

Ukrainian Neurosurgical Journal

Том 30, №3, 2024

Науково-практичний журнал (спеціалізоване видання для лікарів)
Заснований у квітні 1995 року. Виходить 4 рази на рік.
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №23771-13611ПР від 14 лютого 2019 р.

Журнал входить до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть бути опубліковані результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії (Наказ МОН України від 15.10.2019 № 1301)

Всі рукописи, що надходять до редакції, обов'язково рецензуються

Засновники

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова
НАМН України

Українська Асоціація Нейрохірургів

Національна академія медичних наук України

Видавець

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова
НАМН України

Адреса видавця та редакції

вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна

Тел. +380 44 483-91-98

Факс +380 44 489-35-61

E-mail: unj.office@gmail.com

http://theunj.org

Підписано до друку

з оригінал-макета 05.09.2024

Формат 60×84¹/₈, Папір офсетний №1

Замовлення № 24-26

Наклад 300 прим.

Поліграфічні послуги

ФОП Голосуй І.Е.

Свідоцтво АА №921702

вул. Кирилівська, 86, Київ, 04080, Україна

тел. +380 44 239-19-85

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе
рекламодавець

Усі права стосовно опублікованих статей належать їх
авторам

Усі права стосовно будь-яких інших публікацій, крім
авторських статей, належать видавцеві



Видання використовує ліцензію

Creative Commons - CC BY - Зазначення Авторства -
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Ця ліцензія дозволяє іншим розповсюджувати, редагувати
твір, вносити в нього зміни, і брати його за основу для
інших творів, навіть для використання з комерційною
метою, за умови зазначення авторства.

Головний редактор

Педаченко Євгеній Георгійович • Київ, Україна

Заступник головного редактора

Білошицький Вадим Васильович • Київ, Україна

Завідувач редакції

Никифорова Анна Миколаївна • Київ, Україна

Редакційна колегія

Армонда Рокко А. • Вашингтон, Сполучені Штати

Арраез Мігель А. • Малага, Іспанія

Валадка Алекс Б. • Даллас, Сполучені Штати

Вукич Мирослав • Загреб, Хорватія

Гаврилюк Грегори В. Дж. • Клівленд, Сполучені Штати

Газіоглу Нурпері • Істанбул, Туреччина

Гук Андрій Петрович • Київ, Україна

Ендрюс Рассел Дж. • Лос Гатос, Сполучені Штати

Зельман Володимир • Лос-Анджелес, Сполучені Штати

Калангу Казаді • Хараре, Зімбабве

Карієв Гайрат Маратович • Ташкент, Узбекистан

Като Йоко • Тойоакі, Японія

Малишева Тетяна Андріївна • Київ, Україна

Медведев Володимир Вікторович • Київ, Україна

Меламед Ізраїль • Беер Шева, Ізраїль

Нетлюх Андрій Михайлович • Львів, Україна

Райнов Микола • Мюнхен, Німеччина

Расуліч Лукас Грюїца • Белград, Сербія

Розуменко Володимир Давидович • Київ, Україна

Рутка Джеймс • Торонто, Канада

Сірко Андрій Григорович • Дніпро, Україна

Смоланка Володимир Іванович • Ужгород, Україна

Смрчка Мартін • Брно, Чеська Республіка

Фіщенко Яків Віталійович • Київ, Україна

Шлобін Натан А. • Нью-Йорк, Сполучені Штати

Хижняк Михайло Віталійович • Київ, Україна

Цимбалюк Віталій Іванович • Київ, Україна

Оригінал-макет журналу затверджений і рекомендований до друку та поширення через Інтернет на спільному засіданні Редакційної колегії Ukrainian Neurosurgical Journal та вченої ради Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол № 14 від 30.08.2024)

Перша сторінка обкладинки

Рисунок до статті В.Ю. Молотковець, О.С. Нехлопочин, М.О. Марущенко. "Хірургічне лікування спінальної інтра-екстраканальної менингіоми. Клінічний випадок", стор. 56-60

Зміст

Оглядова стаття

Vyacheslav S. Botev, Yurii V. Hryniv, Viktoria A. Gryb

Comparative evaluation of surgical procedures for trigeminal neuralgia: a literature review 3-17

Оригінальна стаття

В.В. Білошицький, Д.М. Романуха

Результати інтервенційних втручань на сонячному сплетенні у лікуванні пацієнтів із хронічним фармакорезистентним абдомінальним болем 18-29

Oleksii S. Nekhlopochyn, Vadim V. Verbov, Ievgen V. Cheshuk, Milan V. Vorodi, Michael Yu. Karpinsky, Oleksandr V. Yaresko

Impact of transpedicular fixation on thoracolumbar junction burst fracture stability: a biomechanical perspective..... 30-37

В.Д. Розуменко, Л.Д. Любич, Л.П. Стайно, Д.М. Єгорова, А.В. Дацаковський, В.В. Васлович, Т.А. Малишева

Порівняння ефектів фотодинамічного впливу із застосуванням хлорину Е6 на клітини гліобластоми лінії U251 та нирки ембріону людини лінії НЕК293 *in vitro* 38-51

Спостереження з практики

Ajay Sebastian Carvalho, Vijay Kumar Gupta, Chinmaya Srivatsava, Deepak Dwivedi

Meningocele manqué. Case report of a rare disorder 52-55

В.Ю. Молотковець, О.С. Нехлопочин, М.О. Марущенко

Хірургічне лікування спінальної інтра-екстраканальної менінгіоми. Клінічний випадок 56-60

Ukr Neurosurg J. 2024;30(3):3-17
doi: 10.25305/unj.308080

Comparative evaluation of surgical procedures for trigeminal neuralgia: a literature review

Vyacheslav S. Botev, Yurii V. Hryniv, Viktoria A. Gryb

Department of Neurology and Neurosurgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Received: 09 July 2024
Accepted: 14 August 2024

Address for correspondence:
Vyacheslav S. Botev, Department of Neurology and Neurosurgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, 2 Halytska st., Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine, e-mail: vyacheslav56@yahoo.co.uk

Trigeminal Neuralgia (TN) has been described in the literature as one of the commonest types of craniofacial pain disorders. TN refers to recurrent lancinating pain that occurs in the distribution of one or more branches of the fifth cranial nerve. The pain perception is typically unilateral, abrupt in onset, brief in duration, and usually starts after trivial stimuli.

The overall prevalence of TN was reported around 0.7/1000 persons, but it tends to be higher in more advanced age groups since the initial onset of the symptoms most frequently starts at the age of 50–60 years.

Although TN is more commonly seen in adults, pediatric TN represents <1.5% of all cases. Pediatric TN differs from adult TN primarily being bilateral in nature (42%) and associated with compression of multiple cranial nerves (46%).

This review will evaluate the current surgical procedures used for the treatment of TN. Operative interventions for TN include microvascular decompression (MVD), balloon compression (BC), radiofrequency thermocoagulation (RF TC), glycerol rhizotomy (GR), and stereotactic radiosurgery (SRS). We review the historical development, advantages, and limitations of these operations. Additionally, we compare specific parameters for all current surgical procedures. We evaluated the short- and long-term outcomes, risk factors, complications and side effects in patients with TN who underwent operations. Arguments for and against the use of surgery for TN are presented.

Next, surgical decision-making algorithm for refractory classical or idiopathic TN is proposed for patients who require surgery. This algorithm may be used by neurosurgeons in selecting the best surgical treatment.

Lastly, we show the data on current clinical trials, the role of genetics to search for genes predisposing to TN. This project begins with the presumption that the risk for developing classical TN is in large part determined genetically. If so, given the power of modern genetic analysis, it should be possible to identify the underlying gene(s).

At present, there is no ideal surgical procedure for trigeminal neuralgia—one that is minimally invasive, uniformly effective, lacking complications, and without failures or recurrences. MVD still remains the standard by which all other contemporary procedures are measured. MVD provides the longest pain-free interval, yet it is not free of morbidity and mortality. Stereotactic radiosurgery provides a reasonable noninvasive option, but it has delayed onset and a recurrence interval (a few years).

Keywords: microvascular decompression; balloon compression; radiofrequency thermocoagulation; glycerol rhizotomy; stereotactic radiosurgery

Trigeminal Neuralgia Awareness Day is observed annually on October 7th.

History and etymology

The renowned medieval Persian scholar, philosopher, and physician Ibn Sina, also known as Avicenna (980–1037), mentioned a condition equivalent to TN in his book "Canon of Medicine"—a pain over the facial skeleton, numbness, and involuntary facial tics. His understanding that nerves conducted pain was later shared by the scholar Esmail Jorjani (1042–1137), a Persian physician. Jorjani described syndromes that were probably

consistent with trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, and Bell's palsy in his book "Treasure of the Khawarazm Shah" where he concurred with Avicenna in that pain was conducted via nerves, yet he also implicated an artery-nerve conflict as an etiology of trigeminal neuralgia. [1].

In 1756, Nicholas André introduced the term "tic douloureux," encompassing facial pain and clonic spasms in the face. The name was adopted despite the absence of facial tics in all patients suffering from the disease.

In 1773, John Fothergill published his experience treating 14 patients and identified neuralgia as a manifestation of a certain type of cancer, rather than a convulsive disorder. Due to his detailed clinical



descriptions of TN, the disease became known after its author as "Fothergill's disease."

In 1820, Scottish surgeon and anatomist Charles Bell was the first to demonstrate the connection between this syndrome and the trigeminal ganglion, introducing the term "trigeminal neuralgia" into scientific discourse.

Epidemiology

In the United States, 15,000 new cases of trigeminal neuralgia (TN) are registered annually, 1,500 in Canada, and 2,000 in Spain. In the G7 countries (USA, UK, France, Germany, Italy, Spain, and Japan), the number of patients with TN exceeds 1 million, while in China, according to Omics International, there are 4,458,090 cases, which constitutes 2.6% of the population. This figure is likely much higher due to the low rate of seeking medical care. Researchers attribute this primarily to cultural coping strategies for pain.

According to WHO data, the geriatric population is expected to reach 2 billion by 2050, compared to 900 million in 2015. This demographic shift will lead to an increase in the number of potential patients with TN [2].

TN can first appear at any age, but in more than 90% of cases, it begins after the age of 40, with peak incidence between the ages of 37 and 67. The average age of onset for classic TN is 53 years, while patients with secondary TN tend to be about 10 years younger, with an average onset age of 43.

