

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The Authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Bodnar Vadym Anatoliyovych / Боднар Вадим Анатолійович

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: +380677879510 / Тел.: +380677879510

E-mail: bodnar.vadym@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 22.03.2023 / Стаття надійшла 22.03.2023 року
Accepted 28.08.2023 / Стаття прийнята до друку 28.08.2023 року

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-194-203

UDC 616.832-004.2-092-071

Delva M. Yu., Skoryk K. S., Kryvchun A. M.

FEATURES OF THE NOCICEPTIVE FLEXOR REFLEX IN NEUROPATHIC DYSESTHETIC PAIN IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

k.s.skoryk@gmail.com

Neuropathic dysesthetic pain (NDP) is the most common type of neuropathic pain seen in patients with multiple sclerosis (MS).

The study aims to determine the characteristics of the nociceptive flexor reflex (NFR) at the onset and features of the course of NDP in patients with MS.

Two hundred forty-one patients with MS were included in the prospective study. Each patient received the PainDETECT questionnaire and was instructed on the rules for filling it out. In cases of diagnosis of NDP (according to the PainDETECT questionnaire >18 points), patients were invited to the clinic for an initial examination of NFR, which tentatively corresponded to the debut of NDP. A repeated study of NFR was carried out after 1 month. Patients who reported NDP during the 1-month study were invited to the next 3-month NFR study. As a control, an NFR study was conducted in 10 MS patients who had no pain during the last month. The neurophysiological study was performed using the Neurosoft MVP-2 electroneuromyography. Among patients with MS, NDP was associated with a significant decrease in NFR pain threshold and NFR threshold compared with patients without pain. The course of NDP was accompanied by a further decrease in NFR pain and NFR threshold at 1 and 3 months compared to the initial value. In addition, at the 3-month follow-up, patients with NDP still present had a significant reduction in NFR threshold compared with patients without NDP at that time. A decrease in the NFR threshold of 20% or more 1 month after the onset of NDP appeared to be a reliable prognostic marker of future NDP chronicity.

Key words: multiple sclerosis, neuropathic pain, neuropathic dysesthetic pain, nociceptive flexor reflex, chronicity.

Connection of the publication with planned research works.

The work is a fragment of the SRW “Optimization of diagnosis, prognosis and prevention of neuropsychological disorders in organic nervous system diseases”, state registration number 0120U104165.

Introduction.

In recent years, scientists and clinical neurologists have paid much attention to various aspects of neurodegenerative and neuroinflammatory pathology [1]. In particular, the problem of neuropathic pain is of particular importance in patients with multiple sclerosis (MS), the prevalence of which among this population is more than 22% [2]. Among the types of neuropathic pain, neuropathic dysesthetic pain (NDP) is the most common (from 12% to 28%) in patients with MS [3]. NDP in MS has a central genesis and arises as a result of damage to the somato-sensory system of the brain and (or) spinal cord [4].

Among the neurophysiological methods of studying pain phenomena, considerable attention is paid to the nociceptive flexor reflex (NFR) [5, 6, 7, 8]. NFR is an objective and reliable tool for studying both the nociceptive spinal system (the reflex arc of the NFR closes in the spinal cord) and the mechanisms of descending supraspinal nociceptive (antinociceptive) control [5, 6]. However, until now, the neurophysiological features of the occurrence and subsequent course of NDP in patients with MS have not been studied, although these data can be a theoretical basis for a deeper understanding of the etiopathogenetic mechanisms of the phenomenon of NDP in MS.

The aim of the study.

To determine the characteristics of NFR at the onset and peculiarities of the course of NDP in patients with MS.

Object and research methods.

The study was conducted in the center for patients with multiple sclerosis on the basis of the communal enterprise "Poltava Regional Clinical Hospital, named after M.V. Sklifosovsky of the Poltava Regional Council".

Criteria for including patients in the study:

1. Clinically valid MS, according to McDonald's 2017 criteria.

2. Age over 18 years.

3. Written consent of the patient to participate in the study.

Criteria for excluding patients from the study:

1. Speech disorders (aphasia, dysarthria), which significantly limit communication with the patient.

2. Violations of the writing function, which do not allow completing questionnaires properly.

3. Diseases of the central nervous system, which can potentially be the cause of NDP.

4. The presence of NDP during the screening examination (according to the PainDETECT questionnaire >18 points).

Among 268 patients who met the inclusion/exclusion criteria at the first examination, 241 patients agreed to participate in the research.

Each patient who consented to participate in the study received the PainDETECT questionnaire and was instructed on the rules for filling it out. Patients had to fill out the PainDETECT questionnaire when they had any new pain and send the data to us in any way convenient for them (by phone, via messengers, during a visit to the clinic). In cases of diagnosis of NDP (according to the PainDETECT questionnaire >18 points), patients were invited to the clinic for an initial examination of NFR, which tentatively corresponded to the debut of NDP. A repeated study of NFR was carried out after 1 month. Patients who reported NDP during the 1-month examination were invited to the next 3-month NFR study.

Additionally, as a control, an NFR study was conducted on 10 MS patients who had no pain during the last month.

The neurophysiological study was performed using the Neurosoft MVP-2 electroneuromyography. To induce NFR, the cathode of the recording electrode was placed on the abdomen and the anode – on the tendons of the biceps femoris muscle. Stimulation was carried out behind the lateral bone with a surface stimulating electrode with a fixed distance (2 cm from each other, the cathode – more proximally, the anode – more distally). The grounding electrode was fixed in the middle between the stimulating and recording electrodes. The recordings were made at the same time of day (between 10:00 and 11:00). The patient was lying on his back, without external stimuli in a maximally relaxed state. At the same time, the knees were bent at an angle of 130°, and the foot in the ankle-foot joint at an angle of 90°. For patients' convenience and to avoid a long procedure, we performed unilateral stimulation – on the left leg. The NFR pain threshold was studied – the minimum value of the electric current at which the patient first indicates the appearance of pain and the NFR threshold – the minimum value of

Table 1 – Longitudinal characteristics of NFR in patients with first diagnosed NDP

Indicators	Examination		
	first-time	after 1 month	after 3 months
pain threshold, mA	21,5 (16,0-25,0)*	18,0 (12,5-23,8)*	12,0 (10,0-19,5)* **
NFR threshold, mA	24,0 (18,0-27,0)*	18,0 (14,0-26,0)* **	15,0 (12,5-20,0)* **

Notes: * – significant difference (p<0.05), according to the U-Mann-Whitney test, compared to indicators in patients without pain; ** – significant difference (p<0.05), according to Friedman's test with a posteriori comparisons according to Dunn's test, compared to the initial values of the indicator.

