



Т.М. ЧЕРЕНЬКО

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Сучасний погляд на проблему болю при хворобі Паркінсона (огляд літератури)

Хвороба Паркінсона (ХП), яка вважається другим за поширеністю нейродегенеративним захворюванням після хвороби Альцгеймера, традиційно вважається захворюванням із переважно моторними симптомами. Проте біль, як один із поширених немоторних симптомів (40—85 %), досі залишається недооціненим та часто ігнорується в клінічній практиці. У 5 % пацієнтів біль може бути першим виявом хвороби. Запропоновано низку класифікацій болю при ХП (м'язово-скелетний, невропатичний, дистонічний, акатизійний, ноципластичний), які використовують різні підходи (етіологічний, механістичний, за моторним статусом, за механізмом болю), але жодний із них не став єдиним загальноприйнятим. Важливо диференціювати біль, пов'язаний із ХП, від іншого болю. Це ускладнюється наявністю комбінації різних типів болю в одного хворого, перекриттям виявів ноцицептивного та невропатичного болю, коморбідністю, властивою літнім пацієнтам, розвитком у них депресії. З одного боку, це вказує на складність патогенезу болю, адже відомо, що біль при ХП тісно пов'язаний із дофамінергічною дисфункцією, нейрозапаленням та порушенням антиноцицептивних механізмів. Оптимізація дофамінергічної терапії часто не дає очікуваного анагетичного ефекту, що змушує шукати нові підходи. З іншого боку, гетерогенність вимірювальних шкал болю, методів оцінки та характеристик пацієнтів перешкоджає порівнянню результатів досліджень, а практичним лікарям ускладнює прийняття адекватного рішення щодо діагностики й лікування болю. Залишаються прогалини в розумінні механізмів болю, що потребує проведення мультидисциплінарних досліджень, відсутні стандартизовані протоколи терапії, але досягнуто прогресу в класифікації болю при ХП. Персоналізований підхід до діагностики й терапії може поліпшити лікування різних типів хронічного болю та якість життя пацієнтів.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, класифікація болю, патогенез, клінічна характеристика, діагностика, терапевтичні підходи.

Хвороба Паркінсона (ХП) уражає близько 1 % осіб віком понад 60 років [97] та є другим за поширеністю після хвороби Альцгеймера нейродегенеративним захворюванням центральної нервової системи [48]. Очікується, що до 2040 р. на ХП хворітимуть близько 17 млн осіб. Згідно з дослідженням глобального тягаря захворювань, серед неврологічних захворювань ХП є найпоширенішою у світі [68].

Визначають ХП моторні симптоми: ригідність, брадикінезія, постуральна нестабільність і тремор у спокої [49]. Водночас ХП також притаманні немоторні вияви, зокрема когнітивні порушення, розлади сну, вегетативні дисфункції та біль [30].

Вважається, що Джеймс Паркінсон уперше описав біль у пацієнта із ХП у своїй статті 1817 р. [78].

Хронічний біль, що триває понад 3 міс, є глобальною проблемою, яка зачіпає 20 % дорослого населення [13, 72]. Біль є одним із найпоширеніших немоторних симптомів ХП (40—85 %) [69, 73]. Біль може бути одним із найперших симптомів ХП, іноді виявляючись ще на доклінічній стадії [2]. У 5 % пацієнтів із ХП біль є першим клінічним симптомом [98]. Він зазвичай виражений на тому боці тіла, який першим або сильніше зазнав рухових порушень [19, 61]. На момент появи рухових симптомів і встановлення діагнозу ХП хронічний біль наявний у 20 % пацієнтів, а впродовж хвороби його поширеність зростає до 80 % [8, 32, 95].

У пацієнтів із ХП біль спричиняє значні функціональні обмеження, суттєво впливаючи на якість

життя [36, 44], але його часто недооцінюють і не лікують. Близько 50 % хворих на ХП, які страждають від болю, не отримують жодного знеболювального засобу [5]. З огляду на зростання поширеності ХП прогнозують, що до 2030 р. у світі буде 3,7 млн пацієнтів із болем, які не отримують належного лікування [8].

Поширеність болю в пацієнтів із ХП на 2—3-й стадії за шкалою Ноеhn—Yahr у середньому становить 67,4 % [73]. За даними С. Buhmann та співавт. [16], у 95,4 % пацієнтів із ХП був наявний больовий синдром, за даними J.O. Hirsі та співавт. [50], — у 84,0 %, тоді як у дослідженні Ö. Skogar та співавт. [89] поширеність болю була майже вдвічі меншою (33 %), у роботах E.A. Ozturk та B.G. Kocer [76] цей показник становив 48,2 %. Значна різниця в результатах може бути зумовлена відмінностями в методології оцінювання болю, критеріях залучення пацієнтів або способах збору даних.

Чинниками ризику розвитку болю є жіноча стать, порушення сну, депресія [82], дискінезії, постуральні розлади та моторні ускладнення [14, 15]. У недавньому дослідженні припустили генетичний внесок у розвиток болю при ХП [45]. Було встановлено, що варіанти генів *SCN9A* та *FAAH* асоціюються з ризиком болю в пацієнтів із ХП. Варіант rs6746030 SNP у гені *SCN9A*, який змінює амінокислотну послідовність натрієвого каналу Nav1.7 (аргінін на триптофан), був пов'язаний як із центральним, так і з м'язово-скелетним болем (МСБ), тоді як варіант 324419 у гені *FAAH*, який кодує фермент гідролазу жирних амідів (метаболізує канабіноїди), — лише з МСБ [33].

Крім того, деякі неневрологічні супутні захворювання спричиняють підсилення болю в пацієнтів із ХП, зокрема цукровий діабет, остеопороз, ревматичні захворювання та артрит [15].

Хронічний біль при ХП неоднорідний за якісними характеристиками, локалізацією, інтенсивністю, частотою, що свідчить про складну та множинну етіологію [34]. Вивчення поширеності болю при ХП передбачає його диференціацію за типами. Найпопулярнішою класифікацією, яку використовують понад 15 років, є класифікація B. Ford [42]. Вона виділяє п'ять основних типів болю: МСБ, корінцевий (КБ) і спричинений ураженням нервів, біль, пов'язаний із дистонією (ДБ), центральний біль (ЦБ), акатизійний біль (АБ). Також автором звертається увага на незвичайні больові синдроми (біль, що зачіпає обличчя, голову, глотку, епігастрій, живіт, таз, пряму кишку та статеві органи). Він також виділив біль «у ділянці плечиків для одягу», який зазвичай виникає в ділянці плечового поясу та шийного відділу хребта, часто асоційований із вегетативними розладами.

У дослідженнях M.A. Silverdale та співавт. [88] описано дещо інший спектр больових виявів, а також визначено їх поширеність у пацієнтів із ХП: МСБ (66 %), КБ (34 %), ДБ (16 %), генералізований

«off»-біль (9 %), дискінетичний (10 %), біль у нижній частині живота (16 %), вісцеральний (16 %), ЦБ (27 %), синдром неспокійних ніг (23 %).