Patients with multiple sclerosis have a 20-fold increased risk of developing TN compared to the general population. Pediatric TN is more often bilateral (42%) compared to adult TN. This is associated with the compression of multiple cranial nerves (46%) due to congenital abnormal vessels, vascular malformations, tumors, cysts, aneurysms, or arachnoiditis [3].

A painful paroxysm is usually followed by a refractory period during which pain cannot be triggered. Usually, attacks occur during the daytime with motor activities involving speech, masticatory and mimic muscles. The course of the disease is chronic and remitting. Preventive measures are lacking [4-6].

Bibliometric Analysis

Publication statistics on trigeminal neuralgia for the years 2001–2021:

4,112 articles,

12,790 authors

Most productive authors:

1. Shiting Li (China) – 56 publications

2. Zakrzewska JM (UK) – 37 publications, also the most cited author (1,284 citations)

3. Lunsford LD (USA) – 36 publications

4. Jun Zhong (China) – 34 publications

The highest number of publications comes from the USA (1,205), China (610), and Japan (230) [7].

Anatomy of the trigeminal nerve (TN)

The trigeminal nerve is the largest cranial nerve, providing sensory innervation to the face and motor impulses to the masticatory muscles. Sensory information, including touch, pain, and temperature, is transmitted through the TN nuclei in the pons

before reaching the thalamus and, ultimately, the somatosensory cortex.

The TN originates from the median anterolateral surface of the pons, with a large sensory and a smaller motor root. It then passes through the prepontine and cerebellopontine cisterns and enters through the dura mater opening (porus trigeminus) into the cerebrospinal fluid-filled space known as Meckel's cave, which contains the relatively large trigeminal ganglion (Gasserian ganglion), measuring 15–18 mm. Inside Meckel's cave, the trigeminal ganglion divides into three branches: ophthalmic (V1), maxillary (V2), and mandibular (V3) (**Fig. 1**).

The nerve consists of five segments: the brainstem, cisternal segment, Meckel's cave, cavernous and peripheral segments. The cisternal segment is almost always the source of classic TN caused by vascular compression, identified by specific radiological criteria:

- The corresponding blood vessel is almost always an artery.

- The nerve and blood vessel cross perpendicularly.

- The contact between blood vessel and nerve occurs in the root entry zone of the nerve.

TN compression most frequently occurs due to contact with the superior cerebellar artery, less often with the anterior inferior cerebellar artery or smaller branches of the basilar artery. Only a few cases have been reported where the compression was caused by contact with an aneurysm, vertebrobasilar dolichoectasia, AVM, AV fistula, or vein.

The Redlich–Obersteiner zone, located just at the pons, contains a glial cone of residual central myelination that passes into the peripheral myelination of the nerve through Schwann cells. The junction of the central and peripheral nervous systems is particularly sensitive to mechanical stress.

Pharmacotherapy

First-line treatment includes monotherapy with sodium channel blockers. This group of drugs includes carbamazepine and oxcarbazepine. Carbamazepine is effective in more than 60% of patients, but 30% experience adverse reactions, that are severe occurring in one out of every 24 patients receiving treatment. As for oxcarbazepine, it was discontinued in Phase IV trials according to recent reports on the DrugBank website [8].

In October 2022, the FDA granted priority status (Fast Track) to a new drug under development called "Basimglurant" (NOE-101). Basimglurant is a potent inhibitor of the metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5), which is overproduced in cases of TN [9].

The average active period of TN lasts 49 days, followed by remission for several months (36%), weeks (16%), or days (16%). Only 6% of patients can expect remission lasting more than a year, and about 20% may suffer from continuous attacks [10].

When a patient experiences a complete absence of pain for a sufficiently long period (about 6 months, as per GECSN recommendation), drug withdrawal may be considered. In any case, the discontinuation of treatment should be gradual. Surgical methods are recommended

This article contains some figures that are displayed in color online but in black and white in the print edition

if pharmacotherapy is ineffective, poorly tolerated, or if its effectiveness decreases over time.

The optimal time for surgery is not definitively established, though it is reasonable to avoid excessive delays. Surgery should be offered after the first year of no improvement or intolerability to pharmacotherapy. Overall, significant therapeutic outcomes should not be expected if drugs from three different classes, with different mechanisms of action, have already been tried (alone or in combination), in appropriate doses, and for a maximum period of 3 months per drug, to establish their ineffectiveness.

Surgical and other treatment methods for TN

First and foremost, it is important to note that the term "destructive" is more appropriate than "ablative."

This is because "ablation" refers to the removal of tissue from its original location, but not necessarily its destruction (English dictionaries Collins, Cambridge, Macmillan English Dictionary. Ablation – the surgical removal of an organ or part).

Surgical options for treating trigeminal neuralgia include microvascular decompression and a range of destructive procedures such as percutaneous balloon compression, glycerol rhizotomy, radiofrequency thermorhizotomy, or stereotactic radiosurgery targeting the Gasserian ganglion (**Table 1**).

Since the end of the last century, many renowned surgeons have been involved in the treatment of TN.

The key stages of the development of surgical methods are presented in (**Table 2**).

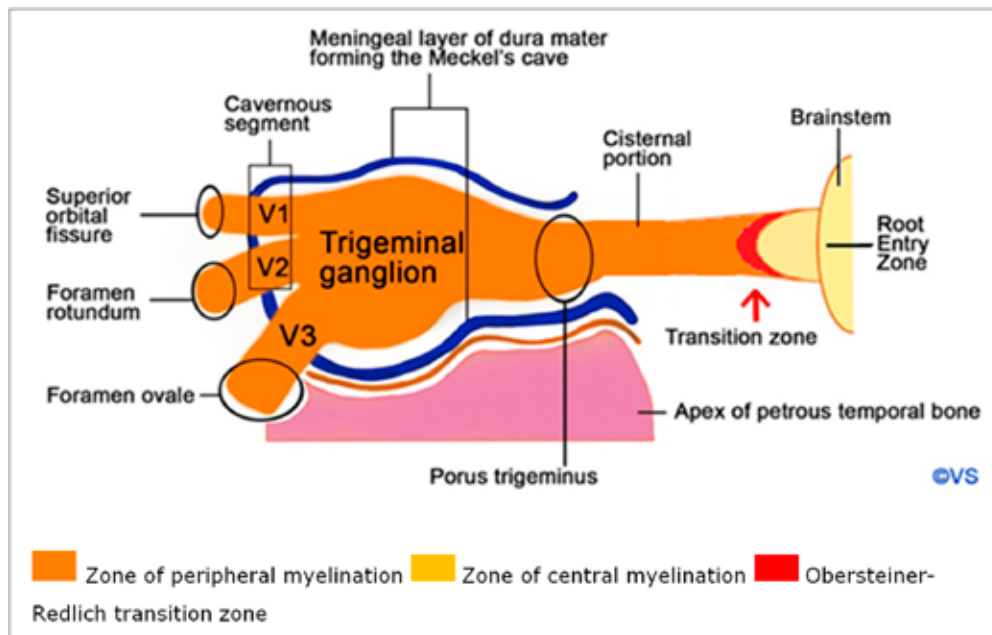


Fig. 1. Trigeminal nerve anatomy: V1- ophthalmic nerve, V2 – maxillary nerve, V3 - mandibular nerve

Table 1. Summary of available treatment modalities for trigeminal neuralgia [11, with modifications]

Surgery	Destructive	Stereotactic radiosurgery	Gamma-Knife, Cyber-Knife, LINAC
		Percutaneous rhizotomy techniques	Glycerol injection, Radiofrequency thermocoagulation, Balloon compression
		Partial sensory neurectomy	
	Non-destructive	Microvascular decompression	
Neuromodulation	Peripheral techniques	Trigeminal branch stimulation, Gasserian ganglion stimulation, Transcutaneous electrical stimulation	
	Central techniques	Motor cortex stimulation, Deep brain stimulation	
Subdermal therapies	Botulinum toxin type A, Subcutaneous alcohol blockage, Lidocaine peripheral block		
Other therapies	Cryotherapy, Streptomycin injection, Peripheral neurectomy		

Table 2. History of surgery for trigeminal neuralgia [12, with modifications]

Year	Authors	Procedures
1892	Hartley F., Krause F.	Excision of the Gasserian ganglion and its roots
1900	Cushing HW	Trigeminal ganglionectomy
1901	Spiller WG, Frazier CH	Extradural sub-temporal retrogasserian neurotomy
1911	Taptas JN	Alcohol injection into Meckel's cavity
1914	Härtel F.	Percutaneous approach to the foramen ovale
1932	Kirschner M.	Percutaneous electrocoagulation of the trigeminal ganglion
1932	Dandy WE	Posterior fossa subtotal rhizotomy
1934	Dandy WE	Recognition of vascular compression as a cause of neuralgia
1947	Olivecrona AH	Subtemporal rhizotomy
1951	Taarnhøj P.	Intradural decompression of the trigeminal ganglion and the posterior root
1952	Love JG	Extradural decompression of the trigeminal ganglion and the posterior root
1955	Shelden CH	Enlarging the foramen ovale and foramen rotundum
1959	Gardner WJ, Miklos MV	First report of vascular decompression
1966	Jannetta PJ, Rand RW	Transtentorial retrogasserian microvascular decompression
1971	Jannetta PJ	Retromastoid microvascular decompression
1971	Leksell L.	Stereotactic Gamma-Knife Radiosurgery
1974	Sweet WH, Wepsic JG	Radiofrequency thermocoagulation
1981	Håkanson S, Sweet WH	Percutaneous glycerol injection into Meckel's cavity
1983	Mullan S., Lichtor T.	Percutaneous balloon compression
1993	Meyerson BA, Lindblom U.	Motor cortex stimulation

Percutaneous destructive methods

In 1914, Fritz Härtel performed the first anterior percutaneous puncture of Meckel's cave using a spinal needle placed anterior to the coronoid process of the mandible through the foramen ovale; this approach is still in use today (**Fig. 2**) [13].

The needle/cannula/trocar is inserted 2.5–3 cm lateral to the corner of the mouth (3). The needle's trajectory is directed towards the intersection of two planes: one sagittal plane passing through the ipsilateral pupil (1) and the other coronal plane located 3 cm anterior to the external auditory canal (2). This point approximately corresponds to the lateral projection of the foramen ovale on the skin.

