ₀ >0,05 p _{ГБ} >0,05	-

Примітки:

p₀ – вірогідність відмінностей у порівнянні з відповідним показником до лікування всередині групи;

p_{ГБ} – вірогідність відмінностей в порівнянні з відповідним показником групи гострого болю після лікування.

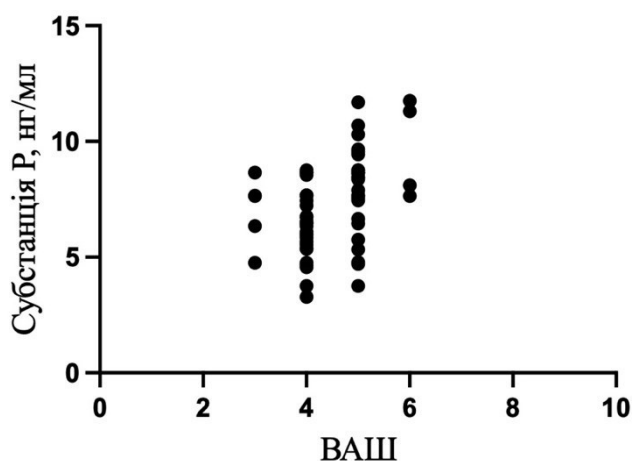


Рис. 5.1 Кореляція між концентрацією субстанції Р і оцінкою болю за ВАШ у групі гострого болю після лікування

Між концентрацією SP та оцінкою за ВАШ після лікування був зафіксований значний кореляційний зв'язок ($r=0,54$; $p<0,05$) у групі ГБ і помірний кореляційний зв'язок ($r=0,37$; $p<0,05$) у групі ХБ (рис. 5.1, 5.2).

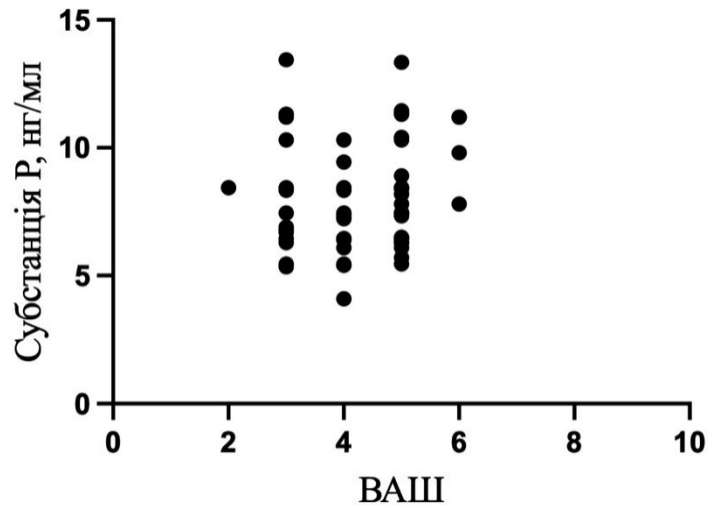


Рис. 5.2 Кореляція між концентрацією субстанції Р і оцінкою болю за ВАШ у групі хронічного болю після лікування

5.4 Маркери ефективності вдосконаленої схеми лікування хронічних вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів

Проаналізувавши вищеописані маркери ефективності лікування, а також відмінності між групами перед початком і після стаціонарного лікування можна помітити, що пацієнти з хронічним болем не демонстрували вірогідного зниження оцінки болю, серед цих пацієнтів була вірогідно вища поширеність нейропатичного компонента болю, а також серед них спостерігалися високі показники тривожності, депресії та гірша якість життя. Дані маркери, як свідчать останні дослідження, є доведеними факторами ризику так званого «дисфункціонального» болю, що включає нейропатичний і психогенний механізми [5, 7, 71]. З метою впливу на дані патогенетичні механізми, після отриманого комплексного стаціонарного лікування пацієнтам з групи

хронічного болю було призначено препарат з групи селективних інгібіторів захоплення серотоніну та норадреналіну – дулоксетин.

Згідно з клінічним протоколом за наказом МОЗ України № 487 від 17.08.2007 для лікування дорсалгій антидепресанти можуть застосовуватися у складі комплексної терапії. Дулоксетин є безпечним та ефективним препаратом першої лінії для лікування хронічного БНЧС. Сучасні дослідження демонструють, що 60 мг дулоксетину один раз на день, мають найвищу ефективність для зменшення болю та покращення якості життя при мінімальних і незначних побічних ефектах [23, 76].

Всім пацієнтам групи ХБ після закінчення стаціонарного лікування були призначені дулоксетин 60 мг, та контрольний візит через 8 тижнів для оцінки результатів лікування. У групу лікування увійшло 45 пацієнтів. Середній вік пацієнтів в групі лікування склав $41,2 \pm 11,2$ роки, кількість чоловіків – 26 (57,7 %), кількість жінок – 19 (42,3 %). Усім пацієнтам даної групи було проведено комплексне клінічне та неврологічне обстеження, опитування за відповідними шкалами та біохімічні дослідження через 8 тижнів після закінчення стаціонарного лікування.

Пацієнти, що увійшли в дану групу згідно з ВАШ перед початком стаціонарного лікування оцінювали больовий синдром на $5,98 \pm 1,03$ бали, по закінченню комплексного стаціонарного лікування – $4,34 \pm 0,99$ бали. Через 8 тижнів лікування дулоксетином середня оцінка болю зменшилась до $2,75 \pm 1,24$ балів. Вірогідна різниця порівняно з оцінкою перед початком стаціонарного лікування ($p < 0,05$) (табл. 5.2.1).

Після закінчення стаціонарного лікування нестерпний біль не виявлявся, сильний діагностували у 6,7 %, помірний – у 68,3 % і слабкий – у 25,0 % пацієнтів із групи хронічного больового синдрому. Через 8 тижнів лікування дулоксетином 26,7 % пацієнтів оцінили біль як помірний і 73,3 % пацієнтів оцінили біль як слабкий ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці 5.2.1 пацієнти групи хронічного болю на фоні вживання дулоксетину демонстрували не тільки зменшення больового синдрому згідно з ВАШ, але і покращення деяких клінічних метрик. Так, анталгічний сколіоз був зафіксований у 17,7 % пацієнтів після стаціонарного лікування та у 6,7 % на фоні вживання дулоксетину ($p < 0,05$). Симптоми натягу через 8 тижнів спостерігались тільки у 26,6 % пацієнтів ($p < 0,05$ по відношенню до початку лікування) (табл. 5.2.1).

Таблиця 5.2.1

Динаміка клінічних маркерів у пацієнтів із хронічним болем на фоні прийому дулоксетину

Клінічні показники	Група хронічного болю n=45		
	до стаціонарного лікування	після стаціонарного лікування	амбулаторне лікування після стаціонарного лікування
Вираженість болю згідно ВАШ, бали	5,98±1,03	4,34±0,99 $p_0 > 0,05$	2,75±1,24 $p_0 < 0,05$
Іррадіація болю в ногу	37,7 %	31,1 % $p_0 > 0,05$	24,4 % $p_0 > 0,05$
Анталгічний сколіоз	22,2 %	17,7 % $p_0 > 0,05$	6,7% $p_0 < 0,05$
Симптом Ласега	48,8 %	46,6 % $p_0 > 0,05$	26,6 % $p_0 < 0,05$
Болючість паравертебральних точок	62,2 %	53,3 % $p_0 > 0,05$	41,7 % $p_0 > 0,05$

Примітка.

p_0 – вірогідність відмінностей у порівнянні з показником до початку стаціонарного лікування.

Розлади чутливості серед даної групи до лікування спостерігались у 19 пацієнтів (42,2 %) і становили: аллодинія – 26,6 %, гіпестезія – 42,2 %, гіпоалгезія – 31,2 %. Після лікування розлади чутливості виявлялися у 16

пацієнтів (35,5 %), зокрема: аллодинія була виявлена у 25,0 %, гіпестезія – 43,8 %, гіпоалгезія – 31,2 %, значущих відмінностей не зафіксовано ($p>0,05$).

Оцінивши статико-локомоторну функцію хребта було виявлено вірогідне її покращення за даними ППП. Середнє значення за тестом Шобера в групі пацієнтів до лікування склало $4,12\pm 0,31$ см, після проведеної терапії до $5,41\pm 0,31$ см, дана різниця була вірогідною ($p<0,05$). Середній показник ППП до лікування складав $25,11\pm 2,05$ см і вірогідно зменшився на фоні терапії до $16,46\pm 2,26$ см ($p<0,05$). Динаміка показників тесту Шоберу та пальце-підлогової проби в групі пацієнтів після лікування дулоксетином відображена в табл. 5.2.2.

Таблиця 5.2.2

Динаміка рухомості хребта у пацієнтів з хронічним болем
на фоні прийому дулоксетину

Ортопедичні тести	Група хронічного болю, n=45		
	до стаціонарного лікування	після стаціонарного лікування	амбулаторне лікування після стаціонарного лікування
Проба Шобера, см	$4,12\pm 0,31$	$3,98\pm 0,47$ $p_0>0,05$	$5,41\pm 0,31$ $p_0<0,05$
Пальцепідлогова проба, см	$25,11\pm 2,05$	$23,12\pm 2,31$ $p_0>0,05$	$16,46\pm 2,26$ $p_0<0,05$

Примітка.

p_0 – вірогідність відмінностей у порівнянні з показником до початку лікування.

Як показало попереднє анкетування, (розділ 5, ст. 112) в групі хронічного болю після комплексного стаціонарного лікування не було зафіксовано зниження індексу кількості вибраних дескрипторів (ІКВД) та рангового індексу болю (РІБ) за даними опитувальника Мак Гілла. В ході терапії дулоксетином вірогідно знижувались ІКВД за сенсорною та афективною шкалою та РІБ за афективною шкалою ($p<0,05$, порівняно з початком стаціонарного лікування),

що свідчить про зменшення фіксації пацієнта на больових відчуттях, а також про позитивний вплив дулоксетину на афективну (емоційну) складову больового відчуття. Дані згідно з опитувальником Мак Гілла представлені в табл. 5.2.3.

Таблиця 5.2.3

Динаміка якісної оцінки болю за шкалою Мак Гілла (бали)
на фоні прийому дулоксетину

Показники		Група хронічного болю, n=45		
		до стаціонарного лікування	після стаціонарного лікування	амбулаторне лікування після стаціонарного лікування
Індекс кількості р ₀ <0,05 вибраних	сенсорна шкала	3,21±0,12	2,84±0,14 р ₀ >0,05	1,81±0,08
	афективна шкала	1,71±0,14	2,82±0,17	2,21±0,16
Ранговий індекс болю	сенсорна шкала	24,27±2,02	14,47±1,44 р ₀ >0,05	11,05±0,98 р ₀ <0,05
	афективна шкала	19,66±2,84	15,15±2,92 р ₀ >0,05	13,44±2,73 р ₀ >0,05

Примітка.

р₀ – вірогідність відмінностей у порівнянні з показником до початку лікування.

Як було помічено раніше (розділ 4, ст. 79-80), серед пацієнтів групи ХБ спостерігався вірогідно вищий рівень показників тривожності та депресії, що є додатковою мішенню терапії при застосуванні препаратів групи СІЗОСН.

Після проведеного лікування показник реактивної (ситуаційної) тривожності зменшився з 36,1±10,6 до 21,4±7,3 балів (р>0,05), особистісна тривожність зменшилась з 39,2±8,4 до 22,3±6,1 балів (р<0,05, порівняно з початком стаціонарного лікування). Згідно з опитувальником Бека депресивні симптоми після вживання дулоксетину зменшились, середня оцінка склала 4,2±1,1 бали (р<0,05, порівняно з початком стаціонарного лікування). Якість

життя пацієнтів групи хронічного болю згідно з опитувальником Освестрі вірогідно покращилась ($p < 0,05$, порівняно з початком стаціонарного лікування), показник зменшився з $35,2 \pm 11,3$ перед початком лікування до $12,4 \pm 4,3$ балів. За даними опитувальника Ролланда Морріса середній бал після лікування склав $5,1 \pm 0,6$ бали ($p > 0,05$). Дані відображені в таблиці 5.2.4.

Таблиця 5.2.4

Показники тривожності, депресії, якості життя
на фоні прийому дулоксетину

Показники опитувальників (бали)	Група хронічного болю, n=45		
	до стаціонарного лікування	після стаціонарного лікування	амбулаторне лікування після стаціонарного лікування
Реактивна тривожність	$36,1 \pm 10,6$	$34,3 \pm 9,5$ $p_0 > 0,05$	$21,4 \pm 7,3$ $p_0 > 0,05$
Особистіна тривожність	$39,2 \pm 8,4$	$38,4 \pm 5,2$ $p_0 > 0,05$	$22,3 \pm 6,1$ $p_0 < 0,05$
Опитувальник депресії Бека	$8,1 \pm 1,1$	$7,4 \pm 1,2$ $p_0 > 0,05$	$4,2 \pm 1,1$ $p_0 < 0,05$
Опитувальник Освестрі	$35,2 \pm 11,3$	$34,2 \pm 8,3$ $p_0 > 0,05$	$12,4 \pm 4,3$ $p_0 < 0,05$
Опитувальник Роланда Морріса	$8,0 \pm 1,1$	$7,4 \pm 1,3$ $p_0 > 0,05$	$5,1 \pm 0,6$ $p_0 > 0,05$

Примітка.

p_0 – вірогідність відмінностей у порівнянні з показником до початку лікування.

Рівень субстанції Р до лікування у пацієнтів групи хронічного болю становив $10,11 \pm 2,14$ нг/мл, після вживання дулоксетину він зменшився до $6,11 \pm 2,71$ нг/мл ($p > 0,05$). Рівень кортизолу плазми в даній групі до лікування становив $428,9 \pm 78,1$ нмоль/л, при повторній оцінці він склав $212,2 \pm 88,0$ нмоль/л ($p > 0,05$). Динаміка лабораторних показників відображено в таблиці 5.2.5.

Таблиця 5.2.5

Показники субстанції Р та кортизолу на фоні прийому дулоксетину

Біохімічні показники	Група хронічного болю, n=45		
	до стаціонарного лікування	після стаціонарного лікування	амбулаторне лікування після стаціонарного лікування
Рівень субстанції Р, нг/мл	10,11±2,14	8,25±2,35 p ₀ >0,05	6,1± 2,71 p ₀ >0,05
Рівень кортизолу, нмоль/л	428,9±78,1	379,3±93,1 p ₀ >0,05	212,2±88,0 p ₀ >0,05

Примітка.

p₀ – вірогідність відмінностей до показника перед початком лікування.

Під впливом лікування серед пацієнтів групи хронічного болю позитивна динаміка спостерігалась як в суб'єктивній оцінці больового синдрому, так і клінічних метриках, таких як напруження м'язів спини та симптом Ласега. На фоні лікування дулоксетином вірогідно покращувалась рухомість поперекового відділу хребта, що може бути спричинено, як зменшенням напруження м'язів, так і зниженням кінезіофобії, котра часто спостерігається серед пацієнтів із хронічним болем. Також було зафіксовано спадання показників тривожності, депресії та поліпшення якості життя серед пацієнтів даної групи, що має важливе значення для побутової активності. Варто зазначити позитивні зміни в якісній оцінці болю за даними опитувальника Мак Гілла що, безсумнівно, поліпшує прогноз подальшої терапії та може бути одним із факторів профілактики явищ хронізації болю.

5.5 Висновки до розділу 5

Отримані в ході дослідження результати демонструють, що запропонована нами схема лікування призводила до покращення стану пацієнтів обох груп лікування, щоправда, з певною відмінністю.

Встановлено, що пацієнти групи гострого болю на фоні лікування демонстрували вірогідне ($p < 0,05$) зниження наступних показників: оцінки болю по ВАШ, зменшення поширеності іррадіації болю в ногу, анталгічного сколіозу. Серед пацієнтів групи ХБ оцінка по ВАШ знижувалась не вірогідно, а з клінічних показників фіксувалось лише зниження поширеності іррадіації болю в ногу ($p < 0,05$). Описані вище клінічні маркери можуть розглядатися як індикатори ефективності лікування у пацієнтів із ВПКБС.

Аллодинія, що є доведеним маркером нейропатичного болю, в структурі розладів чутливості зустрічалась вірогідно частіше ($p < 0,05$) у групі хронічного болю як до лікування (34,9 %) так і після лікування (31,6 %).

Запропонована схема стаціонарного лікування вела до покращення рухомості хребта за даними ППП, проте лише у групі ГБ дана різниця була вірогідною ($p < 0,05$), що більше, у пацієнтів групи ХБ після лікування показник ППП був вірогідно вищим ніж у групі ХБ, що вказує на необхідність його корекції у пацієнтів даної групи.

Після лікування у групі ГБ було зафіксоване вірогідне зниження рівня особистісної тривожності (з $31,2 \pm 13,4$ до $18,7 \pm 6,2$; $p < 0,05$), чого не відбувалось у групі ХБ, де, попри покращення клінічних метрик спостерігався високий рівень ОТ.