Із типів болю найчастіше відзначають МСБ, поширеність якого, за різними даними, становить від 66,0 до 82,8 % [18, 29, 55, 88].

Особливості локалізації болю при хворобі Паркінсона

У дослідженнях, присвячених локалізації болю при ХП, виявлено широкий спектр зон ураження, зокрема нижні та верхні кінцівки, плечі, шийний і поперековий відділи хребта. Частота болю в спині, за різними даними, варіює від 26 до 67 % [17, 18, 60, 73, 88]. Біль у нижніх кінцівках відзначають 67 % пацієнтів із ХП [71]. У значної частини хворих біль локалізується в кількох зонах одночасно: у шиї (10 %), плечах (18 %) і спині (26 %) [31], спині (63,6 %) та суглобах (48,9 %) [57], нижніх (47,6 %) та верхніх (23,8 %) кінцівках [75], нижніх кінцівках і шийно-плечовій зоні (33 %) [29].

Тривалість болю зазвичай перевищувала 3—6 міс [16], а частота варіювала від «раз на тиждень» [18] до «частіше в період OFF» (36 %) [50].

У науковій літературі описано варіанти болю при ХП, запропоновано та використовуються різні підходи до їхньої класифікації [22]. Численні пропозиції щодо типів болю рідко підтверджувалися або офіційно перевірялися [42, 80], що ускладнює діагностику та лікування болю в пацієнтів із ХП. За влучним виразом G. Wasner та G. Deuschl «біль при ХП — це багато синдромів під однією парасолькою» [100].

Важливим у патобіологічному аспекті є поділ болю на безпосередньо спричинений ХП (або підсилений хворобою) та зумовлений причинами, не пов'язаними з ХП [71]. Згідно з попередніми класифікаціями, біль вважається пов'язаним із ХП, якщо має місце одна з таких умов: виникнення болю разом із першими моторними симптомами, виникнення/підсилення болю під час стадії OFF; виникнення одночасно з хореатичною дискінезією або поліпшення в разі дофамінергічного лікування [21, 42, 80]. За даними С. Buhmann та співавт. [16], саме ХП була згадана як основна причина болю в 53 % випадків. У норвезькому популяційному дослідженні біль, пов'язаний із ХП, було діагностовано в 51 % пацієнтів із ДБ, 43 % із МСБ, 34 % із периферичним невропатичним болем, 80 % із центральним невропатичним болем [8].

Інтенсивність болю в пацієнтів із ХП значно відрізняється в різних дослідженнях, що свідчить про необхідність персоналізованого підходу до його лікування. Одні автори вказують на біль від помірного до інтенсивного рівня, тоді як інші зазначають його легкий або помірний ступінь. Середні показники інтенсивності болю варіювали від помірних до сильних значень і оцінювалися за допомогою різних шкал [28].

Патогенетичні аспекти болю при хворобі Паркінсона

Передача болю при ХП здійснюється шляхами спинно-таламічного тракту, анатомія яких добре вивчена. Больові сигнали поширюються від ноцицепторів, що активуються механічною, термічною тощо стимуляцією шкіри, кісток, суглобів, м'язів і сполучної тканини, немієлінізованими С-волокнами та мієлінізованими Аδ-волокнами до нейронів другого порядку в задньому рогу спинного мозку. Там вони модулюються інтернейронами, місцевими імунними клітинами та «доручаються» низхідним шляхам.

Низхідні шляхи, що формують систему гальмування болю (від ростральної вентромедіальної мозкової речовини, дорзолатерального мосто-мезенцефального покриву та періакведуктальної сірої речовини [9, 26]), пригнічують больові сигнали через вивільнення моноамінів (норадреналіну, серотоніну, дофаміну) та ендогенних опіїодних нейропептидів у задньому рогу спинного мозку [7]. Як показано в експериментальних дослідженнях на тваринах, у низхідній системі гальмування болю дофамінові рецептори D1 і D2 відіграють протилежні ролі: D1-рецептор бере участь у виникненні та підтримці болю, тоді як D2-рецептор — у механізмах антиноцицепції [59]. Однак клінічний вплив різних типів дофамінових рецепторів на біль складно оцінити, оскільки повідомлено про суперечливі ефекти [86].

Больові сигнали проєктуються від спинного мозку до кіркових сенсорних ділянок, передньої поясної кори, орбіто-фронтальної кори, мигдалеподібного тіла та інших структур лімбічної системи латеральною (латеральний спинно-таламічний тракт) та медіальною (вентральний спинно-таламічний тракт) системами болю. У пацієнтів із ХП при ноцицептивному болю спостерігається підвищена нейрональна активність в острівцевій та поясній корі, які входять до складу висхідного медіального больового шляху. Також є докази підвищеної чутливості в системі латерального шляху болю [34]. Показано, що введення L-допи пригнічує нейрональну активність у цих зонах [12]. Недавно було запропоновано для пояснення гіперчутливості до болю, що асоціювалася з ознаками нейрозапалення в різних ділянках латерального та медіального спинно-таламічних трактів, враховувати роль кишкового дисбактеріозу як чинника, що провокує нейроімунні розлади [83].

Дані, отримані в експериментальних роботах на тваринах і клінічних дослідженнях, свідчать про активне залучення в сприйняття та модуляцію болю всіх дофамінергічних нейронних шляхів, зокрема вентральної ділянки покривки, компактної частини чорної речовини та задньої гіпоталамічної ділянки. При дослідженні природи болю при ХП рекомендують розглянути втрату дофаміну через дегенерацію нігростріарного шляху в контексті зв'язку з дегенерацією інших дофамінергічних ділянок та важливих анатомічних зон контролю болю, таких

як стовбур мозку [3], дрібні периферичні нервові волокна та спинний мозок [99]. З огляду на те, що в пацієнтів із ХП спостерігається нейродегенерація у ядрах шва (*raphé nuclei*) та голубій плямі (*locus coeruleus*), зниження активності цих структур може призвести до ослаблення низхідних протибольових механізмів [83], що додатково знижує поріг больової чутливості. Розуміючи зв'язок хронічного болю та емоційних реакцій, слід урахувати роль ділянок мозку, які беруть участь в емоційній обробці або формуванні поведінки за принципом мотивації-винагороди, таких як прилегле ядро (*nucleus accumbens*), розташоване у вентральній частині смугастого тіла (ключова структура мезолімбічної дофамінергічної системи), мигдалеподібне тіло та габенулярний комплекс таламуса [101].

Втрата та дизрегуляція дофаміну негативно впливають на розвиток як ноцицептивних, так і нейропатичних та ноципластичних типів болю [4, 65], тому біль при ХП розглядають через призму цих механізмів.

При ноцицептивному болю подразнення ноцицепторів пов'язане з фактичним або потенційним ураженням ненервових тканин. Типовим виявом ноцицептивного болю вважають МСБ, який охоплює більшість больових синдромів опорно-рухового апарату (остеоартрит, інші патологічні стани), за яких переважає ураження тканин або їхнє запалення.