The inverted pyramid is another simple yet effective model for guiding the needle to the foramen ovale. Three of the four vertices of the pyramid are cutaneous and visible to the surgeon, while the fourth is the foramen ovale, which requires spatial imagination.

The foramen ovale is located at the posterior aspect of the greater wing of the sphenoid bone. It transmits the mandibular nerve, the accessory meningeal artery, the lesser superficial petrosal nerve, and the emissary vein. This foramen is one of the key points situated at the transition zone between intracranial and extracranial structures.

A thorough understanding of surgical anatomy and careful preoperative imaging are crucial for recognizing the potential risks of Härtel's percutaneous approach. A misaligned trajectory may lead to complications, particularly puncturing the internal carotid artery. Even with correct trajectory, the needle may penetrate the parotid duct, maxillary artery, or Eustachian tube, leading to complications such as hemoptysis, hematoma of the cheek and/or pterygoid-mandibular area, serous otitis, and others (**Fig. 3**).

Accessing and puncturing the foramen ovale can be challenging in certain patients, particularly those with

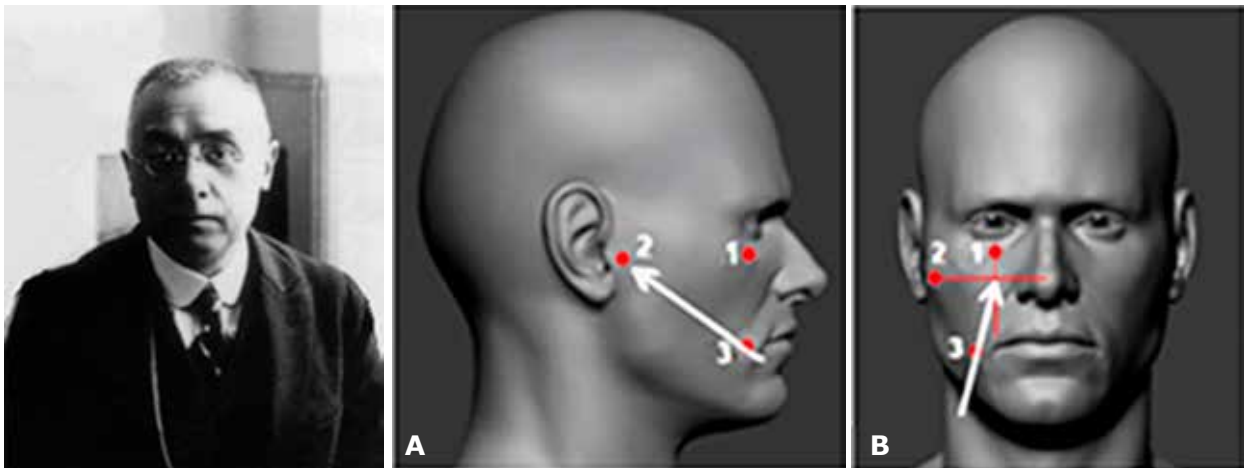


Fig. 2. Fritz Härtel (1877–1940). Härtel's approach: A – lateral view, B – anteroposterior view

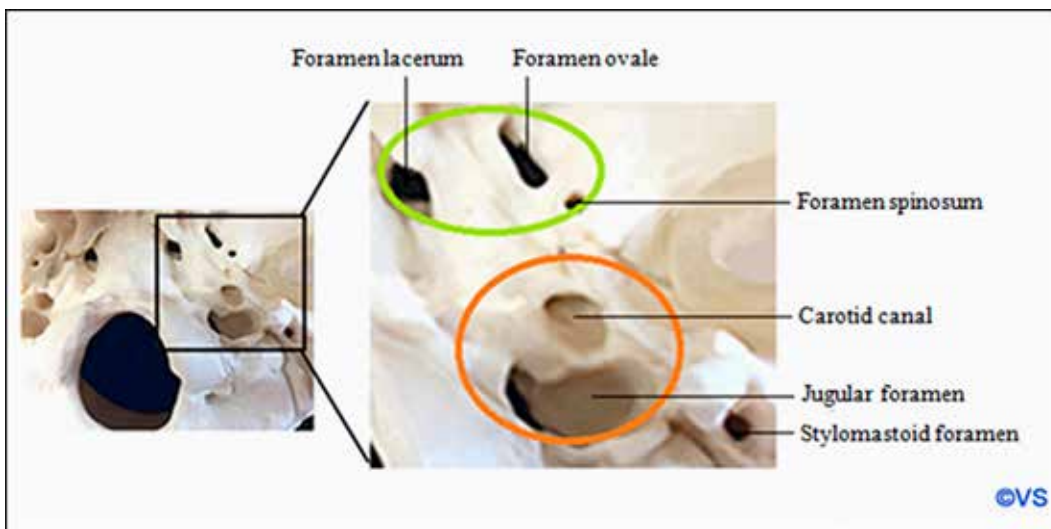


Fig. 3. The safe zones and danger zones along the perforaminal space. The green zone defines the safe zones to “walk” the needle along the skull base to find the foramen. The orange zone defines danger zones where the carotid artery or jugular vein could be injured

hypertrophic pterygoid processes or platybasia. In such cases, a trajectory guided by neuronavigation systems, or even better, catheterization of the foramen under CT guidance, may be helpful.

Thermocoagulation of the Gasserian ganglion / Radiofrequency (RF) destruction

The procedure is referred to as radiofrequency because it uses the same frequency as AM radio—approximately 500 kHz of electromagnetic radiation. Electrocoagulation for the treatment of the trigeminal nerve roots was first developed by A. Réthi in 1913. This method was associated with severe complications, including corneal ulcers that required enucleation, multiple cranial nerve palsies, carotid artery damage, cardiac arrest, meningitis, and death.

Further development of the method was continued by Martin Kirschner, who in 1931 developed a stereotactic method for inserting an insulated needle through the

foramen ovale for electrocoagulation of the Gasserian ganglion. Kirschner reported on 250 cases in 1936 and 113 cases in 1942 [14, 15].

William H. Sweet (**Fig. 4**) and James G. Wepsic further developed the technique of radiofrequency thermal destruction of the trigeminal nerve root in 1974 [16]. They introduced various control measures—electrical stimulation of the root and temperature monitoring. In 1982, H. van Loveren, John M. Tew, and J.T. Keller presented an electrode with a curved tip (**Fig. 5**) [17].

Straight electrodes are preferred for third branch neuralgia, and curved electrodes for first or second branch neuralgia.

Continuous RF destruction is applied for 60–90 seconds, temperature 70–90°C. During pulsed RF destruction, intervals of short bursts of current lasting 20 ms alternate with pauses lasting 480 ms. Temperature does not exceed 42°C.



Fig. 4. William Herbert Sweet (1910–2001)

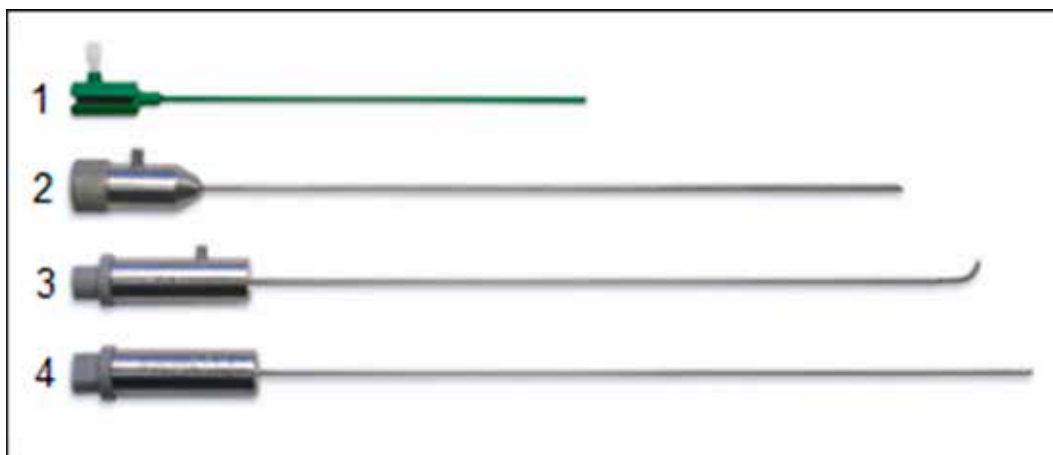


Fig. 5. Radiofrequency thermocoagulation kit: 1 - cannula, 2 - stylet, 3 - curved electrode, 4 - straight electrode

1. Yücel Kanpolat et al. (2001) described their 25-year experience in treating 1600 patients (2138 operations). 1216 patients underwent a single operation and 384 underwent multiple operations: twice in 275 patients, three times in 79, four times in 19, five times in 8 and six times in 3. Initial analgesic effect was noted in 97.6% of patients. Early recurrence of pain (< 6 months) was observed in 123 patients and late recurrence (> 6 months) in 278 patients. The recurrence rate was 25.1% during a mean follow-up period of 68 months. After 5 years, complete analgesia was maintained in 58% of patients who underwent a single procedure; this number decreased to 52% after 10 years and to 41% after 20 years. The most important complications were hypoesthesia with paresthesias in 14.6% and masticatory muscle dysfunction in 4.5% of cases. Absence or reduction of corneal reflex was observed in 91 patients (5.7%). Among them, 10 developed keratitis [18].

2. Review by M. Sindou and M. Tatli (2009) conducted by the French Neurosurgical Society (10 articles, 7483 patients) with a follow-up period of 3 to 26 years showed a mean incidence of an initial analgesic effect of 94% (81 to 99% depending on the series) and

a mean long-term efficacy rate of 60.4% (20 to 93%). Side effects and complications were reported with varying frequency: bothersome facial hypoesthesia 5-98%, difficulty in mastication 4-24%, keratitis 1-8% and dysesthesia/anesthesia dolorosa 0.8-7% for later complications. Mortality was 0.1% due to carotid artery damage [19].

3. Analysis by L. Bendtsen et al. performed by the European Academy of Neurology 2019 (7 articles, 4533 patients) with a follow-up period of 3 to 9.3 years reported an initial analgesic effect of 26 to 82% of cases and a recurrence rate ranging from 16 to 74%. There were no fatal outcomes in this review. Patients with hearing loss were 6, cranial nerve palsy 36, corneal hypoesthesia 300, keratitis 55, masticatory weakness 280, facial hypoesthesia 853, anesthesia dolorosa 29 [20].

