

Buhaiov Oleksandr, Oleg Tarabrin. Modern view of mechanisms of chronic pain syndrome in patients with knee joint damage. Journal of Education, Health and Sport. 2024;53: 242-255. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2024.53.020> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/51752> <https://zenodo.org/records/11835475>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 05.01.2024 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical culture sciences (Field of medical and health sciences); Health Sciences (Field of medical and health sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 05.01.2024 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2024;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 06.01.2024, Revised: 19.01.2024, Accepted: 27.01.2024, Published: 28.02.2024.

MODERN VIEW OF MECHANISMS OF CHRONIC PAIN SYNDROME IN PATIENTS WITH KNEE JOINT DAMAGE

Oleksandr Buhaiov, Oleg Tarabrin

International Humanitarian University

Abstract

Chronic pain accompanies most diseases of the musculoskeletal system. A feature of this type of pain is its duration, for more than three months, and the absence of a damaging factor. The purpose of our review was to systematize data on the latest research on the pathogenesis of chronic pain syndrome in the knee joint and to consider modern theories of neuropathic pain. A generalization and analysis of scientific publications over the last 5 years on the topic of this study was carried out. To search for literature sources, databases and search engines were used: Web of Science, Scopus, WorldWideScience, CORE, PubMed, and Google Scholar by keywords of the research topic. After conducting a review of the literature, we found out that experts have long been interested in the issue of inconsistency of the X-ray picture in rheumatoid arthritis and pain sensations. Daily loads experienced by the knee joint increase with increasing axial movements. Traumatic and non-traumatic diseases of the knee joint are common pathologies, and the percentage of such patients increases with age. Today, joint diseases occupy the first place and can lead to loss of working capacity, disability. Recent studies have discovered the mechanisms of neuropathic pain, and in recent years the term "neuroplastic" pain has appeared. Its appearance is associated with changes in the processing of nociceptive pain and the formation of new nerve circuits that cause long-term irritation of nociceptors and inhibit the antinociceptive system, due to the blockade of the

periaqueductal and rostroventromedial descending pathways, and on the periphery due to the blockade of GABA-ergic synapses. Chronic pain is a consequence of changes in the limbic system, as such pain is often accompanied by the development of depression. Manifestations of neuropathic pain are heterogeneous in terms of pathophysiological mechanisms, etiology and clinical picture. Symptoms of pain depend on the nature of the injury, as well as factors such as genetics and gender. According to research, chronic neuropathic pain is more common in women and people over 50 years of age with a predominant lesion of the lower back and lower limbs. The aging of the population, the spread of diseases associated with hypodynamia and obesity will increase the percentage of people with manifestations of neuropathic pain in the future. Conclusions. Understanding the pathogenetic mechanisms of neuropathic pain is important for the development of new therapeutic strategies targeting specific neural mechanisms.

Keywords: chronic pain syndrome; knee joint; neuropathic pain; neuroplastic pain.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ ХРОНІЧНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ З УРАЖЕННЯМ КОЛІННОГО СУГЛОБУ

О. В. Бугайов

Міжнародний гуманітарний університет

здобувач наукового ступеня PhD за спеціальністю анестезіологія

Резюме. Хронічний біль супроводжує більшість захворювань опорно-рухового апарату. Особливістю цього виду болю є його тривалість, протягом більше трьох місяців і відсутність ушкоджуючого фактора. Метою нашого огляду було систематизувати дані щодо останніх досліджень патогенезу хронічного больового синдрому в колінному суглобі і розглянути сучасні теорії нейропатичного болю. Проведено узагальнення та аналіз наукових публікацій за останні 5 років за темою даного дослідження. Для пошуку літературних джерел використовувалися бази даних та пошукові системи: Web of Science, Scopus, WorldWideScience, CORE, PubMed та Google Scholar за ключовими словами теми дослідження. Здійснивши огляд літератури ми з'ясували, що фахівців давно зацікавило питання невідповідності рентгенологічної