На фоні лікування в обох групах було зафіксоване зниження рівня кортизолу (з $372,5 \pm 64,8$ до $144,7 \pm 36,6$ нмоль/л у групі ГБ ($p < 0,05$), та з $486,9 \pm 86,2$ до $374,4 \pm 76,6$ нмоль/л у групі ХБ ($p > 0,05$)). Після лікування у групі ХБ зафіксовано вірогідно вищий показник кортизолу ніж у групі ГБ ($p < 0,05$), що вказує на порушення функціонування стрес-реалізувальної системи у пацієнтів з хронічним болем.

Аналіз динаміки рівня субстанції Р показав, що у групі ГБ разом з вірогідним зниженням оцінки болю згідно з ВАШ, вірогідно знижувався і рівень субстанції Р ($p < 0,05$). Попри зниження рівня даного маркера у групі ХБ, різниця була не вірогідною.

Як демонструють вищеописані маркери, серед пацієнтів групи ХБ було зафіксовано гіршу динаміку лікування, тому після закінчення стаціонарного лікування їм було призначено дулоксетин по 60 мг щодня. Через 8 тижнів вживання даного препарату, порівняно з початком стаціонарного лікування пацієнти групи ХБ (n=45) продемонстрували вірогідне ($p<0,05$) зниження інтенсивності болю по ВАШ, покращення клінічних симптомів, зростання об'єму рухів за даними ППП. Також серед цих пацієнтів знижувався рівень особистісної тривоги ($p<0,05$), оцінка по шкалі депресії Бека ($p<0,05$), покращувалась якість життя за даними опитувальника Освестрі ($p<0,05$).

Результати досліджень даного розділу наведено в публікаціях здобувача:

1. Паснок, А., Кулик, А. (2023). Порівняльна характеристика концентрації р та нейропатичного компоненту болю у пацієнтів з гострим та хронічним перебігом вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів. Клінічна та профілактична медицина, 3(25), 62-67. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(25\).2023.08](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(25).2023.08) (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).
2. Кулик, А. Паснок, А. (2023). Клінічний аналіз якісних і кількісних характеристик болю у пацієнтів із гострим та хронічним перебігом вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів. Український вісник психоневрології. 3(31), 29-33. <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V31-is3-2023-5> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Вертеброгенні больові синдроми є одними з найпоширеніших больових синдромів, які суттєво погіршують якість життя та працездатність, і залишаються однією з чільних причин звернення за медичною допомогою [17, 28]. Понад 80 % людей упродовж життя мають вірогідність відчувати біль у нижній частині спини [104], а близько 18 % населення страждають від нього постійно [54]. Приблизно у 15-18 % пацієнтів біль носить затяжний характер, а у 2-8 % пацієнтів переходить у хронічну форму [164, 61]. Кількість пацієнтів, котрі страждають від хронічного болю в попереково-крижовій ділянці, за даними епідеміологічного дослідження міжнародної асоціації вивчення болю зростає з віком і становить понад 50 % серед осіб віком 60 і більше років [114].

Згідно з визначенням міжнародної асоціації з вивчення болю: «біль – це неприємне відчуття й емоційне переживання, асоційоване з поточним або потенційним пошкодженням тканин, або котре описується в термінах такого пошкодження» [1, 14, 30]. Ряд досліджень демонструє, що пацієнти з гострим і хронічним болем відрізняються за прогнозом одужання та відновлення працездатності [29, 80], а також підходами до діагностики та лікування [4, 48, 54]. Гострим вважається біль тривалістю менш як 12 тижнів, хронічним - понад 12 тижнів [1, 79]. Повне одужання пацієнтів із хронічним болем у спині відбувається рідше через обмежену ефективність наявних методів лікування, що, ймовірно, пов'язано з недостатнім вивченням механізмів їх формування [79, 98].

Ступінь реакцій організму та сприйняття й оцінка болю пов'язані не лише з самим пошкодженням, але й із особистим досвідом людини, її ставленням до цього пошкодження [114]. Більшість хронічних больових синдромів, як правило, починаються з епізоду гострого болю [105]. Проте, у літературі більше уваги приділяється виявленню відмінностей між ноцицептивним і

нейропатичним характером болю [12, 103], ніж встановленню причинно-наслідкових зав'язків та аналізу факторів ризику [136]. Наприклад, дані досліджень вказують, що аллодинія та гіпералгезія є класичними ознаками і симптомами нейропатичного болю [204], проте, і, як свідчить наше дослідження аллодинія дійсно має вищу поширеність у пацієнтів із хронічним перебігом больового синдрому та наявністю нейропатичного компонента.

В нормальних умовах біль відіграє ключову роль фізіологічного захисного механізму [74]. Больові сигнали викликають адаптивну реакцію – відповідь, що спрямована на усунення джерела болю [1]. Прикладом такої реакції може бути напруження м'язів чи формування анталгічної пози, що має дезадаптивне значення для організму. При цьому важливу роль відіграє сенситизація нейронів задніх рогів спинного мозку, що являє собою класичний механізм виникнення хронічного нейропатичного болю [121]. Хронічний дезадаптивний біль викликає психоемоційні порушення і дезінтеграцію діяльності нервової системи на центральному та периферичному рівнях [5]. Під впливом нейромедіаторів та альдогенів, які при цьому виділяються, значно підвищується збудливість ноцицепторів [71]. Вони стають більш збудливими та починають реагувати навіть на ті подразники, котрі в нормальних умовах не викликають болю, при цьому активність власних протибольових систем організму часто є зниженою [118].

Таким чином, в формуванні хронічного болю при ВПКБС беруть участь як ноцицептині (активація ноцицепторів, запальна відповідь), так і нейропатичні (компресія корінця, центральна сенситизація) механізми, а також психосоціальні фактори.

Дослідження показали, що больова імпульсація сприяє синтезу Р-субстанції, котру вважають специфічним медіатором болю й основним маркером функціонування ноцицептивної системи [33, 119]. За хімічною природою — це нейропептид, який утворюється в клітинах ЦНС, транспортується потоком аксоплазми та бере участь у проведенні больових

імпульсів [78, 131]. Оцінка концентрації SP в динаміці лікування дасть змогу проаналізувати ефективність даного маркера для оцінки вираженості болю та порівняти його у пацієнтів із гострим та хронічним болем.

Больовий синдром може мати різний вплив на організм, проте завжди цей процес супроводжується стресом [53]. Кортизол – глюкокортикоїдний гормон, який мобілізує запаси глюкози для отримання енергії та модулює запалення, а також окрім своєї прямої функції є ключовим гормоном у стрес-реакціях організму [57]. Хоча короткотривалий стрес має адаптивну функцію, однак збільшення його тривалості за наявності болю, а також супутні психоемоційні порушення (депресія, тривога, больова поведінка) можуть перетворювати стрес в дезадаптуючий чинник [70]. За такого сценарію секреція кортизолу може зростати та спричиняти розлади функціонування стрес-реалізувальної системи [73, 89, 93]. Визначення концентрації кортизолу дасть змогу зрозуміти відмінності в функціонуваннях ГГНС у пацієнтів із гострими та хронічними ВПКБС і порівняти їх перебіг.

Сьогодні немає однозначних даних щодо відмінностей між гострим і хронічним перебігом вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів [217]. Саме тому порівняння даних нейровізуалізації, клінічного перебігу, маркерів ноцицептивної та стрес-реалізувальної систем, а також ефективності лікування дозволить покращити розуміння больового синдрому у даних пацієнтів і сприятиме диференційному підходу при наданні лікувальної допомоги, що і визначило мету та завдання нашого дослідження.

Клінічне дослідження проводилося згідно Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини». Дослідження було погоджено етичною комісією з наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Для виконання завдань і досягнення поставленої мети відповідно до дизайну дослідження робота виконувалась у кілька етапів.

На першому етапі було проведено відбір пацієнтів, які поступали на стаціонарне лікування для участі в дослідженні згідно з критеріями включення, котрими були: наявність болю в попереково-крижовій ділянці з або без іррадіації в ногу (люмбалгія та люмбоішіалгія) та верифікована за допомогою МРТ грижа МХД L_v – S₁. Після цього з метою порівняння клінічних та біохімічних маркерів пацієнти були розділені дві групи з тривалістю больового синдрому до 3-х місяців (група гострого болю n=65) і більше 3-х місяців (група хронічного болю n=60), а також амбулаторно була сформована група контролю (n=30), із практично здорових осіб, серед учасників якої не спостерігалось БНЧС протягом останніх 5 років.

Наступним етапом стало проведення клінічних і лабораторних досліджень у 125 пацієнтів та групи контролю, котрі підписали інформовану згоду щодо подальшої участі в дослідженні. Усім пацієнтам було проведено МРТ поперекового відділу хребта з аналізом рентгенологічних висновків. Відповідно до клінічного протоколу розроблена авторська схема лікування, що включала декскетопрофен, тіоколізид та комплексний вітамінний препарат, яка призначалась пацієнтам групи ГБ та ХБ після госпіталізації у стаціонар. Курс стаціонарного лікування тривав 7 днів, всім пацієнтам проведено комплексне обстеження до та після лікування, що включало збір скарг, вивчення больового анамнезу й анамнезу життя, неврологічного огляду, об'єктивного огляду та спеціальних ортопедичних тестів, а також лабораторного визначення концентрації SP і кортизолу в сироватці крові.

На останньому етапі дослідження пацієнтам групи хронічного болю (n=45) було призначено препарат із групи СІЗЗСН – дулоксетин в дозі 60 мг 1 раз в день, та через 8 тижнів амбулаторно проведилась повторна комплексна клінічна оцінка, анкетування, визначення лабораторних показників.

Згідно з даними літератури, серед жінок поширеність больового синдрому дещо переважає [211], проте гендерний розподіл серед пацієнтів нашого дослідження не відображає даної особливості (56 жінок – 44,8 % та 69

чоловіків – 55,2 %). Також дослідження демонструють вищу поширеність хронічного болю серед жінок [147], що не спостерігалось в нашому дослідженні (група ХБ: 27 жінок – 45,0 % і 33 чоловіків – 55,0 %; $p>0,05$).

Проведений мета-аналіз [108] виявив, що одним із ключових факторів ризику ВПКБС є важка фізична праця, що узгоджується із нашим дослідженням. Так, 56,9 % пацієнтів групи ГБ, 63,3 % пацієнтів групи ХБ та 50,0 % пацієнтів групи контролю вказували на те, що важко фізично працюють. Вірогідної різниці між групами не виявлено ($p>0,05$).

Середня тривалість захворювання серед пацієнтів групи ХБ склала $23,23\pm 18,74$ місяця, серед пацієнтів групи ГБ - $1,91\pm 0,84$ місяця ($p<0,05$). В ході епідемічних досліджень було виявлено, що провокаційним факторам БНЧС у популяції є фізична праця та малорухомий спосіб життя. Серед учасників дослідження провокуючим фактором болю 43,2 % пацієнтів вважали фізичне навантаження, в тому числі невдалий різкий рух, 27,7 % - переохолодження, 21,0 % - тривале перебування у вимушеному положенні, 9,4 % причиною назвали порушення постави.

Дані літератури свідчать, що ступінь вираженості рентгенологічних проявів ДДЗ хребта не відповідає локалізації, характеру, інтенсивності та тривалості больового синдрому [18, 96, 176]. Патологічні зміни в анатомічних структурах хребта залишаються після закінчення больового епізоду, тому наявність чи вираженість ДДДЗ хребта не повинна визначати чи впливати на лікувальну тактику. За результатами клініконейровізуалізаційних порівнянь, інтенсивність болю не корелює зі ступенем випинання МХД та компресією нервового корінця [20].

Аналіз висновків МРТ обстежених пацієнтів показав, що аксіальний розмір кили між пацієнтами з групи гострого і хронічного болю вірогідно не відрізнявся ($8,1\pm 2,01$ мм у групі ГБ та $7,7\pm 2,31$ мм у групі ХБ; $p>0,05$), проте між розміром випинання й оцінкою болю згідно з ВАШ у групі ГБ зафіксований значний кореляційний зв'язок ($r=0,65$; $p<0,05$) та помірний

зв'язок у групі ХБ ($r=0,48$; $p<0,05$). Встановлено, що серед пацієнтів групи ГБ вірогідно частіше грижа МХД супроводжувалась секвестрацією (18,5 % проти 8,3 % у групі ХБ; $p<0,05$), окрім цього в групі ГБ також частіше спостерігались ізольована кила $L_V - S_I$ без значимих змін в інших ХРС (24,6 % проти 0 % у групі ХБ; $p<0,05$). Явища спондилолітезу (11,7 % проти 3,1 % у групі ГБ) та стенозу хребтового каналу (26,7 % проти 6,2 % у групі ГБ) вірогідно частіше зустрічались серед пацієнтів з групи хронічного болю, та не були зафіксовані серед пацієнтів групи контролю ($p<0,05$). Серед пацієнтів групи контролю було зафіксовано наявність протрузій МХД у 40,0 % учасників, спондилоартрозу та вузлів Шморля у 13,3 % та 16,7 % відповідно, хоча серед цих пацієнтів не виявлявся больовий синдром у нижній частині спини за останні 5 років, що може свідчити про те, що дані дегенеративні зміни у більшості випадків не є безпосередньою причиною больових відчуттів, хоча можуть мати значення у порушенні функціонування суміжних ХРС.

Клінічні показники на момент госпіталізації відрізнялися між групами ГБ та ХБ, зокрема іррадіація болю в ногу зустрічалась у 100 % пацієнтів групи ГБ та лише в 43,3 % пацієнтів групи ХБ ($p<0,05$). Анталгічний сколіоз спостерігався у 56,9 % пацієнтів групи ГБ та лише у 23,3 % пацієнтів групи ХБ ($p<0,05$). Наявність симптому натягу Ласега вірогідно частіше ($p<0,05$) зустрічалась у групі ГБ (95,4 % проти 45,0 % у групі ХБ), хоча показник в градусах вірогідно не відрізнявся ($p>0,05$). Варто також зазначити, що напруження м'язів спини та болючість паравертебральних точок були помічені і серед пацієнтів із групи контролю, хоча і зустрічалось значно рідше.

ВАШ – універсальний інструмент суб'єктивної оцінки вираженості болю у пацієнтів із вертеброгенним больовим синдромом [216]. Згідно з оцінкою ВАШ інтенсивність болю перед початком лікування у групі ГБ становила $7,15 \pm 1,17$ бала, у групі ХБ - $6,08 \pm 0,96$ бала ($p>0,05$). У групі пацієнтів ГБ, на момент госпіталізації, була характерна вірогідно вища поширеність нестерпного болю (41,5 %), тоді як пацієнтам групи ХБ – сильного (61,7 %) та

помірного (33,3 %) болю ($p < 0,05$). Останнє може свідчити, що з часом пацієнти починають звикати до больових відчуттів і схильні давати болю менш інтенсивну оцінку.

Рухомість поперекового відділу хребта серед пацієнтів із ВПКБС знижується внаслідок рефлекторного спазму паравертебральних м'язів та обмежень пов'язаних із посиленням болю [219]. У дослідженні за даними проби Шобера та ППП був зафіксований вірогідно нижчий об'єм рухів у групах із больовим синдромом порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

Згідно з останніми даними у формуванні ВПКБС значну роль відіграє нейропатичний компонент [12], який може бути викликаний механічною компресією нервового корінця чи дією запальних нейромедіаторів [126], які виділяються з дегенеративно зміненого МХД навіть за відсутності ознак механічної компресії корінця [204]. Отримані нами результати засвідчили вірогідно вищу поширеність нейропатичного компонента згідно з опитувальником DN4 у групі ХБ – 56,7 %, ніж у групі ГБ – 38,4 % ($p < 0,05$). Середній бал згідно з DN4 серед пацієнтів групи ГБ склав $2,26 \pm 1,01$ бали та $4,53 \pm 1,02$ бали у групі ХБ, що було вірогідно вище ($p < 0,05$). Проаналізувавши «нейропатичні» дескриптори, найчастіше пацієнти з наявним НК відмічали пекучий біль, біль, який подібний до удару струмом, поколювання та відчуття оніміння.

Умовою реагування на біль (ноцицептивної відповіді) є сприйняття (рецепція), обробка (перцепція) відчуття, а також емоційні, соматичні, вегетативні й інші реакції (поведінкові, мнестичні когнітивні) [125]. У всіх пацієнтів у ході дослідження оцінювалися особистісна (базова) та реактивна (ситуаційна) тривожність, рівень депресії з проведенням якісної оцінки болю.

Було встановлено, що за даними опитувальника Мак Гілла пацієнти з групи ХБ давали більш емоційну оцінку больовим відчуттям, зокрема обирали більш емоційно забарвлені дескриптори, а також кількість обраних

дескрипторів була більшою у групі хронічного больового синдрому (РІБ – $23,41 \pm 1,07$ проти $16,46 \pm 3,27$ у групі ГБ; $p < 0,05$).