Percutaneous balloon compression of Gasserian ganglion

In 1983, Sean Mullan (**Fig. 6**) and Terry Lichter performed percutaneous balloon compression (BC) of the Gasserian ganglion [21]. Mullan's kit contains a size 14 hollow metal stylet (introducer), sharp and blunt

obturator, curved and straight probes, and No.4 Fogarty balloon catheter. The balloon is inflated to a pressure of 1.0-1.5 atmospheres for 60-90 seconds. Ideally, a pear-shaped configuration of the balloon in the porus trigeminus is created during compression (**Fig. 7**) [22]. Some redness of the ipsilateral conjunctiva is often observed after compression.

In 2016, the FDA banned the release of Mullan kit due to manufacturing difficulties, so some surgeons use other kits or a standard liver biopsy needle, which is available in most operating rooms (**Fig.8**) [23-25].

1. In the review by A. Donnet et al. (2017), conducted by the French Neurosurgical Society (10 series, 1404 patients) with a follow-up period of 1–6 years, the initial pain relief effect was observed in 82–100% of patients (an average of 96%), with long-term efficacy in 54.5–91.3% of patients (an average of 67%). Hypesthesia was reported in 4–77% of cases, and transient masticatory muscle paresis occurred in 50–66% of cases. Mortality rate due to carotid artery damage was 0.2% [19].

2. S. Grewal et al. (2018) from the Mayo Clinic, in a series of 222 patients followed for 15 years with an average follow-up of 31 months, focused particularly on the timing of recurrences after BC. The likelihood of being pain-free 15 years after the procedure was only 10%. Recurrences occurred on average 12 months post-

procedure. A significant number of patients reported some degree of hypesthesia (82%), though in most cases it was relatively mild. At the last follow-up, 88% of patients were pain-free, with a median follow-up of 31.1 months. Atypical pain was associated with poorer outcomes. Repeat procedures carried a higher risk of pain recurrence, but the initial effectiveness of repeat procedures did not diminish [26].

3. According to a review by L. Bendtsen et al. from the European Academy of Neurology in 2019 (5 papers, 755 patients) with a follow-up period of 5 to 10.7 years, the initial pain relief rate was 95%, which then declined to 54.5–80% (an average of 67%) at the final follow-up. Recurrence or failure rates ranged from 20 to 51.7%. The most significant reported complications were hypesthesia with paresthesia in 14.6% of cases and motor weakness of the trigeminal nerve in 4.5% [20].

4. Yi Ma, following his training in Rome under Dr. Mario Meglio from 2000 to 2017, performed 12,838 BC procedures on 12,797 patients. The initial pain relief effect was reported in 95.6% of cases. Hemorrhagic complications occurred in 11 patients, with two resulting in death. One patient died from multiple intracerebral hematomas, while the second died of a large subdural hematoma due to cavernous sinus injury. Four patients required ventriculoperitoneal shunting for hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage, while the other five recovered spontaneously without surgery.

Five vascular complications occurred, including three cases of dural carotid-cavernous fistula (CCF) and two cases of external carotid artery system fistula. These patients were successfully treated with endovascular embolization. Ischemic stroke occurred in two cases, though the causes were not determined. Kaplan-Meier curves showed a long-term pain relief effect of over 86% five years after BC, over 83% after 10 years, and 77% after 15 years. The annual risk of recurrence was less than 7% after five years, less than 4% after 10 years, and remained stable at 2% from the 15th year post-procedure [24].

5. A. Kourilsky et al. (2022) performed a retrospective analysis of 131 patients who underwent BC for the first time between 1985 and 2019 in two French hospitals. Potential clinical and radiological predictors of time to pain recurrence and severe sensory complications were assessed using the Cox model and logistic regression, respectively. The median follow-up period was three years. Pain recurrence occurred in 77 patients (58.7%), with a median time to recurrence of two years.



Fig. 6. John Francis Mullan (1925–2015)

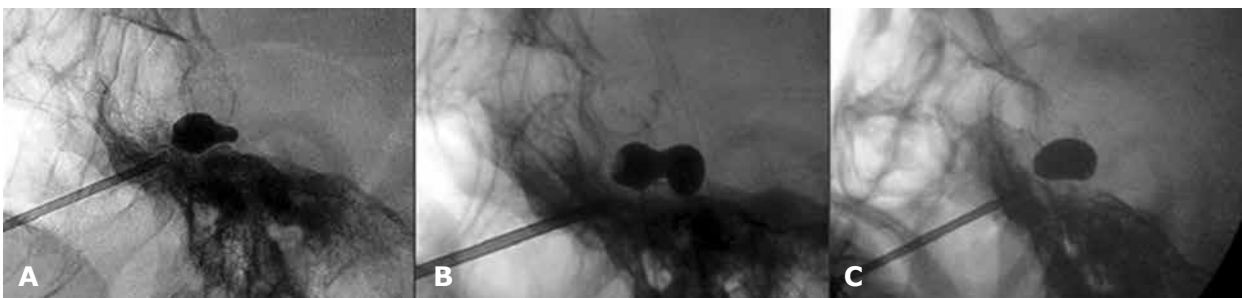


Fig. 7. Balloon shape: A - pear, B - hourglass, C - oval [22]

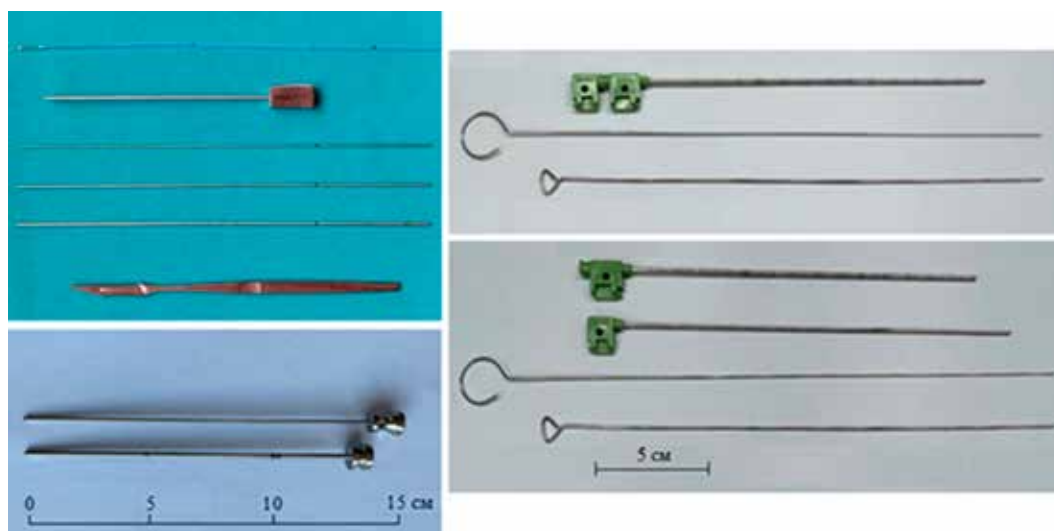


Fig. 8. Various balloon compression (BC) kits: A - O. Barlas [23], B - Y. Ma [24], C - C. Sun [25]

Multivariate analysis identified six independent factors predicting pain recurrence: 1) longer preoperative symptom duration; 2) pain location along the mandibular branch of the trigeminal nerve (V3); 3) atypical pain; 4) a history of multiple sclerosis; 5) the use of a medical device not specifically designed for BC; and 6) balloon compression duration exceeding 60 seconds [27].

Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy

From 1974 to 1981, Sten Håkanson (**Fig. 9**) performed percutaneous puncture destruction of the Gasserian ganglion through the foramen ovale using pure glycerol.

Glycerol ($C_3H_8O_3$) is a trivalent alcohol that is colorless and odorless, serving as a precursor for the synthesis of phospholipids and triacylglycerols in the liver and adipose tissue of humans. The three hydroxyl groups and carbon backbone of glycerol form a molecule with a universal solubility profile, allowing it to dissolve easily in water and penetrate cell membranes. The mechanism of glycerol neurolysis is due to the disruption of tight junctions between Schwann cells and the external axolemma of peripheral nerves, as well as alterations in intracellular osmolality. It is also believed that anhydrous glycerol isolates the pathological section of the axon, and since it has a high dielectric constant (45.5 at 25°C), it renders the nerve a poor conductor. This causes presynaptic inhibition and delays the propagation of nerve impulses.

In the 1970s in Stockholm, during the development of stereotactic radiosurgical destruction of the Gasserian ganglion using a Gamma-Knife, radioactive tantalum powder dissolved in glycerol was used to create a stereotactic target by injecting it into the trigeminal cistern. Håkanson and his colleagues noticed that the injection of this medium itself seemed to reduce facial pain even before the Gamma-Knife procedure was administered. The group later described a method of direct glycerol injection into the trigeminal cistern and published their first case series in 1981 [28].

1. In a report by P. Asplund et al. (2016) from Umeå University (Sweden), involving 124 patients who

underwent glycerol rhizotomy and were followed up for 5 years, an immediate effect was noted in 85% of cases, with a median pain-free period lasting 21 months. At the last follow-up, 47 patients (38%) were pain-free. Hypesthesia with dysesthesia was observed in 23% of patients, frequently combined with a decreased corneal reflex. Herpes outbreaks occurred in 3%, and chemical meningitis also in 3%. According to Kaplan–Meier statistical analysis, the probability of being pain-free at 5 years was less than 20% [29].

2. A literature review by the French Neurosurgical Society (2017), including 1310 cases with a follow-up period of 1–10 years (average 6.5 years), showed an effectiveness rate of 42–84%, which is maintained in the long term in 18–59% of cases (average 38.5%). The main complications include: hypesthesia with dysesthesia in 30% of cases, refractory keratitis in 5%, and herpes outbreaks in 50% [19].

3. In a series by L. Bendtsen et al. (2019), including 289 patients with a follow-up period of 4.5 to 8 years, an immediate effect was achieved in 75% of patients. Pain relief at the average follow-up period decreased to 18–59% depending on the series (average 40%), with the frequency of recurrences or failures varying from 41 to 84%. The most significant complication in these series was facial hypesthesia with varying degrees of paresthesia/dysesthesia in 39% [20].