Table 2 – Longitudinal characteristics of the NFR pain threshold, depending on the duration of the NDP, (mA)

Duration of NDP	Examination		
	first-time	after 1 month	after 3 months
1-3 months	19,5 (17,3-25,0)	19,0 (16,5-22,3)	27,5 (22,3-35,8)
> 3 months	22,0 (16,0-24,5)	18,0 (9,0-23,0)	11,0 (9,5-12,5)* **

Notes: * – a significant difference (p<0.05), according to the U-Mann-Whitney test, compared to indicators with a duration of NDP of 1-3 months in an identical period; ** – significant difference (p<0.05), according to Friedman's test with a posteriori comparisons according to Dunn's test, compared to the initial values in the identical group.

the electric current that causes the appearance of the RIII component of the NFR. NFR studies began with a stimulus value of 5 milliamps (mA), gradually increasing the intensity at arbitrary intervals until the appearance of pain and the RIII component of NFR [5, 6, 7, 8].

Quantitative values were presented as median (Me) and interquartile range (Q1-Q3) (25%-75%). The reliability of differences between quantitative features was performed using the nonparametric paired Mann-Whitney U test (between two independent samples), Wilcoxon's T-test (between two dependent samples) and Friedman's test with a post hoc comparison by Dunn's test (between three or more dependent samples). To evaluate the diagnostic significance of quantitative NFR features in predicting the clinical course of NDP, the method of ROC curve analysis with calculating the area under the curve (AUC), sensitivity and specificity of the model with 95% confidence interval (CI) was used. The Youden's index highest value determined the quantitative trait's optimal threshold value. In all cases, differences at p<0.05 were considered significant.

Research results.

In patients with MS without pain, the following NFR parameters were recorded: pain threshold – 31.0 (25.8-35.5) mA, NFR threshold – 32.0 (25.8-35.5) mA.

During the 2-year period, 32 patients reported the onset of NDP and consented to a neurophysiological examination. Among 32 cases of newly diagnosed NDP, it lasted up to 1 month in 3 patients, up to 3 months in 8, and longer than 3 months in 21.

As shown in **table 1**, in patients with newly diagnosed NDP, both at the conditional debut of NDP and at subsequent examinations, there is a significant decrease

Table 3 – Longitudinal characteristics of the NFR threshold, depending on the duration of the NDP, (mA)

Duration of NDP	Examination я		
	first-time	after 1 month	after 3 months
1-3 months	20,5 (15,8-26,0)	22,0 (16,5-27,5)	20,5 (19,3-28,5)
> 3 months	24,0 (17,5-28,0)	16,0 (11,0-20,0)**	14,0 (11,5-15,5)* **

Notes: * – a significant difference (p<0.05), according to the U-Mann-Whitney test, compared to indicators with a duration of NDP of 1-3 months in an identical period; ** – significant difference (p<0.05), according to Friedman's test with a posteriori comparisons according to Dunn's test, compared to the initial values in the identical group.

Table 4 – NFR pain threshold indices depending on the duration of NDP

Duration of NDP	Examination	
	after 1 month	after 3 months
1-3 months	1,0 (0,7-1,1)	1,3 (1,1-1,3)
> 3 months	0,8 (0,6-1,1)	0,6 (0,5-0,7)* **

Notes: * – a significant difference ($p < 0.05$), according to the U-Mann-Whitney test, compared to indicators with a duration of NDP of 1-3 months in an identical period; ** – a significant difference ($p < 0.05$), according to the Wilcoxon T-test, compared to the indicators during the 1-month examination.

Table 5 – NFR indices depending on the duration of the NDP

Duration of NDP	Examination	
	after 1 month	after 3 months
1-3 months	1,1 (0,9-1,3)	1,1 (1,0-1,3)
> 3 months	0,7 (0,6-0,8)*	0,6 (0,5-0,8)* **

Notes:* – a significant difference ($p < 0.05$), according to the U-Mann-Whitney test, compared to indicators with a duration of NDP of 1-3 months in an identical period; ** – a significant difference ($p < 0.05$), according to the Wilcoxon T-test, compared to the indicators during the 1-month examination.

in NFR indicators, compared to patients without pain. In addition, in patients with newly diagnosed NDP, a significant decrease in NFR indicators, relative to the initial values, is noted during subsequent examinations.

The next step was analysing changes in NFR indicators, depending on the duration of newly diagnosed NDP. For this purpose, we separately distinguished groups of patients with duration of NDP from 1 to 3 months (8 cases) and more than 3 months (21 cases).

As shown in **table 2**, when NDP lasts more than 3 months, during the 3-month examination, a significant decrease in the NFR pain threshold is observed, both compared to the initial values of the index in this group and compared to the NFR pain threshold index in the group of patients in which NDP was already absent during the last examination.

As shown in **table 3**, in patients with NDP duration of more than 3 months, there is a significant decrease in the NFR threshold after 1 and 3 months, compared

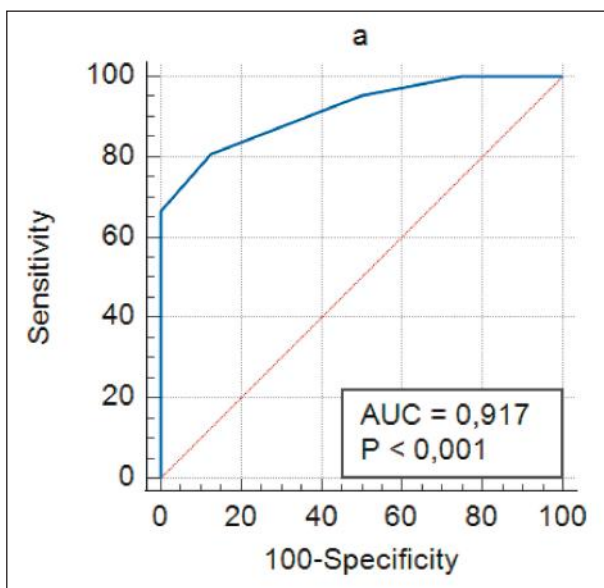


Figure – ROC curve of the assessment of the strength of the dependence of NDP timing on the NFR threshold index indicator.

to the initial values. In addition, at the 3-month follow-up, patients with NDP still present had a significant reduction in the NFR threshold compared with patients in whom NDP had already resolved at that time.

For a more detailed study of reliable changes in NFR indicators during different periods of NDP existence, the next step was to study the index (ratio) of NFR indicators after 1 and 3 months to their initial values in groups with different durations of NDP.