картини при ревматоїдному артриті і больовими відчуттями. Щоденні навантаження, які відчуває колінний суглоб зростають із збільшенням осьових рухів. Травматичні і нетравматичні захворювання колінного суглоба є поширеною патологією, а з віком відсоток таких хворих зростає. Сьогодні захворювання суглобів займають перше місце і можуть призводити до втрати працездатності, інвалідності. Останні дослідження відкрили механізми виникнення нейропатичного болю, а в останні роки з'явився термін «нейропластичного» болю. Його появу пов'язують із змінами в обробці ноціцептивного болю і утворенні нових нервових ланцюгів, що викликають тривале подразнення ноціцепторів і гальмують антиноціцептивну систему, через блокаду періакведуктального і ростровентромедіального низхідних шляхів, а на периферії через блокаду ГАМК-ергічних синапсів. Хронічний біль є наслідком змін в лімбічній системі, так як часто такий біль супроводжується розвитком депресії. Прояви невропатичного болю неоднорідні за патофізіологічними механізмами, етіологією і клінічною картиною. Ознаки болю залежать від характеру ушкодження, а також від таких факторів, як генетика і стать. За даними досліджень хронічним невропатичним болем частіше страждають жінки і особи віком за 50 років з переважним ураженням нижніх відділів спини і нижніх кінцівок. Старіння населення, поширення захворювань, пов'язаних з гіподинамією і ожирінням, збільшить процент людей з проявами невропатичного болю в майбутньому. **Висновки.** Розуміння патогенетичних механізмів нейропатичного болю важливо для розробки нових стратегій терапії на певні нейронні механізми.

Ключові слова. хронічний больовий синдром; колінний суглоб, нейропатичний біль; нейропластичний біль.

Вступ. Больовий синдром може бути одним із основних факторів дезадаптації при ураженні колінного суглоба. Гострий або хронічний біль в колінному суглобі може виникати внаслідок цілого ряду ортопедичних патологій або судинних уражень. Інфекційно-запальні, аутоімунні, трофічні, пухлинні, дистрофічні процеси можуть стати причиною розвитку цілого ряду захворювань опорно-рухового апарату. Найчастіше з болем в коліні звертаються до лікаря пацієнти з остеоартритом, тендинітом, бурситом, хондромалією надколінника, подагрою, кістою Бейкера, ревматоїдним артритом, дислокацією, розривом меніску, розривом зв'язок, пухлиною кісток. За останні десятиліття проведено багато наукових досліджень, які дозволяють говорити про больовий синдром як про загальну проблему медицини. Відомим є факт,

що ревматоїдний артрит (РА), на відміну від остеоартриту (ОА), є системним аутоімунним захворюванням, при якому уражається не тільки опорно-руховий апарат, а всі системи організму. Ревматоїдна нейропатія є важким проявом ураження периферійної нервової системи при генералізованому РА. Хронічний біль викликає тривале хворобливе відчуття при відсутності ушкоджуючого фактора [1]. Сьогодні залишаються нез'ясованими патогенетичні особливості больового синдрому за умов розвитку різних за характером патологій. У формуванні болю при різних захворюваннях можуть бути виявлені схожі механізми. Вивчення больового синдрому при різних патологіях є актуальним і допоможе встановити нові патогенетичні механізми болю, що відкриє перспективи ефективного застосування лікарських препаратів.

Особливості больового синдрому за умов розвитку патології опорно-рухового апарату

Колінний суглоб відчуває щоденні навантаження ваги власного тіла, а при виконанні рухів ці навантаження зростають в рази за рахунок збільшення осьових рухів. Травматичні і нетравматичні захворювання колінного суглоба є поширеною патологією, а з віком відсоток таких хворих збільшується. Сьогодні захворювання суглобів займають перше місце і можуть призводити до втрати працездатності, інвалідності. Виникнення болю є важливим під час адаптації організму і свідчить про інтеграцію функціональних систем, які спрямовані на захист організму від ушкоджуючого фактора. Фізіологічні больові реакції можуть бути первинними і вторинними. Первинний біль виникає в місці дії ушкоджуючого фактора і має гострий ріжучий, колючий характер; вторинний біль виникає як продовження первинного у відповідь на пошкодження оточуючих тканин і характеризується як тупий, розмитий, без чітких меж. Больові імпульси виникають при викиді медіаторів і аллогенів, які активують периферійні ноціцептори і передаються С-волоками [3]. Особливості патогенезу больового синдрому при різних нозологіях вказують на особливості клінічних проявів. На сучасному етапі вирізняють біль ноціцептивний, невропатичний і ноціпластичний [2].