4. Imran Noorani et al. (2016) in a series of 152 glycerol rhizotomies with long-term follow-up showed that analgesia of class I or II was noted in 53.7% of procedures, class III in 17.4%, class IV in 16.1%, and class V in 12.8%. Complete initial pain relief (with or without medication) was achieved in 72%, comparable to the 73–98% reported in previous literature. The overall complication rate was 30.3%. The most common complications were decreased corneal reflex (11.2%), recurrence of herpes simplex (8.6%), numbness (71.7%), and mild dysesthesia (5.9%). The average time to pain recurrence was 14 months. The recurrence rate at 12 months was 45.5% [30].

The 5-point Barrow Neurological Institute Pain Scale (BNI-PS) allows for the assessment of pain intensity and

the need for the patient to use medications to manage it (**Table 3**).

Glycerol rhizotomy has an advantage compared to other methods as it does not require specialized equipment. However, the neurotoxic effects of glycerol, due to the difficulty in controlling its diffusion into the subarachnoid space, lead to side effects and complications.

Comparison of three percutaneous rhizotomy methods

Imran Noorani et al. (2021) were the first to analyze data over a 19-year period at a single neurosurgical center, involving 210 patients (a total of 392 procedures): 152 glycerol rhizotomies, 155 thermocoagulations, and 85 balloon compressions.

It was shown that balloon compression provides the longest duration of pain relief compared to glycerol rhizotomy and thermocoagulation, with the latter two showing similar durations of pain relief. It was also noted that repeated procedures offer good long-term pain relief. Recurrence of pain occurred in 25% of patients within 5 months after glycerol rhizotomy, 12 months after thermocoagulation, and 26 months after balloon compression. The average time to pain recurrence was 29 months for glycerol rhizotomy and 30 months for thermocoagulation [31].

Comparison of balloon compression (BC) with radiofrequency (RF) thermocoagulation

J. Herta et al. (2023) conducted a retrospective single-center analysis of a series involving 230 patients

with TN in Austria, who underwent 202 BCs and 234 thermocoagulations between 2002 and 2019. An immediate effect was achieved after 353 (84.2%) procedures, with no significant difference between BC (83.7%) and thermocoagulation (84.9%). The pain-free period following the procedures was longer for BC at 481 days, compared to thermocoagulation at 421 days, but without statistical significance. The complication rate was 22.2%, and zero mortality showed no differences between the two procedures.

Seventeen (3.9%) operations had to be terminated due to severe bleeding (1.6%), inability to access the foramen ovale (1.4%), and anesthetic issues related to airway or circulatory function (0.9%). Diplopia occurred after four BC procedures, but never after thermocoagulation. Bradycardia, which is common with destructive procedures, had to be treated with medication in 60% of all cases. A drawback of both methods is the significant recurrence rate, which varies widely across studies, ranging from 15% to 64%. After one year, the recurrence rate was 56.1% for BC and 56% for RF. In the long term, BC showed a slightly longer recurrence-free period than thermocoagulation [32].

Comparison of percutaneous rhizotomy methods (**Table 4**).

Microvascular decompression (MVD)

In 1966, Robert W. Rand (**Fig. 10**) was the first to perform microvascular decompression (MVD) of the trigeminal nerve root at the brainstem via a subtemporal approach. In 1967, Peter J. Jannetta (**Fig. 11**) performed MVD of the trigeminal nerve root in the prepontine cistern.

1. A large sample of 1,185 cases from 1972 to 1991, in the study by F. Barker, P. Jannetta et al. (1996), demonstrated sustained pain relief in 70% of cases, with 30% experiencing recurrences. 11% underwent repeat surgeries. Two female patients died due to hemispheric stroke and infarction of the brainstem and cerebellum. Six patients developed infarction, edema, or hemorrhage in the ipsilateral cerebellar hemisphere, five of whom underwent cerebellar resection. Two patients were found to have postoperative supratentorial hematomas (one subdural and one intracerebral). These eight patients recovered after hematoma evacuation. After the introduction of intraoperative monitoring of brainstem evoked potentials, there were no fatal complications. Female gender, symptom duration longer than eight years, venous compression, and the absence of immediate postoperative pain cessation were significant predictors of possible recurrence [34].



Fig. 9. Sten Håkanson

Table 3. Barrow Neurological Institute (BNI) Pain Intensity Scale

Score	Description
I	No pain, no medication
II	Occasional pain, not requiring medication
III	Some pain, adequately controlled with medication
IV	Some pain, not adequately controlled with medication
V	Severe pain, no pain relief

In 1999, Peter Jannetta's team published a report on 4,415 operations performed between 1969 and 1999. The authors described all the nuances of each of the six main stages of MVD in detail [35].

2. M. Sindou et al. (2018), in a meta-analysis of 17 articles (5,124 patients), showed similar results across various published articles. Immediate pain relief was achieved in 80–98% of patients (an average of 91.8%), with complete pain relief maintained in 62–89% (an average of 76.6%) by the end of the follow-up period (ranging from 5 to 11 years, with an average of 7 years). Complete pain relief after the first procedure was noted in 71% of cases. Improvement was observed in 93% patients immediately after the intervention [36].

3. In a meta-analysis by L. Bendtsen et al. (2019) from the European Academy of Neurology (21 articles, 5,149 patients) with an average follow-up period of 3 to 10.9 years, initial pain relief was reported in 80–98.2% of cases, pain-free status during follow-up in 62–89%, and recurrence rates ranging from 4–38% [20].

Complications after MVD may occur in 20% of patients, though serious complications are rare. Complications related to cranial nerves require special attention, as cranial nerves IV through XII are exposed during surgical access. Numbness and dysesthesia occur

in 5% to 10% of patients. Diplopia due to manipulation of the fourth or sixth nerve is often transient, and facial nerve paralysis is rare (<1%). Hearing loss varies from 1% to 20%, depending on audiometry or subjective reports.

Other complications include cerebrospinal fluid leakage (3–4%); infections are rare and occur at the same rate as with other craniotomies. Other rare complications include aseptic meningitis, postoperative bleeding, and stroke. The mortality rate associated with the procedure is estimated at 0.2%.

4. F. Chen et al. (2021), in a meta-analysis of 74 articles (8,172 patients), noted a recurrence rate in 956 patients (11.6%). Factors contributing to a relatively higher recurrence rate included atypical symptoms of TN, absence of nerve excavation, non-arterial compression, patient age between 50–60 years, and longer disease duration. However, the recurrence rate after MVD was significantly lower than with pharmacotherapy, Gamma-Knife surgery, percutaneous balloon compression, and radiofrequency thermocoagulation. Even after successful surgery, 10% of patients experienced recurrences. The most common complications included hypoacusis (hearing loss) and TN paresis [37].

Table 4. Comparison of the percutaneous procedures [33]

	RFT	GR	PBC
Initial outcome	97 - 99%	53 - 98%	82 - 93%
Recurrence	+	+++	++
Division selectivity	+++	++	+
Nerve fiber selectivity	++	++	+++
Anesthesia	Awake	Sedation	Sedation+pacemaker
Overall complication rate	+++	++	+
Anesthesia dolorosa	0.6 - 0.8%	0 - 5%	0 - 3.4%
Masseter weakness	3 - 29%	0 - 4.1%	10 - 50%

+++ : more likely, ++ : moderate, + : less likely, RFT: radiofrequency thermocoagulation, GR: glycerol rhizotomy, PBC: percutaneous balloon compression



Fig. 10. Robert W. Rand (1923–2013)



Fig. 11. Peter J. Jannetta (1932–2016)

Reproduced with the permission of prof. M. McLaughlin

Postoperative hemorrhage into the cerebellum may be a major cause of fatal complications after MVD. If a hematoma is confirmed, urgent surgery should not be delayed. Rapid hematoma evacuation, as well as ventricular drainage through the anterior horns on both sides, can save the patient.

Stereotactic radiosurgery (SRS)

Lars Leksell (**Fig. 12**) first reported on stereotactic radiosurgery (SRS) in 1951. In his initial experiments, Leksell connected a dental X-ray tube to a stereotactic arc to irradiate the trigeminal ganglion. Later, in 1971, he developed the Gamma Knife, which uses multiple focused beams from cobalt-60 sources.

1. The first large series of 117 patients was conducted at the Mayo Clinic in Rochester, published by B. Pollock et al. (2002) with an average follow-up period of 26 months (ranging from 1 to 48 months). Pharmacotherapy was unnecessary for 57% of patients after one year, and 55% after three years. Sensory disturbances were detected in approximately 25% of patients at a dose of 90 Gy [38].

2. In the Marseille series of 497 patients with long-term follow-up, S. Tuleasca, J. Regis et al. (2016) reported that 64.9% and 45.3% of patients remained pain-free and did not require medication at five and ten years, respectively. Very troubling hypoesthesia was observed in only 3 patients (0.6%) [39].

3. The same authors, in 2018, performed a systematic review of all 65 published articles up to 2015, including 6,461 patients. Gamma - Knife was used in 45 articles, LINAC in 11, and CyberKnife in 9. The efficacy was found to be similar for each method: 53% for Gamma- Knife, 49% for LINAC, and 56% for CyberKnife. Recurrence rates ranged from 24% to 32%. Between 30% and 45% of patients remained pain-free without pharmacotherapy for up to 10 years of follow-up. The most common side effect was hypoesthesia (0–68%). Other side effects included dysesthesia, paresthesia, dry eyes, deafferentation pain, and keratitis [40].

4. According to a meta-analysis (46 articles, 5,787 patients) conducted by A. Gubian et al. (2017), the efficacy of SRS for classic TN is 71%, with over 64% of patients experiencing analgesic effects for five

years or more after irradiation. Complications of SRS included temporary numbness and dysesthesia in 28% of patients, and hearing loss in 0.74%. TN Recurrence occurred in 25% of cases, but repeat irradiation remained effective [41].

There is now a large body of literature detailing the outcomes, particularly when using the Gamma-Knife system. A correlation has been established between the frequency of hypoesthesia and pain relief. Reoperation is possible even for the third time, although the incidence of hypoesthesia increases with each subsequent procedure. Overall results seem comparable to percutaneous methods but inferior to MVD. The likelihood of a favorable long-term outcome after Gamma-Knife surgery is slightly less than 50%, with a 20% chance of facial numbness.