As can be seen from **table 4**, during the 3-month examination, patients with existing NDP at that time had a significant decrease in the NFR pain threshold index, compared to previous indicators at the 1-month examination and compared to patients who already had NDP absent at that time.

As shown in **table 5**, in patients with NDP duration of more than 3 months, the NFR threshold index significantly decreases during the 3-month examination, compared to the corresponding indicator during the 1-month examination. Moreover, the NFR threshold index is significantly different in groups with different NDP durations at the 1-month and 3-month examinations.

ROC analysis was used to examine the relationships between the NFR threshold index during the 1-month study and the risk of possible NDP chronicity in MS patients.

As can be seen from the **figure**, AUC is statistically significant ($p < 0.001$). AUC is 0.92 (95% CI: 0.75-0.99). The optimal cut-off threshold of the NFR threshold index, which corresponds to the maximum value of the Youden index (0.68), is 0.8. At the critical value of the NFR threshold index ≤ 0.8 , the sensitivity of the model is 81.0% (95% CI: 58.1-94.6%), the specificity is 87.5% (95% CI: 47.3%-99.7%). Thus, a 20% decrease in the NFR threshold 1 month after the debut of NDP, compared to its initial value, is a sensitive and specific prognostic factor for the future chronicity of NDP.

Discussion of research results.

It was found that among patients with MS, NDP is associated with a significant decrease in the NFR pain and NFR threshold compared to patients without pain. This regularity is already observed in the conditional debut of the NDP and is preserved in subsequent examinations. In general, a decrease in the NFR pain threshold and the NFR threshold is a marker of hyperexcitability of the posterior horns of the spinal cord [9], as a result of a violation of descending supraspinal nociceptive (antinociceptive) control [5]. In patients with MS, changes in NFR indicators during NDP are probably realized mainly through supraspinal mechanisms of nociception regulation.

In addition, it was found that the clinical chronicity of NDP (pain becomes chronic when it lasts more than 3 months [10]) is preceded by reliable changes in the NFR threshold indicators. A decrease in the NFR threshold by 20% or more 1 month after the debut of NDP, compared to the initial value, is a reliable predictor of future NFR chronicity. Interestingly, it was the change in the NFR threshold (and not the NFR pain threshold) that was found to be a predictor of the future chronicity of NDP, and this fact is quite important since the NFR threshold, unlike the NFR pain threshold, has no element of subjectivity.

Probably, already at the stage of NDP occurrence and later during the chronicity of NDP, there is a modulation of spinal nociceptive neurons (increasing the activity of the nociceptive system or weakening the functions of the antinociceptive system, or their combination).

A systematic review showed that the NFR threshold decreases in various conditions accompanied by chronic musculoskeletal pain, resulting from central sensitization [11]. A decrease in the NFR threshold has been described in fibromyalgia [12, 13], chronic pain in the lower back and neck [14], cluster headache [15] and even in irritable bowel syndrome [16]. But in all these conditions, the pain is predominantly of nociceptive origin, whereas we investigated neuropathic pain. Probably, damage to the somato-sensory system already at the time of NDP in patients with MS leads to an imbalance of nociceptive/antinociceptive systems, which increases as NDP exists and becomes the basis of central sensitization.

Thus, in patients with MS, NDP is accompanied by neurophysiological signs of hyperexcitability of the noci-

ceptive system in the form of a decrease in the NFR pain and NFR threshold. During NDP, further changes in NFR characteristics occur, among which changes in the NFR threshold precede the clinical chronicity of NDP.

Conclusions.

1. In patients with MS, NDP is associated with a significant decrease in NFR pain and NFR threshold.

2. The course of NDP is accompanied by further decreases in the NFR pain and NFR threshold.

3. A decrease in the NFR threshold by 20% or more 1 month after the debut of the NDP is a reliable prognostic marker of the future chronicity of the NDP.

Prospects for further research.

Neurophysiological and neuroimaging correlations with different types of NDP courses in patients with MS were analyzed.

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-194-203

УДК 616.832-004.2-092-071

Дельва М. Ю., Скорик К. С., Кривчун А. М.

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

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

k.s.skoryk@gmail.com

Нейропатичний дизестезичний біль (НДБ) є найбільш частим різновидом нейропатичного болю, що зустрічається серед пацієнтів з розсіяним склерозом (РС).

Мета дослідження – визначення характеристик ноцицептивного флексорного рефлексу (НФР) при виникненні та особливостях перебігу НДБ у пацієнтів з РС.

В проспективне дослідження був залучений 241 пацієнт з РС. Кожен пацієнт отримував опитувальник PainDETECT та був проінструктований про правила його заповнення. У випадках діагностування НДБ (за опитувальником PainDETECT >18 балів), пацієнти запрошувалися в клініку для початкового дослідження НФР, що умовно відповідав дебюту НДБ. Повторне дослідження НФР проводилось через 1 місяць. Якщо під час 1-місячного дослідження пацієнти все ще відмічали наявність НДБ, вони запрошувалися на наступне 3-місячне дослідження НФР. В якості контролю, проведено дослідження НФР у 10 пацієнтів з РС, які не мали будь-яких больових відчуттів протягом останнього місяця. Нейрофізіологічне дослідження виконувалося з використанням електронейроміографа Нейрософт МВП-2. Серед пацієнтів з РС наявність НДБ асоціювалася з достовірним зниженням порогу болі НФР та порогу НФР порівняно з пацієнтами без болю. Перебіг НДБ супроводжувався подальшим зниженням порогу болі НФР та порогу НФР через 1 та 3 місяці у порівнянні з початковим значенням. До того ж, під час 3-місячного обстеження у пацієнтів з все ще наявним НДБ відмічалася достовірне зниження порогу НФР у порівнянні з пацієнтами, у яких НДБ на той момент вже був відсутній. Зниження порогу НФР на 20% та більше через 1 місяць після дебюту НДР виявився надійним прогностичним маркером майбутньої хронізації НДБ.

Ключові слова: розсіяний склероз, нейропатичний дизестезичний біль, ноцицептивний флексорний рефлекс, хронізація.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота є фрагментом НДР «Оптимізація діагностики, прогнозування та профілактики нейропсихологічних розладів при органічних захворюваннях нервової системи», номер державної реєстрації 0120U104165.

Вступ.

В останні роки велика увага з боку науковців та клінічних неврологів надається різноманітним аспектам нейродегенеративної та нейрозапальної па-

тології [1]. Зокрема, особливе значення у пацієнтів з розсіяним склерозом (РС) приділяється проблемі нейропатичного болю, розповсюдженість якого серед даної популяції становить понад 22% [2]. Серед різновидів нейропатичного болю, у пацієнтів з РС найчастіше (від 12% до 28%) зустрічається нейропатичний дизестезичний біль (НДБ) [3]. НДБ при РС має центральний генез та виникає внаслідок ураження сомато-сенсорної системи головного і (або) спинного мозку [4].