Для характеристики хронічного болю в пацієнтів із ХП також використовують категорію «нейропатичний біль», який поділяють на центральний і периферичний залежно від ланок ураження. Нейропатичний біль характеризують такі дескриптори, як поколювання, печіння або відчуття, подібні до електричного розряду, що узгоджуються з відомою локалізацією анатомічної аномалії та наявністю позитивної оцінки за опитувальником для класифікації невропатичного болю Douleur Neuropathique-4 (DN-4). [74, 96]. За визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP) та BOOЗ нейропатичний біль — це біль, що виникає внаслідок ураження або захворювання соматосенсорної нервової системи, тобто структур спинного мозку, стовбура мозку, таламуса або кори. Попри те, що стріатум та бліда куля є частиною екстрапірамідної моторної системи, існують експериментальні та клінічні докази того, що деякі їхні функціональні петлі також беруть участь у немоторних функціях, зокрема в обробці ноцицептивних сигналів у *putamen* [27, 62]. При нейропатичному болю центральні анатомічні структури сенсорної системи болю можуть бути порушені разом із базальними гангліями й таламокортикальними контурами або діенцефало-спинномозковими шляхами [96]. Отже, теоретично пацієнти з ХП можуть страждати від центрального нейропатичного болю. Відповідно до критеріїв визначення нейропатичного болю в болючій ділянці мають бути наявні ознаки розладів чутливості,

які відповідають соматосенсорним рецептивним полям. Однак ураження базальних гангліїв не мають чіткої кореляції з чутливими порушеннями під час клінічного обстеження, оскільки ці структури не призводять до явних сенсорних дефіцитів. Підтвердженням цього є відсутність змін чутливості при глибокій стимуляції блідої кулі [62, 63], як показали дослідження пацієнтів із дистонією.

Окрім центрального болю, при ХП може спостерігатися периферичний нейропатичний біль. Анатомічно до нього належать стани, за яких унаслідок рухових або постуральних розладів відбувається компресія спинномозкових корінців або ураження периферичних нервів, що призводить до виникнення болю в зонах відповідної іннервації.

Ноципластичні больові синдроми охоплюють випадки, коли ноцицептивна система надмірно активна до нормальних або підпорогових подразників без будь-яких ознак ураження соматосенсорної системи або периферичної активації ноцицепторів через фактичне або потенційне пошкодження тканин [54, 65]. Ця надмірна активність не є специфічною для одного типу болю, тому клінічні вияви ноципластичних станів при ХП різноманітні, поєднують больові та дискомфортні синдроми, пов'язані з дофамінергічними коливаннями, коли немоторні симптоми виходять на перший план. Пацієнта турбують поєднані з болем пітливість, психомоторне збудження або внутрішній неспокій. Ноципластичний біль переважно нелокалізований, мігруючий або глибинний у ділянці черевної порожнини чи обличчя. До цієї групи належать дискомфорт через акатизію та пов'язаний із синдромом неспокійних ніг. Зазначається, що пацієнти з ХП і синдромом відміни дофамінергічних агоністів відчувають ноципластичний тип болю, що часто асоціюється з нейропсихічними розладами [70].

У контексті зазначеного вище V. Mylius та співавт. [70] показано, що за механізмом виникнення в 55 % випадків при ХП визначається ноцицептивний біль, у 16 % — нейропатичний, у 22 % — алго-модуляторний біль або нейропластичний. Змішаний біль (перекриття нейропатичного та ноцицептивного болю) відносно поширений у загальній популяції [6].

Однією з ключових причин недостатньої уваги до симптому й лікування болю є складність його визначення та характеристики при ХП. У різних дослідженнях біль класифікували кількома способами, зокрема: біль, пов'язаний із ХП (зокрема біль, пов'язаний із флуктуаціями, дискінезією, і центральний біль) порівняно з болем, не пов'язаним із ХП [8, 32]; первинний (ЦНС) порівняно зі вторинним (м'язово-скелетна система) [95]; ноцицептивний порівняно з нейропатичним, хронічний порівняно з гострим, а також біль у різних частинах тіла [16].

З клінічного погляду важливо розрізняти біль, що виникає внаслідок дистонічної пози (дистонічний біль), від болю, локалізованого в частинах

тіла, які не уражені дистонією (недистонічний біль), і пов'язаний із м'язово-скелетним, периферичним або центральним невропатичним болем [32]. В одного пацієнта з ХП біль може бути спричинений різними механізмами, тому при діагностиці та лікуванні болю слід не керуватись етіологією, а визначати механізм розвитку [6]. Установлено, що біль, пов'язаний із ХП, був наявний у 77 % пацієнтів у вибірці, був представлений одним типом у 62 % пацієнтів, двома типами — у 14 %, трьома типами — у 1 % [70].

Шкали оцінки болю

З часу, коли Джеймс Паркінсон уперше описав біль у пацієнта з ХП, здійснено численні спроби його класифікації, що стало важливим підґрунтям для розуміння фізіології цього стану. Однією з перших детальних класифікацій болю при ХП, розроблених відповідно до моторних симптомів у пацієнтів, є система N.P. Quinn та співавт. [80]. Автори описали чотири клінічних сценарії та вперше зазначили, що прийом леводопи частково зменшує біль, пов'язаний із немоторними симптомами під час «off»-періодів, таких як тривожність або депресивні стани незалежно від тяжкості моторних розладів у хворого. Пізніше B. Ford [42] запропонував класифікацію болю, яка містила п'ять категорій, повторюючи раніше зазначені передумови. Обидві класифікації охоплюють будь-які епізоди болю незалежно від його хронізації.

Виявлення болю в його різних модальностях є необхідним для персоналізованого лікування. Для швидкої оцінки інтенсивності болю застосовують Visual Analogue Scale (VAS) і Numerical Rating Scale (NRS) [102]. Метод графічної рейтингової шкали, який став основою для сучасної VAS, вперше представили S.C. Hayes та R.P. Paterson. Для оцінки впливу болю на якість життя використовують Brief Pain Inventory (BPI) [23] та Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) [51], для детальної характеристики болю — SF-MPQ (Short-Form McGill Pain Questionnaire) [67], для оцінки нейропатичного болю — LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale) [10] і DN-4 [11].