Ноціцептивний біль виникає у відповідь на пошкодження тканини запальним процесом при РА, ішемії тканин при феномені Рейно і пов'язаний з активацією ноціцепторів. Пацієнти можуть чітко описати характер болю. Він має локалізований характер і піддається лікуванню препаратами, дія яких спрямована на периферію [1, 2].

Невропатичний біль може виникати внаслідок ураження нервової системи на різних рівнях. Причиною такого виду болю можуть бути мультивогнищеві ураження на рівні периферійної нервової системи (периферійні нерви, сплетення, задні корінці спинного мозку), що проявляється периферійним невропатичним болям. А можуть бути ураження на рівні спинного і головного мозку, що стануть причиною центрального невропатичного болю. Основною патогенетичною ланкою невропатичного болю виступає дисбаланс між ноціцептивною і антиноціцептивною системами. Невропатичний біль може бути як гострим, так і хронічним і супроводжує цілий ряд патологій: діабетична і алкогольна невропатія, радикулопатія, невралгія трійчастого нерву, невралгія на тлі герпетичної інфекції, фантомні болі, розсіяний склероз, ВІЛ-асоційована нейропатія, постінсультний центральний біль [3].

Невропатичний біль має неадекватний характер, а саме при низькоінтенсивному подразнику може виникати досить сильне больове відчуття у вигляді дизестезій з частковою і частою втратою чутливості, що суттєво впливає на якість життя хворих, викликає депресію, знижує працездатність, погіршує сон [4]. Центральні механізми невропатичного болю реалізуються через надмірний тонус ноціцептивної системи, що пов'язано з наступними етапами: ноціцепція – сприйняття, проведення імпульсів при пошкодженні структури; гіпералгезія – підвищення сприйняття до подразників, які переважно не викликають болю; алодинія - біль, яка виникає безпричинно [5]. Симптоматично невропатичний біль може проявлятися гіпералгезією, механічною або холодовою алодинією, приступами спонтанного болю, що нагадують удар електричним струмом, а іноді це постійний пекучий біль по типу каузалгії [6]. Прояви невропатичного болю неоднорідні за патофізіологічними механізмами, етіологією і клінічною картиною. Ознаки болю залежать від характеру ушкодження, а також від таких факторів, як генетика і стать [6]. За даними досліджень хронічним НБ найчастіше страждають жінки 8% і особи віком за 50 років з переважним ураженням нижніх відділів спини і нижніх кінцівок [3]. Старіння населення, поширення захворювань, пов'язаних з гіподинамією і ожирінням, збільшить процент людей з проявами невропатичного болю в майбутньому.

Багато років вважалося, що виникнення гострого больового синдрому при запально-дегенеративних захворюваннях суглобів пов'язано лише з фізіологічною реакцією на больовий подразник. Але ноціцептивний характер болю при РА і ОА не може пояснити невідповідність між вираженим больовим синдромом і рентгенологічними змінами. Незрозумілою залишається і поява вторинних гіпералгезій

при хронічних захворюваннях суглобів [7]. При артритах больовий синдром може не відображати ступінь запального процесу. В літературних джерелах описані особливості прояву больового синдрому при РА: відсутність видимих уражень суглобів з лабораторними показниками відсутності запального процесу в поєднанні з сильним болем. І інший варіант, який зустрічається у 10-60% пацієнтів з РА: рентгенологічні ознаки патологічного процесу і повна відсутність больового синдрому. Появу больового синдрому можна пов'язати з розвитком м'язової дисфункції, невропатичного болю і зміною нейропсихологічного стану пацієнта. Дослідження, проведені німецькими вченими, продемонстрували, що серед 12 тисяч пацієнтів з хронічним больовим синдромом обстежених на предмет характеру болю, 40 % осіб мають прояви невропатичного болю у вигляді печіння, оніміння, поколювання [3]. Проведені клінічні дослідження у хворих з остеоартритом колінного суглоба встановили, що виникаючий біль розвивається за невропатичним і ноціцептивним механізмами. Посилення невропатичного компоненту болю має прямий зв'язок з більш старшим віком, низьким рівнем освіти, високим індексом маси тіла, супутніми захворюваннями, прийомом препаратів, розвитком варусного коліна [8]. Дослідження вітчизняних вчених стверджують, що в осіб старшої вікової групи невропатичний біль виявляється в 10-52% випадків і у випадку хронічного болю відмічена невтішна статистика, щодо летальності, яка зростає в осіб старше 65 років на 57%.(20) У сучасному розумінні хронічний біль виникає внаслідок сформованого фокусу домінантного больового збудження. Больова домінанта виникає на тлі вже неіснуючого захворювання і є наслідком сенситизації центральної і периферійної ланок нервової системи. Такий біль уже немає захисного характеру, а сам стає захворюванням, що погіршує якість життя пацієнта. [5]. Захворювання кістково-м'язової системи найбільш поширена причина хронічного болю в пацієнтів старшої вікової групи, що пов'язано із віковими змінами. До таких вікових особливостей можна віднести: зменшення м'язової маси (після 50 років втрата складає 10% від решти за кожні десять років); витончення синовіальної оболонки в суглобах із зменшенням рівня синовіальної рідини; дистрофічні зміни суглобових хрящів, які зменшують конгруентність суглобових поверхонь, викликають мікротравми в суглобах з подальшим розвитком запального процесу і виникненням остеоартриту, що сприяє посиленню больового синдрому; посилене руйнування кісткової маси, яке пов'язано з віковими особливостями кальцієвого обміну (з віком знижується рівень активної форми вітаміну Д, зменшується всмоктування кальцію в кишківнику і зростає рівень паратгормону); розвиток синдрому гіпомобільності, який