В наш час, серед нейрофізіологічних методів вивчення больових феноменів значна увага приділяється ноцицептивному флексорному рефлексу (НФР) [5, 6, 7, 8]. НФР – об’єктивний і надійний інструмент дослідження як ноцицептивної спинальної системи (рефлекторна дуга НФР замикається у спинному мозку), так і механізмів низхідного супраспинального ноцицептивного (антиноцицептивного) контролю [5, 6]. Але, до теперішнього часу нейрофізіологічні особливості виникнення та подальшого перебігу НДБ у пацієнтів з РС не вивчалася, хоча ці данні можуть бути теоретичною базою для більш глибокого розуміння етіопатогенетичних механізмів феномену НДБ при РС.

Мета дослідження.

Визначити характеристики НФР при виникненні та особливостях перебігу НДБ у пацієнтів з РС.

Об’єкт і методи дослідження.

Дослідження проводилося в центрі для хворих на розсіяний склероз на базі комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради».

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

1. Клінічно достовірний РС, згідно критеріїв Мак-Дональда 2017 р.
2. Вік старше 18 років.
3. Письмова згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

1. Розлади мови (афазії, дизартрії), що значно обмежують спілкування з пацієнтом.
2. Порушення функції письма, що не дозволяють належно заповнювати опитувальники.
3. Захворювання центральної нервової системи, що потенційно можуть бути причиною НДБ.
4. Наявність НДБ під час скринінгового огляду (за опитувальником PainDETECT >18 балів).

Серед 268 пацієнтів, які відповідали критеріям включення/виключення під час першого огляду, 241 пацієнт погодився прийняти участь у дослідженні.

Кожен пацієнт, хто надав згоду на участь в дослідженні, отримав опитувальник PainDETECT та був проінструктований про правила його заповнення. Пацієнти повинні були, при появі у них будь якого нового болю, заповнювати опитувальник PainDETECT та передати отримані дані нам будь-яким зручним для них способом (по телефону, через месенджери, при візиті в клініку). У випадках діагностування НДБ (за опитувальником PainDETECT >18 балів), пацієнти запрошувалися в клініку для початкового дослідження НФР, що умовно відповідав дебюту НДБ. Повторне дослідження НФР проводилось через 1 місяць. Якщо під час 1-місячного дослідження пацієнти все

ще відмічали наявність НДБ, вони запрошувалися на наступне 3-місячне дослідження НФР.

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

Нейрофізіологічне дослідження виконувалось з використанням електронейроміографа Нейрософт МВП-2. Для викликання НФР катод реєструючого електроду накладали на черевце, а анод – на сухожилля двоголового м’язу стегна. Стимуляцію проводили позаду латеральної кісточки поверхневим стимулюючим електродом з фіксованою відстанню (2 см один від одного, катод – проксимальніше, анод – дистальніше). Заземлюючий електрод фіксували по середині між стимулюючим та реєструючим електродами. Записи були виконані в один і той самий час доби (між 10.00-11.00). Пацієнт перебував у положенні лежачи на спині, з відсутністю зовнішніх подразників в максимально розслабленому стані. При цьому коліна були зігнуті під кутом 130°, а стопа в гомілково-ступневому суглобі під кутом 90°. Для зручності пацієнтів і для уникнення тривалої процедури, ми проводили однобічну стимуляцію – на лівій нозі. Досліджували поріг болю НФР – мінімальна величина електричного струму при якій пацієнт вперше вказує на появу больових відчуттів та поріг НФР – мінімальна величина електричного струму, що викликає появу RIII компоненту НФР. Дослідження НФР починали з величини стимулу 5 міліампер (мА), поступово збільшуючи інтенсивність з довільним інтервалом до появи відчуття болю та RIII компоненту НФР [5, 6, 7, 8].

Кількісні значення були представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (Q1-Q3) (25%-75%). Достовірність відмінностей між кількісними ознаками проводили за допомогою непараметричного парного U-критерію Манна-Уїтні (між двома незалежними вибірками), T-критерію Вілкоксона (між двома залежними вибірками) та критерію Фрідмана з апостеріорними порівняннями за критерієм Данна (між трьома та більше залежними вибірками). Для оцінки діагностичної значимості кількісних ознак НФР при прогнозуванні клінічного перебігу НДБ використовувався метод аналізу ROC кривої з вираховуванням площі під кривою (AUC), чутливості та специфічності моделі з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Оптимальне порогове значення кількісної ознаки визначали за найвищим показником індексу Юдена. В усіх випадках достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження.

У пацієнтів з РС без болю зафіксовано наступні показники НФР: поріг болю -31,0 (25,8-35,5) мА, поріг НФР – 32,0 (25,8-35,5) мА.

Протягом 2-річного періоду 32 пацієнти повідомили про появу НДБ та погодилися на нейрофізіологічне обстеження. Серед 32 випадків вперше діагностованого НДБ, у 3 пацієнтів він тривав до 1 місяця, у 8 – до 3-х місяців, у 21 – довше 3-х місяців.

Як свідчить **таблиця 1**, у пацієнтів з вперше діагностованим НДБ, як при умовному дебюті НДБ, так і при подальших обстеженнях, спостерігається достовірне зниження показників НФР, порівняно з пацієнтами без

Таблиця 1 – Лонгітюдинальні характеристики НФР у пацієнтів з вперше діагностованим НДБ

Показник	Обстеження		
	початкове	через 1 місяць	через 3 місяці
поріг болю, мА	21,5 (16,0-25,0)*	18,0 (12,5-23,8)*	12,0 (10,0-19,5)* **
поріг НФР, мА	24,0 (18,0-27,0)*	18,0 (14,0-26,0)* **	15,0 (12,5-20,0)* **

Примітки: * – достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно критерію U-Манна-Уїтні, порівняно з показниками у пацієнтів без болю; ** – достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно критерію Фрідмана з апостеріорними порівняннями за критерієм Данна, порівняно з початковими значеннями показника.

болю. Крім того, у пацієнтів з вперше діагностованим НДБ, при подальших обстеженнях відмічається достовірне зниження показників НФР, відносно початкових значень.

Наступним кроком був аналіз змін показників НФР, залежно від тривалості вперше діагностованого НДБ. З цією метою ми окремо виділили групи пацієнтів з тривалістю НДБ від 1 до 3 місяців (8 випадків) та понад 3 місяці (21 випадок).