Було встановлені кореляційні зв'язки між значенням ВАШ та ІКВД, так за афективною шкалою у групі ХБ виявлено значний кореляційний зв'язок ($r=0,63$; $p < 0,05$), тобто в цій групі при зростанні інтенсивності больового синдрому згідно ВАШ кількість вибраних слів-дескрипторів, якими пацієнт описував свої больові відчуття збільшувалась. Між значенням ВАШ і ранговою шкалою (РІБ) виявлено значну позитивну кореляцію для групи ГБ ($r=0,56$; $p < 0,05$) та сильний кореляційний зв'язок для групи ХБ ($r=0,71$; $p < 0,05$). Це свідчило, що при зростанні вираженості болю наростає і значущість відповідного дескриптора.

Серед пацієнтів груп болю було зафіксовано вищі, порівняно з контролем, рівні особистісної та реактивної тривожності, проте різниця була не вірогідною. Висока поширеність депресивних симптомів у пацієнтів із хронічним больовим синдромом було продемонстровано у великій кількості публікацій [118, 142, 154]. За результатами нашого дослідження середній бал згідно з опитувальником депресивних симптомів Бека у групі ГБ становив $6,8 \pm 1,1$ бала, у групі ХБ – $9,8 \pm 0,8$ бала, у групі контролю – $3,4 \pm 0,6$ бала. Показники у групі ХБ були вищі та вірогідно відрізнялись від обох груп ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про необхідність корекції рівнів тривожності та депресії в ході лікування пацієнтів із болем.

Зв'язок між болем (гострим чи хронічним), функцією ГГНС та секрецією кортизолу широко описується у літературі [27, 53, 177]. Активація осі ГГН була пов'язана з вираженістю хронічного м'язово-скелетного болю [57] і з флуктуацією хронічних больових відчуттів у пацієнтів із тривогою [70] чи депресією [82]. Більше того, аналізуючи вплив кортизолу на хронічний біль, клінічні дослідження виявили їх кореляційний зв'язок [85]. Доступні публікації свідчать, що вища концентрація кортизолу пов'язана з вищою інтенсивністю болю, і, відповідно, нижчі концентрації кортизолу були пов'язані з нижчим

рівнем болю [122]. Варто відзначити, що в деяких дослідженнях оцінювали кортизол слини [137], в інших же – коливання кортизолу в сироватці крові [156]. Однак, всі дослідники сходились на думці, що біль і стрес – взаємопов’язані процеси [53, 57, 177].

Встановлено, що концентрація кортизолу в крові на момент госпіталізації у групі ГБ становила $313,3 \pm 87,7$ нмоль/л, у групі ХБ – $450,7 \pm 121,9$ нмоль/л. У групі контролю – $281,7 \pm 94,3$ нмоль/л та вірогідної різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$). Проте, між показником кортизолу плазми та вираженістю больового синдрому було зафіксовано сильний прямий кореляційний зв’язок в обох групах – $r = 0,79$; $p < 0,001$ для ГБ, та $r = 0,74$; $p < 0,001$ для ХБ. З цього випливає, що зростання інтенсивності болю призводить до збільшення секреції кортизолу серед наших пацієнтів обох груп болю.

Оскільки рівень стресу може впливати на показники тривожності та депресії, було оцінено концентрацію кортизолу в підгрупах із різним рівнем тривожності. Рівень кортизолу у пацієнтів у залежності від вираженості ОТ та РТ не відрізнявся між групами ($p > 0,05$). Між показником кортизолу плазми та загальним рівнем тривожності у пацієнтів із групи ГБ зафіксований помірний кореляційний зв’язок ($r = 0,48$; $p < 0,001$), для групи ХБ – значний кореляційний зв’язок ($r = 0,57$; $p < 0,001$). Концентрація кортизолу була вірогідно вищою серед пацієнтів групи ХБ із м’якими депресивними симптомами ($553,1 \pm 68,0$ нмоль/л) ніж у групі контролю ($281,7 \pm 94,3$ нмоль/л; $p < 0,05$), а також була вищою ніж у пацієнтів із м’якими симптомами депресії групи ГБ ($393,5 \pm 19,5$ нмоль/л; $p < 0,05$).

Отже, встановлено, що серед пацієнтів із хронічним перебігом ВПКБС сильний і нестерпний біль, а також симптоми депресії можуть порушувати секрецію кортизолу, що ймовірно може застосовуватися у лікувальному процесі, як мішень для терапії.

Новітні дослідження демонструють, що виникнення болю сприяє синтезу SP, котру вважають специфічним медіатором ноцицептивного болю [123]. Протягом тривалого періоду МХД розглядався як структура, що не здатна до генерації больової імпульсації, позаяк в ньому не виявляли нервових закінчень. Проте, на сьогодні достеменно відомо, що у пацієнтів із хронічним БНЧС нервові волокна розповсюджуються у внутрішні шари фіброзного кільця та навіть до ядра МХД [116]. Ці нервові закінчення виділяють субстанцію Р, яка відіграє важливу роль у формуванні больових відчуттів, є модулятором запалення та стимулює синтез «прозапальних» медіаторів [33, 160].

Встановлено, що рівень SP в сироватці крові на момент госпіталізації у групі ГБ ($13,96 \pm 1,93$ нг/мл) та у групі ХБ ($10,34 \pm 2,92$ нг/мл) вірогідно не відрізнявся між групами ($p > 0,05$), проте в сотні разів перевищував рівень SP у групі контролю ($0,073 \pm 0,012$ нг/мл; $p < 0,05$).

Між оцінкою болю згідно з візуально-аналоговою шкалою та концентрацією субстанції Р в крові у групі гострого болю зафіксовано сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,66$; $p < 0,001$), у групі хронічного болю всього лише помірний кореляційний зв'язок ($r = 0,33$; $p < 0,001$), що може свідчити про залучення великої кількості додаткових механізмів, окрім ноцицептивного в патогенез хронічного болю.

Отримані результати показали, що концентрація SP у групі ГБ у пацієнтів із наявністю НК ($n = 25$) становила $11,01 \pm 2,01$ нг/мл, без наявності НК ($n = 40$) - $9,28 \pm 1,82$ нг/мл. У групі з ХБ серед пацієнтів із наявністю НК рівень субстанції Р становив $10,89 \pm 1,78$ нг/мл, без наявності НК - $6,51 \pm 1,94$ нг/мл. Концентрація субстанції Р в плазмі була вірогідно вищою ($p < 0,05$) у пацієнтів групи хронічного больового синдрому з наявністю нейропатичного компонента, ніж без нього.

Між показником концентрації субстанції Р та кортизолом у сироватці крові у пацієнтів із групи гострого болю зафіксований помірний кореляційний

зв'язок ($r=0,49$; $p<0,001$) у групі хронічного больового синдрому – слабкий кореляційний зв'язок ($r=0,14$; $p<0,001$).

Багато вітчизняних дослідників відмічають недиференційований підхід до фармакотерапії гострих і хронічних ВПКБС у пацієнтів [213]. Серед клініцистів тривалість больового синдрому часто не є вирішальним фактором підбору схеми лікування, оскільки пріоритетну роль у даному процесі відіграє вираженість больового синдрому, загальний стан пацієнта та вираженість ДДДЗ за результатами нейровізуалізації [114]. Це призводить до недиференційованого підходу в виборі лікувальної тактики та погіршення результатів стаціонарного лікування. В Україні за наказом МОЗ України № 487 затверджений клінічний протокол, який регламентує лікування дорсалгій. З численних досліджень відомо, що лікування пацієнтів із хронічним БНЧС часто не дає очікуваних результатів [132, 171]. Останнє можна пояснити порушенням стану ноцицептивної й антиноцицептивної систем на різних рівнях – від периферичного нейрона до центральних структур, які забезпечують сприйняття болю та формування поведінки, морфофункціональною основою якого є неоптимальні нейропластичні зміни соматосенсорної системи. Роль ноцицептивної, невропатичної, психогенної складових болю стала предметом вивчення на даному етапі.

В ході дослідження була розроблена схема лікування, що призначалась пацієнтам обох груп болю в умовах стаціонару. Лікування тривало 7 днів і включало нестероїдний протизапальний препарат – декскетопрофен, міорелаксant – тіоколізид, комплексний ін'єкційний вітамінний препарат, що містив тіаміну гідрохлорид, піридоксину гідрохлорид і ціанкобаламін. Ефективність кожного з цих препаратів окремо продемонстрована в численних дослідженнях [126, 153, 210]. Нашою метою стала оцінка ефективності саме комплексного застосування даних препаратів, порівняння клінічних і біохімічних маркерів до та після курсу лікування між групами ГБ та ХБ.

Встановлено, що на фоні комплексного лікування в обох групах больовий

синдром зменшувався за шкалою ВАШ, пороте лише у групі ГБ ця різниця була вірогідною (з $7,15 \pm 1,07$ до $4,46 \pm 0,73$; $p < 0,05$). Отримані дані свідчать, що пацієнти групи ГБ демонстрували вищу інтенсивність болю на початку лікування та кращу динаміку зниження інтенсивності болю, ніж пацієнти групи ХБ.

Провівши динамічну оцінку клінічних показників виявлено, що в результаті лікування група ГБ демонструвала покращення більшості клінічних метрик, зокрема вірогідно знижувалась поширеність іррадіації болю в ногу (зі 100,0 % до 44,6 %; $p < 0,05$), анталгічного сколіозу (зі 100,0 % до 44,6 %; $p < 0,05$) та болючості паравертебральних точок (зі 56,9 % до 36,9 %; $p < 0,05$). Також знижувалось напруження м'язів спини, чого майже не спостерігалось у групі ХБ, де дані клінічні маркери зменшувались не вірогідно, попри зниження інтенсивності больового синдрому. Отриманий результат вказував на ефективність даних клінічних маркерів для оцінки динаміки лікування, проте лише в групі гострого болю.

В ході численних досліджень було продемонстровано, що при тривалому больовому синдромі посилюється напруження паравертебральних м'язів [189] і виникають явища кінезіофобії [25], що веде до зниження об'єму рухів і погіршення якості життя пацієнтів [66]. В ході нашого дослідження рухомість поперекового відділу хребта краще відновлювалась у пацієнтів групи ГБ і майже не змінювалась на фоні лікування у пацієнтів групи ХБ (за даними ППП у групі ГБ до лікування відстань склала $21,17 \pm 3,29$ см, після лікування – $14,35 \pm 3,29$ см ($p < 0,05$); у групі ХБ до лікування – $26,56 \pm 2,45$ см, після – $24,52 \pm 4,33$ см, $p > 0,05$). Останнє доводить, що попри суб'єктивне зниження болю, пацієнти з хронічним болем продовжують відчувати обмеження в рухах і потребують подальшої корекції даного маркера.

Встановлено, що на фоні отриманого лікування у групі ГБ перед лікуванням показник ОТ склав $31,2 \pm 13,4$ бали і вірогідно ($p < 0,05$) знизився до $18,7 \pm 6,2$ балів, чого не відбувалося у групі ХБ ($41,9 \pm 9,6$ балів – до лікування та

37,8±7,1 бали після; $p>0,05$), що свідчить про високий рівень особистісної тривожності серед пацієнтів із ХБ навіть попри зменшення інтенсивності болю.

За результатами оцінки динаміки біохімічних показників було зафіксовано, що усереднений рівень кортизолу в плазмі крові після лікування залишався вірогідно вищим у групі ХБ ($374,4\pm 76,6$ нмоль/л проти $144,7\pm 36,6$ нмоль/л у групі ГБ; $p<0,05$). Також було встановлено, що рівень кортизолу вірогідно знижувався у групі ГБ у підгрупах помірного (з $418,1\pm 97,8$ до $155,9\pm 27,6$ нмоль/л; $p<0,05$) та високого (з $513,9\pm 107,1$ до $170,8\pm 12,7$ нмоль/л; $p<0,05$) рівнів особистісної тривожності, що не було характерним для групи ХБ, де рівень кортизолу незалежно від підгрупи залишався вищим ніж аналогічний у групі ГБ ($p<0,05$). Дана особливість свідчить про розлади функціонування стрес-реалізувальної системи та ГГНС серед пацієнтів із хронічним болем, оскільки було зафіксовано значний кореляційний зв'язок між кортизолом та рівнем тривожності до початку лікування. Залишається не до кінця зрозумілим чи наявність ХБ провокує порушення секреції кортизолу, чи навпаки, високий рівень кортизолу крові має вплив на хронізацію больового синдрому, проте дана особливість вказує на можливість використання кортизолу, як маркера стану стрес-реалізувальної системи в клінічній практиці у пацієнтів, які не отримали значущої позитивної динаміки в ході стаціонарного лікування.

Встановлено, що рівень субстанції Р в сироватці крові вірогідно знижувався на фоні стаціонарного лікування серед пацієнтів групи ГБ (із $13,96\pm 1,93$ нг/мл до $7,72\pm 1,90$ нг/мл; $p<0,05$). Серед пацієнтів групи ХБ також спостерігалось зниження рівня SP, проте різниця була не вірогідною ($p>0,05$). Між концентрацією SP й оцінкою за ВАШ після лікування був зафіксований значний кореляційний зв'язок ($r=0,54$; $p<0,05$) у групі ГБ і помірний кореляційний зв'язок ($r=0,37$; $p<0,05$) у групі ХБ. Отримані дані можуть свідчити про зміни в функціонуванні ноцицептивної системи у пацієнтів групи ХБ або про порушення балансу між ноцицептивною й антиноцицептивною системами у даної групи. Тим не менше, отримані дані свідчать, що субстанція

R може бути маркером оцінки ефективності лікування та динаміки больового синдрому у пацієнтів із ВПКБС.

По завершення стаціонарного лікування було встановлено, що серед пацієнтів групи гострого болю спостерігалось вірогідно краща динаміка клінічних, параклінічних і біохімічних маркерів. Дана особливість була продемонстрована в ході інших досліджень [1, 105, 130], що спонукало нас до проведення третього етапу дослідження, а саме вдосконалення попередньо розробленої схеми лікування. З цією метою, згідно з клінічним протоколом № 487, який регламентував стаціонарний етап лікування та рекомендує застосування антидепресантів у пацієнтів із хронічним БНЧС, пацієнтам було призначено препарат із групи СИЗЗСН – дулоксетин 60 мг 1 раз в день і повторний амбулаторний візит через 8 тижнів для оцінки динаміки вищеписаних маркерів та аналізу результатів лікування. Дулоксетин є безпечним та ефективним препаратом для лікування хронічних вертеброгенних больових синдромів [77, 188]. Сучасні дослідження показують, що 60 мг дулоксетину одноразово щодня, мають високу ефективність для зменшення болю та покращення якості життя при незначних побічних ефектах [23, 192].

Групу амбулаторного лікування склали 45 пацієнтів, оцінка результатів лікування була проведена через 8 тижнів після початку вживання препарату. Встановлено, що після 8 тижнів амбулаторного лікування у пацієнтів підгрупи ХБ больовий синдром згідно з ВАШ вірогідно зменшився порівняно з початком стаціонарного лікування (з $5,98 \pm 1,03$ до $2,75 \pm 1,24$ балів; $p < 0,05$). Оцінивши клінічні показники через 8 тижнів було зафіксовано зниження поширеності іррадіації болю в ногу.

В ході лікування дулоксетином відмічалось покращення клінічних показників, зокрема вірогідне ($p < 0,05$) зниження напруження м'язів спини, поширеності анталгічного сколіозу та симптому Ласега. Також вірогідно покращилась ППП, зменшившись із $23,12 \pm 2,31$ см до $16,46 \pm 2,26$ см ($p < 0,05$).

Встановлено зниження особистісної тривожності (з $39,2 \pm 8,4$ до $22,3 \pm 6,1$; $p < 0,05$), середнього балу згідно з опитувальником депресивних симптомів Бека (з $8,1 \pm 1,2$ до $4,2 \pm 1,1$; $p < 0,05$), покращення якості життя згідно з опитувальником Освестрі (з $34,2 \pm 8,3$ до $12,4 \pm 4,3$ балів; $p < 0,05$) та Роланда Морріса (з $7,4 \pm 1,3$ до $5,1 \pm 0,6$; $p > 0,05$).

Продемонстровано, що в ході амбулаторного лікування серед пацієнтів групи хронічного болю спостерігалась позитивна динаміка як в суб'єктивній оцінці больового синдрому, так і клінічних метриках, показниках тривожності, депресивних симптомах та якості життя ($p < 0,05$ у порівняння з початком стаціонарного лікування).