пов'язаний з дегенеративно-дистрофічними змінами кісткової і м'язової тканин викликає синдром старечої астенії, що запускає вадне коло з ще більшим руйнуванням. [9].

Патогенетичні механізми розвитку больового синдрому

Між механізмом розвитку невропатичного й ноціцептивного болю є принципова відмінність [1]. Важливим є розуміння патогенетичних механізмів розвитку невропатичного болю, що допоможе з'ясувати особливості больового синдрому в колінному суглобі за умов розвитку патологій різного генезу, а також дасть можливість пошуку нових лікарських заходів для покращення стану пацієнтів.

Обов'язковою умовою, без виключення, виникнення больового синдрому є активація ноціцептивних шляхів. Пошкодження органів і тканин супроводжується викидом запальних медіаторів. Підвищення продукції лейкотрієнів і простагландинів під дією арахідонової кислоти, яка залучає у вогнище запалення імунні клітини й посилене вивільнення цитокінів, фактору некрозу пухлин [10]. Травматичне ураження опорно-рухового апарату розвивається з розривом аксонів і викликає активацію імунокомпетентних клітин: нейтрофілів, макрофагів, Т-лімфоцитів, тучних клітин, фіброblastів, кератиноцитів та епітеліальних клітин. Крім фактора некрозу пухлин (TNF- α), і прозапальних цитокінів, імунокомпетентні клітини вивільняють інтерлейкіни: 1 β , 15, 17 і 18, фактор роста нервів, моноцитарний хемоатрактантний білок 1 (MCP-1/CCL-2), хемокінові (C-X-C motif) ліганди 1 (CXCL-1) і 12 (CXCL-12), серотонін, простагландини і субстанцію P [6, 10, 11]. Первинні медіатори імунних клітин сенсibiliзують периферійні нервові закінчення шляхом збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єру. А хемоатрактанти, які вивільняються у вогнищу запалення підсилюють міграцію імунокомпетентних клітин, що сприяє підтриманню болі і нейрозапаленню [6]. Гліальні клітини і макрофаги також можуть бути джерелом прозапальних медіаторів: IL-1 β і TNF- α , що посилює передачу нервового імпульсу від пошкоджених нервових волокон до клітин спинного мозку [12].

Первинна гіпералгезія є наслідком подразнення ноціцепторів, що зменшує поріг болю і стає причиною відповіді навіть на підпорогові подразники [13]. Аферентні волокна, які іннервують суглоб стають, гіперчутливими. Розвиток запального процесу в суглобі, який супроводжується набряком, підвищенням тиску й спричиняє подразнення механорецепторів, які не відносяться до больових, але за цієї умови активуються. Ноціцептори, які мають високий поріг подразнення стають чутливими до механічних подразників й викликають периферичну сенситизацію ноціцепторів [14]. Периферична

сенситизація є наслідком ектопічної активності в пошкоджених нервових закінченнях внаслідок патологічної активації натрієвих каналів. Пошкодження мієлінової оболонки, яка в нормі відповідає за швидкість проведення імпульсу і за ізоляцію нервового волокна, може спричинити передачу нервового імпульсу на сусідні нервові волокна і призвести до циркуляції збудження з розвитком вадного кола патологічної імпульсації [6, 13, 15].