Як показує **таблиця 2**, при тривалості НДБ понад 3 місяці, під час 3-х місячного обстеження спостерігається достовірне зниження порогу болу НФР, як порівняно з початковими значеннями показника в цій групі, так і порівняно з показником порогу болу НФР в групі пацієнтів, у яких НДБ вже був відсутній під час останнього обстеження.

Як показує **таблиця 3**, у пацієнтів з тривалістю НДБ більше 3-х місяців спостерігається достовірне зниження порогу НФР через 1 та через 3 місяці, порівняно з початковими значеннями. Крім того, під час 3-місячного обстеження у пацієнтів з все ще наявним НДБ відмічається достовірне зниження порогу НФР у порівнянні з пацієнтами, у яких НДБ на той момент вже розрішився.

Для більш детального вивчення феномену достовірних змін показників НФР в різні терміни існування НДБ, наступним кроком було вивчення індексу (відношення) показників НФР через 1 та через 3 місяці до їх початкових значень, в групах з різною тривалістю НДБ.

Як видно з **таблиці 4**, під час 3-місячного обстеження, у пацієнтів з наявним на той момент НДБ достовірно зменшується індекс порогу болу НФР, як порівняно з попередніми показниками при 1-місячному обстеженні, так і порівняно з пацієнтами, у яких НДБ вже був відсутній на той момент.

Як демонструє **таблиця 5**, у пацієнтів з тривалістю НДБ понад 3 місяці достовірно зменшується індекс порогу НФР під час 3-місячного обстеження, порівняно з відповідним показником під час 1-місячного обстеження. Більше того, індекс порогу НФР достовірно відрізняється в групах з різною тривалістю НДБ як під час 1-місячного, так і під час 3-місячного обстежень.

Для більш детального вивчення зв'язків між індексом порогу НФР під час 1-місячного дослідження та ризиком можливої хронізації НДБ у пацієнтів з РС був застосований ROC аналіз.

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

Обговорення результатів дослідження.

Виявлено, що серед пацієнтів з РС наявність НДБ асоціюється з достовірним зниженням порогу болу НФР та порогу НФР, порівняно з пацієнтами без болу. Дана закономірність спостерігається вже в

Таблиця 2 – Лонгітюдинальні характеристики порогу болу НФР, залежно від тривалості НДБ, (мА)

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

Примітки: * – достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно критерію U-Манна-Уїтні, порівняно з показниками при тривалості НДБ 1-3 місяці в ідентичний термін; ** – достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно критерію Фрідмана з апостеріорними порівняннями за критерієм Данна, порівняно з початковими значеннями в ідентичній групі.

Таблиця 3 – Лонгітюдинальні характеристики порогу НФР, залежно від тривалості НДБ, (мА)

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

Примітки: * – достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно критерію U-Манна-Уїтні, порівняно з показниками при тривалості НДБ 1-3 місяці в ідентичний термін; ** – достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно критерію Фрідмана з апостеріорними порівняннями за критерієм Данна, порівняно з початковими значеннями в ідентичній групі.

умовному дебюту НДБ та зберігається при подальших обстеженнях. Загалом, зниження порогу болу НФР та порогу НФР є маркером гіперзбудливості задніх рогів спинного мозку [9], внаслідок як безпосереднього ураження спинного мозку, так і внаслідок порушення низхідного супраспинального ноцицептивного (антиноцицептивного) контролю [5]. Ймовірно, у пацієнтів з РС, зміни показників НФР при НДБ реалізуються переважно через супраспинальні механізми регуляції ноцицепції.

Крім того, виявлено, що клінічній хронізації НДБ (більш набуває хронічного характеру при його тривалості більше 3 місяців [10]) передують достовірні зміни показників порогу НФР. Зниження порогу НФР на 20% та більше через 1 місяць після дебюту НДБ, порівняно з початковим значенням – достовірний предиктор майбутньої хронізації НФР. Цікаво, що саме зміна порогу НФР (а не порогу болу НФР) виявилася предиктором майбутньої хронізації НДБ, і цей факт є досить важливим, так як поріг НФР, на відміну від порогу болу НФР не має елементу суб'єктивності.

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

В системному огляді показано, що поріг НФР знижується при різноманітних станах, що супроводжуються хронічним м'язово-скелетним болем, і цей феномен є наслідком центральної сенситизації [11]. Зниження порогу НФР описано при фіброміалгії [12,

Таблиця 4 –Індекси порогу болу НФР залежно від тривалості НДБ

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

Примітки: * – достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно критерію U-Манна-Уїтні, порівняно з показниками при тривалості НДБ 1-3 місяці в ідентичний термін; ** – достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно Т-критерію Вілкоксона, порівняно з показниками під час 1-місячного обстеження.

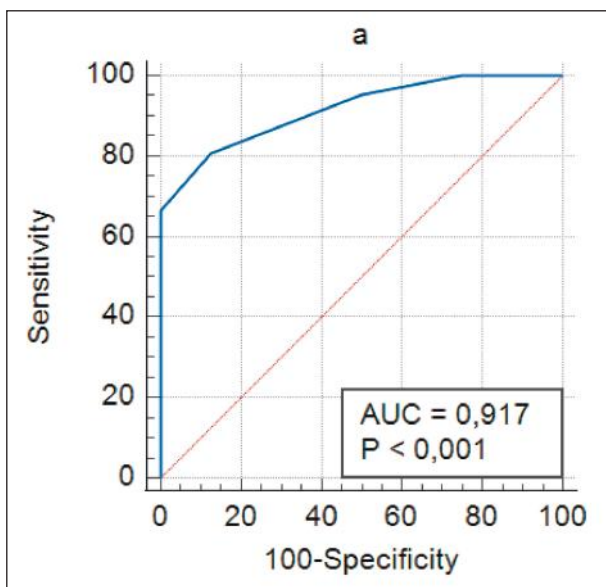


Рисунок – ROC крива оцінки сили залежності хронізації НДБ від показника індексу порогу НФР.

13], хронічному болю в нижній частині спини і в шії [14], кластерному головному болю [15] і навіть при синдромі подразненого кишечника [16]. Але при усіх цих станах біль має переважно ноцицептивне походження, тоді як ми досліджували нейропатичний біль. Ймовірно, ураження сомато-сенсорної системи вже на момент виникнення НДБ у пацієнтів з РС веде до дисбалансу ноцицептивних / антиноцицептивних систем, який по мірі існування НДБ посилюється та стає основою центральної сенситизації.