Для загальної оцінки болю при ХП найдоцільнішими вважають King's Parkinson's Disease Pain Scale (KPPS) та King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire (KPPQ) [55, 85]. Шкала KPPS була розроблена міжнародною групою дослідників під керівництвом K.R. Chaudhuri [22] та вперше представлена в 2015 р. Вона показала високу надійність і валідність у визначенні та градації різних типів болю в пацієнтів із ХП. Шкала KPPS оцінює: локалізацію, інтенсивність і частоту болю, його зв'язок із руховими флуктуаціями або МСБ [27]. Шкала містить 7 доменів та 14 пунктів (запитань): МСБ (одне запитання), ноцицептивний біль (два запитання), біль, пов'язаний із флуктуаціями (три запитання), нічний біль (наприклад, біль при синдромі

неспокійних ніг (два запитання)), орофасціальний біль (три запитання), нейропатичний біль (зміна забарвлення, набряк/припухлість (два запитання)), радикулярний біль (одне запитання). Кожен пункт оцінюють за двома параметрами: інтенсивністю (0 — відсутній, 1 — легкий, 2 — помірний, 3 — дуже сильний) та частотою (0 — ніколи, 1 — рідко, 2 — іноді, 3 — часто, 4 — постійно). Суму балів за інтенсивністю множать на суму балів за частотою. Загальна сума балів — від 0 до 12 для кожного пункту. Загальний бал за шкалою KPPS — від 0 до 168. Оцінку в кожній ділянці використовують для визначення типу болю, який відчуває пацієнт, тоді як загальна оцінка дає уявлення про вплив болю на життя людини. У 2018 р. було представлено опитувальник KPPQ для скринінгу болю при ХП [66].

Нова система класифікації болю при ХП — PD-PCS (Parkinson's Disease Pain Classification System) запропонована V. Mylius та співавт. [70]. Ця система дає змогу визначити, чи пов'язаний певний больовий синдром із ХП, класифікувати біль за трьома основними категоріями: ноцицептивний, нейропатичний, ноципластичний.

Для діагностики нейропатичного болю та його диференціювання від інших типів болю широко застосовують опитувальник DN-4. Він містить 10 запитань, які охоплюють характеристики болю, які відчуває пацієнт (7 запитань), та об'єктивні ознаки, які може виявити лікар під час обстеження (3 запитання). Кожну ствердну відповідь оцінюють 1 балом. Максимальний можливий бал — 10. Якщо пацієнт набирає ≥ 4 балів, то ймовірність нейропатичного болю дуже висока. Опитувальник DN-4 швидкий і простий у використанні (його заповнення потребує 2—3 хв), має високу чутливість (~80 %) та специфічність (~90 %).

Ще одним якісним інструментом для оцінки впливу болю на якість життя є шкала LANSS [10], що містить 7 пунктів, із них 5 описують симптоми болю, 2 — стосуються клінічного обстеження. Максимальна сума балів — 24. Якщо сума балів перевищує 12 балів, то це свідчить про наявність нейропатичного компонента болю [10]. За чутливістю (82—91 %) і специфічністю (80—94 %) шкала не поступається DN-4. Опитувальник заповнює лікар, який проводить об'єктивне обстеження. Оцінюють дизестезії, алодинію, наявність гострого пароксизмального болю та вегетативної дисфункції. Шкала не потребує значних витрат часу, придатна для щоденного використання.

Опитувальник болю Макгілла (McGill Pain Questionnaire (MPQ)) є одним із найбільш широко використовуваних методів дослідження болю в клінічній практиці та наукових дослідженнях і вважається золотим стандартом у цій сфері. Він був створений у 1975 р. канадськими дослідниками Ronald Melzack та Warren Torgerson з Університету McGill у Монреалі та названий на честь James McGill — канадського купця, офіцера та філантропа, який

заповів кошти на заснування цього закладу. MPQ дає змогу кількісно та якісно оцінювати біль пацієнтом на підставі власного опису. Опитувальник містить 78 дескрипторів болю, розподілених на три основні категорії: 1) сенсорні характеристики (чуттєвий аспект болю); пацієнти описують фізичні характеристики болю: пульсуючий, колючий, пекучий, гострий, тупий, розпираючий, давлячий тощо; 2) афективні характеристики (емоційний компонент болю): виснажливий, тягнучий, гнітючий, жажливий, виснажливий тощо; 3) оціночні характеристики (інтенсивність болю): помірний, сильний, жахливий.

Через складність і тривалість заповнення повної версії MPQ у 1987 р. була розроблена її скорочена версія — Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) [67], яка дає змогу проводити швидшу та зручнішу оцінку болю.

Для оцінки якості життя хворих на ХП із больовим синдромом широко застосовують короткий опитувальник болю BPI. Він дає змогу оцінити виразність болю та його вплив на основні аспекти життя пацієнтів — щоденну активність, стосунки з іншими людьми, настрої, сон, відчуття задоволення [23], визначити динаміку інтенсивності болю протягом доби, ефективність медикаментозних засобів, простий у використанні. Опитувальник заповнюють пацієнт, лікар під час розмови або у формі телефонного інтерв'ю.

Клініко-неврологічна характеристика болю та підходи до лікування

М'язово-скелетний біль частіше підтверджується та конкретизується відповіддю на запитання «чи є у Вас біль навколо суглоба, біль у голові та шиї, попереку тощо?». У близько половини хворих похилого віку з ХП він пов'язаний із вторинними захворюваннями, такими як артроз хребта чи суглобів [15].

Раніше згідно з «міогенною теорією» вважали, що МСБ у пацієнтів із ХП зумовлений ригідністю м'язів і розвитком больових контрактур [91]. Це припущення не підтвердилось, оскільки отримано докази, що хронічний біль часто спостерігається на ранніх стадіях ХП, коли моторні симптоми ще незначні [39]. Зміни в суглобах через порушення постави (камптокормія або синдром Пізи — постуральний розлад, який характеризується латеральним нахилом тулуба, зазвичай більше ніж на 10°) і судоми м'язів можуть спричинювати або підсилювати МСБ [41]. При МСБ можна вказати його локалізацію, імовірно, він підсилюється акінезією та ригідністю, частково може бути пов'язаний із дистонією та дискінезіями, вегетативними симптомами, водночас немає чіткої залежності болю від тяжкості моторних симптомів [8, 98]. Кістково-м'язовий біль переважно локалізується у верхніх кінцівках, паравертебральній ділянці та шиї [42], залучені також щиколотки, стегна та плечі. Останнє має важливе значення, оскільки одним із початкових симптомів захворювання є

«синдром замороженого плеча» [37]. До МСБ болю відносять також описаний В. Ford [42] біль «у ділянці плечиків для одягу», тісно пов'язаний з ортостатичною гіпотензією, що зазвичай локалізується в шії та потилично-шийній ділянці.

М'язово-скелетний біль — найпоширеніша форма болю, пов'язана з ХП. Вона часто реагує на лікування антипаркінсонічними препаратами [38]. Полегшення болю після терапії леводопой або глибокої стимуляції мозку не завжди корелює з поліпшенням моторних симптомів [25]. При лікуванні МСБ урахують провідні причини. Якщо визначальним є вплив скутості та/або акінезії, то пропонують використання леводопи разом із фізичними вправами [42]. Недавно було показано ефективність інгібітору моноаміноксидази типу В і модулятора глутамату — сафінамідю для зменшення МСБ у пацієнтів із ХП [20, 43, 84]. У деяких випадках ефективною є глибока стимуляція мозку (DBS) опосередковано через зменшення моторних розладів [69]. Якщо наявні постуральні зміни або деформації, то перевагу віддають нестероїдним протизапальним препаратам або іншим анальгетикам [16]. У разі виразних м'язових контрактур або скелетних деформацій можна застосовувати внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів або хірургічне втручання [15].