Виникнення хронічного болю пов'язують з посиленням невропатичного компоненту. Тривала аферентна імпульсація змінює функціональний стан нервових шляхів центральної нервової системи і стає причиною гіпералгезії у вогнищу запалення і в оточуючих тканинах [5]. Тривала активація в ділянці аферентних шляхів, через задні роги спинного мозку викликає центральну сенситизацію що пояснюється тривалою деполяризацією постсинаптичної мембрани нейронів іонами кальцію [6]. Ефект спраутингу пояснює хронічні больові стани за рахунок підсиленої симпатичної активності. Цей ефект пов'язаний з розростанням симпатичних волокон біля нейронів задніх рогів спинного мозку [16]. Відбувається проростання відростків А β -волокон до С-волокон, що приводить до сприйняття невольовими рецепторами больових відчуттів, а больовими – тактильних [6]. Нейрони великого і малого розміру, навколо яких відбувається проростання симпатичних нервових волокон володіють високою спонтанною активністю, що значно посилює імпульсацію через аферентні шляхи спинного мозку [8]. Феномен «wind-up» також є наслідком постійної імпульсації й руйнування гальмівних нейронів, внаслідок ексайтотоксичності. Внаслідок розвитку цього феномену больова відповідь посилюється, хоча подразнення не змінюється. [6]. Важливу роль в довготривалій потенціації відіграє глія, яка при пошкодженні може бути джерелом третинних медіаторів BDNF – нейротрофічний фактор мозку, IL-1 β , TNF- α , і IFN- γ . BDNF протеїн - це продукт мікроглії у відповідь на активацію P2X₄ рецепторів CSF-1 медіатором при участі АТФ. BDNF підсилює збудження і гальмує гальмівні нейрони шляхом впливу на N-метил-D аспартат -рецептори (NMDA) в спинному мозку щурів *in vitro*. Це може пояснювати роль пресинаптичного збудження NMDA рецепторів і наступного збільшення глутаматергічної передачі імпульса в розвитку невропатичного болю і пояснити ефективне застосування кетаміну у деяких пацієнтів [17]. Вивільнення мікроглією IL-1 β пов'язують із зниженням можливостей астроцитів поглинати глутамат, що ще більше посилює синаптичну передачу. Роль TNF- α у підсиленні потенціації доведена клінічними дослідженнями із застосуванням препаратів, що блокують рецептори TNF-1. Але цікавим залишається факт, що

позитивного ефекту при лікуванні досягнуто лише у чоловіків [18]. Пошкодження периферійних нервів знижує експресію хлориду калію в ноціцептивному задньому розі нейронів спинного мозку, що сприяє накопиченню внутрішньоклітинного хлору і гальмує ГАМК-ергічні гальмівні впливи [19]. Гістологічні дослідження відмічають зменшення кількості ГАМК-ергічних синапсів у задніх рогах спинного мозку [6]. Спінальна довготривала потенціація С-волокон, пов'язана з BDNF протеїном, вивільнення якого обриває ефект постійного збудження. Продукція протеїну BDNF регулюється клітинами мікроглії, шляхом продукції антитіл до вторинного медіатора CSF-1. Саме ця вісь CSF-1-мікроглія-BDNF протеїн відіграють значну роль в спінальній довготривалій потенціації [9, 12]. Продукція Т-лімфоцитами IFN- γ стає причиною тактильної аллодінії і змін функцій мікроглії. IFN- γ також збільшує збудливість нейронів задніх рогів спинного мозку і полегшує синаптичну передачу між первинними аферентними С-волокнами та нейронами [9, 20]

Зміни периферійної чутливості при розвитку запального процесу можуть стати причиною в модуляції сенсорної інформації, яка надходить до лімбічної системи, сенсорної кори, прилеглого ядра та мигдалеподібного тіла. Також периферійні зміни нервових закінчень викликають активацію контрлатеральних ділянок таламуса. Гіперактивність у лімбіко-таламічних структурах є причиною розвитку тривожності і депресії пацієнтів з невропатичним болем [9].