References / Література

1. Aborode AT, Pustake M, Awuah WA, Alwerdani M, Shah P, Yarlagadda R, et al. Targeting oxidative stress mechanisms to treat Alzheimer's and Parkinson's disease: a critical review. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2022 Jul 31;2022:7934442.
2. Delva Mlu, Skoryk KS. Chastota ta klinichni kharakterystyky neiropatychnoho boliu u patsientiv z rossianym sklerozom. *Visnyk problem biolohii ta medytsyny*. 2022;1.2:149-150. [in Ukrainian].
3. Truini A, Galeotti F, Cruccu G. Treating pain in multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(15):2355-68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2011.607162>.
4. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain*. 2008;137:96-111. DOI: [10.1016/j.pain.2007.08.024](https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.024).
5. Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. *Progress in neurobiology*. 2005 Dec 1;77(6):353-95.
6. Biurrun Manresa JA, Neziri AY, Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Andersen OK. Test-retest reliability of the nociceptive withdrawal reflex and electrical pain thresholds after single and repeated stimulation in patients with chronic low back pain. *European journal of applied physiology*. 2011 Jan;111:83-92.
7. Skljarevski V, Ramadan NM: The nociceptive flexion reflex in humans – review article. *Pain*. 2002;96(1-2):3-8.
8. Neziri AY, Andersen OK, Petersen-Felix S, Radanov B, Dickenson AH, Scaramozzino P, et al. The nociceptive withdrawal reflex: normative values of thresholds and reflex receptive fields. *European journal of pain*. 2010 Feb 1;14(2):134-41.
9. Leone C, Di Leonardo A, Di Pietro G, Di Stefano G, Falco P, Blockeel AJ, et al. How different experimental models of secondary hyperalgesia change the nociceptive flexion reflex. *Clinical Neurophysiology*. 2021 Dec 1;132(12):2989-95.
10. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015 Jun;156(6):1003.
11. Lim EC, Sterling M, Stone A, Vicenzino B. Central hyperexcitability as measured with nociceptive flexor reflex threshold in chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *PAIN®*. 2011 Aug 1;152(8):1811-20.
12. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*. 2003 May;48(5):1420-9.
13. Banic B, Petersen-Felix S, Andersen OK, Radanov BP, Villiger PM, Arendt-Nielsen L, et al. Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain*. 2004;107:7-15.
14. Manresa JA, Neziri AY, Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Andersen OK. Reflex receptive fields are enlarged in patients with musculoskeletal low back and neck pain. *Pain®*. 2013 Aug 1;154(8):1318-24.
15. Sandrini G, Antonaci F, Lanfranchi S, Milanov I, Danilov A, Nappi G. Asymmetrical reduction of the nociceptive flexion reflex threshold in cluster headache. *Cephalalgia*. 2000 Sep;20(7):647-52.
16. Coffin B, Bouhassira D, Sabaté JM, Barbe L, Jian R. Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2004;53:1465-70.

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

Дельва М. Ю., Скорик К. С., Кривчун А. М.

Таблиця 5 – Індекси НФР залежно від тривалості НДБ

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

Примітки:* – достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно критерію U-Манна-Уїтні, порівняно з показниками при тривалості НДБ 1-3 місяці в ідентичний термін; ** – достовірна відмінність ($p < 0,05$), згідно Т-критерію Вілкоксона, порівняно з показниками під час 1-місячного обстеження.

Таким чином, у пацієнтів з РС виникнення НДБ супроводжується нейрофізіологічними ознаками гіперзбудливості ноцицептивної системи у вигляді зниження порогу болю НФР та порогу НФР. В процесі існування НДБ відбуваються подальші зміни характеристик НФР, серед яких зміни порогу НФР передують клінічній хронізації НДБ.

Висновки.

1. У пацієнтів з РС наявність НДБ асоціюється з достовірним зниженням порогу болю НФР та порогу НФР.

2. Перебіг НДБ супроводжується подальшими зниженнями порогу болю НФР та порогу НФР.

3. Зниження порогу НФР на 20% та більше через 1 місяць після дебюту НДБ – надійний прогностичний маркер майбутньої хронізації НДБ.

Перспективи подальших досліджень.

Проаналізували нейрофізіологічні та нейровізуалізаційні кореляції при різних типах перебігу НДБ у пацієнтів з РС.

Резюме. Серед різновидів нейропатичного болю, у пацієнтів з розсіяним склерозом (РС) найчастіше зустрічається нейропатичний дизестезичний біль (НДБ). В наш час, серед нейрофізіологічних методів вивчення больових феноменів значна увага приділяється ноцицептивному флексорному рефлексу (НФР), який є об'єктивним і надійним інструментом дослідження ноцицептивної (антиноцицептивної) системи.

Мета: визначити характеристики НФР при виникненні та особливостях перебігу НДБ у пацієнтів з РС.

Об'єкт методи дослідження.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

1. Клінічно достовірний РС, згідно критеріїв МакДональда 2017 р.
2. Вік старше 18 років.
3. Письмова згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

1. Розлади мови (афазії, дизартрії), що значно обмежують спілкування з пацієнтом.
2. Порушення функції письма, що не дозволяють належно заповнювати опитувальники.
3. Захворювання центральної нервової системи, що потенційно можуть бути причиною НДБ.
4. Наявність НДБ під час скринінгового огляду (за опитувальником PainDETECT >18 балів).

Серед 268 пацієнтів, які відповідали критеріям включення/виключення під час першого огляду, 241 пацієнт погодився прийняти участь у дослідженні. Кожен пацієнт, хто надав згоду на участь в дослідженні, отримав опитувальник PainDETECT та був проінструктований про правила його заповнення. Пацієнти повинні були, при появі у них будь-якого нового болю, заповнювати опитувальник PainDETECT. У випадках діагностування НДБ (за опитувальником PainDETECT >18 балів), пацієнти запрошувалися в клініку для початкового дослідження НФР, що умовно відповідав дебюту НДБ. Повторне дослідження НФР проводилось через 1 місяць. Якщо під час 1-місячного дослідження пацієнти все ще відмічали наявність НДБ, вони запрошувалися на наступне 3-місячне дослідження НФР. Додатково, в якості контролю, проведено дослідження НФР у 10 пацієнтів з РС, які не мали будь-яких больових відчуттів протягом останнього місяця.

Результати та їх обговорення. У пацієнтів з РС без болю зафіксовано наступні показники НФР: поріг болю -31,0 (25,8-35,5) мА, поріг НФР – 32,0 (25,8-35,5) мА.

Протягом 2-річного періоду 32 пацієнти повідомили про появу НДБ та погодилися на нейрофізіологічне обстеження. Серед 32 випадків вперше діагностованого НДБ, у 3 пацієнтів він тривав до 1 місяця, у 8 – до 3-х місяців, у 21 – довше 3-х місяців.