Невропатичний біль периферичного генезу, спричинений ураженням корінців, може бути наслідком прогресування остеохондрозу хребта через обмежену рухливість або нерухомість, зокрема в разі використання інвалідного візка, а також через постуральні деформації [81]. Корінцевий біль локалізується в спині на рівні грудного, поперекового або шийного відділів хребта та проєктується в зону іннервації ураженого корінця. Він супроводжується парестезіями й гіпестезією в дерматомах, що відповідають сегментарній іннервації, а також має характерні ознаки невропатичного болю, такі як пекучий, колючий, прострілюючий тощо.

Нейропатичний біль унаслідок ураження нервів, зокрема поліневритичний, не повністю вивчено. Двома найпоширенішими гіпотезами є дефіцит вітаміну В₁₂, концентрації якого в сироватці крові знижуються в разі тривалого прийому леводопи, а також накопичення нейротоксичних речовин, таких як гомоцистеїн або метилмалонова кислота [64]. При лікуванні КБ і нейропатичного болю препаратами першої лінії є трициклічні антидепресанти, протиепілептичні засоби (прегабалін та габапентин), інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (дулоксетин), але недостатньо інформації щодо ефективності цих ліній терапії. Деякі з них можуть впливати на когнітивно-поведінковий профіль пацієнта [15]. Слабкі опіати (трамадол або тапентадол) розглядають як препарати другої лінії. Сафінамід може бути ефективним при КБ у разі ХП [43, 54]. При периферичних нейропатіях рекомендовано використання лідокаїну або капсаїцину в пластирах [14]. Також можуть

бути застосовані (як третя фармакологічна лінія) сильні опіати (морфін). У деяких випадках доцільні ін'єкції ботулотоксину [47]. У рефрактерних пацієнтів використовують інші терапевтичні схеми, зокрема інтервенційні методи (блокада периферичних нервів, епідуральне введення стероїдів, інтратекальне введення препаратів, периферична та центральна нейростимуляція), фізичну терапію (масаж, ультразвук, лазерна та дзеркальна терапія, лікувальна фізкультура), психологічні методи (когнітивно-поведінкова терапія, психотерапія та інтернет-орієнтована психологічна терапія) [93].

Біль, пов'язаний із дистонією (сильним неконтрольованим скороченням м'язів, що призводить до деформацій і аномальних поз), виявляють у 16 % випадків больових синдромів при ХП. Він може бути одним із найбільшійших симптомів, які відчуває пацієнт [79]. Дистонія є ускладненням дофамінергічного лікування і зазвичай виникає в «off»-періоди через кілька годин після прийому останньої дози леводопи, але може також виявлятися як дистонія максимальної дози або дистонічна дискінезія [52]. У деяких випадках дистонія може призвести до вивихів плеча [79]. Ці дистонічні спазми м'язів охоплюють різні ділянки тіла, зокрема кінцівки (кисті та стопи) та обличчя [40]. Вони можуть з'явитися спонтанно або бути пов'язані з рухами [35]. Коли дистонія виникає під час off-періодів, першою стратегією боротьби з болем є коригування терапії леводопой, щоб зменшити інтервали зниження її концентрації [1, 92]. Іноді необхідне введення апоморфіну [58]. Також вважається доцільним хірургічний підхід із DBS на рівні субталамічного ядра та внутрішньої блідої кулі [53]. Ботулінічний токсин може бути корисним при локалізованій дистонії [77]. Дистонія, що виникає на піку дози, потребує зниження дофамінергічного навантаження. При дистонічній дискінезії може бути ефективним амантадин [94].

Центральний біль є одним із найскладніших для опису відчуттів. Найчастіше його характеризують як жар, печіння, поколювання або навіть «як колоту рану», використовуючи відповідні дескриптори чи їхню комбінацію [8]. Локалізація болю може варіювати: зазвичай уражена кінцівка, що найбільше постраждала від хвороби, але біль також може відчуватися в роті, грудній клітці, животі, вагінальній або тестикулярній ділянці [40]. Точна причина цього явища недостатньо вивчена, імовірно, воно пов'язане з порушеннями обробки болю в афективно-емоційному компоненті.

Хоча ЦБ не пов'язаний з дистонією чи ригідністю, він зазвичай збігається з моторними флуктуаціями, будучи виразнішим під час «off»-періодів [87]. Терапія є комплексною. Дофамінергічні агенти не дуже ефективні для полегшення цього типу болю [90]. Тому зазвичай використовують анальгетики, опіоїди, трициклічні антидепресанти та клозапін [93]. Ще одним додатковим ресурсом може бути використання

канабіноїдів, оскільки багато рецепторів для цих молекул наявні [15] у ділянках блідої кулі, які частіше залучені в біль. Деякі пацієнти повідомляють про ефективність двобічної субталамічної DBS [19].

Акатизія, що належить до категорії больових відчуттів, дуже тяжкий дискомфорт, тому вона може серйозно обмежити повсякденну діяльність (споживання їжі, спілкування, водіння автомобіля) [24]. Характеризується внутрішнім неспокоєм і постійним бажанням або імпульсом рухатися чи змінити положення тіла [42], схожа на інші стани, пов'язані з тривогою, такі як позиви до руху, дискінезія, синдром неспокійних ніг, який частіше виникає вночі [46]. Акатизія патогенетично пов'язана з дофамінергічним дефіцитом мезокортикального шляху, який походить з вентральної тегментальної ділянки [24]. Погіршується під час «off»-періодів і поліпшується після коригування дофамінергічної терапії [56]. Показана користь від застосування клозапіну, який переважно впливає на мезокортикальну та мезолімбічну дофамінергічні системи [46].

Повідомляється, що 15 % пацієнтів із болем, безпосередньо пов'язаним із ХП, мають більше ніж один тип болю. Це є клінічно значущим і може вплинути не лише на підходи до лікування, а й на дизайн майбутніх досліджень [4].