Ноціпластичний біль і центральні механізми

Вивчення патогенетичних механізмів больового синдрому призвело до відкриття у 2017 році нового різновиду болю - ноціпластичного. IASP замінило термін «дисфункціональний» біль на ноціпластичний. Цей вид болю, пов'язаний із змінами ноціцептивного сприйняття і при виникненні больового синдрому, зазвичай важко знайти причину больового відчуття. Цей біль пов'язують із нейрофізіологічними і нейрохімічними змінами, які приводять до перебудови в сприйнятті ноціцептивними рецепторами (6). В механізмах розвитку ноціпластичного болю важлива роль відводиться змінам низхідних впливів на нейрони спинного мозку [18]. Важливим є розуміння функцій антиноціцептивної системи, яка об'єднує структури головного мозку, що гальмують больові імпульси на різних рівнях. Аксони нейронів з периакведуктальної речовини середнього мозку, ядра шва довгастого мозку, гігантоклітинного ядра і парагігантоклітинного ядра закінчуються синапсами на нейронах задніх рогів спинного мозку і контролюють вивільнення: норадреналіну,

серотоніну, ГАМК. Надмірне гальмування продукції цих медіаторів є причиною больового відчуття [5].

Періакведуктальний і ростровентромедіальний шляхи розглядаються дослідниками як ендogenousні аналгетичні шляхи. Порушення низхідного впливу на нейрони спинного мозку лежить в основі пояснення виникнення ноціпластичного болю без подразнення ноціцептивних рецепторів. Цей біль має генетичну схильність, що пояснює появу більш сильного больового синдрому у молодих осіб в сімейному анамнезі [21]. Ноціпластичний біль може бути пояснений із змінами висхідних впливів з периферії, які довго не припиняються і можуть викликати реорганізацію і зростання синаптичних зв'язків у нервовій системі. Така можливість пов'язана з високою пластичністю нервової тканини [2].

Зміни в центральних ланках антиноціцептивної системи можуть відігравати значну роль в патогенезі розвитку невропатичного і ноціпластичного болю. Проведені дослідження встановили, що розвиток больової форми діабетичної нейропатії (ДНП) супроводжується структурними змінами в ядрах таламуса, при відсутності таких змін при безбольовій формі. Давно відомі патогенетичні механізми розвитку ДНП, які пов'язані з надмірним рівнем глюкози: підсилення процесів глікозилювання, підвищення рівня протеїнкінази С, активація поліолового шляху обміну глюкози. Саме активація цих механізмів приводить до пошкодження судин і нервів, що стає причиною порушення мікроциркуляції з подальшим розвитком ангіо і нейропатій. Накопичення вільних радикалів супроводжується підсиленням оксидативного стресу і накопиченням продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і окисної модифікації білків. Компенсаторне вивільнення оксиду азоту (NO), як потужного вазоконстриктора, має як позитивні, так і негативні моменти. На тлі розвитку процесів оксидзації NO стає джерелом для утворення високореактивного пероксинітриту (ONOO^-). ONOO^- посилює процеси ПОЛ і ще більше руйнує структури, маючи високу спорідненість до антиоксидантних ферментів.

Активація поліолового шляху обміну глюкози запускає каскад патологічних змін, пов'язаних з внутрішньоклітинним накопиченням сорбітолу й інозиту, що викликає гіпоксію і ішемію нервових закінчень. В умовах гіперглікемії клітини мікроглії спинного мозку виробляють прозапальні цитокіни, які можуть і викликати, і підтримувати невропатичний біль. При безбольовій формі ДНП прозапальні цитокіни не вивільняються макрофагами.

Літературні джерела наводять багато суперечливих даних, щодо особливостей больового синдрому при ДНП. Науковці розглядають ноціцептивний компонент, як обов'язковий початок больового синдрому. Але незрозумілим залишається: чому при руйнуванні периферійних нервових закінчень при розвитку ДНП іноді немає больового синдрому або навпаки розвиток “больової нечутливої нейропатії”, при якій сильний біль супроводжується втратою всіх видів чутливості [1].

Отже, актуальність питання больового синдрому за умов розвитку різних патологій зростає. Наприклад ефективне лікування больових відчуттів у післяопераційному періоді пацієнтів з патологією колінного суглоба є важливим завданням сучасної хірургії. Післяопераційна фізична реабілітація хворих з хірургічними втручаннями на колінному суглобі може включати ранні етапи. Неадекватне знеболення на цьому етапі реабілітації з посиленням больового синдрому може викликати розвиток міотонічного синдрому з прогресуючим ослабленням м'язів і зменшенням рухів у суглобі [22].