Таким чином, продемонстровано відмінності в клінічному перебігу, параклінічних і біохімічних маркерах між пацієнтами з гострими та хронічними ВПКБС. Запропонована схема стаціонарного лікування вірогідно сприяла покращенню даних маркерів у пацієнтів із гострим перебігом ВПКБС, проте потребувала доповнення у вигляді амбулаторного лікування серед пацієнтів із хронічними ВПКБС. Встановлено, що дослідження рівня кортизолу є доцільним у пацієнтів із хронічним болем і може бути маркером порушення стрес-реалізувальної системи та вказувати на посилення психоемоційних розладів. Виявлено, що оцінка рівня субстанції Р може бути об'єктивним відображенням больового синдрому та може оцінювати діяльність ноцицептивної системи. Призначення дулоксетину після закінчення стаціонарного лікування вірогідно покращує клінічні та параклінічні метрики серед пацієнтів із хронічними ВПКБС.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі проведено комплексне порівняння гострого та хронічного перебігу вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів, показані основні відмінності клінічних і неврологічних показників, продемонстровано відмінності секреції кортизолу та субстанції Р, а також удосконалено лікувальний алгоритм хронічних вертеброгенних больових синдромів.

1. Існують клінічні та неврологічні відмінності у пацієнтів із гострим та хронічним перебігом ВПКБС. Між розміром грижі МХД та оцінкою болю згідно з ВАШ наявний помірний кореляційний зв'язок у групі ХБ ($r=0,48$; $p<0,05$) та значний у групі ГБ ($r=0,65$; $p<0,05$). Серед пацієнтів групи гострого болю за даними висновків МРТ частіше виявляється ізольована грижа $L_v - S_1$, а також явища секвестрації ($p<0,05$) натомість для групи ХБ характерна вища поширеність явищ спондилостезу, супутніх протрузій МХД у сегментах $L_{III} - S_1$, стенозу хребтового каналу та вузлів Шморля ($p<0,05$). Серед пацієнтів із гострим перебігом спостерігається вища поширеність іррадіації болю в ногу, анталгічного сколіозу та симптому Ласега ($p<0,05$). В обох групах були наявні обмеження рухомості поперекового відділу хребта порівняно з групою контролю ($p<0,05$).
2. Серед пацієнтів групи ГБ, зустрічалась вища поширеність нестерпного болю (41,5 %), тоді як серед пацієнтів групи ХБ – сильного (61,7 %) та помірного болю (33,3 %) ($p<0,05$). Поширеність нейропатичного компонента серед групи ХБ склала 56,7 %, а у групі ГБ – 38,5 % ($p<0,05$). Середній бал, отриманий згідно з опитувальником DN4 був вищий серед пацієнтів групи ХБ – $4,53 \pm 1,02$ бали, тоді як у групі ГБ – $2,26 \pm 1,01$ бали ($p<0,05$). Серед пацієнтів із наявним НК частіше зустрічалися наступні дескриптори: «пощипування/поколювання» в обох групах, а в групі ХБ «пекучий» і «відчуття оніміння в стопі» ($p<0,05$). За даними опитувальника Мак Гілла

пацієнти групи ХБ давали більш емоційну оцінку своїм больовим відчуттям (ІКВД – $3,97 \pm 0,11$ у групі ХБ та $2,13 \pm 0,04$ у групі ГБ ($p < 0,05$); РІБ – $27,55 \pm 2,10$ у групі ХБ та $13,58 \pm 2,23$ у ГБ ($p < 0,05$)). Між оцінкою згідно з ВАШ і ранговою шкалою (РІБ) виявлено значну позитивну кореляцію для групи ГБ ($r = 0,56$; $p < 0,05$) і сильний кореляційний зв'язок для групи ХБ ($r = 0,71$; $p < 0,05$). Останнє свідчить, що при зростанні інтенсивності болю зростає й емоційна значущість відповідного дескриптора в обох групах.

3. Показники тривоги (реактивної й особистісної) були вищі серед пацієнтів із ВПБКС, порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). По закінченню лікування рівень РТ залишався високий серед пацієнтів обох груп ($27,8 \pm 7,6$ у групі ГБ та $32,5 \pm 10,1$ у групі ХБ). Рівень ОТ по закінченню лікування вірогідно зменшувався серед пацієнтів групи ГБ (із $31,2 \pm 13,4$ до $18,7 \pm 6,2$ у групі ГБ ($p < 0,05$)) і майже не змінювався серед пацієнтів групи ХБ. По закінченню стаціонарного лікування у групі ХБ спостерігався вірогідно вищий показник ОТ ніж у групі ГБ ($p < 0,05$). Пацієнти групи ХБ мали вищий показник депресивних симптомів згідно з опитувальником Бека ($9,8 \pm 0,8$ бала) ніж пацієнти групи ГБ та групи контролю ($p < 0,05$). Показники якості життя між групами ГБ та ХБ до початку лікування вірогідно не відрізнялися та були вірогідно гіршими ніж у групі контролю ($p < 0,05$).
4. Рівень субстанції Р, що був виявлений у крові пацієнтів із гострим ($13,9 \pm 1,93$ нг/мл) і хронічним ($10,34 \pm 2,92$ нг/мл) болем був у сотні разів вищий за осіб групи контролю ($p < 0,05$) і демонстрував прямий сильний кореляційний зв'язок із інтенсивністю згідно з ВАШ у групі гострого болю ($r = 0,66$; $p < 0,001$) та помірний у групі хронічного болю ($r = 0,33$; $p < 0,001$). Серед пацієнтів із наявним нейропатичним компонентом у групі хронічного болю спостерігався вірогідно вищий рівень субстанції Р у крові ($10,89 \pm 1,78$ нг/мл) ніж у пацієнтів без НК ($6,51 \pm 1,94$ нг/мл) ($p < 0,05$). Таким чином, субстанція Р є ефективним маркером оцінки вираженості ноцицептивного

болю у пацієнтів з гострим перебігом ВПКБС та нейропатичного болю у пацієнтів з хронічним перебігом ВПКБС.

5. Рівні кортизолу не відрізнялась між групами ГБ, ХБ та групи контролю перед початком лікування. Проте, було виявлено, що рівень кортизолу вірогідно зростає у пацієнтів групи ХБ із сильним ($515,0 \pm 74,1$ нмоль/л) та нестерпним ($540,0 \pm 83,3$ нмоль/л) рівнем болю порівняно з групою ГБ та групою контролю ($p < 0,05$). Виявлені сильні прямі кореляційні зв'язки між рівнем кортизолу та оцінкою болю згідно з ВАШ для групи ГБ ($r = 0,79$; $p < 0,001$) та ХБ ($r = 0,74$; $p < 0,001$), що разом із особливістю секреції кортизолу у підгрупах із вираженим болем вказує на те, що зростання інтенсивності болю веде до підвищення концентрації кортизолу. Між концентрацією кортизолу плазми та рівнем тривожності було виявлено помірний кореляційний зв'язок у групі ГБ ($r = 0,48$; $p < 0,001$) і значний зв'язок у групі ХБ ($r = 0,57$; $p < 0,001$). Отже, підвищений рівень загальної тривожності призводить до виділення надмірного рівня кортизолу.
6. Після проведеного комплексного стаціонарного лікування між групами ГБ та ХБ виявлені відмінності в результатах лікування. Вірогідними клінічними маркерами оцінки ефективності лікування стали оцінка болю згідно з ВАШ, іррадіація болю в ногу, анталгічний сколіоз. Аллодинія виявилась вірогідним маркером НеБ серед пацієнтів із хронічними ВПКБС. Проба Шобера не відображала реальну клінічну динаміку, натомість ППП може слугувати маркером впливу лікування на рухомість хребта. Тривога та депресія – важливі маркери, що мають вплив на перебіг больового синдрому, тому їх скринінг виявився ефективним серед пацієнтів із хронічним болем. Показник кортизолу плазми відображає стан стрес-реалізувальної системи, функціонування якої може порушуватися серед пацієнтів із хронічним болем, тому оцінка сироваткового кортизолу може бути маркером лікування ВПКБС. Субстанція Р – доведений маркер оцінки

вираженості болю, що може застосовуватися для оцінки ефективності лікування пацієнтів з ВПКБС.

7. Застосування схеми, що складається з НПЗП, міорелаксанту та комплексного вітамінного препарату веде до покращення стану пацієнтів із гострим больовим синдромом, проте потребує вдосконалення для лікування пацієнтів із хронічним. Тому, застосування дулоксетину для корекції супутніх порушень і покращення результатів лікування у пацієнтів з хронічними ВПКБС веде до поліпшення стану пацієнтів. Отже, комплексне стаціонарне лікування пацієнтів з ВПКБС повинно бути диференційоване і в першу чергу залежати від тривалості больового синдрому, супутніх психоемоційних порушень та клінічного стану пацієнта.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оцінки ефективності лікування гострих і хронічних вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів рекомендовано оцінювати наступні маркери: оцінку болю за ВАШ, аксіальний розмір грижі, вираженість клінічних показників (іррадіація болю в ногу, анталгічний сколіоз, симптом Ласега), наявність аллодинії, рівень тривоги та депресії, рухомість поперекового відділу хребта з допомогою пальце-підлогової проби.
2. У пацієнтів із хронічним перебігом больового синдрому у також у пацієнтів із високою інтенсивністю больового синдрому рекомендовано визначати рівень кортизолу в плазмі в якості маркеру функціонування стрес-реалізувальної системи.
3. З метою кількісної оцінки больового синдрому, окрім оцінки болю згідно з ВАШ рекомендовано застосовувати опитувальник Мак Гілла для якісної оцінки болю й опитувальник DN4 для оцінки нейропатичного компонента болю. Для об'єктивізації вираженості болю рекомендовано застосовувати визначення рівня субстанції P у крові для відображення больового відчуття.
4. З метою покращення стану пацієнтів рекомендовано використовувати комплексне лікування, що включає декскетопрофен, тіколідиз і комбінований вітамінний препарат, яка продемонструвала ефективність у лікуванні гострого ВПКБС. Пацієнтам із хронічним перебігом після закінчення стаціонарного лікування рекомендовано призначення дулоксетину в дозі 60 мг на добу для корекції больового синдрому та психоемоційних порушень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Feizerfan, A., & Sheh, G. (2015). Transition from acute to chronic pain. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 15, 98-102.
2. Aladio, J. M., Costa, D., Matsudo, M., Pérez de la Hoz, A., González, D., Brignoli, A., Swieszkowski, S. P., & Pérez de la Hoz, R. (2021). Cortisol-Mediated Stress Response and Mortality in Acute Coronary Syndrome. *Current problems in cardiology*, 46(3), 100623.
3. Amaechi, O., Huffman, M. M., & Featherstone, K. (2021). Pharmacologic Therapy for Acute Pain. *American family physician*, 104(1), 63–72.
4. Anderson, D. B., & Shaheed, C. A. (2022). Medications for Treating Low Back Pain in Adults. Evidence for the Use of Paracetamol, Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, Muscle Relaxants, Antibiotics, and Antidepressants: An Overview for Musculoskeletal Clinicians. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*, 52(7), 425–431.
5. Arendt-Nielsen, L., Morlion, B., Perrot, S., Dahan, A., Dickenson, A., Kress, H. G., Wells, C., Bouhassira, D., & Drewes, A. M. (2018). Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *European journal of pain (London, England)*, 22(2), 216–241.
6. Bailly, F., Trouvin, A. P., Bercier, S., Dadoun, S., Deneuille, J. P., Faguer, R., Fassier, J. B., Koleck, M. L., Lassalle, L., Le Vraux, T., Brigitte, L., Petitprez, K., Ramond-Roquin, A., Renard, J. O., Roren, A., Rozenberg, S., Sebire, C., Vuides, G., Rannou, F. O., & Audrey, P. (2021). Clinical guidelines and care pathway for management of low back pain with or without radicular pain. *Joint bone spine*, 88(6), 105227.
7. Baron, R., Binder, A., Attal, N., Casale, R., Dickenson, A. H., & Treede, R. D. (2016). Neuropathic low back pain in clinical practice. *European journal of pain (London, England)*, 20(6), 861–873
8. Barrey, C. Y., Le Huec, J. C., & French Society for Spine Surgery (2019). Chronic low back pain: Relevance of a new classification based on the injury

- pattern. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR*, 105(2), 339–346.
9. Barros Dos Santos, A. O., Pinto de Castro, J. B., Lima, V. P., da Silva, E. B., & de Souza Vale, R. G. (2021). Effects of physical exercise on low back pain and cortisol levels: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain management*, 11(1), 49–57
 10. Battié, M. C., Joshi, A. B., Gibbons, L. E., & ISSLS Degenerative Spinal Phenotypes Group (2019). Degenerative Disc Disease: What is in a Name?. *Spine*, 44(21), 1523–1529.
 11. Bendayan, R., Ramírez-Maestre, C., Ferrer, E., López, A., & Esteve, R. (2017). From acute to chronic back pain: Using linear mixed models to explore changes in pain intensity, disability, and depression. *Scandinavian journal of pain*, 16, 45–51.
 12. Bennett, M. I., Smith, B. H., Torrance, N., & Lee, A. J. (2006). Can pain be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain*, 122(3), 289–294.
 13. Benson, S., Siebert, C., Koenen, L. R., Engler, H., Kleine-Borgmann, J., Bingel, U., Icenhour, A., & Elsenbruch, S. (2019). Cortisol affects pain sensitivity and pain-related emotional learning in experimental visceral but not somatic pain: a randomized controlled study in healthy men and women. *Pain*, 160(8), 1719–1728.
 14. Blichfeldt-Eckhardt M. R. (2018). From acute to chronic postsurgical pain: the significance of the acute pain response. *Danish medical journal*, 65(3), B5326.
 15. Blum, C. A., Velly, L., Brochet, C., Ziegler, F., Tavolacci, M. P., Hausfater, P., & Lvovschi, V. E. (2022). Relevance of cortisol and copeptin blood concentration changes in an experimental pain model. *Scientific reports*, 12(1), 4767.
 16. Bonilla-Jaime, H., Sánchez-Salcedo, J. A., Estevez-Cabrera, M. M., Molina-Jiménez, T., Cortes-Altamirano, J. L., & Alfaro-Rodríguez, A. (2022). Depression and Pain: Use of Antidepressants. *Current neuropharmacology*, 20(2), 384–402.

17. Borenstein, D. G., & Balagué, F. (2021). Low Back Pain in Adolescent and Geriatric Populations. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 47(2), 149–163.
18. Brinjikji, W., Diehn, F. E., Jarvik, J. G., Carr, C. M., Kallmes, D. F., Murad, M. H., & Luetmer, P. H. (2015). MRI Findings of Disc Degeneration are More Prevalent in Adults with Low Back Pain than in Asymptomatic Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 36(12), 2394–2399.
19. Brinjikji, W., Luetmer, P. H., Comstock, B., Bresnahan, B. W., Chen, L. E., Deyo, R. A., Halabi, S., Turner, J. A., Avins, A. L., James, K., Wald, J. T., Kallmes, D. F., & Jarvik, J. G. (2015). Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 36(4), 811–816.
20. Carragee, E., Alamin, T., Cheng, I., Franklin, T., & Hurwitz, E. (2006). Does minor trauma cause serious low back illness?. *Spine*, 31(25), 2942–2949.
21. Cashin, A. G., Wand, B. M., O'Connell, N. E., Lee, H., Rizzo, R. R., Bagg, M. K., O'Hagan, E., Maher, C. G., Furlan, A. D., van Tulder, M. W., & McAuley, J. H. (2023). Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), 14-32
22. Casser, H. R., Seddigh, S., & Rauschmann, M. (2016). Acute Lumbar Back Pain. *Deutsches Arzteblatt international*, 113(13), 223–234.
23. Cawston, H., Davie, A., Paget, M. A., Skljarevski, V., & Happich, M. (2013). Efficacy of duloxetine versus alternative oral therapies: an indirect comparison of randomised clinical trials in chronic low back pain. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 22(9), 1996–2009.

24. Cazzanelli, P., & Wuertz-Kozak, K. (2020). MicroRNAs in Intervertebral Disc Degeneration, Apoptosis, Inflammation, and Mechanobiology. *International journal of molecular sciences*, 21(10), 3601.
25. Chang, W. J. (2020). Muscle Relaxants for Acute and Chronic Pain. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 31(2), 245–254.
26. Chiarotto, A., Maxwell, L. J., Ostelo, R. W., Boers, M., Tugwell, P., & Terwee, C. B. (2019). 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*, 20(3), 245–263.
27. Choi, J. C., Chung, M. I., & Lee, Y. D. (2012). Modulation of pain sensation by stress-related testosterone and cortisol. *Anaesthesia*, 67(10), 1146–1151
28. Chou, R., Deyo, R., Friedly, J., Skelly, A., Hashimoto, R., Weimer, M., Fu, R., Dana, T., Kraegel, P., Griffin, J., Grusing, S., & Brodt, E. D. (2017). Nonpharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine*, 166(7), 493–505.
29. Chou, R., Deyo, R., Friedly, J., Skelly, A., Weimer, M., Fu, R., Dana, T., Kraegel, P., Griffin, J., & Grusing, S. (2017). Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine*, 166(7), 480–492.
30. Chou, R., Huffman, L. H., American Pain Society, & American College of Physicians (2007). Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*, 147(7), 505–514.
31. Chun, S. W., Lim, C. Y., Kim, K., Hwang, J., & Chung, S. G. (2017). The relationships between low back pain and lumbar lordosis: a systematic review and meta-analysis. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*, 17(8), 1180–1191.

32. Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*, 397(10289), 2082–2097.
33. Commons K. G. (2010). Neuronal pathways linking substance P to drug addiction and stress. *Brain research*, 1314, 175–182.
34. Corp, N., Mansell, G., Stynes, S., Wynne-Jones, G., Morsø, L., Hill, J. C., & van der Windt, D. A. (2021). Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: A systematic review of guidelines. *European journal of pain (London, England)*, 25(2), 275–295.
35. Crofford, L. J. (2015). Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 126, 167–183.
36. Cunha, C., Silva, A. J., Pereira, P., Vaz, R., Gonçalves, R. M., & Barbosa, M. A. (2018). The inflammatory response in the regression of lumbar disc herniation. *Arthritis research & therapy*, 20(1), 251.
37. de Avila, E. D., de Molon, R. S., de Godoi Gonçalves, D. A., & Camparis, C. M. (2014). Relationship between levels of neuropeptide Substance P in periodontal disease and chronic pain: a literature review. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 5(2), 91–97.
38. de Gray, L. C., & Matta, B. F. (2005). Acute and chronic pain following craniotomy: a review. *Anaesthesia*, 60(7), 693–704.
39. De Nys, L., Anderson, K., Ofosu, E. F., Ryde, G. C., Connelly, J., & Whittaker, A. C. (2022). The effects of physical activity on cortisol and sleep: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 143, 105843.
40. de Souza, I. M. B., Sakaguchi, T. F., Yuan, S. L. K., Matsutani, L. A., do Espírito-Santo, A. S., Pereira, C. A. B., & Marques, A. P. (2019). Prevalence of low back pain in the elderly population: a systematic review. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 74, e789.
41. Derry, S., Wiffen, P. J., Kalso, E. A., Bell, R. F., Aldington, D., Phillips, T., Gaskell, H., & Moore, R. A. (2017). Topical analgesics for acute and chronic pain

- in adults - an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5(5), 115-137
42. Deyo, R. A., Von Korff, M., & Duhrkoop, D. (2015). Opioids for low back pain. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, 63-80.
 43. Dionne C. E. (2005). Psychological distress confirmed as predictor of long-term back-related functional limitations in primary care settings. *Journal of clinical epidemiology*, 58(7), 714–718.
 44. Dowdell, J., Erwin, M., Choma, T., Vaccaro, A., Iatridis, J., & Cho, S. K. (2017). Intervertebral Disk Degeneration and Repair. *Neurosurgery*, 80(3S), 46–54.
 45. Ebner, K., & Singewald, N. (2006). The role of substance P in stress and anxiety responses. *Amino acids*, 31(3), 251–272.
 46. Elder, B. D., & Witham, T. F. (2016). Low Back Pain and Spondylosis. *Seminars in neurology*, 36(5), 456–461
 47. Enthoven, W. T., Roelofs, P. D., Deyo, R. A., van Tulder, M. W., & Koes, B. W. (2016). Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD012087.
 48. Eskander, J. P., Spall, J., Spall, A., Shah, R. V., & Kaye, A. D. (2020). Cannabidiol (CBD) as a treatment of acute and chronic back pain: A case series and literature review. *Journal of opioid management*, 16(3), 215–218.
 49. Farshad-Amacker, N. A., Farshad, M., Winklehner, A., & Andreisek, G. (2015). MR imaging of degenerative disc disease. *European journal of radiology*, 84(9), 1768–1776.
 50. Ferdousi, M., & Finn, D. P. (2018). Stress-induced modulation of pain: Role of the endogenous opioid system. *Progress in brain research*, 239, 121–177.
 51. Fillingim, R. B. (2017). Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain*, 158 (1), 11–18.

52. Fitzcharles, M. A., Cohen, S. P., Clauw, D. J., Littlejohn, G., Usui, C., & Häuser, W. (2021). Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet (London, England)*, *397*(10289), 2098–2110.
53. Fogelman, N., & Canli, T. (2018). Early life stress and cortisol: A meta-analysis. *Hormones and behavior*, *98*, 63–76.
54. Foster, N. E., Anema, J. R., Cherkin, D., Chou, R., Cohen, S. P., Gross, D. P., Ferreira, P. H., Fritz, J. M., Koes, B. W., Peul, W., Turner, J. A., Maher, C. G., & Lancet Low Back Pain Series Working Group (2018). Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. *Lancet (London, England)*, *391*(10137), 2368–2383.
55. Furlan, A. D., Giraldo, M., Baskwill, A., Irvin, E., & Imamura, M. (2015). Massage for low-back pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2015*(9), CD001929.
56. Fusellier, M., Clouet, J., Gauthier, O., Tryfonidou, M., Le Visage, C., & Guicheux, J. (2020). Degenerative lumbar disc disease: in vivo data support the rationale for the selection of appropriate animal models. *European cells & materials*, *39*, 18–47.
57. Gaab, J., Bürgin, D., Locher, C., Werner, C., Urech, S., Bratschi, C., Garcia, L. B., Hauke, M., Bitter, S., Bohny, M., & Bentz, D. (2019). Endogenous cortisol and conditioned placebo effects on pain - A randomized trial. *Journal of psychosomatic research*, *123*, 109739.
58. Galliker, G., Scherer, D. E., Trippolini, M. A., Rasmussen-Barr, E., LoMartire, R., & Wertli, M. M. (2020). Low Back Pain in the Emergency Department: Prevalence of Serious Spinal Pathologies and Diagnostic Accuracy of Red Flags. *The American journal of medicine*, *133*(1), 60–72.
59. Gianola, S., Bargeri, S., Del Castillo, G., Corbetta, D., Turolla, A., Andreano, A., Moja, L., & Castellini, G. (2022). Effectiveness of treatments for acute and subacute mechanical non-specific low back pain: a systematic review with network meta-analysis. *British journal of sports medicine*, *56*(1), 41–50.

60. Glare, P., Aubrey, K. R., & Myles, P. S. (2019). Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet (London, England)*, 393(10180), 1537–1546.
61. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*, 386(9995), 743–800.
62. Glombiewski, J. A., Hartwich-Tersek, J., & Rief, W. (2010). Attrition in cognitive-behavioral treatment of chronic back pain. *The Clinical journal of pain*, 26(7), 593–601.
63. Goldberg, J. L., Garton, A., Singh, S., Kirnaz, S., Sommer, F., Carnevale, J. A., Atalay, B., Medary, B., McGrath, L. B., Jr, & Härtl, R. (2022). Challenges in the Development of Biological Approaches for the Treatment of Degenerative Disc Disease. *World neurosurgery*, 157, 274–281.
64. Golob, A. L., & Wipf, J. E. (2014). Low back pain. *The Medical clinics of North America*, 98(3), 405–428.
65. Goubert, D., Oosterwijck, J. V., Meeus, M., & Danneels, L. (2016). Structural Changes of Lumbar Muscles in Non-specific Low Back Pain: A Systematic Review. *Pain physician*, 19(7), 985–1000.
66. Hajihasani, A., Rouhani, M., Salavati, M., Hedayati, R., & Kahlaee, A. H. (2019). The Influence of Cognitive Behavioral Therapy on Pain, Quality of Life, and Depression in Patients Receiving Physical Therapy for Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*, 11(2), 167–176.
67. Haleem, D. J. (2019). Targeting Serotonin1A Receptors for Treating Chronic Pain and Depression. *Current neuropharmacology*, 17(12), 1098–1108.
68. Hallberg, M., & Sandstrom, A. (2018). From the Anti-Nociceptive Substance P Metabolite Substance P (1-7) to Small Peptidomimetics. *Current protein & peptide science*, 19(11), 1038–1048.

69. Hamam, M. S., Kunjummen, E., Hussain, M. S., Nasereldin, M., Bennett, S., & Miller, J. (2020). Anxiety, Depression, and Pain: Considerations in the Treatment of Patients with Uncontrolled Hypertension. *Current hypertension reports*, 22(12), 106.
70. Hannibal, K. E., & Bishop, M. D. (2014). Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Physical therapy*, 94(12), 1816–1825.
71. Hartvigsen, J., Hancock, M. J., Kongsted, A., Louw, Q., Ferreira, M. L., Genevay, S., Hoy, D., Karppinen, J., Pransky, G., Sieper, J., Smeets, R. J., Underwood, M., & Lancet Low Back Pain Series Working Group (2018). What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet (London, England)*, 391(10137), 2356–2367.
72. Hayden, J. A., Ellis, J., Ogilvie, R., Malmivaara, A., & van Tulder, M. W. (2021). Exercise therapy for chronic low back pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD009790.
73. Hayden, J. A., Ellis, J., Ogilvie, R., Stewart, S. A., Bagg, M. K., Stanojevic, S., Yamato, T. P., & Saragiotto, B. T. (2021). Some types of exercise are more effective than others in people with chronic low back pain: a network meta-analysis. *Journal of physiotherapy*, 67(4), 252–262.
74. Hemanta, D., Jiang, X. X., Feng, Z. Z., Chen, Z. X., & Cao, Y. W. (2016). Etiology for Degenerative Disc Disease. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih*, 31(3), 185–191.
75. Hingert, D., Nilsson, J., Barreto Henriksson, H., Baranto, A., & Brisby, H. (2019). Pathological Effects of Cortisol on Intervertebral Disc Cells and Mesenchymal Stem Cells from Lower Back Pain Patients. *Cells, tissues, organs*, 207(1), 34–45.
76. Hirase, T., Hirase, J., Ling, J., Kuo, P. H., Hernandez, G. A., Giwa, K., & Marco, R. (2021). Duloxetine for the Treatment of Chronic Low Back Pain: A

- Systematic Review of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Cureus*, *13*(5), e15169.
77. Ho, E. K., Chen, L., Simic, M., Ashton-James, C. E., Comachio, J., Wang, D. X. M., Hayden, J. A., Ferreira, M. L., & Ferreira, P. H. (2022). Psychological interventions for chronic, non-specific low back pain: systematic review with network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, *376*, e067718.
 78. Holzer, P., & Farzi, A. (2014). Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Advances in experimental medicine and biology*, *817*, 195–219.
 79. Hooten, W. M., & Cohen, S. P. (2015). Evaluation and Treatment of Low Back Pain: A Clinically Focused Review for Primary Care Specialists. *Mayo Clinic proceedings*, *90*(12), 1699–1718.
 80. Hoy, D., Brooks, P., Blyth, F., & Buchbinder, R. (2010). The Epidemiology of low back pain. Best practice & research. *Clinical rheumatology*, *24*(6), 769–781.
 81. Hüllemann, P., Keller, T., Kabelitz, M., Gierthmühlen, J., Freynhagen, R., Tölle, T., Forstenpointner, J., & Baron, R. (2018). Clinical Manifestation of Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain in Different Age Groups: Low Back Pain in 35,446 Patients. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, *18*(8), 1011–1023.
 82. Humo, M., Lu, H., & Yalcin, I. (2019). The molecular neurobiology of chronic pain-induced depression. *Cell and tissue research*, *377*(1), 21–43.
 83. Hung, C. H., Chin, Y., Fong, Y. O., Lee, C. H., Han, D. S., Lin, J. H., Sun, W. H., & Chen, C. C. (2023). Acidosis-related pain and its receptors as targets for chronic pain. *Pharmacology & therapeutics*, *247*, 108444.
 84. IsHak, W. W., Wen, R. Y., Naghdechi, L., Vanle, B., Dang, J., Knosp, M., Dascal, J., Marcia, L., Gohar, Y., Eskander, L., Yadegar, J., Hanna, S., Sadek, A., Aguilar-Hernandez, L., Danovitch, I., & Louy, C. (2018). Pain and Depression: A Systematic Review. *Harvard review of psychiatry*, *26*(6), 352–363.
 85. Jansen, J., Beijers, R., Riksen-Walraven, M., & de Weerth, C. (2010). Cortisol reactivity in young infants. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(3), 329–338.

86. Jauregui, J. J., Cherian, J. J., Gwam, C. U., Chughtai, M., Mistry, J. B., Elmallah, R. K., Harwin, S. F., Bhave, A., & Mont, M. A. (2016). A Meta-Analysis of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Chronic Low Back Pain. *Surgical technology international*, 28, 296–302.
87. Ji, R. R., Nackley, A., Huh, Y., Terrando, N., & Maixner, W. (2018). Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*, 129(2), 343–366.
88. Johnston, J. N., Greenwald, M. S., Henter, I. D., Kraus, C., Mkrtchian, A., Clark, N. G., Park, L. T., Gold, P., Zarate, C. A., Jr, & Kadriu, B. (2023). Inflammation, stress and depression: An exploration of ketamine's therapeutic profile. *Drug discovery today*, 28(4), 103518.
89. Jovanovic, F., Jovanovic, V., & Knezevic, N. N. (2023). Glucocorticoid Hormones as Modulators of the Kynurenine Pathway in Chronic Pain Conditions. *Cells*, 12(8), 1178.
90. Juganavar, A., & Joshi, K. S. (2022). Chronic Pelvic Pain: A Comprehensive Review. *Cureus*, 14(10), e30691.
91. Kahere, M., Hlongwa, M., & Ginindza, T. G. (2022). A Scoping Review on the Epidemiology of Chronic Low Back Pain among Adults in Sub-Saharan Africa. *International journal of environmental research and public health*, 19(5), 29-64.
92. Kamper, S. J., Apeldoorn, A. T., Chiarotto, A., Smeets, R. J., Ostelo, R. W., Guzman, J., & van Tulder, M. W. (2015). Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, h444.
93. Karlsson, M., Bergenheim, A., Larsson, M. E. H., Nordeman, L., van Tulder, M., & Bernhardsson, S. (2020). Effects of exercise therapy in patients with acute low back pain: a systematic review of systematic reviews. *Systematic reviews*, 9(1), 182.

94. Khan, A. N., Jacobsen, H. E., Khan, J., Filippi, C. G., Levine, M., Lehman, R. A., Jr, Riew, K. D., Lenke, L. G., & Chahine, N. O. (2017). Inflammatory biomarkers of low back pain and disc degeneration: a review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1410(1), 68–84.
95. Kim, H. S., Wu, P. H., & Jang, I. T. (2020). Lumbar Degenerative Disease Part 1: Anatomy and Pathophysiology of Intervertebral Discogenic Pain and Radiofrequency Ablation of Basivertebral and Sinuvertebral Nerve Treatment for Chronic Discogenic Back Pain: A Prospective Case Series and Review of Literature. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1483.
96. Kim, J. H., van Rijn, R. M., van Tulder, M. W., Koes, B. W., de Boer, M. R., Ginai, A. Z., Ostelo, R. W. G. J., van der Windt, D. A. M. W., & Verhagen, A. P. (2018). Diagnostic accuracy of diagnostic imaging for lumbar disc herniation in adults with low back pain or sciatica is unknown; a systematic review. *Chiropractic & manual therapies*, 26, 37-52.
97. Kirnaz, S., Capadona, C., Wong, T., Goldberg, J. L., Medary, B., Sommer, F., McGrath, L. B., Jr, & Härtl, R. (2022). Fundamentals of Intervertebral Disc Degeneration. *World neurosurgery*, 157, 264–273.
98. Kirnaz, S., Singh, S., Capadona, C., Lintz, M., Goldberg, J. L., McGrath, L. B., Jr, Medary, B., Sommer, F., Bonassar, L. J., & Härtl, R. (2022). Innovative Biological Treatment Methods for Degenerative Disc Disease. *World neurosurgery*, 157, 282–299.
99. Koes, B. W., van Tulder, M. W., & Thomas, S. (2006). Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ (Clinical research ed.)*, 332(7555), 1430–1434.
100. Koes, B. W., van Tulder, M., Lin, C. W., Macedo, L. G., McAuley, J., & Maher, C. (2010). An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 19(12), 2075–2094.