A selective series of operations performed in leading clinics (**Table 5**).

Algorithm for selecting surgical treatment for trigeminal neuralgia

Many universities and major centers in the USA, UK, Italy, South Korea, and other countries offer various algorithm options for selecting surgical interventions for TN. These algorithms are primarily designed for researchers, postgraduate students, and doctoral candidates, consisting of diagnostic and treatment blocks. For practicing physicians, in our opinion, a simpler algorithm would be more suitable (**Fig. 13**).

1. For young and healthy patients without comorbidities, MVD should be offered.

2. For elderly, less healthy patients, or those who do not wish to undergo open surgery, balloon compression is recommended as the first-line treatment.

3. If balloon compression is not possible, glycerol rhizotomy or thermocoagulation may be considered, but thermocoagulation should be avoided in patients with pain in the first branch of the TN.

Selecting the most appropriate treatment method requires an assessment of the risks and benefits of each procedure. As always in neurosurgery, proper patient selection can ensure a higher success rate.

A summary table on the effectiveness of surgical treatments for TN (**Table 6**).

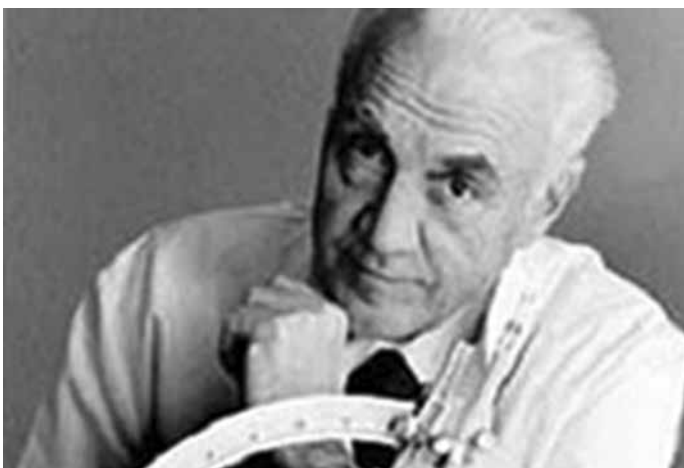


Fig. 12. Lars Leksell (1907–1986)

Medical negligence and lawsuits

A. Boyke et al. (2021) conducted a 34-year analysis of medical negligence lawsuits in the U.S. related to the treatment of TN. The report includes 49 lawsuits from 1985 to 2019. The most frequently accused medical professionals were dentists (31 cases) and neurosurgeons (10 cases). The average payout for dentists was \$415,908, while for neurosurgeons it was \$618,775. The most common complaints by plaintiffs after surgery involved cranial nerve injuries, loss of consortium, financial losses, and death [53].

Current clinical trials

As of December 8, 2022, there were 793 clinical trials registered on the website www.clinicaltrials.gov focusing on the treatment of neuropathic pain, of which 64 (7%) were specifically for TN [54].

Professor Joanna Zakrzewska from University College London (UCL) is, as of June 24, 2024, the lead moderator of fifteen new trials in the United Kingdom. For more information, [see https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/application-summaries/research-summaries/?query=Trigeminal+Neuralgia&research_type=&rec_opinion=&date_from=&date_to=&relevance=true].

The most significant ones are:

1. Search for genes predisposing to TN - DNA will be collected from 500 patients with TN across multiple centers. A whole-genome analysis will be performed and compared with appropriate control standards to identify sequence variants that significantly segregate among TN patients. These sequence variants may cause TN by directly affecting the function of the proteins encoded by these genes or by altering other aspects of gene expression. If genetics indeed play a role in TN, there is a strong likelihood that this project will uncover these genes and, ultimately, the pathophysiological mechanisms involved.

2. Virtual Reality (VR) technology - this is being explored as a new tool to reduce pain perception and could become a breakthrough in cases resistant to treatment. A study will be conducted on the effectiveness of stereotactic radiosurgery with VR training. Additionally, using MRI and artificial intelligence, researchers will attempt to identify structural abnormalities in the central nervous system associated with pain.

3. Augmented Reality (AR) technology - combined with established trajectory planning software like Magic Leap 1 and Brainlab Elements, augmented reality will

Table 5. Selected large series of surgical treatment for trigeminal neuralgia

Procedure	Author	Years	Total number of operations
Balloon compression	Yi Ma (China) [24]	2000-2017	Exceeds 16 000
	O. Barlas (Turkey) [23]	2007-2021	500
Glycerol rhizotomy	LZ Chen (China) [42]	1983-2008	4012
	XH Wang (China) [43]	1983-2003	3370
	D. Kondziolka (USA) [44]	1985-2004	1174
Radiofrequency thermocoagulation	Y. Kanpolat (Turkey) [18]	1974-1999	2138
	G. Nugent (USA) [45]	1982-1997	Exceeds 1600
	M. Sindou (France) [46]	1980-2022	3250
Stereotactic radiosurgery	C. Tuleasca (France) [39]	1992-2010	497
	K. Marshall USA) [47]	1998-2008	777
	A. Niranjan (USA) [48]	1988-2016	1250
	A. Jarrahi (USA) [49]	2000-2022	587
Microvascular decompression	P. Jannetta (USA) [35]	1969-1999	4415
	J. Zhong (China) [50]	2000-2020	Exceeds 10 000

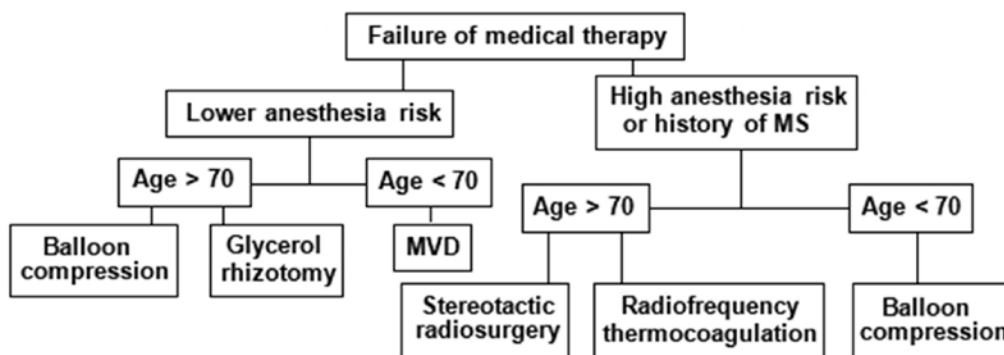


Fig. 13. An algorithm for refractory classical or idiopathic TN

Table 6. Summary of surgical outcomes in TN (according to S. Bick et al. [51], R. Kirollos et al. [52] with modifications)

Procedure	Initial Response Rate (%)	Long-Term Response Rate (%)	Recurrence Rate (%)	Mortality (%)	Side effect / Complications (%)
MVD	80.3-96.0	1 year - 84 5 years - 72-85 10 years - 74	23.4	0-1.2 (cerebellar infarct)	<i>Transient:</i> trochlear palsy 0-5, cerebellar infarct 1, CSF leakage 2-17 <i>Permanent:</i> numbness 2-7, hearing loss 2.5, facial palsy 0-2, anesthesia dolorosa 1-3
RF	97.6-99.0	1 year - 61.8 5 years - 57.7 10 years - 52.3 20 years - 41	39.6	0.1 by carotid injury	<i>Transient:</i> masseter weakness 4-24, keratitis 1-8, trochlear palsy 1-2
GR	71.0-97.9	1 year - 53-63 5 years - 43.5	61.5	0	<i>Permanent:</i> herpes eruption 50, meningeal reaction - frequent, numbness/dysesthesia 30, corneal hypoesthesia 15, keratitis 5
BC	82.0-93.8	1 year - 74.6 5 years - 69-80 10 years - 68.1	33	0.2 by carotid injury	<i>Transient:</i> numbness 39, masseter weakness 66, aseptic meningitis 0.7
SRS	79.0-91.8 (delayed 10 d-3.4 mo)	1 year - 75-90 5 years - 44-65 10 years - 30-51.5	46	0	<i>Permanent:</i> hypoesthesia 0-54

significantly improve the accuracy of foramen ovale puncture compared to the Härtel's "freehand" approach.

4. Artificial intelligence for predicting postoperative outcomes.

5. Biomarker research - this involves studying the expression levels of inflammatory cytokines and neurotransmitters in the peripheral blood of TN patients before and after surgery. The aim is to gather information for personalizing treatment options.

6. Percutaneous balloon compression using the Sinovation R neurosurgical robot.

Conclusions

- A cure for trigeminal neuralgia is unpredictable.
- Women experience recurrences more frequently than men, and the time to recurrence is shorter.

- Female gender and younger age are independently associated with worsening pain scores at the 3-month follow-up, according to multivariate analysis.

- In 10% of patients with classical TN who underwent successful surgery, recurrence is observed.

- A shorter disease duration (≤ 5 years), arterial compression, and Type I TN predict more favorable outcomes.

- In 74% of patients, microvascular decompression (MVD) results in pain-free status for up to 10 years, with the lowest rate of rehospitalization within the first year.

- While MVD carries a higher risk of serious complications, including weakness of the masticatory muscles, hearing loss, cerebellar infarction, and cerebrospinal fluid leakage, the rate of these complications remains relatively low in experienced hands.

- Among percutaneous techniques, radiofrequency thermocoagulation provides good initial and long-term

pain relief, with the advantage of selecting the exposure to the specific branch of the trigeminal nerve.

- Glycerol rhizotomy and balloon compression have similar initial pain relief and duration of effect.

- Radiofrequency thermocoagulation is likely to require follow-up procedures.

- Advanced age and postoperative numbness are predictors of good - outcomes for percutaneous surgery.

- Repeated procedures carry a higher risk of pain recurrence, but the initial effectiveness of these subsequent procedures does not decrease.

- It is becoming increasingly clear that no single method has 100% efficacy. This suggests that TN is probably a heterogeneous group of disorders that collectively manifest as facial pain.

Destructive methods are preferred if MRI does not reveal neurovascular contact. The neurosurgical arsenal offers a wide range of options, each with its own advantages and disadvantages. Careful consideration of these factors will help determine which procedure is most suitable for a specific situation.