У пацієнтів з вперше діагностованим НДБ поріг болю становив: при початковому дослідженні – 21,5 (16,0-25,0) мА, через 1 місяць – 18,0 (12,5-23,8) мА та через 3 місяці – 12,0 (10,0-19,5) мА. Поріг НФР при дебюті НДБ складав 24,0 (18,0-27,0) мА, через 1 місяць – 18,0 (14,0-26,0) мА, через 3 місяці – 15,0 (12,5-20,0) мА. Тобто спостерігається достовірне зниження показників НФР, порівняно з пацієнтами без болю. Крім того, у пацієнтів з вперше діагностованим НДБ, при подальших обстеженнях відмічається достовірне зниження показників НФР, відносно початкових значень.

З метою аналізу змін показників НФР в залежності від тривалості вперше діагностованого НДБ, виділено окремо групи пацієнтів з тривалістю НДБ від 1 до 3 місяців (8 випадків) та понад 3 місяці (21 випадок). В дослідженні лонгітюдинальних характеристик порогу болю НФР при тривалості НДБ 1-3 місяці, початкове значення показника становило – 19,5 (17,3-25,0) мА, через 1 місяць – 19,0 (16,5-22,3) мА, через 3 місяці – 27,5 (22,3-35,8) мА. При тривалості НДБ понад 3 місяці початкове значення порогу болю НФР було 22,0 (16,0-24,5) мА, через 1 місяць – 18,0 (9,0-23,0) мА, через 3 місяці – 11,0 (9,5-12,5) мА. При тривалості НДБ понад 3 місяці, під час 3-х місячного обстеження спостерігається достовірне зниження порогу болю НФР, як порівняно з початковими значеннями показника в цій групі, так і порівняно з показником порогу болю НФР в групі пацієнтів, у яких НДБ вже був відсутній під час останнього обстеження.

В дослідженні лонгітюдинальних характеристик порогу НФР при тривалості НДБ від 1 до 3 місяців, початкове значення показника становило 20,5 (15,8-26,0) мА, через 1 місяць – 22,0 (16,5-27,5) мА, через 3 місяці – 20,5 (19,3-28,5) мА. При тривалості НДБ понад 3 місяці, початкове значення порогу НФР було 24,0 (17,5-28,0) мА, через 1 місяць – 16,0 (11,0-20,0) мА, через 3 місяці – 14,0 (11,5-15,5) мА. У пацієнтів з тривалістю НДБ більше 3-х місяців спостерігається достовірне зниження порогу НФР через 1 та через 3 місяці, порівняно з початковими значеннями. Крім того, під час 3-місячного обстеження у пацієнтів з все ще наявним НДБ відмічається достовірне зниження порогу НФР у порівнянні з пацієнтами, у яких НДБ на той момент вже не проявлявся.

Для більш детального вивчення феномену достовірних змін показників НФР в різні терміни існування НДБ нами проаналізовано індекси (відношення) показників НФР через 1 та через 3 місяці до їх початкових значень, в групах з різною тривалістю НДБ.

Під час 3-місячного обстеження, у пацієнтів з наявним на той момент НДБ достовірно зменшується індекс порогу болю НФР (0,6 (0,5-0,7)), як порівняно з попередніми показниками при 1-місячному обстеженні (0,8 (0,6-1,1)), так і порівняно з пацієнтами, у яких НДБ вже був відсутній на той момент (1,3 (1,1-1,3)). У пацієнтів з тривалістю НДБ понад 3 місяці достовірно зменшується індекс порогу НФР під час 3-місячного обстеження (0,6 (0,5-0,8)), порівняно з відповідним показником під час 1-місячного обстеження (0,7 (0,6-0,8)). Більше того, індекс порогу НФР достовірно відрізняється в групах з різною тривалістю НДБ як під час 1-місячного обстеження (1,1 (0,9-1,3) та 0,7 (0,6-0,8)), так і під час 3-місячного обстеження (1,1 (1,0-1,3) та 0,6 (0,5-0,8)).

Для оцінки діагностичної значимості індексу порогу НФР під час 1-місячного дослідження при прогнозуванні можливої хронізації НДБ, використовувався метод ROC аналізу. За результатами ROC аналізу виявлено, що площа під кривою становить 0,92 (95% ДІ: 0,75-0,99) та оптимальний поріг відсікання індексу порогу НФР – 0,8.

Висновки.

1. У пацієнтів з РС наявність НДБ асоціюється з достовірним зниженням порогу болі НФР та порогу НФР.
2. Перебіг НДБ супроводжується подальшими зниженнями порогу болі НФР та порогу НФР.
3. Зниження порогу НФР на 20% та більше через 1 місяць після дебюту НДР – надійний прогностичний маркер майбутньої хронізації НДБ.

Ключові слова: розсіяний склероз, нейропатичний дизестезичний біль, ноцицептивний флексорний рефлекс, хронізація.

FEATURES OF THE NOCICEPTIVE FLEXOR REFLEX IN NEUROPATHIC DYSESTHETIC PAIN IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Delva M. Yu., Skoryk K. S., Kryvchun A. M.

Abstract. Among the types of neuropathic pain, neuropathic dysesthetic pain (NDP) is the most common in patients with multiple sclerosis (MS). Nowadays, among the neurophysiological methods of studying pain phenomena, considerable attention is paid to the nociceptive flexor reflex (NFR), which is an objective and reliable tool for studying nociceptive (antinociceptive) systems.

Objective. To study the characteristics of NFR at the onset and features of the course of NDP in patients with MS.

Material and methods.

Criteria for including patients in the study:

1. Clinically valid MS, according to McDonald's 2017 criteria.
2. Age over 18 years.
3. Written consent of the patient to participate in the study.

Criteria for excluding patients from the study:

1. Speech disorders (aphasia, dysarthria), which significantly limit communication with the patient.
2. Violations of the function of writing, which do not allow filling out questionnaires properly.
3. Diseases of the central nervous system, which can potentially be the cause of NDP.
4. The presence of NDP during the screening examination (according to the PainDETECT questionnaire >18 points).

Among 268 patients who met the inclusion/exclusion criteria at the first examination, 241 patients agreed to participate in the study. Each patient who consented to participate in the study received the PainDETECT questionnaire and was instructed on the rules for filling it out. Patients were required to complete the PainDETECT questionnaire at the onset of any new pain. In cases of diagnosis of NDP (according to the PainDETECT questionnaire >18 points), patients were invited to the clinic for an initial examination of NFR, which tentatively corresponded to the debut of NDP. A repeated study of the NFR was carried out after 1 month. If during the 1-month study, patients still noted the presence of NDP, they were invited to the next 3-month NFR study. In addition, as a control, an NFR study was conducted in 10 patients with MS who did not have any pain during the last month.