101. Kos, N., Gradisnik, L., & Velnar, T. (2019). A Brief Review of the Degenerative Intervertebral Disc Disease. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 73(6), 421–424.
102. Kremer, M., Becker, L. J., Barrot, M., & Yalcin, I. (2021). How to study anxiety and depression in rodent models of chronic pain?. *The European journal of neuroscience*, 53(1), 236–270.
103. Kuruvilla, M., Kalangara, J., & Lee, F. E. E. (2019). Neuropathic Pain and Itch Mechanisms Underlying Allergic Conjunctivitis. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 29(5), 349–356.
104. Lamb, M., & Brenner, J. S. (2020). Back Pain in Children and Adolescents. *Pediatrics in review*, 41(11), 557–569.
105. Lavand'homme P. (2017). Transition from acute to chronic pain after surgery. *Pain*, 158 (1), 50–54.
106. Lénárd, L., László, K., Kertes, E., Ollmann, T., Péczely, L., Kovács, A., Kállai, V., Zagorác, O., Gálosi, R., & Karádi, Z. (2018). Substance P and neurotensin in the limbic system: Their roles in reinforcement and memory consolidation. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 85, 1–20.
107. Li, X., & Hu, L. (2016). The Role of Stress Regulation on Neural Plasticity in Pain Chronification. *Neural plasticity*, 16(1), 6402942.
108. Linton S. J. (2000). A review of psychological risk factors in back and neck pain. *Spine*, 25(9), 1148–1156.
109. Lo, J., Chan, L., & Flynn, S. (2021). A Systematic Review of the Incidence, Prevalence, Costs, and Activity and Work Limitations of Amputation, Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Back Pain, Multiple Sclerosis, Spinal Cord Injury, Stroke, and Traumatic Brain Injury in the United States: A 2019 Update. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 102(1), 115–131.
110. Louw, A., Diener, I., Butler, D. S., & Puentedura, E. J. (2011). The effect of neuroscience education on pain, disability, anxiety, and stress in chronic

- musculoskeletal pain. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 92(12), 2041–2056.
111. Madera, M., Brady, J., Deily, S., McGinty, T., Moroz, L., Singh, D., Tipton, G., Truumees, E., & for the Seton Spine Rehabilitation Study Group (2017). The role of physical therapy and rehabilitation after lumbar fusion surgery for degenerative disease: a systematic review. *Journal of neurosurgery. Spine*, 26(6), 694–704.
112. Maher, C., Underwood, M., & Buchbinder, R. (2017). Non-specific low back pain. *Lancet (London, England)*, 389(10070), 736–747.
113. Malanga, G., & Wolff, E. (2008). Evidence-informed management of chronic low back pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, and simple analgesics. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*, 8(1), 173–184.
114. Malfliet, A., Lluch Girbés, E., Pecos-Martin, D., Gallego-Izquierdo, T., & Valera-Calero, A. (2019). The Influence of Treatment Expectations on Clinical Outcomes and Cortisol Levels in Patients With Chronic Neck Pain: An Experimental Study. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 19(4), 370–381.
115. Manchikanti, L., Singh, V., Falco, F. J., Benyamin, R. M., & Hirsch, J. A. (2014). Epidemiology of low back pain in adults. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*, 17 (2), 3–10.
116. Mashaghi, A., Marmalidou, A., Tehrani, M., Grace, P. M., Pothoulakis, C., & Dana, R. (2016). Neuropeptide substance P and the immune response. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 73(22), 4249–4264.
117. Meroni, R., Piscitelli, D., Ravasio, C., Vanti, C., Bertozzi, L., De Vito, G., Perin, C., Guccione, A. A., Cerri, C. G., & Pillastrini, P. (2021). Evidence for managing chronic low back pain in primary care: a review of recommendations from high-quality clinical practice guidelines. *Disability and rehabilitation*, 43(7), 1029–1043.

118. Michaelides, A., & Zis, P. (2019). Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgraduate medicine*, *131*(7), 438–444.
119. Mistrova, E., Kruzliak, P., & Chottova Dvorakova, M. (2016). Role of substance P in the cardiovascular system. *Neuropeptides*, *58*, 41–51.
120. Mlekusch, S., Neziri, A. Y., Limacher, A., Jüni, P., Arendt-Nielsen, L., & Curatolo, M. (2016). Conditioned Pain Modulation in Patients With Acute and Chronic Low Back Pain. *The Clinical journal of pain*, *32*(2), 116–121.
121. Moisset, X., Bouhassira, D., Avez Couturier, J., Alchaar, H., Conradi, S., Delmotte, M. H., Lanteri-Minet, M., Lefaucheur, J. P., Mick, G., Piano, V., Pickering, G., Piquet, E., Regis, C., Salvat, E., & Attal, N. (2020). Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Revue neurologique*, *176*(5), 325–352.
122. Muhtz, C., Rodriguez-Raecke, R., Hinkelmann, K., Moeller-Bertram, T., Kiefer, F., Wiedemann, K., May, A., & Otte, C. (2013). Cortisol response to experimental pain in patients with chronic low back pain and patients with major depression. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, *14*(4), 498–503.
123. Muñoz, M., & Coveñas, R. (2014). Involvement of substance P and the NK-1 receptor in human pathology. *Amino acids*, *46*(7), 1727–1750.
124. Nees, F., Löffler, M., Usai, K., & Flor, H. (2019). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis feedback sensitivity in different states of back pain. *Psychoneuroendocrinology*, *101*, 60–66.
125. Nieminen, L. K., Pyysalo, L. M., & Kankaanpää, M. J. (2021). Prognostic factors for pain chronicity in low back pain: a systematic review. *Pain reports*, *6*(1), e919.
126. Nijs, J., Apeldoorn, A., Hallegraeff, H., Clark, J., Smeets, R., Malfliet, A., Girbes, E. L., De Kooning, M., & Ickmans, K. (2015). Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain physician*, *18*(3), 333–346.

127. Oliveira, C. B., Maher, C. G., Pinto, R. Z., Traeger, A. C., Lin, C. C., Chenot, J. F., van Tulder, M., & Koes, B. W. (2018). Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 27(11), 2791–2803.
128. Panerai, A. E. (2012). Pain stress and headache. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 33 (1), 1–3
129. Parreira, P., Maher, C. G., Steffens, D., Hancock, M. J., & Ferreira, M. L. (2018). Risk factors for low back pain and sciatica: an umbrella review. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*, 18(9), 1715–1721
130. Patrick, N., Emanski, E., & Knaub, M. A. (2014). Acute and chronic low back pain. *The Medical clinics of North America*, 98(4), 777
131. Peng, L., Agogo, G. O., Guo, J., & Yan, M. (2019). Substance P and fibrotic diseases. *Neuropeptides*, 76, 101941.
132. Peng, Z., Hong, Y., Meng, Y., & Liu, H. (2022). A meta-analysis comparing the short- and mid- to long-term outcomes of artificial cervical disc replacement(ACDR) with anterior cervical discectomy and fusion (ACDF) for the treatment of cervical degenerative disc disease. *International orthopaedics*, 46(7), 1609–1625.
133. Pergolizzi, J. V., Jr, & LeQuang, J. A. (2020). Rehabilitation for Low Back Pain: A Narrative Review for Managing Pain and Improving Function in Acute and Chronic Conditions. *Pain and therapy*, 9(1), 83–96.
134. Pergolizzi, J. V., Jr, Raffa, R. B., Taylor, R., Jr, Rodriguez, G., Nalamachu, S., & Langley, P. (2013). A review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 13(3), 239–252.

135. Petersen, T., Laslett, M., & Juhl, C. (2017). Clinical classification in low back pain: best-evidence diagnostic rules based on systematic reviews. *BMC musculoskeletal disorders*, *18*(1), 188.
136. Pozek, J. P., Beausang, D., Baratta, J. L., & Viscusi, E. R. (2016). The Acute to Chronic Pain Transition: Can Chronic Pain Be Prevented?. *The Medical clinics of North America*, *100*(1), 17–30.
137. Prete, A., Yan, Q., Al-Tarrah, K., Akturk, H. K., Prokop, L. J., Alahdab, F., Foster, M. A., Lord, J. M., Karavitaki, N., Wass, J. A., Murad, M. H., Arlt, W., & Bancos, I. (2018). The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clinical endocrinology*, *89*(5), 554–567.
138. Raff, H., Phillips, J., Simpson, P., Weisman, S. J., & Hainsworth, K. R. (2022). Interaction of chronic pain, obesity and time of day on cortisol in female human adolescents. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, *25*(1), 331–336.
139. Ramachandran, R. (2018). Neurogenic inflammation and its role in migraine. *Seminars in immunopathology*, *40*(3), 301–314.
140. Reveille, J. D., & Weisman, M. H. (2013). The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *The American journal of the medical sciences*, *345*(6), 431–436.
141. Risbud, M. V., & Shapiro, I. M. (2014). Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nature reviews. Rheumatology*, *10*(1), 44–56.
142. Rogers, A. H., & Farris, S. G. (2022). A meta-analysis of the associations of elements of the fear-avoidance model of chronic pain with negative affect, depression, anxiety, pain-related disability and pain intensity. *European journal of pain (London, England)*, *26*(8), 1611–1635.
143. Roseen, E. J., Conyers, F. G., Atlas, S. J., & Mehta, D. H. (2021). Initial Management of Acute and Chronic Low Back Pain: Responses from Brief Interviews of Primary Care Providers. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, *27*(1), 106–114.

144. Rubinstein, S. M., Terwee, C. B., Assendelft, W. J., de Boer, M. R., & van Tulder, M. W. (2012). Spinal manipulative therapy for acute low-back pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012(9), CD008880.
145. Russo, F., Papalia, G. F., Vadalà, G., Fontana, L., Iavicoli, S., Papalia, R., & Denaro, V. (2021). The Effects of Workplace Interventions on Low Back Pain in Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health*, 18(23), 12-14.
146. Sacerdote, P., & Levrini, L. (2012). Peripheral mechanisms of dental pain: the role of substance P. *Mediators of inflammation*, 2012, 951920.
147. Salt, E., Wiggins, A. T., Hooker, Q., & Rayens, M. K. (2020). Clinical and Psychosocial Factors Over Time Following an Acute Low Back Pain Episode. *Orthopedic nursing*, 39(4), 248–254.
148. Sang, S., Wang, J., & Jin, J. (2021). Prevalence of low back pain among intensive care nurses: A meta-analysis. *Nursing in critical care*, 26(6), 476–484.
149. Schank, J. R., & Heilig, M. (2017). Substance P and the Neurokinin-1 Receptor: The New CRF. *International review of neurobiology*, 136, 151–175.
150. Schol, J., & Sakai, D. (2019). Cell therapy for intervertebral disc herniation and degenerative disc disease: clinical trials. *International orthopaedics*, 43(4), 1011–1025.
151. Seidel, M. F., Hügler, T., Morlion, B., Koltzenburg, M., Chapman, V., MaassenVanDenBrink, A., Lane, N. E., Perrot, S., & Zieglgänsberger, W. (2022). Neurogenic inflammation as a novel treatment target for chronic pain syndromes. *Experimental neurology*, 356, 114108.
152. Seifert, O., & Baerwald, C. (2021). Interaction of pain and chronic inflammation. Wechselwirkungen von Schmerz und chronischer Entzündung. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 80(3), 205–213.
153. Seroussi R. (2015). Chronic pain assessment. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 26(2), 185–199.

154. Sheng, J., Liu, S., Wang, Y., Cui, R., & Zhang, X. (2017). The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural plasticity, 1*, 9724371.
155. Shetty, G. M., Jain, S., Thakur, H., & Khanna, K. (2022). Prevalence of low back pain in India: A systematic review and meta-analysis. *Work (Reading, Mass.), 73*(2), 429–452.
156. Shields, G. S., Sazma, M. A., & Yonelinas, A. P. (2016). The effects of acute stress on core executive functions: A meta-analysis and comparison with cortisol. *Neuroscience and biobehavioral reviews, 68*, 651–668.
157. Shiri, R., Coggon, D., & Falah-Hassani, K. (2018). Exercise for the prevention of low back and pelvic girdle pain in pregnancy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of pain (London, England), 22*(1), 19–27.
158. Simon, J., McAuliffe, M., Shamim, F., Vuong, N., & Tahaei, A. (2014). Discogenic low back pain. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America, 25*(2), 305–317.
159. Smeets, R., Köke, A., Lin, C. W., Ferreira, M., & Demoulin, C. (2011). Measures of function in low back pain/disorders: Low Back Pain Rating Scale (LBPRS), Oswestry Disability Index (ODI), Progressive Isoinertial Lifting Evaluation (PILE), Quebec Back Pain Disability Scale (QBPDS), and Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ). *Arthritis care & research, 63*(11), 158–173.
160. Ständer, S., & Yosipovitch, G. (2019). Substance P and neurokinin 1 receptor are new targets for the treatment of chronic pruritus. *The British journal of dermatology, 181*(5), 932–938.
161. Steenstra, I. A., Munhall, C., Irvin, E., Oranye, N., Passmore, S., Van Eerd, D., Mahood, Q., & Hogg-Johnson, S. (2017). Systematic Review of Prognostic Factors for Return to Work in Workers with Sub Acute and Chronic Low Back Pain. *Journal of occupational rehabilitation, 27*(3), 369–381.

162. Stuber, K. J., Bruno, P., Sajko, S., & Hayden, J. A. (2014). Core stability exercises for low back pain in athletes: a systematic review of the literature. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, 24(6), 448–456.
163. Sun, S., Diggins, N. H., Gunderson, Z. J., Fehrenbacher, J. C., White, F. A., & Kacena, M. A. (2020). No pain, no gain? The effects of pain-promoting neuropeptides and neurotrophins on fracture healing. *Bone*, 131, 115109.
164. Tamcan, O., Mannion, A. F., Eisenring, C., Horisberger, B., Elfering, A., & Müller, U. (2010). The course of chronic and recurrent low back pain in the general population. *Pain*, 150(3), 451–457.
165. Taylor, J. B., Goode, A. P., George, S. Z., & Cook, C. E. (2014). Incidence and risk factors for first-time incident low back pain: a systematic review and meta-analysis. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*, 14(10), 2299–2319.
166. Theoharides, T. C., Tsilioni, I., & Bawazeer, M. (2019). Mast Cells, Neuroinflammation and Pain in Fibromyalgia Syndrome. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 353-367.
167. Thorbjörnsson, C. B., Alfredsson, L., Fredriksson, K., Michélsen, H., Punnett, L., Vingård, E., Torgén, M., & Kilbom, A. (2000). Physical and psychosocial factors related to low back pain during a 24-year period. A nested case-control analysis. *Spine*, 25(3), 369–375.
168. Thornton, J. S., Caneiro, J. P., Hartvigsen, J., Ardern, C. L., Vinther, A., Wilkie, K., Trease, L., Ackerman, K. E., Dane, K., McDonnell, S. J., Mockler, D., Gissane, C., & Wilson, F. (2021). Treating low back pain in athletes: a systematic review with meta-analysis. *British journal of sports medicine*, 55(12), 656–662.
169. Timmers, I., Quaedflieg, C. W. E. M., Hsu, C., Heathcote, L. C., Rovnaghi, C. R., & Simons, L. E. (2019). The interaction between stress and chronic pain through the lens of threat learning. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 107, 641–655.

170. Totsch, S. K., & Sorge, R. E. (2017). Immune System Involvement in Specific Pain Conditions. *Molecular pain*, *13*, 1723-1724.
171. Traeger, A. C., Lee, H., Hübscher, M., Skinner, I. W., Moseley, G. L., Nicholas, M. K., Henschke, N., Refshauge, K. M., Blyth, F. M., Main, C. J., Hush, J. M., Lo, S., & McAuley, J. H. (2019). Effect of Intensive Patient Education vs Placebo Patient Education on Outcomes in Patients With Acute Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*, *76*(2), 161–169.
172. Traeger, A., Buchbinder, R., Harris, I., & Maher, C. (2017). Diagnosis and management of low-back pain in primary care. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, *189*(45), 1386–1395.
173. Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B. H., ... Wang, S. J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, *160*(1), 19–27.
174. Trompeter, K., Fett, D., & Platen, P. (2017). Prevalence of Back Pain in Sports: A Systematic Review of the Literature. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, *47*(6), 1183–1207.
175. Tschoner, T., & Feist, M. (2022). Substance P concentrations in the blood plasma and serum of adult cattle and calves during different painful procedures and conditions - a systematic review. *BMC veterinary research*, *18*(1), 232.
176. Tung, K. W., Behera, D., & Biswal, S. (2015). Neuropathic pain mechanisms and imaging. *Seminars in musculoskeletal radiology*, *19*(2), 103–111.
177. Úbeda-D'Ocasar, E., Jiménez Díaz-Benito, V., Gallego-Sendarrubias, G. M., Valera-Calero, J. A., Vicario-Merino, Á., & Hervás-Pérez, J. P. (2020). Pain and Cortisol in Patients with Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *10*(11), 922.

178. van der Gaag, W. H., Roelofs, P. D., Enthoven, W. T., van Tulder, M. W., & Koes, B. W. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD013581.
179. Villafañe, J. H., Pedersini, P., Bertozzi, L., Drago, L., Fernandez-Carnero, J., Bishop, M. D., & Berjano, P. (2020). Exploring the relationship between chronic pain and cortisol levels in subjects with osteoarthritis: results from a systematic review of the literature. *Osteoarthritis and cartilage*, 28(5), 572–580.
180. Violante, F. S., Mattioli, S., & Bonfiglioli, R. (2015). Low-back pain. *Handbook of clinical neurology*, 131, 397–410.
181. Vlaeyen, J. W. S., Maher, C. G., Wiech, K., Van Zundert, J., Meloto, C. B., Diatchenko, L., Battié, M. C., Goossens, M., Koes, B., & Linton, S. J. (2018). Low back pain. *Nature reviews. Disease primers*, 4(1), 52.
182. Vlaeyen, J. W., & Crombez, G. (1999). Fear of movement/(re)injury, avoidance and pain disability in chronic low back pain patients. *Manual therapy*, 4(4), 187–195.
183. Wang, V. C., & Mullally, W. J. (2020). Pain Neurology. *The American journal of medicine*, 133(3), 273–280.
184. Wang, Y., Che, M., Xin, J., Zheng, Z., Li, J., & Zhang, S. (2020). The role of IL-1 β and TNF- α in intervertebral disc degeneration. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 131, 110660.
185. Weng, C., Xu, J., Wang, Q., Lu, W., & Liu, Z. (2020). Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis or chronic low back pain: a Systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*, 28(6), 721–734.
186. Wertli, M. M., & Steurer, J. (2018). Medikamentöse Therapie bei akuten und chronischen lumbalen Rückenschmerzen [Pain medications for acute and chronic low back pain]. *Der Internist*, 59(11), 1214–1223.
187. Wettstein, M., Eich, W., Bieber, C., & Tesarz, J. (2019). Pain Intensity, Disability, and Quality of Life in Patients with Chronic Low Back Pain: Does Age Matter?. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 20(3), 464–475.