Надійних доказів ефективного лікування хронічного болю при ХП не існує або вони є обмеженими. Є загальна позиція щодо доцільності пробного незначного збільшення дози дофамінергічної терапії (у тестовому режимі), особливо у випадках болю, безпосередньо пов'язаного з ХП, навіть якщо оптимізовано контроль моторних симптомів.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Карабань І.М. Лікування хвороби Паркінсона: потенційні можливості праміпексолу пролонгованого вивільнення. *Укр мед часопис*. 2021;(1)/II:51-3. doi: 10.32471/umj.1680-3051.141.199807.
2. Карабань ІН, Карасевич НВ, Чивликий МА. Проблема болю при хворобі Паркінсона. *Журнал неврології імені БМ Маньківського*. 2014;2(3):76-80.
3. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: A neuroanatomical review. *Brain Res*. 2004;1000(1-2):40-56. doi: 10.1016/j.brainres.2003.10.073.
4. Amaral FA, Sachs D, Costa VV, et al. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:2193-7. doi: 10.1073/pnas.0711891105.
5. Antonini A, Tinazzi M, Abbruzzese G, et al. Pain in Parkinson's disease: facts and uncertainties. *Eur J Neurol*. 2018;25:917e69. doi: 10.1111/ene.13624.
6. Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain*. 2008;138:343-53. doi: 10.1016/j.pain.2008.01.006.
7. Bagley EE, Ingram SL. Endogenous opioid peptides in the descending pain modulatory circuit. *Neuropharmacology*. 2020;173:108131. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108131.
8. Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain*. 2009;141(1-2):173-7. doi: 10.1016/j.pain.2008.12.004.
9. Bennett DL, Clark AJ, Huang J, Waxman SG, Dib-Hajj SD. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. *Physiol Rev*. 2019;99:1079-151. doi: 10.1152/physrev.00052.2017.
10. Bennett M. The LANS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001 May;92(1-2):147-57. doi: 10.1016/s0304-3959(00)00482-6.
11. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. 2004 Apr;108(3):248-57. doi: 10.1016/j.pain.2003.12.024.
12. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: A clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord*. 2005;20(12):1557-63. doi: 10.1002/mds.20629.
13. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10:287. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
14. Buhmann C, Ip CW, Oehlwein C, et al. Parkinson disease and pain — Diagnostic and therapeutic approaches to a challenging non-motor symptom. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2018;86(S 01):S48-S58. doi: 10.1055/a-0590-4464.
15. Buhmann C, Kassubek J, Jost WH. Management of pain in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(s1):S37-S48. doi: 10.3233/JPD-202069.
16. Buhmann C, Wrobel N, Grashorn W, et al. Pain in Parkinson disease: A cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. *J Neurol*. 2017;264(4):758-69. doi: 10.1007/s00415-017-8426-y.

Висновки

Біль при ХП є медико-соціальною проблемою, що пояснюється великою кількістю типів болю з різними патогенетичними механізмами, наявністю комбінації типів болю одночасно, перекриттям ноцицептивного та нейропатичного болю. Додаткову складність створює наявність коморбідностей, притаманних літнім пацієнтам, зокрема особам із ХП, а також депресії, що асоціюється з підвищенням чутливості до болю. Вибір адекватного діагностичного та лікувального підходу ускладнює як гетерогенність шкал для вимірювання болю при ХП, методів оцінки та характеристик пацієнтів, так і часте неусвідомлення пацієнтами самостійного значення болю, який вони розглядають як складову головного рухового дефекту.

Слід використовувати найбільш чутливі та специфічні шкали спочатку для швидкої скринінгової оцінки болю, у подальшому, конкретизуючи її важливіші характеристики, установити зв'язок болю саме з ХП, визначити провідний механізм болю, оцінити вплив на якість життя пацієнта. Разом із ретельним збором анамнезу це забезпечить вкрай необхідний персоніфікований підхід до лікування болю в цій популяції. Незважаючи на те, що використання антидепресантів, антипаркінсонічних препаратів, ботулотоксину, опіоїдів, фізіотерапії та DBS не завжди узгоджується з механізмами болю, застосування комплексного підходу з урахуванням як периферичних, так і центральних механізмів болю та досягнутий прогрес у класифікації болю при ХП можуть сприяти поліпшенню якості життя й лікування хронічного болю при ХП.