Currently, there is no ideal surgical method for treating TN that is minimally invasive, equally effective, and free from complications, failures, and recurrences. MVD remains the standard against which all other modern procedures are measured, offering the longest pain-free intervals.

Ultimately, uncovering the molecular mechanisms underlying trigeminal neuralgia will pave the way for new, more effective, and less invasive treatments.

Disclosure

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest and no personal financial interest in the preparation of this article.

Funding

The study was conducted without sponsorship.

References

- Park K, Cho KR, editors. Trigeminal Neuralgia: A Comprehensive Guide. Springer Nature; 2023.
- Trigeminal Neuralgia Treatment Market Growth Insight: Global Industry Analysis by Size, Share, Comprehensive Analysis, Future Trends and Competitive Landscape to Forecast by 2026 [Internet]. PharmWeb; 2021. <https://www.pharmiweb.com/press-release/2021-03-25/trigeminal-neuralgia-treatment-market-growth-insight-global-industry-analysis-by-size-share-compr>
- Xu R, Xie ME, Jackson CM. Trigeminal Neuralgia: Current Approaches and Emerging Interventions. *J Pain Res.* 2021 Nov 3;14:3437-3463. doi: 10.2147/JPR.S331036
- Bendtsen L, Zakrzewska JM, Heinskou TB, Hodaie M, Leal PRL, Nurmikko T, Obermann M, Cruccu G, Maarbjerg S. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *Lancet Neurol.* 2020 Sep;19(9):784-796. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30233-7
- Cruccu G, Di Stefano G, Truini A. Trigeminal Neuralgia. *N Engl J Med.* 2020 Aug 20;383(8):754-762. doi: 10.1056/NEJMra1914484
- Lambru G, Zakrzewska J, Matharu M. Trigeminal neuralgia: a practical guide. *Pract Neurol.* 2021 Oct;21(5):392-402. doi: 10.1136/practneurol-2020-002782
- Zhu G, Fu Z, Su S, Tang Y, Liu F, Yu W. Global Trends and Hotspots in Trigeminal Neuralgia Research From 2001 to 2021: A Bibliometric Analysis. *Front Neurol.* 2022 May 10;13:894006. doi: 10.3389/fneur.2022.894006
- Oxcarbazepine Withdrawn Phase 4 Trials for Trigeminal Neuralgia (TN) Treatment [Internet]. DrugBank. 2024. https://go.drugbank.com/drugs/DB00776/clinical_trials?conditions=DBCND0081925&phase=4&purpose=treatment&status=withdrawn
- An Efficacy and Safety Study of Basimglurant in Patients With Trigeminal Neuralgia [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05217628>
- Benoliel R, Zini A, Khan J, Almozni G, Sharav Y, Haviv Y. Trigeminal neuralgia (part II): Factors affecting early pharmacotherapeutic outcome. *Cephalalgia.* 2016 Jul;36(8):747-59. doi: 10.1177/0333102415611406
- Spina A, Mortini P, Alemanno F, Houdayer E, Iannaccone S. Trigeminal Neuralgia: Toward a Multimodal Approach. *World Neurosurg.* 2017 Jul;103:220-230. doi: 10.1016/j.wneu.2017.03.126
- Toda H, Goto M, Iwasaki K. Patterns and variations in microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2015;55(5):432-41. doi: 10.2176/nmc.ra.2014-0393
- Härtel F. Die Behandlung der Trigeminalneuralgie mit intrakraniellen Alkoholeinspritzungen. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie.* 1914 Feb;126(5-6):429-552. doi: 10.1007/bf02800919
- Kirschner M. Zur Behandlung der Trigeminalneuralgie: Erfahrungen an 250 Fällen. *Arch Klin Chir.* 1936;186:325-34.
- Kirschner M. Die Behandlung der Trigeminalneuralgie (Nach Erfahrungen an 113 Kranken). *Munch Med Wochenschr.* 1942;89:235-9.
- Sweet WH, Wepsic JG. Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers. 1. Trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 1974 Feb;40(2):143-56. doi: 10.3171/jns.1974.40.2.0143
- van Loveren H, Tew JM Jr, Keller JT, Nurre MA. A 10-year experience in the treatment of trigeminal neuralgia. Comparison of percutaneous stereotaxic rhizotomy and posterior fossa exploration. *J Neurosurg.* 1982 Dec;57(6):757-64. doi: 10.3171/jns.1982.57.6.0757
- Kanpolat Y, Savas A, Bekar A, Berk C. Percutaneous controlled radiofrequency trigeminal rhizotomy for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: 25-year experience with 1,600 patients. *Neurosurgery.* 2001 Mar;48(3):524-32; discussion 532-4. doi: 10.1097/00006123-200103000-00013
- Sindou M, Tatli M. Traitement de la névralgie trigéminal par thermorhizotomie [Treatment of trigeminal neuralgia with thermorhizotomy]. *Neurochirurgie.* 2009 Apr;55(2):203-10. *Fr ench.* doi: 10.1016/j.neuchi.2009.01.015
- Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, Braschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, Eide PK, Leal PRL, Maarbjerg S, May A, Nurmikko T, Obermann M, Jensen TS, Cruccu G. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol.* 2019 Jun;26(6):831-849. doi: 10.1111/ene.13950
- Mullan S, Lichtor T. Percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 1983 Dec;59(6):1007-12. doi: 10.3171/jns.1983.59.6.1007
- Gonzales-Portillo Showing M, Huamán Tanta LA. Compresión percutánea del ganglio de Gasser y raíz trigeminal con balón en el tratamiento de la neuralgia del trigémino. *Revista Argentina de Neurocirugía.* 2020 Sep 10;34(03). doi: 10.59156/revista.v34i03.121
- Barlas O, Unal TC. A technique to facilitate the cannulation of the foramen ovale for balloon compression. *Br J Neurosurg.* 2023 Dec;37(6):1918-1921. doi: 10.1080/02688697.2021.1907308
- Ma Y, Li Y, Huang H, Wang B, Wang Q. Percutaneous Microcompression for Idiopathic Trigeminal Neuralgia: curative effects and complications. *Research Square.* 2020; Mar 28. doi: 10.21203/rs.3.rs-19565/v1
- Sun C, Zheng W, Zhu Q, Du Q, Yu W. The Transformation of the Balloon Shape in Percutaneous Balloon Compression for Trigeminal Neuralgia. *J Pain Res.* 2021 Dec 14;14:3805-3814. doi: 10.2147/JPR.S343783
- Grewal SS, Kerezoudis P, Garcia O, Quinones-Hinojosa A, Reimer R, Wharen RE. Results of Percutaneous Balloon Compression in Trigeminal Pain Syndromes. *World Neurosurg.* 2018 Jun;114:e892-e899. doi: 10.1016/j.wneu.2018.03.111
- Kourilsky A, Palpacuer C, Rogers A, Chauvet D, Wiart C, Bourdillon P, Le Guérinel C. Multivariate models to predict pain recurrence and sensitive complications after percutaneous balloon compression in trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 2022 Apr 22;137(5):1396-1405. doi: 10.3171/2022.2.JNS212644
- Håkanson S. Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol into the trigeminal cistern. *Neurosurgery.* 1981 Dec;9(6):638-46. doi: 10.1227/00006123-198112000-00005
- Asplund P, Blomstedt P, Bergenheim AT. Percutaneous Balloon Compression vs Percutaneous Retrogasserian Glycerol Rhizotomy for the Primary Treatment of Trigeminal Neuralgia. *Neurosurgery.* 2016 Mar;78(3):421-8; discussion 428. doi: 10.1227/NEU.0000000000001059
- Noorani I, Lodge A, Vajramani G, Sparrow O. Comparing Percutaneous Treatments of Trigeminal Neuralgia: 19 Years of Experience in a Single Centre. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2016;94(2):75-85. doi: 10.1159/000445077
- Noorani I, Lodge A, Durnford A, Vajramani G, Sparrow O. Comparison of first-time microvascular decompression with percutaneous surgery for trigeminal neuralgia: long-term outcomes and prognostic factors. *Acta Neurochir (Wien).* 2021 Jun;163(6):1623-1634. doi: 10.1007/s00701-021-04793-4
- Herta J, Loidl TB, Schmied T, Tomschik M, Khalaveh F, Wang WT, Dorfer C. Retrospective comparison of percutaneous balloon compression and radiofrequency-thermocoagulation in the management of trigeminal neuralgia. *Acta Neurochir (Wien).* 2023 Jul;165(7):1943-1954. doi: 10.1007/s00701-023-05656-w
- Chang KW, Jung HH, Chang JW. Percutaneous Procedures for Trigeminal Neuralgia. *J Korean Neurosurg Soc.* 2022 Sep;65(5):622-632. doi: 10.3340/jkns.2022.0074
- Barker FG 2nd, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Larkins MV, Jho HD. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med.* 1996 Apr 25;334(17):1077-83. doi: 10.1056/NEJM199604253341701
- McLaughlin MR, Jannetta PJ, Clyde BL, Subach BR, Comey CH, Resnick DK. Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. *J Neurosurg.* 1999 Jan;90(1):1-8. doi: 10.3171/jns.1999.90.1.0001
- Sindou M, Keravel Y, Simon E, Mertens P. Névrálgie du trijumeau et neurochirurgie. *EMC - Neurologie.* 2012 Jan;9(1):1-14. doi: 10.1016/s0246-0378(12)70006-4
- Chen F, Niu Y, Meng F, Xu P, Zhang C, Xue Y, Wu S, Wang