До сьогоднішнього дня невирішеною залишається проблема корекції депресивних станів, якими страждають пацієнти з РА. Розвиток депресій може бути одним із компонентів розвитку больового синдрому при захворюваннях опорно-рухового апарату [22, 23].

Проведений нами літературний огляд допоміг висвітлити деякі питання патогенетичних механізмів розвитку больового синдрому і сучасні погляди на це питання. Нами було проаналізовано інформацію за останні п'ять років, з вітчизняних і іноземних літературних джерел, що розширило уявлення про перебіг патологічних процесів, які супроводжуються больовим синдромом. Виявлено багато суперечливих даних, які вказують на розбіжності між рівнем пошкодження тканини і больовими відчуттями, що спонукало нас під час аналізу літератури шукати відповідь на причину таких розбіжностей. Невропатичний біль пов'язують з хронізацією больового процесу. Беручи до уваги, що пацієнти, які звертаються із больовим синдромом колінного суглоба, як правило це пацієнти з хронічним патологічним процесом: остеоартрит, ревматоїдний артрит і навіть травма в минулому може викликати появу хронічного болю так як загоєння розірваних зв'язок, або пошкоджених прилеглих тканин відновлюється з утворенням на місці ушкодження сполучної тканини, яка може стати додатковим фактором подразнення нервових закінчень і через подразнення ноціцептивних рецепторів, за деякий час може запустити процес розвитку невропатичного болю за механізмами, які були нами розглянуті. Отже питання

залишається актуальним ще і тому, що основною проблемою практичної медицини є пошук лікарських засобів, які можуть успішно лікувати больові синдроми і повертати пацієнтів до повноцінного життя [3, 24, 25].

Проведений нами літературний пошук нових патогенетичних механізмів хронічного больового синдрому дозволяє зробити певні **висновки**: тривалість хронічного болю, яка зростає не пов'язана з дією ушкоджуючого фактора і є наслідком структурних перебудов в нервовій системі, а саме – це нейропластичні зміни на периферії і в центральних кортико-лімбічних відділах головного мозку. В останніх дослідженнях доведена участь мікроглії, імунних клітин в розвитку хронічного запального процесу на місці ушкодження, який стає причиною постійного подразнення на периферії, викликає сенсibiлізацію і викликає тривалий постійний біль.

Перспективи подальших досліджень. Відкриття нових ланок у патогенетичних механізмах хронічного болю дозволяє розробляти нові стратегії лікування, які спрямовані на пом'якшення дезадаптивної нейропластичності.

References

1. Lysetskyi, B., Kobyletskyi, O., Shchybovyk, D., Zubova M., Litvin, O. Neuroplasticity in the pathogenesis and treatment of chronic pain syndrome: new research and therapeutic perspectives. *Futur Med.* 2024;3(1): 45-58. <https://doi.org/10.57125/FEM.2024.03.30.05>
2. Anne E. Murphy,¹Deeba Minhas,¹Daniel J. Clauw,¹and Yvonne C. Identifying and Managing Nociceptive Pain in Individuals With Rheumatic Diseases: A Narrative Review *Arthritis Care & Research* Vol. 2023;75:10: 2215–2222. DOI 10.1002/acr.25104© 2023
3. Dmytriiev D. V., Prudius P. H., Zaletska L. A., Lysak E. V., Rudnytskyi Yu. V., Korenchuk N. Neiropatychnyi bil: mekhanizmy rozvytku, pryntsyipy diahnostyky ta likuvannia. *Mizhdystsyplinarnyi naukovo-praktychnyi zhurnal.* 2019;4:2:4-32.
4. Kumar J, Patel T, Sugandh F, Dev J, Kumar U, Adeeb M, et al. Innovative Approaches and Therapies to Enhance Neuroplasticity and Promote Recovery in Patients With Neurological Disorders: A Narrative Review. *Cureus* 2023;15. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.41914>.
5. Xiong H-Y, Hendrix J, Schabrun S, Wyns A, Campenhout J Van, Nijs J, et al. The Role of the Brain-Derived Neurotrophic Factor in Chronic Pain: Links to Central