188. Wielage, R., Bansal, M., Wilson, K., Klein, R., & Happich, M. (2013). Cost-effectiveness of duloxetine in chronic low back pain: a Quebec societal perspective. *Spine*, *38*(11), 936–946.
189. Wiesinger, B., Malker, H., Englund, E., & Wänman, A. (2007). Back pain in relation to musculoskeletal disorders in the jaw-face: a matched case-control study. *Pain*, *131*(3), 311–319.
190. Wiffen, P. J., Derry, S., Bell, R. F., Rice, A. S., Tölle, T. R., Phillips, T., & Moore, R. A. (2017). Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, *6*(6), CD007938.
191. Will, J. S., Bury, D. C., & Miller, J. A. (2018). Mechanical Low Back Pain. *American family physician*, *98*(7), 421–428.
192. Williamson, O. D., Sagman, D., Bruins, R. H., Boulay, L. J., & Schacht, A. (2014). Antidepressants in the treatment for chronic low back pain: questioning the validity of meta-analyses. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, *14*(2), 33–41.
193. Woby, S. R., Watson, P. J., Roach, N. K., & Urmston, M. (2004). Are changes in fear-avoidance beliefs, catastrophizing, and appraisals of control, predictive of changes in chronic low back pain and disability? *European journal of pain (London, England)*, *8*(3), 201–210.
194. Woolf, C. J., & Salter, M. W. (2000). Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science (New York, N.Y.)*, *288*(5472), 1765–1769.
195. Wu, P. H., Kim, H. S., & Jang, I. T. (2020). Intervertebral Disc Diseases PART 2: A Review of the Current Diagnostic and Treatment Strategies for Intervertebral Disc Disease. *International journal of molecular sciences*, *21*(6), 2135.
196. Wyns, A., Hendrix, J., Lahousse, A., De Bruyne, E., Nijs, J., Godderis, L., & Polli, A. (2023). The Biology of Stress Intolerance in Patients with Chronic Pain-State of the Art and Future Directions. *Journal of clinical medicine*, *12*(6), 2245.
197. Xin, J., Wang, Y., Zheng, Z., Wang, S., Na, S., & Zhang, S. (2022). Treatment of Intervertebral Disc Degeneration. *Orthopaedic surgery*, *14*(7), 1271–1280.

198. Young Casey, C., Greenberg, M. A., Nicassio, P. M., Harpin, R. E., & Hubbard, D. (2008). Transition from acute to chronic pain and disability: a model including cognitive, affective, and trauma factors. *Pain, 134*(1-2), 69–79.
199. Zefferino, R., Di Gioia, S., & Conese, M. (2021). Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain and behavior, 11*(2), e01960.
200. Zieglgänsberger W. (2019). Substance P and pain chronicity. *Cell and tissue research, 375*(1), 227–241.
201. Zis, P., Daskalaki, A., Bountouni, I., Sykioti, P., Varrassi, G., & Paladini, A. (2017). Depression and chronic pain in the elderly: links and management challenges. *Clinical interventions in aging, 12*, 709–720.
202. Авраменко, О. М., & Хаустова, О. О. (2015). Хвороблива поведінка у пацієнтів з хронічним больовим синдромом. *Архів психіатрії, 21*(1), 63-67.
203. Аймедов, К. В. (2015). Роль екзогенних факторів у структурі ендогенних депресій. *Архів психіатрії, 21* (2), 124-126.
204. Заводнова, З. І. (2015). Нейропатичний біль: основні аспекти діагностики та лікування (огляд). *Практикуючий лікар, (4)*, 42-44.
205. Згурський, А., Закаблущий, Я., & Федоренко, С. (2021). Аналіз впливу психосоціальних факторів на результат фізіотерапевтичного втручання при болю в нижній частині спини. *Спортивна медицина, фізична терапія та ерготерапія, (2)*, 106-109.
206. Ковтун, І. І., & Литвиненко, Н. В. (2013). Динаміка маркерів ноцицептивної системи та больового синдрому в процесі лікування болю у нижній частині спини, обумовленого дискогенною радикулопатією. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії, 13*(3 (43)), 151-153.
207. Марчук, М. (2019). Нейропатичний біль: сучасна тактика і терапія першої лінії. *Український медичний часопис, (3* (1)), 63-63.

208. Маслова І. Г., Михайловська Н. О, Девіняк ., О. Т., Мосейко В. В, Слободін Т. М. (2020) Індивідуальні особливості пацієнтів з неспецифічним болем в спині, що впливають на динаміку больового синдрому при лікуванні нестероїдними протизапальними засобами. Український вісник психоневрології, 28, 1(102), 21-25.
209. Мілевська-Вовчук, Л. С. (2016). Вибір оптимального методу оцінки больового синдрому в пацієнтів із хронічним поперековим больовим синдромом. Український неврологічний журнал, (2), 96-100.
210. Орос, М. М., Сабовчик, А. Я., Грабар, В. В., & Яцинин, Р. Ю. (2019). Підгострий біль у спині: підходи до медикаментозного лікування як профілактика хронізації болю. Міжнародний неврологічний журнал, (5), 47-51.
211. Орлик, Т. В., & Поворознюк, В. В. (2015). Гендерні особливості перебігу вертебрального больового синдрому в осіб різного віку. Міжнародний неврологічний журнал, (2), 103-107.
212. Поворознюк, В. В., & Приймич, У. І. (2015). Нейропатичний компонент болю в пацієнтів різного віку з остеоартрозом колінних суглобів. Боль. Суставы. Позвоночник, 3, 19-28.
213. Поворознюк, В. В., & Шинкаренко, Т. Є. (2017). Сучасний погляд на діагностику болю в нижній частині спини. Проблеми остеології, 20 (1), 31-43.
214. Привалова, Н. М., & Федосеев, С. В. (2017). Деякі психологічні особливості хворих з дорсалгіями та цервікальними больовими синдромами при неврологічній патології вертебрального та невертебрального генезу. Український вісник психоневрології, 25 (1), 99-100.
215. Сапон, Д. Н. (2014). Особливості діагностики тривожно-депресивних розладів у хворих на фіброміалгію на тлі хронічного невропатичного больового синдрому травматичного генезу. Архів психіатрії, 20 (2), 65-69.

216. Свиридова, Н. К., Серeda, В. Г., Довгий, І. Л., Попов, О. В., & Щербатий, А. А. (2018). Діагностика вертеброгенних больових синдромів. Східно-європейський неврологічний журнал, (3), 4-12.
217. Свиридова, Н. К., Серeda, В. Г., Свистун, В. Ю., & Гаркава, І. М. (2019). Хронічний біль: особливості клінічних проявів, діагностики та лікувальної тактики. Східно-європейський неврологічний журнал, (1), 11-22.
218. Свиридова, Н. К., Чуприна, Г. М., Парнікоза, Т. П., Серeda, В. Г., Ханенко, Н. В., Чередніченко, Т. В., & Єлізарова, О. В. (2017). Больові синдроми: механізми ноцицепції та антиноцицепції. Східно-європейський неврологічний журнал, (6), 16-22.
219. Сташкевич, А. Т., Антонійчук, В. Т., & Шевчук, А. В. (2009). Ускладнений перебіг протрузій та гриж міжхребцевих дисків в поперековому відділі хребта при дегенеративних ураженнях. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, (3), 51.
220. Степанченко М.С, Романенко В.І. (2021). Порівняння ознак хронічного больового синдрому при інтерстиційному циститі та люмбалгії. Міжнародний неврологічний журнал, 7(101), 42–48.
221. Хаустова, О. О., & Авраменко, О. М. (2013). Деякі методологічні підходи до комплексної діагностики розладів психіки і поведінки у пацієнтів хронічним болем. Архів психіатрії, 19 (4), 140-146.
222. Яременко, О. Б., Сидорова, А. О., & Петелицька, Л. Б. (2021). Поширеність та характеристика болю в спині у дорослих чоловіків без встановленого діагнозу спондилоартриту. Український ревматологічний журнал, 3 (85), 91-92.

ДОДАТКИ:

Додаток А. Шкали і опитувальники.

Опитувальник DN4

Чи відповідає біль, який відчуває пацієнт одному або кільком з наступних визначень?		
	Так	Ні
1. Відчуття печіння		
2. Хворобливе відчуття холоду		
3. Відчуття від удару струмом		
Чи супроводжується біль одним або кількома з таких симптомів у ділянці його локалізації?		
	Так	Ні
4. Пощипуванням, відчуттям повзання мурашок		
5. Поколюванням		
6. Онімінням		
7. Свербінням		
ОГЛЯД ПАЦІЄНТА		
Чи локалізований біль у тій же ділянці, де огляд виявляє один або обидва наступних симптоми:		
	Так	Ні
8. Знижена чутливість до дотиків		
9. Знижена чутливість до поколювання		
Чи можна викликати або посилити біль у ділянці його локалізації:		
	Так	Ні
10. Провівши в цій ділянці пензликом		

Опитувальник Мак Гілла

<p>Якими словами Ви можете описати Ваш біль?</p> <p>1 розділ</p> <p><i>1 розділ</i></p> <p>1.1. пульсуючий</p> <p>1.2. такий, що схоплює</p> <p>1.3. такий, що дьоргає</p> <p>1.4. стягуючий</p> <p>1.5. такий, що колотить</p> <p>1.6. такий, що довбає</p> <p>2 розділ</p> <p>2.1. схожий на електричний розряд, удар струмом, постріл</p> <p>3 розділ</p> <p>3.1. колючий</p> <p>3.2. такий, що впивається</p> <p>3.3. такий, що буравить</p> <p>3.4. такий, що свердлить</p> <p>3.5. такий, що пробиває</p> <p>4 розділ</p> <p>4.1. гострий</p> <p>4.2. ріжучий</p> <p>4.3. смугастий</p> <p>5 раздел</p> <p>5.1. такий, що здавлює</p> <p>5.2. такий, що зжимає</p> <p>5.3. такий, що защемлює</p> <p>5.4. такий, що стискає</p> <p>5.5. такий, що роздавлює</p> <p>6 розділ</p> <p>6.1. тягнучий</p> <p>6.2. такий, що викручує</p> <p>6.3. такий, що вириває</p> <p>7 розділ</p> <p>7.1. такий, що горить</p> <p>7.2. пекучий</p> <p>7.3. такий, що ошпарює</p> <p>7.4. палючий</p> <p>8 раздел</p> <p>8.1. такий, що зудить</p> <p>8.2. такий, що щипає</p> <p>8.3. роз'їдаючий</p> <p>8.4. такий, що жалить</p> <p>9 розділ</p> <p>9.1. тупий</p> <p>9.2. ниючий</p> <p>9.3. такий, що морозить</p> <p>9.4. такий, що ламає</p> <p>9.5. такий, що розколює</p>	<p><i>10 розділ</i></p> <p>10.1. розпираючий</p> <p>10.2. розтягуючий</p> <p>10.3. роздираючий</p> <p>10.4. розриваючий</p> <p><i>11 розділ</i></p> <p>11.1. розлитий</p> <p>11.2. такий, що поширюється</p> <p>11.3. проникаючий</p> <p>11.4. пронизуючий</p> <p><i>12 розділ</i></p> <p>12.1. такий, що царапає</p> <p>12.2. така, що саднить</p> <p>12.3. такий, що дере</p> <p>12.4. такий, що пиляє</p> <p>12.5. такий, що гризе</p> <p><i>13 розділ</i></p> <p>13.1. німий</p> <p>13.2. такий, що зводить</p> <p>13.3. такий, що льодянить</p> <p>Які відчуття викликає біль, яка його дія на психіку?</p> <p><i>14 розділ</i></p> <p>14.1. втомлює</p> <p>14.2. вимотує</p> <p><i>15 розділ</i></p> <p>15.1. відчуття тошноти, задишки</p> <p><i>16 розділ</i></p> <p>16.1. відчуття тривоги, страху, жаху</p> <p><i>17 розділ</i></p> <p>17.1. пригнічує</p> <p>17.2. дратує</p> <p>17.3. злить</p> <p>17.4. викликає злість</p> <p>17.5. викликає відчай</p> <p><i>18 розділ</i></p> <p>18.1. обезсилює</p> <p>18.2. осліплює</p> <p><i>19 розділ</i></p> <p>19.1. біль-перешкода</p> <p>19.2. біль-досада</p> <p>19.3. біль-страждання</p> <p>19.4. біль-мука</p> <p>19.5. біль-каторга</p> <p>Як Ви оцінюєте свій біль?</p> <p><i>20 розділ</i></p> <p>20.1. слабкий</p> <p>20.2. помірний</p> <p>20.3. сильний</p> <p>20.4. найсильніший</p> <p>20.5. нетерпимий</p>
--	--

ОПИТУВАЛЬНИК ДЕПРЕСИВНИХ СИМПТОМІВ А.Т. БЕКА

Цей опитувальник складається з групи тверджень. Прочитайте, будь-ласка, кожну групу тверджень і виберіть те, яке найбільш точно характеризує ваше самопочуття, мислення і настрої на сьогодні. Обведіть колом номер вибраного твердження. Зверніть увагу, що спершу необхідно прочитати усі твердження в одній групі і лиш тоді робити вибір.

1	<ul style="list-style-type: none"> 0. Мені не сумно. 1. Мені сумно, я чуюсь пригніченим. 2. Я увесь час чуюсь сумним, пригніченим і не можу відволіктись від цього стану. 3. Я відчуваю нестерпний сум та тугу. 	
2	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я спокійно думаю про майбутнє. 1. Думки про майбутнє викликають в мені страх та тривогу. 2. Мені нема чого чекати від майбутнього і на що надіятися. 3. Я відчуваю, що в моєму майбутньому нема нічого доброго і янічого не можу змінити. 	
3	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не відчуваю себе невдахою. 1. Я відчуваю, що в мене більше невдач, ніж у інших людей. 2. Моє життя – це суцільна низка невдач та помилок. 3. Я абсолютний невдаха в усьому (навчанні, праці, сімейному житті і т.д.) 	
4	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я отримую задоволення від улюблених занять і речей. 1. Я не отримую такого задоволення, як раніше од улюблених занять та речей. 2. Я ні від чого не отримую задоволення. 3. Будь-яке заняття викликає в мені нудьгу та тугу. 	
5	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не відчуваю відчуття провини. 1. Я доволі часто відчуваю провину. 2. Я дуже часто чуюсь поганою людиною і мене мучить відчуття провини. 3. Мене мучить постійне відчуття провини. 	
6	<ul style="list-style-type: none"> 1. Я не вважаю, що заслуговую покарання. 2. Я допускаю, що заслуговую покарання. 3. Я вважаю, що маю бути покараний. 4. Я відчуваю, що доля карає мене. 	
7	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я в основному задоволений тим, ким я є. 1. Я незадоволений собою. 2. Я гидкий собі. 3. Я ненавиджу себе. 	
8	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не думаю, що я гірший, ніж інші люди. 1. Я критикую себе за слабкості та помилки. 2. Я постійно докоряю собі за різні помилки. 3. Я докоряю собі за усе погане, що діється навколо. 	
9	<ul style="list-style-type: none"> 0. У мене не виникає думок про самогубство. 1. У мене бувають думки про самогубство, але я знаю, що не зроблю цього. 2. Я хочу вмерти і планую самогубство. 3. Якщо б була нагода, я б зробив самогубство. 	
10	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не плачу більш часто, ніж звичайно. 1. Я плачу частіше, ніж звичайно. 2. Я увесь час плачу. 3. Раніше я часто плакав, але тепер не можу заплакати навіть тоді, коли мені цього хочеться. 	