17. Camacho-Conde JA, Campos-Arillo VM. The phenomenology of pain in Parkinson's disease. *Korean Journal of Pain*. 2020;33:90-6. doi: 10.3344/kjp.2020.33.1.90.
18. Camargo CHF, Blood MRY, Medyk C, Ferreira MG, Ferro MM, Teive HAG. Chronic pain and levodopa therapy in Parkinson's disease patients. *The Open Neurology Journal*. 2022;16. doi: 10.2174/1874205x-v16-e220927-2022-6.
19. Cattaneo C, Jost WH. Pain in Parkinson's disease: pathophysiology, classification and treatment. *J Integr Neurosci*. 2023 Sep 8;22(5):132. doi: 10.31083/jjin2205132.
20. Cattaneo C, Kulisevsky J, Tubazio V, Castellani P. Long-term efficacy of safinamide on Parkinson's disease chronic pain. *Advances in Therapy*. 2018;35:515-22. doi: 10.1007/s12325-018-0687-z.
21. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord*. 2007;22:1901-11. doi: 10.1002/mds.21596.
22. Chaudhuri KR, Rizzo A, Trenkwalder C, Rascol O, et al; EUROPAR and the IPMDS Non Motor PD Study Group. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: An international validation. *Mov Disord*. 2015;30(12):1623-31. doi: 10.1002/mds.26270.
23. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap*. 1994 Mar;23(2):129-38.
24. Comella CL, Goetz CG. Akathisia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1994 Sep;9(5):545-9. doi: 10.1002/mds.870090507.
25. Cury RG, Galhardoni R, Teixeira MJ, et al. Subthalamic deep brain stimulation modulates conscious perception of sensory function in Parkinson's disease. *Pain*. 2016;157(12):2758-65. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000697.
26. Dabby R. Pain disorders and erythromelalgia caused by voltage-gated sodium channel mutations. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12:76-83. doi: 10.1007/s11910-011-0233-8.
27. de Andrade D.C, Lefaucheur JP, Galhardoni R, et al. Subthalamic deep brain stimulation modulates small fiber-dependent sensory thresholds in Parkinson's disease. *Pain*. 2012;153:1107-13. doi: 10.1016/j.pain.2012.02.016.
28. de Andrade DC, Mylius V, Perez-Lloret Set al. Pain in Parkinson disease: mechanistic substrates, main classification systems, and how to make sense out of them. *Pain*. 2023 Nov 1;164(11):2425-34. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002968.
29. de Mattos DC, Meziat Filho NA, Pedron CA, Vasconcellos LF, Nogueira LAC, de Oliveira LAS. Pain characteristics and their relationship with motor dysfunction in individuals with Parkinson disease — a cross-sectional study. *Pain Pract*. 2019;19:732-9. doi: 10.1111/papr.12803.
30. Deeb W, Nozile- Firth K, Okun MS. Parkinson's disease: diagnosis and appreciation of comorbidities. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:257-77. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00014-5.
31. Defazio G, Antonini A, Tinazzi M, et al. Relationship between pain and motor and non- motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2017;24:974-80. doi: 10.1111/ene.13323.
32. Defazio G, Berardelli A, Fabbri G, et al. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol*. 2008;65:1191-4. doi: 10.1001/archneurol.2008.2.
33. Defazio G, Gigante A, Mancino P, Tinazzi M. The epidemiology of pain in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013 Apr;120(4):583-6. doi: 10.1007/s00702-012-0915-7.
34. Defazio G, Tinazzi M, Berardelli A. How pain arises in Parkinson's disease? *Eur J Neurol*. 2013; 20(12):1517-23. doi: 10.1111/ene.12260.
35. Del Sorbo F, Albanese A. Clinical management of pain and fatigue in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18 (Suppl 1):S233-6. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70071-2.
36. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *J Parkinsons Dis*. 2018;8:S3S8. doi: 10.3233/JPD-181474.
37. Edinoff A, Sathivadivel N, McBride T, et al. Chronic Pain Treatment Strategies in Parkinson's Disease. *Neurology International*. 2020;12:61-76. doi: 10.3390/neurolint12030014.
38. Ella MAS, May C, Müller T, et al. Landscape of pain in Parkinson's disease: Impact of gender differences. *Neurol Res*. 2019;41(1):87-97. doi: 10.1080/01616412.2018.1531208.
39. Erro R, Picillo M, Vitale C, et al. The non-motor side of the honeymoon period of Parkinson's disease and its relationship with quality of life: a 4-year longitudinal study. *Eur J Neurol*. 2016;23:1673-9. doi: 10.1111/ene.13106.
40. Fil A, Cano-de-la-Cuerda R, Muñoz-Hellín E, Vela L, Ramiro-González M, Fernández-de-Las-Peñas C. Pain in Parkinson disease: a review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Mar;19(3):285-94; discussion 285. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2012.11.009.
41. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
42. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(Suppl 1):S98-S103. doi: 10.1002/mds.22716.
43. Geroin C, Di Vico IA, Squintani G, Segatti A, Bovi T, Tinazzi M. Effects of safinamide on pain in Parkinson's disease with motor fluctuations: an exploratory study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020 Aug;127(8):1143-1152. doi: 10.1007/s00702-020-02218-7.
44. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011;11:770. doi: 10.1186/1471-2458-11-770.
45. Greenbaum L, Tegeder I, Barhum Y, Melamed E, Roditi Y, Djaldetti R. Contribution of genetic variants to pain susceptibility in Parkinson disease. *Eur J Pain*. 2012 Oct;16(9):1243-50. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00134.x.
46. Ha AD, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27:485-91. doi: 10.1002/mds.23959.
47. Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, Yazici J, Emre M. Pain is common in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113:11-3. doi: 10.1016/j.clineuro.2010.07.024.
48. Hawkes CH, del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007;33:599-614. doi: 10.1111/J.1365-2990.2007.00874.X.
49. Hess CW, Okun MS. Diagnosing Parkinson disease. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22:1047-63. doi: 10.1212/CON.0000000000000345.
50. Hirs JO, Yifru YM, Metaferia GZ, Bower JH. Prevalence of pain in patients with Parkinson's disease in Addis Ababa, Ethiopia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;61:214-8. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2018.09.030.
51. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing*. 1997 Sep;26(5):353-7. doi: 10.1093/ageing/26.5.353.
52. Kidron D, Melamed E. Forms of dystonia in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1987;37:1009-11. doi: 10.1212/wnl.37.6.1009.
53. Kim HJ, Jeon BS, Paek SH. Effect of deep brain stimulation on pain in Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2011 Nov 15;310(1-2):251-5. doi: 10.1016/j.jns.2011.06.021.
54. Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157:1382-6. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000507.
55. Kurihara K, Fujioka S, Mizutani Y, et al. Validation study of the Japanese version of the King's Parkinson's Disease Pain Scale and the King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire. *Parkinsonism Relat Disord*. 2024 Mar;120:106012. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2024.106012.
56. Lang AE, Johnson K. Akathisia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*. 1987;37:477-81. doi: 10.1212/wnl.37.3.477.
57. Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manag*. 2006;32:462-9. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.05.020.
58. Lees AJ. Dopamine agonists in Parkinson's disease: a look at apomorphine. *Fundam Clin Pharmacol*. 1993;7(3-4):121-8. doi: 10.1111/j.1472-8206.1993.tb00226.x.
59. Li C, Liu S, Lu X, Tao F. Role of descending dopaminergic pathways in pain modulation. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17:1176-82. doi: 10.2174/1570159X17666190430102531.
60. Lien WC, Kuan TS, Wu ST, Chen YT, Chiu CJ. Parkinson disease and musculoskeletal pain: an 8-year population-based cohort study. *Pain*. 2017;158:1234-40. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000904.
61. Lin CH, Wu RM, Chang HY, Chiang YT, Lin HH. Preceding pain symptoms and Parkinson's disease: A nationwide population-based cohort study. *Eur J Neurol*. 2013;20(10):1398-404. doi: 10.1111/ene.12197.
62. Listik C, Cury RG, Silva VA, et al. Abnormal sensory thresholds of dystonic patients are not affected by deep brain stimulation. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2021;25:1355-66. doi: 10.1002/ejp.1757.
63. Listik C, Listik E, Cury RG, Barbosa ER, Teixeira MJ, Andrade DCd. Deep brain stimulation treatment in dystonia: a bibliometric analysis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78:586-92. doi: 10.1590/0004-282X202000016.