6. The Known Biology of Neuropathic Pain and Its Relevance to Pain Management Peter A. Smith *The Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2024; 51:32–39. doi:10.1017/cjn.2023.10
7. Gwen Sascha Fernandes, Ana Marie Valdes, David Andrew Walsh, Weiya Zhang. Neuropathic-like knee pain and associated risk factors: a cross-sectional study in a UK community sample. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20: 215., doi: 10.1186/s13075-018-1717-6).
8. Uğur Güngör Demir^{1*} , Ali Nail Demir and Naciye Füsün Toraman, Güngör Demir et al. Neuropathic pain in knee osteoarthritis *Advances in Rheumatology*. *Adv Rheumatol*. 2021;61:67. <https://doi.org/10.1186/s42358-021-00225-0>).
9. Bilovol, O. M., Kniazkova, I. I. Osteoartryt. *Liky Ukrainy*. 2022;5-6(61-2):20–25. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.5-6\(261-2\).271643](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.5-6(261-2).271643))
10. James N. Campbell¹, Richard A. Meyer; Mechanisms of Neuropathic Pain *Neuron*. 2006;5: 52(1): 77–92.
11. Obara I Telezhkin V, Alrashdi I, Chazot PL. Histamine histamine receptors and neuropathic pain relief. *Br J Pharmacol*. 2020;177:580–99. DOI 10.1111/bph.14696).
12. Noh MC, Mikler B, Joy T, Smith PA. Time course of inflammation in dorsal root ganglia correlates with differential reversibility of mechanical allodynia. *Neuroscience*. 2020;428:199–216. DOI 10.1016/j.neuroscience. 2019.12.040).
13. Svistilnik R.V. Suchasni kontseptsii vynyknennia boliu ta mozhlyvosti yoho podolannia v zahalnyi likarskii praktytsi *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*. 2022;16:7. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218249>).
14. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M., et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939)
15. Van Vliet AC, Lee J, van der Poel M, et al. Coordinated changes in the expression of Wnt pathway genes following human and rat peripheral nerve injury. *PLoS One*. 2021;16:e0249748. DOI 10.1371/journal.pone. 0249748.)
16. Dworsky-Fried, Z, Kerr, BJ, Taylor, AMW. Microbes, microglia and pain. *Neurobiol Pain*. 2020;7:100045. DOI 10.1016/j.ynpai.2020.100045.CrossRefGoogle ScholarPubMed).

17. Gajtko A, Bakk E, Hegedus K, Ducza L, Hollo K. IL-1beta induced cytokine expression by spinal astrocytes can play a role in the maintenance of chronic inflammatory pain. *Front Physiol.* 2020;11:543331. DOI 10.3389/fphys.2020.543331.).
18. Goncalves Dos SG, Delay L, Yaksh TL, Corr M. Neuraxial cytokines in pain states. *Front Immunol.* 2020;10:3061. DOI 10.3389/fimmu.2019.03061.).
19. Ferrini F, Perez-Sanchez J, Ferland S, et al. Differential chloride homeostasis in the spinal dorsal horn locally shapes synaptic metaplasticity and modality-specific sensitization. *Nat Commun.* 2020;11:3935. DOI 10.1038/s41467-020-17824-y.).
20. Zhou LJ, Peng J, Xu YN, et al. Microglia are indispensable for synaptic plasticity in the spinal dorsal horn and chronic pain. *Cell Rep.* 2019;27:3844–59. DOI 10.1016/j.celrep.2019.05.087.)
21. Arendt-Nielsen L, Klitgaard H, Hansen SN. Bridging the translational gap: adenosine as a modulator of neuropathic pain in preclinical models and humans. *Scand J Pain* 2023;24. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2023-0048>.
22. Nasr Al Kali, Korolkov O. Porivnialna kharakterystyka dynamiky bolovoho syndromu v protsesi fizychnoi rehabilitatsii khvorykh z patolohiieiu kolinnoho suhloba. *Zdorovia i sport.* 2017; №1(27): 68-75.
23. Kold S, Graven-Nielsen T. Modulation of central pain mechanisms using high-definition transcranial direct current stimulation: A double-blind, sham-controlled study. *Eur J Pain* 2022;27:303–15. <https://doi.org/10.1002/ejp.2060>.
24. Singh SP, Guindon J, Mody PH, Ashworth G, Kopel J, Chilakapati S, et al. Pain and aging: A unique challenge in neuroinflammation and behavior. *Mol Pain* 2023;19:17448069231203090. <https://doi.org/10.1177/17448069231203090>.