11	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не дратуюсь частіше, ніж звичайно. 1. Я дратуюся легше, ніж звичайно. 2. Я постійно відчуваю роздратування та почуття внутрішнього незадоволення. 3. Те, що раніше дратувало мене, тепер мені стало байдуже. 	
12	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не втратив цікавості до людей. 1. Люди цікавлять мене менше, ніж раніше. 2. Я майже повністю втратив інтерес до людей. 3. Люди мені глибоко байдужі. 	
13	<ul style="list-style-type: none"> 0. Мені не є важче, ніж звичайно приймати рішення. 1. Тепер частіше, ніж раніше я зволікаю з прийняттям рішень. 2. Мені дуже важко прийняти будь-яке рішення. 3. Я не в стані приймати жодних рішень. 	
14	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не вважаю, що виглядаю гірше, ніж звичайно. 1. Мене турбує, що я виглядаю дещо гірше ніж звичайно і старшим, ніж на свій вік. 2. Я відчуваю, що з кожним днем виглядаю усе гірше. 3. Я переконаний, що виглядаю жахливо. 	
15	<ul style="list-style-type: none"> 0. Мені працюється так, як і раніше. 1. Тепер мені часто доводиться змушувати себе братися до праці. 2. Я з великою трудністю змушую себе взятися до праці. 3. Я не в стані працювати. 	
16	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я сплю не менше і не гірше, ніж раніше. 1. Я сплю гірше, ніж раніше. 2. Я буджуся на 1-2 години раніше, ніж звичайно і мені важко знову заснути. 3. Я буджуся на декілька годин раніше, ніж звичайно і вже не можу заснути. 	
17	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не втомлююся більше, ніж звичайно. 1. Я втомлююся значно легше, ніж раніше. 2. Я втомлююся від будь-якого заняття. 3. Я чуюся настільки втомленим, що не в стані будь-чим займатися. 	
18	<ul style="list-style-type: none"> 0. У мене нормальний апетит. 1. У мене погіршився апетит. 2. У мене майже відсутній апетит. 3. У мене зовсім нема апетиту. 	
19	<ul style="list-style-type: none"> 1. Моя вага залишається незмінною. 2. За останній час я схуд більше ніж на 3 кг. 3. За останній час я схуд більше ніж на 5 кг. 4. За останній час я схуд більше ніж на 7 кг. <p>Я намагаюся схуднути, свідомо обмежуючи себе в їжі: так / ні</p>	
20	<ul style="list-style-type: none"> 0. Моє тілесне здоров'я є добре. 1. Мене турбують наявні у мене фізичні симптоми (наприклад, болі в животі, запори та ін.). 2. Я дуже занепокоєний наявними в мене фізичними симптомами. 3. Я настільки занепокоєний станом свого тілесного здоров'я, що практично не можу думати ні про що інше. 	
21	<ul style="list-style-type: none"> 0. Мій інтерес до статевого життя за останній час не зменшився. 1. Статеве життя мене цікавить зараз менше, ніж звичайно. 2. Мій інтерес до статевого життя значно зменшився. 3. Я повністю втратив інтерес до статевого життя. 	

Шкала тривожності Ч.Д Спілберга в модифікації Ю.Л. Ханіна
Уважно прочитайте кожне з наведених тверджень і обведіть відповідну цифру залежно від того, як ви себе відчуваєте в даний момент. Над питаннями довго не замислюйтеся. Перша відповідь, зазвичай, яка приходить в голову, є найбільш правильною, адекватно відповідає Вашому стану.

Оцінка рівня ситуативної (реактивної) тривожності

№	Ситуація	Ні, це не так	Напевно так	Вірно	Дійсно вірно
1.	Я спокійний.				
2.	Мені нічого не загрожує.				
3.	Я відчуваю себе напружено.				
4.	Я відчуваю жаль.				
5.	Я відчуваю себе вільно.				
6.	Я розчарований.				
7.	Мене хвилюють можливі невдачі.				
8.	Я відчуваю себе відпочилим.				
9.	Я стурбований.				
10.	Я маю відчуття внутрішнього задоволення.				
11.	Я впевнений в собі.				
12.	Я нервую.				
13.	Я не знаходжу собі місця.				
14.	Я напружений.				
15.	Я не відчуваю скованості.				
16.	Я задоволений.				
17.	Я заклопотаний.				
18.	Я надто збуджений і мені не по собі.				
19.	Мені радісно.				
20.	Мені приємно.				

$$PT = \sum 1 - \sum 2 + 35,$$

де $\sum 1$ – сума закреслених цифр по пунктах 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13,14, 17,18;

$\sum 2$ – сума закреслених цифр по пунктах 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20.

Оцінка рівня особистісної тривожності

№	Ситуація	Ні, це не так	Напевно так	Вірно	Дійсно вірно
1.	Я відчуваю задоволення.				
2.	Я швидко втомлююсь.				
3.	Я легко можу заплакати.				
4.	Я хотів би бути таким же щасливим, як і інші.				
5.	Буває, що я програю через те, що недостатньо швидко приймаю рішення.				
6.	Я почуваю себе бадьорим.				
7.	Я спокійний, холоднокровний і зібраний.				
8.	Очікувані труднощі дуже непокоять мене.				
9.	Я занадто переживаю через дрібниці.				
10.	Я буваю повністю щасливий.				
11.	Я приймаю все занадто близько до серця.				
12.	Мені не дістає впевненості у собі.				
13.	Я почуваю себе в безпеці.				
14.	Я стараюсь обходити критичні ситуації і труднощі.				
15.	У мене буває хандра.				
16.	Я задоволений				
17.	Всякі дрібниці відволікають та хвилюють мене.				
18.	Я так сильно переживаю свої розчарування, що потім довго не можу про них забути.				
19.	Я врівноважена людина.				
20.	Мене охоплює сильне занепокоєння, коли я думаю про свої справи та турботи.				

$$OT = \sum 1 - \sum 2 + 35,$$

де $\sum 1$ – сума закреслених цифр по пунктах 2, 3, 4, 5, 8, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20;
 $\sum 2$ – сума закреслених цифр по пунктах 1, 6, 7, 10, 13, 16, 19.

Опитувальник ОСВЕСТРІ

1. Інтенсивність болю

- В даний момент у мене немає болю
- В даний момент біль дуже слабкий
- В даний момент біль помірний
- В даний момент біль досить сильний
- В даний момент біль дуже сильний
- В даний момент біль настільки сильний, що навіть важко собі уявити

2. Самообслуговування (вмивання, одягання тощо)

- Я в змозі піклуватися про себе, це не викликає додаткового болю
- Я в змозі піклуватися про себе, але це викликає додатково біль
- Турбота про себе викликає біль. І мої рухи повільні і обережні
- Я потребую деякої допомоги, але справляюся з більшістю своїх турбот
- Я потребую щодня в допомоги по більшості аспектів самообслуговування
- Я не можу одягатися, миюся з важкістю і залишаюся в ліжку

3. Піднімання предметів

- Я в стані піднімати велику вагу без додаткового болю
- Я в стані піднімати велику вагу, але це викликає додатковий біль
- Біль не дозволяє мені піднімати велику вагу, але я в змозі це зробити, якщо він зручно розміщений, наприклад на столі
- Біль не дозволяє мені піднімати велику вагу, але я в змозі впоратися з легкою чи середньою вагою, якщо предмет зручно розміщений
- Я в стані піднімати тільки дуже легку вагу
- Я не в змозі ні піднімати, ні нести щось

4. Ходьба

- Я можу пройти без болю будь-яку відстань
- Через біль я не можу пройти понад 1600 метрів
- Через біль я не можу пройти більше 800
- Через біль я не можу пройти понад 400
- Через біль я не можу йти, тільки користуючись тростиною або милицями
- Через біль більшу частину часу я лежу, до туалету добираюся на четвереньках

5. Положення сидячи

- Я можу сидіти на будь-якому стільці, кріслі стільки, скільки захочу
- Я можу сидіти на моєму улюбленому стільці, кріслі довго
- Через біль я не можу сидіти довше 1 год.
- Через біль я не можу сидіти довше 30 хв.
- Через біль я не можу сидіти довше 15 хв.
- Через біль я зовсім не можу сидіти

6. Положення стоячи

Я можу стояти так довго, як це необхідно, без посилення болю
 Я можу стояти так довго, як це необхідно, але це підсилює біль
 Через біль я не можу стояти більше 1 години.
 Через біль я не можу стояти більше 30 хвилин
 Через біль я не можу стояти більше 15 хвилин
 Через біль я зовсім не можу стояти

7. Сон

Біль не впливає на мій сон
 Біль різко впливає на якість і тривалість мого сну
 Через біль я сплю менше 6 г.
 Через біль я сплю менше 4 г.
 Через біль я сплю менше 2 г.
 Біль не дозволяє мені заснути

8. Сексуальне життя

Моє сексуальне життя таке ж, як і раніше, і не призводить до посилення болю
 Моє сексуальне життя таке ж, як і раніше, але викликає додатковий біль
 Моє сексуальне життя таке ж, як і раніше, але це призводить до різкого посилення болю
 Через біль моє життя дещо обмежене
 Через біль я майже ніколи не займаюся сексом
 Я взагалі не займаюся сексом через біль

9. Публічне життя

Я приймаю звичайну участь в суспільному житті, і це не супроводжується виникненням у мене додаткового болю.
 Я приймаю звичайну участь в суспільному житті, але це сприяє посиленню болю.
 Біль не робить істотного впливу на мою участь в суспільному житті, але обмежує мою участь в активних видах діяльності, наприклад занятті спортом.
 Біль звузила мою участь в суспільному житті, і я не буваю в суспільстві настільки часто, як раніше.
 Біль обмежила моє суспільне життя моїм будинком.
 Я не беру участі в суспільному житті через біль.

10. Переміщення

Я можу всюди переміщуватися без болю.
 Біль сильний, але протягом 2 год. я можу переміщуватися
 Біль не дозволяє мені планувати прогулянки і зустрічі тривалістю більше 1 год.
 Біль обмежує мої прогулянки, зустрічі, поза домом, тривалістю до 30 хв.
 Біль перешкоджає моему переміщенню по місту за винятком поїздок з метою отримання лікування.

Опитувальник Роланда Моріса

№	Твердження	Оцінка
1.	Я залишаюся вдома багато часу через біль у спині.	
2.	Я ходжу повільніше ніж зазвичай через біль в спині.	
3.	Через біль в спині я не можу робити звичайну роботу по дому.	
4.	Через біль в спині мені доводиться користуватися палицею, щоб ходити сходами	
5.	Через біль в спині мені досить часто доводиться лежати та відпочивати.	
6.	Через біль в спині мені доводиться триматися за щось, щоб підвестися зі стільця.	
7.	Через біль в спині мені доводиться просити інших людей щось робити для мене.	
8.	Я одягаюся повільніше ніж зазвичай через біль у спині.	
9.	Я стою лише короткий час через біль у спині.	
10.	Через біль в спині спину я не намагаюся нахилитися чи вставати навколішки.	
11.	Мені дуже важко вставати зі стільця через біль у спині.	
12.	Моя спина чи нога болить майже весь час.	
13.	Мені важко повертатися в ліжку через біль у спині.	
14.	У мене є проблеми з надяганням шкарпеток через біль у спині.	
15.	Я сплю менше через біль у спині.	
16.	Я уникаю важкої роботи по дому через біль у спині.	
17.	Через біль в спині я більше, ніж зазвичай роздратований і різкий з іншими людьми.	
18.	Через біль в спині я ходжу сходами повільніше ніж зазвичай.	

Додаток Б. Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
ЛКЛ на ЗТ Філії "ЦОЗ" АТ
"Укрзалізниця"
Яворська Тетяна Петрівна



10 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Застосування критеріїв ефективності (маркерів) діагностики та лікування гострих та хронічних вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів.
2. **Установа-розробник, її поштова адреса:** Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, (вул. Пекарська, 69, 79010, м.Львів, Україна); асистент кафедри невропатології і нейрохірургії ФПДО Кулик Андрій Русланович, професор кафедри невропатології і нейрохірургії ФПДО Паєнок Анжеліка Володимирівна.
3. **Джерело інформації – наукові роботи у фахових виданнях України:**
 - 1) Кулик, А. Паєнок, А. (2023). Клінічний аналіз якісних і кількісних характеристик болю у пацієнтів із гострим та хронічним перебігом вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів. Український вісник психоневрології. 3(31), 29-33.
 - 2) Паєнок А.В., Кулик А.Р (2023) Відмінність показників болю, тривоги, депресії та концентрації кортизолу в сироватці крові у пацієнтів із гострим і хронічним перебігом вертеброгенного попереково-крижового больового синдрому. Львівський клінічний вісник, 1(41), 8–14.
4. **Де і коли впроваджено:** неврологічне відділення ЛКЛ на ЗТ Філії «ЦОЗ» АТ «Укрзалізниця»
5. **Ефективність впровадження:** вдосконалення діагностики та лікування гострих і хронічних вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів дозволяє покращити надання допомоги шляхом застосування нової схеми лікування.
6. **Область застосування:** лікувально-профілактична робота.
7. **Зауваження, додатки:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:

В. С. Яворська
Дата « 14 » 10 2023 р.

Тетяна Яворська

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
д.м.н., проф. Вікторія СЕРГІЄНКО

« 19 » листопада 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** ознайомлення лікарів-інтернів медичних ВНЗ з особливостями діагностики та лікування гострих та хронічних вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів.
2. **Установа-розробник, її поштова адреса:** Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); асистент кафедри невропатології і нейрохірургії ФПДО Кулик Андрій Русланович, професор кафедри невропатології і нейрохірургії ФПДО Паснок Анжеліка Володимирівна.
3. **Джерело інформації – наукові роботи у фахових виданнях України:** Паснок, А., Кулик, А. (2023). Порівняльна характеристика концентрації р та нейропатичного компоненту болю у пацієнтів з гострим та хронічним перебігом вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів. Клінічна та профілактична медицина, 3(25), 62-67.
4. **Де і коли впроваджено:** кафедра невропатології і нейрохірургії ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького за період з червня 2023р. по вересень 2023 р.
5. **Ефективність впровадження:** ознайомлення лікарів-інтернів медичних спеціальностей з особливостями диференційної діагностики гострих та хронічних вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів а також підходами до лікування.

6. **Зауваження:** немає**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри невропатології і нейрохірургії ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького

д.м.н., професор



А.В. Паснок

Дата « 13 » 09 2023 р.

«Затверджую»
 Директор
 ФОП Смілка І.С.
 Медичний Центр
 "Веромед"

Смілка І.С.
 (підпис) (П.І.Б.)

«19» 08 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація діагностики та лікування гострих та хронічних вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів шляхом оцінки маркерів ефективності лікування та призначення комплексної схеми лікування із застосуванням дулоксетину.
2. **Установа-розробник, її поштова адреса:** Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); асистент кафедри невропатології і нейрохірургії ФПДО Кулик Андрій Русланович, професор кафедри невропатології і нейрохірургії ФПДО Паснок Анжеліка Володимирівна.
3. **Джерело інформації – наукові роботи у фахових виданнях України:**
 Кулик, А. Паснок, А. (2023). Клінічний аналіз якісних і кількісних характеристик болю у пацієнтів із гострим та хронічним перебігом вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів. Український вісник психоневрології. 3(31), 29-33.
4. **Де і коли впроваджено:** у Медичний Центр "Веромед" за період з липня 2023р. по вересень 2023 р.
5. **Ефективність впровадження:** досліджуваний метод лікування гострих і хронічних вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів дозволяє ефективніше оцінювати больовий синдром, виявляти на ранньому етапі лікування нейропатичний компонент болю та покращити прогноз лікування пацієнтів.
6. **Зауваження, додатки:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:

Директор

(посада)

Дата «19» 08 2023 р.



«Затверджую»
 Директор
 ТОВ Медичний Навчальний
 Центр "Твоє Здоров'я"
 РЕАБІЛІТАЦІЙНИЙ
 ЦЕНТР
 №44595
 КВАЛІФІКАЦІЙНИЙ
 ЦЕНТР

(підпис) (П.І.Б.)

«21» 08 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація діагностики та лікування гострих та хронічних вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів шляхом оцінки маркерів ефективності лікування та призначення комплексної схеми лікування із застосуванням дулоксетину.
2. **Установа-розробник, її поштова адреса:** Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); асистент кафедри невропатології і нейрохірургії ФПДО Кулик Андрій Русланович, професор кафедри невропатології і нейрохірургії ФПДО Паснок Анжеліка Володимирівна.
3. **Джерело інформації – наукові роботи у фахових виданнях України:**
 Кулик, А. Паснок, А. (2023). Клінічний аналіз якісних і кількісних характеристик болю у пацієнтів із гострим та хронічним перебігом вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів. Український вісник психоневрології. 3(31), 29-33.
4. **Де і коли впроваджено:** у ТОВ Медичний Навчальний Центр "Твоє Здоров'я" за період з червня 2023р. по вересень 2023 р.
5. **Ефективність впровадження:** досліджуваний метод лікування гострих і хронічних вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів дозволяє ефективніше оцінювати больовий синдром, виявляти на ранньому етапі лікування нейропатичний компонент болю та покращити прогноз лікування пацієнтів.
6. **Зауваження, додатки:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

(підпис)

Григорук А.Б.

(підпис, П.І.Б.)

Дата «21» 08 2023 р.