64. Marandi MY, Ayromlou H, Najmi S, Sadat-Ebrahimi SR, Pezeshki Z, Asadi R. Prevalence of Levodopa-induced peripheral neuropathy in patients with Parkinson's disease and Vitamin B₁₂ deficiency. *Galen Med J*. 2021;10:e1837-e1837. doi: 10.31661/gmj.v10i.1837.
65. Marques A, Attal N, Bouhassira D, et al. How to diagnose parkinsonian central pain? *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;64:50-3. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.04.025.
66. Martinez-Martin P, Rizos AM, Wetmore J, et al; EUROPAR and MDS Non-motor PD Study Group. First comprehensive tool for screening pain in Parkinson's disease: the King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire. *Eur J Neurol*. 2018 Oct;25(10):1255-61. doi: 10.1111/ene.13691.
67. Melzack R. The short-form McGill pain questionnaire. *Pain*. 1987;30(2):191-7. doi: 10.1016/0304-3959(87)91074-8.
68. Moreno JSS, Millán PA, Buriticá OF. Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Acta Neurol Colomb*. 2019;35(1):2-10. doi: 10.22379/2422402244.
69. Mostofi A, Morgante F, Edwards MJ, Brown P, Pereira EAC. Pain in Parkinson's disease and the role of the subthalamic nucleus. *Brain*. 2021 Jun 22;144(5):1342-1350. doi: 10.1093/brain/awab001.
70. Mylius V, Perez Lloret S, Brook CS, et al. The new Parkinson's disease pain classification system (PD-PCS). *Nervenarzt*. 2022 Oct;93(10):1019-27. doi: 10.1007/s00115-021-01258-y.
71. Nègre-Pagès L, Regragui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O; DoPaMiP Study Group. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord*. 2008;23:1361-9. doi: 10.1002/mds.22142.
72. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019;160:28-37. doi: 10.1097/J.PAIN.0000000000001390.
73. Nogueira ACR, Pereira KC, Rodrigues VF, et al. Pain characterization in patients with Parkinson's disease. *Pain Pract*. 2024 Jun;24(5):786-97. doi: 10.1111/papr.13352.
74. Ouassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010.
75. Ozturk EA, Gundogdu I, Kocer B, Comoglu S, Cakci A. Chronic pain in Parkinson's disease: Frequency, characteristics, independent factors, and relationship with health-related quality of life. *J Back Musculoskelet*. 2016;30:101-8. doi: 10.3233/bmr-160720.
76. Ozturk EA, Kocer BG. Predictive risk factors for chronic low back pain in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;164:190-5. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.12.011.
77. Pacchetti C, Albani G, Martignoni E, Godi L, Alfonsi E, Nappi G. «Off» painful dystonia in Parkinson's disease treated with botulinum toxin. *Mov Disord*. 1995 May;10(3):333-6. doi: 10.1002/mds.870100317.
78. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002 Spring;14(2):223-36; discussion 222. doi: 10.1176/jnp.14.2.223.
79. Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Dystonia in Parkinson's disease: clinical and pharmacological features. *Ann Neurol*. 1988;23:73-8. doi: 10.1002/ana.410230112.
80. Quinn NP, Koller WC, Lang AE, Marsden CD. Painful Parkinson's disease. *Lancet*. 1986;1:1366-9. doi: 10.1016/s0140-6736(86)91674-0.
81. Rajabally YA, Martey J. Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants. *Neurology*. 2011;77:1947-50. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823a0ee4.
82. Rodríguez-Violante M, Alvarado-Bolaños A, Cervantes-Arriaga A, Martinez-Martin P, Rizos A, Chaudhuri KR. Clinical determinants of Parkinson's disease-associated pain using the King's Parkinson's disease pain scale. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4(4):545-51. doi: 10.1002/mdc3.12469.
83. Rukavina K, Leta V, Sportelli C, et al. Pain in Parkinson's disease: new concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2019;32:579-88. doi: 10.1097/WCO.0000000000000711.
84. Santos García D, Yáñez Baña R, Labandeira Guerra C, et al. Pain improvement in Parkinson's disease patients treated with safinamide: results from the SAFINONMOTOR study. *J Pers Med*. 2021 Aug 16;11(8):798. doi: 10.3390/jpm11080798.
85. Sartori AC, Santos FC, Lopes JL, Silva CC, Horta ALM, Okuno MFP. Tradução e adaptação transcultural do King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire para o português brasileiro. *Rev Kairós*. 2021;24(1):275-289. doi: 10.23925/2176-901X.2021v24i1p275-289.
86. Sato D, Narita M, Hamada Y, et al. Relief of neuropathic pain by cell-specific manipulation of nucleus accumbens dopamine D1- and D2-receptor-expressing neurons. *Mol Brain*. 2022;15:10. doi: 10.1186/s13041-021-00896-2.
87. Schestatsky P, Kumru H, Valls-Sole J, Valldeoriola F, Martí MJ, Tolosa E, Chaves ML. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69:2162-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000295669.12443.d3.
88. Silverdale MA, Kobylecki C, Kass-Iliya L, et al. A detailed clinical study of pain in 1957 participants with early/moderate Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;56:27-32. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.06.001.
89. Skogar O, Fall P-A, Hallgren G, et al. Parkinson's disease patients' subjective descriptions of characteristics of chronic pain, sleeping patterns and health-related quality of life. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:435-42. doi: 10.2147/NDT.S34882.
90. Skogar O, Løkk J. Pain management in patients with Parkinson's disease: challenges and solutions. *J Multidiscip Healthc*. 2016 Sep 30;9:469-479. doi: 10.2147/JMDH.S105857.
91. Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology*. 1976;26:423-9. doi: 10.1212/wnl.26.5.423.
92. Sophie M, Ford B. Management of pain in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2012;26:937-48. doi: 10.1007/s40263-012-0005-2.
93. Szkol D, Tajti J, Nyári A, Vécsei L. Therapeutic approaches for peripheral and central neuropathic pain. *Behavioural Neurology*. 2019;2019:8685954. doi: 10.1155/2019/8685954.
94. Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Di Iorio A, Onofri M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jan;75(1):141-3.
95. Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(7):822-5. doi: 10.1136/jnnp.2005.079053.
96. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70:1630-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59.
97. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2017;124:901-5. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y.
98. Valkovic P, Minar M, Singliarova H, et al. Pain in Parkinson's disease: A cross-sectional study of its prevalence, types, and relationship to depression and quality of life. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136541. doi: 10.1371/journal.pone.0136541.
99. Wakabayashi K, Mori F, Tanji K, Orimo S, Takahashi H. Involvement of the peripheral nervous system in synucleinopathies, tauopathies and other neurodegenerative proteinopathies of the brain. *Acta Neuropathol*. 2010;120(1):1-12. doi: 10.1007/s00401-010-0706-x.
100. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease — many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(5):284-94. doi: 10.1038/nrneurol.2012.54.
101. Watanabe M, Narita M. Brain reward circuit and pain. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1099:201-10. doi: 10.1007/978-981-13-1756-9_17.
102. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005 Aug;14(7):798-804. doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x.

T.M. CHERENKO

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Modern perspective on the problem of pain in Parkinson's disease (review)

Parkinson's disease (PD), considered the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease, has traditionally been perceived as a condition primarily characterized by motor symptoms. However, pain, as a prevalent nonmotor symptom, remains underestimated and often overlooked in clinical practice. Its prevalence ranges from 40 % to 85 %, and in 5 % of patients, it may be the first manifestation of the disease. Several classifications of pain in PD have been proposed, including musculoskeletal, neuropathic, dystonic, akathisia, and nociceptive pain, each based on different approaches: etiological, mechanistic, motor status-based, or pain mechanism-based. However, none of these classifications has been universally accepted. Distinguishing between PD-related and nonPD-related pain is crucial. The issue is further complicated by the presence of multiple pain types in the same patient, the overlap between nociceptive and neuropathic pain manifestations, the comorbidities common in elderly patients, and the impact of depression. On the one hand, these factors highlight the complexity of pain pathogenesis, as pain in PD is closely linked to dopaminergic dysfunction, neuroinflammation, and impaired antinociceptive mechanisms. On the other hand, optimization of dopaminergic therapy often fails to provide the expected analgesic effect, necessitating the exploration of alternative approaches. Additionally, heterogeneity in pain assessment scales, evaluation methods, and patient characteristics hinders the comparison of research findings and complicates clinical decision-making regarding pain diagnosis. Although gaps remain in understanding pain mechanisms that require further multidisciplinary research and standardized treatment protocols are lacking, progress in pain classification in PD, along with a personalized approach to diagnosis and therapy, may improve the management of various types of chronic pain and enhance patients' quality of life.

Keywords: Parkinson's disease, pain classification, pathogenesis, clinical characteristics, diagnosis, therapeutic approaches.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Черенко ТМ. Сучасний погляд на проблему болю при хворобі Паркінсона (огляд літератури). Український неврологічний журнал. 2025;1:5-14. doi: 10.30978/UNJ2025-1-5.
- Cherenko TM. (Modern perspective on the problem of pain in Parkinson's disease (review)). Ukrainian Neurological Journal. 2025;1:5-14. <http://doi.org/10.30978/UNJ2025-1-5>. Ukrainian.