Results and discussion. In patients with MS without pain, the following NFR parameters were recorded: pain threshold -31.0 (25.8-35.5) mA, NFR threshold - 32.0 (25.8-35.5) mA.

During the 2-year period, 32 patients reported the occurrence of NDP and agreed to a neurophysiological examination. Among 32 cases of newly diagnosed NDP, in 3 patients it lasted up to 1 month, in 8 – up to 3 months, in 21 – longer than 3 months.

In patients with newly diagnosed NDP, the pain threshold was: at the initial examination - 21.5 (16.0-25.0) mA, after 1 month - 18.0 (12.5-23.8) mA, and after 3 months - 12.0 (10.0-19.5) mA. The NFR threshold at the debut of NDP was 24.0 (18.0-27.0) mA, after 1 month - 18.0 (14.0-26.0) mA, after 3 months - 15.0 (12.5- 20.0) mA. That is, there is a significant decrease in NFR indicators compared to patients without pain. In addition, in patients with newly diagnosed NDP, during subsequent examinations, a significant decrease in NFR indicators, relative to the initial values, is noted.

In order to analyze the changes in NFR indicators depending on the duration of the newly diagnosed NDP, separate groups of patients with NDP duration from 1 to 3 months (8 cases) and more than 3 months (21 cases) were selected. In the study of the longitudinal characteristics of the pain threshold of the NFR with a duration of NDP of 1-3 months, the initial value of the indicator was 19.5 (17.3-25.0) mA, after 1 month - 19.0 (16.5-22.3) mA, after 3 months - 27.5 (22.3-35.8) mA. With the duration of NDP for more than 3 months, the initial value of the NFR pain threshold was 22.0 (16.0-24.5) mA, after 1 month - 18.0 (9.0-23.0) mA, after 3 months - 11, 0 (9.5-12.5) mA. With the duration of NDP for more than 3 months, during the 3-month examination, a significant decrease in the NFR pain threshold is observed, both compared to the initial values of the indicator in this group, and compared to the NFR pain threshold index in the group of patients who did not have NDP during the last examination.

In the study of the longitudinal characteristics of the NFR threshold with a duration of NDP from 1 to 3 months, the initial value of the indicator was 20.5 (15.8-26.0) mA, after 1 month - 22.0 (16.5-27.5) mA, after 3 months - 20.5 (19.3-28.5) mA. With the duration of NDP more than 3 months, the initial value of the NFR threshold was 24.0 (17.5-28.0) mA, after 1 month - 16.0 (11.0-20.0) mA, after 3 months - 14, 0 (11.5-15.5) mA. In patients with NDP duration of more than 3 months, there is a significant decrease in the NFR threshold after 1 and 3 months, compared to the initial values. In addition, at the 3-month examination, patients with still-present NDP showed a significant decrease in the NFR threshold compared to patients who did not have NDP at that time.

For a more detailed study of the phenomenon of reliable changes in NFR indicators during different periods of NDP existence, we analyzed indices (ratio) of NFR indicators after 1 and 3 months to their initial values, in groups with different duration of NDP.

During the 3-month examination, in patients with NDP present at that time, the NFR pain threshold index significantly decreases (0.6 (0.5-0.7)), as compared to the previous indicators at the 1-month examination (0.8 (0.6-1.1)), as well as compared to patients who did not have NDP at that time (1.3 (1.1-1.3)). In patients with NDB lasting more than 3 months, the NFR threshold index during the 3-month examination (0.6 (0.5-0.8)) significantly decreases, compared to the corresponding indicator during the 1-month examination (0.7 (0.6-0.8)). Moreover, the NFR threshold index is significantly different in groups with different duration of NDP both during the 1-month examination (1.1 (0.9-1.3) and 0.7 (0.6-0.8)), and during the 3-month examination (1.1 (1.0-1.3) and 0.6 (0.5-0.8)).

The ROC analysis method was used to assess the diagnostic significance of the NFR threshold index during a 1-month study in predicting the possible chronicity of NDP. According to the results of the ROC analysis, it was found that the area under the curve is 0.92 (95% CI: 0.75-0.99) and the optimal cut-off threshold of the NFR threshold index is 0.8.

Conclusions.

1. In patients with MS, the presence of NDP is associated with a significant decrease in NFR pain threshold and NFR threshold.

2. The course of NDP is accompanied by further decreases in the NFR pain threshold and NFR threshold.

3. A decrease in the NFR threshold by 20% or more 1 month after the debut of the NDR is a reliable prognostic marker of the future chronicity of the NDP.

Key words: multiple sclerosis, neuropathic pain, neuropathic dysesthetic pain, nociceptive flexor reflex, chronicity.

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Delva M. Yu.: [0000-0001-5648-7506](https://orcid.org/0000-0001-5648-7506)^{CDEF}

Skoryk K. S.: [0000-0001-9677-7284](https://orcid.org/0000-0001-9677-7284)^{AB}

Kryvchun A. M.: [0000-0003-2775-2029](https://orcid.org/0000-0003-2775-2029)^{BD}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The Authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Skoryk Kateryna Serhiyivna / Скорик Катерина Сергіївна

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: +380994440864 / Тел.: +380994440864

E-mail: k.s.skoryk@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review,

F – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 24.03.2023 / Стаття надійшла 24.03.2023 року

Accepted 28.08.2023 / Стаття прийнята до друку 28.08.2023 року

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-203-209

UDC 616-037+616-006.6+618.11

^{1,2}Drin I. T.

ACCUMULATION OF HEAVY METALS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER

¹Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

²Communal non-commercial enterprise Prykarpattia Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

boda.tataryn@gmail.com

Today, despite the development of medicine and the improvement of pharmaceuticals, the treatment of patients with stage III and IV ovarian cancer remains insufficiently effective. Modern methods of treating these patients are accompanied by insufficient survival, which requires the identification of additional prognostic factors to individualize treatment. In a retrospective analysis of clinically similar groups of patients, ovarian cancer is characterized by significant heterogeneity in the course and response to treatment, which necessitates the search for new prognostic factors.

The aim is to evaluate the effect of chromium, cadmium, copper, plumbum, and zinc in the blood of ovarian cancer patients on the relapse-free period's duration. The study was based on observing 131 patients with ovarian cancer; the control group consisted of 10 people who were not diagnosed with malignant tumors of any localization. The study participants provided written informed consent to participate in the study. The studied metals in patients'