- L. Recurrence Rates After Microvascular Decompression in Patients With Primary Trigeminal Neuralgia and Its Influencing Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on 8,172 Surgery Patients. *Front Neurol.* 2021 Sep 30;12:738032. doi: 10.3389/fneur.2021.738032
38. Pollock BE, Phuong LK, Gorman DA, Foote RL, Stafford SL. Stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 2002 Aug;97(2):347-53. doi: 10.3171/jns.2002.97.2.0347
39. Régis J, Tuleasca C, Resseguier N, Carron R, Donnet A, Gaudart J, Levivier M. Long-term safety and efficacy of Gamma Knife surgery in classical trigeminal neuralgia: a 497-patient historical cohort study. *J Neurosurg.* 2016 Apr;124(4):1079-87. doi: 10.3171/2015.2.JNS142144
40. Tuleasca C, Régis J, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Ma L, Martínez-Álvarez R, Paddick I, Ryu S, Slotman BJ, Levivier M. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Neurosurg.* 2019 Mar 1;130(3):733-757. doi: 10.3171/2017.9.JNS17545
41. Gubian A, Rosahl SK. Meta-Analysis on Safety and Efficacy of Microsurgical and Radiosurgical Treatment of Trigeminal Neuralgia. *World Neurosurg.* 2017 Jul;103:757-767. doi: 10.1016/j.wneu.2017.04.085
42. Chen L, Xu M, Zou Y. Treatment of trigeminal neuralgia with percutaneous glycerol injection into Meckel's cavity: experience in 4012 patients. *Cell Biochem Biophys.* 2010 Nov;58(2):85-9. doi: 10.1007/s12013-010-9094-z
43. Xu-Hui W, Chun Z, Guang-Jian S, Min-Hui X, Guang-Xin C, Yong-Wen Z, Lun-Shan X. Long-term outcomes of percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy in 3370 patients with trigeminal neuralgia. *Turk Neurosurg.* 2011 Jan;21(1):48-52. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.3550-10.1
44. Kondziolka D, Lunsford LD. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy for trigeminal neuralgia: technique and expectations. *Neurosurg Focus.* 2005 May 15;18(5):E7. doi: 10.3171/foc.2005.18.5.8
45. Nugent GR. Radiofrequency treatment of trigeminal neuralgia using a cordotomy-type electrode. A method. *Neurosurg Clin N Am.* 1997 Jan;8(1):41-52. doi: 10.1016/S1042-3680(18)30336-X
46. Sindou M, Brinzeu A. Trigeminal Neuralgias: A Neurosurgical Illustrated Guide. Springer International Publishing; 2023. doi: 10.1007/978-3-031-25113-9
47. Marshall K, Chan MD, McCoy TP, Aubuchon AC, Bourland JD, McMullen KP, deGuzman AF, Munley MT, Shaw EG, Tatter SB, Ellis TL. Predictive variables for the successful treatment of trigeminal neuralgia with gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery.* 2012 Mar;70(3):566-72; discussion 572-3. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182320d36
48. Niranjana A, Lunsford LD. Radiosurgery for the management of refractory trigeminal neuralgia. *Neurol India.* 2016 Jul-Aug;64(4):624-9. doi: 10.4103/0028-3886.185393
49. Jarrahi A, Cantrell R, Norris C, Dhandapani K, Barrett J, Vender J. Trigeminal Neuralgia Treatment Outcomes Following Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery. *International Journal of Translational Medicine.* 2022 Nov 22;2(4):543-54. doi: 10.3390/ijtm2040041
50. Zhong J. The simpler the better: a personal philosophy of microvascular decompression surgery. *Chin Med J (Engl).* 2021 Feb 15;134(4):410-412. doi: 10.1097/CM9.0000000000001233
51. Bick SKB, Eskandar EN. Surgical Treatment of Trigeminal Neuralgia. *Neurosurg Clin N Am.* 2017 Jul;28(3):429-438. doi: 10.1016/j.nec.2017.02.009
52. Kirollos R, Helmy A, Thomson S, Hutchinson P, editors. *Oxford Textbook of Neurological Surgery.* Oxford University Press; 2019. doi: 10.1093/med/9780198746706.001.0001
53. Boyke AE, Naidu I, Lam S, Alvi MA, Bader ER, Agarwal V. Medical Malpractice and Trigeminal Neuralgia: An Analysis of 49 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021 May;79(5):1026.e1-1026.e8. doi: 10.1016/j.joms.2020.12.041
54. Du Z, Zhang J, Han X, Yu W, Gu X. Potential novel therapeutic strategies for neuropathic pain. *Front Mol Neurosci.* 2023 Apr 21;16:1138798. doi: 10.3389/fnmol.2023.1138798

Порівняння різних методів лікування невралгії трійчастого нерва. Огляд літератури

В.С. Ботев, Ю.В. Гринів, В.А. Гриб

Кафедра неврології і нейрохірургії, Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

Надійшла до редакції 09.07.2024
Прийнята до публікації 14.08.2024

Адреса для листування:

*Ботев В'ячеслав Семенович,
Кафедра неврології і нейрохірургії,
Івано-Франківський національний
медичний університет, вул.
Галицька, 2, Івано-Франківськ,
76018, Україна, e-mail:
vyacheslav56@yahoo.co.uk*

Невралгія трійчастого нерва (НТН) вважається одним із найбільшійших станів у людини. Щорічно реєструється близько 150 000 нових випадків, це приблизно 4,3 на 100 000 населення. НТН частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків із співвідношенням 1,8:1. НТН майже завжди виникає односторонньо, і лише 1-2% буває з двох сторін.

НТН поділяють на класичну, вторинну та ідіопатичну. Класична НТН пов'язана зі стисненням нерва артерією або веною, тоді як вторинна виникає через пухлину або розсіяний склероз, ідіопатичні випадки пов'язані з нез'ясованою причиною. НТН I типу характеризується епізодичним стріляючим болем, а НТН II типу має постійний больовий компонент.

Пошук систематичних оглядів, метааналізів та відповідних статей проходив у трьох електронних базах (PubMed, Embase та Cochrane Library), опублікованих здебільшого з 2000 по 2023 рік. Зрештою використано 11 метааналізів та 12 статей авторів з таких клінік як Maufield, Mayo та професора Пітера Джаннетти в США, а також Великобританії, Європи, Південної Кореї та Китаю.

Проведено порівняння безпеки та ефективності деструктивних хірургічних методів (балонної компресії, ризотомії гліцерином, радіочастотної термокоагуляції, стереотаксичної радіохірургії) між собою, а також з недеструктивним методом – мікросудинною декомпресією. Особливу увагу приділено первісному та довгостроковому ефекту знеболювання, факторам ризику, ускладненням та побічним ефектам.

Наведено дані про поточні клінічні випробування, роботу генетиків з пошуку генів, що призводять до НТН, а також про роль технологій віртуальної та доповненої реальності.

Ключові слова: невралгія трійчастого нерва; овальний отвір; балонна компресія; ризотомії гліцерином; радіочастотна термокоагуляція; стереотаксична радіохірургія; мікросудинна декомпресія

Ukr Neurosurg J. 2024;30(3):18-29
doi: 10.25305/unj.301385

Результати інтервенційних втручань на сонячному сплетенні при лікуванні пацієнтів із хронічним фармакорезистентним абдомінальним болем

В.В. Білошицький^{1,2}, Д.М. Романуха^{1,3}

¹ Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Центр медицини болю «Spravno», Київ, Україна

³ Головний медичний центр МВС України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 04.04.2024

Прийнята до публікації 29.05.2024

Адреса для листування:

Романуха Дмитро Миколайович,
Головний медичний центр МВС
України, вул. Бердичівська, 1,
Київ, 04116, Україна, e-mail:
neuromanukha@gmail.com

Пацієнти із хронічним абдомінальним болем є складною когортою хворих, які тривало лікуються в різних спеціалістів (хірургів, урологів, гінекологів, неврологів, психіатрів тощо). Однак, незважаючи на проведення всіх діагностичних і лікувальних заходів, больовий синдром зберігається або підсилюється.

Мета: оцінити ефективність, безпечність та віддалені результати лікування пацієнтів із больовими синдромами черевної порожнини із застосуванням різних методів малоінвазивних втручань на черевному сплетенні (ЧС) з урахуванням особливостей походження, характеру й локалізації болю.

Матеріали і методи. Проведено аналіз результатів 26 інтервенційних втручань на ЧС у 21 пацієнта. Критеріями для залучення в дослідження були наявність стійкого фармакорезистентного болю в животі протягом ≥ 3 міс, вік пацієнтів від 19 до 73 років. Серед пацієнтів було 13 (62,0%) чоловіків та 8 (38,0%) жінок. Середній вік хворих – (55,2 \pm 15,2) року. Пацієнтів розподілили на дві групи: перша група – 16 хворих на рак підшлункової залози, друга група – 5 пацієнтів із неонкологічними хронічними абдомінальними больовими синдромами (у трьох випадках – хронічний функціональний абдомінальний біль, по одному випадку соляріїту та хронічного панкреатиту). Усі процедури виконували під контролем комп'ютерної томографії. Для оцінки інтенсивності больового синдрому застосовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ) болю від 1 до 10 см, де 0 см – відсутність болю, 10 см – нестерпний біль. Функціональний статус визначали за шкалою Карновського (ШК) від 0 до 100%. Добову дозу опіоїдних анальгетиків оцінювали за допомогою еквівалента пероральної дозової морфіну. За пацієнтами спостерігали протягом 6 міс, оцінювання проводили через 1 тиж, 1, 3 та 6 міс відповідно.

Результати. У першій групі було проведено 17 інтервенційних втручань на ЧС, одному пацієнту симпатолізіс виконали двічі, у другій групі – 9 інтервенцій: 4 блокади ЧС із використанням «Депо-медрол®» (метилпреднізолону) та 5 нейролізісів із 96% етиловим спиртом. Двом пацієнтам спочатку провели блокаду ЧС, а потім симпатолізіс через рецидив больового синдрому для стійкішого симпатолітичного й анальгетичного ефекту. Одному пацієнту нейролізіс ЧС виконали тричі. Не зафіксовано жодного ускладнення під час проведення процедур.

Оцінка інтенсивності больового синдрому за ВАШ до процедури в загальній групі (n=26) становила в середньому (9,6 \pm 0,6) см, через тиждень після втручання – (4,5 \pm 1,6) см (p<0,0001), через 1 міс – (3,2 \pm 1,5) см (p<0,0001), через 3 міс – (3,0 \pm 1,6) см (p<0,0001), через 6 міс – (4,4 \pm 1,6) см (p<0,0001), показник функціонального статусу за ШК до процедури – (65,8 \pm 7,0) %, через тиждень після втручання – (80,8 \pm 8,0)% (p<0,0001), через 1 міс – 81,5 \pm 8,3% (p<0,0001), через 3 міс – (75,0 \pm 9,5)% (p<0,0010), через 6 міс – (68,0 \pm 9,4)% (p=0,4042), добова доза прийому опіоїдних анальгетиків – відповідно (123,8 \pm 86,0), (57,3 \pm 61,2), (41,0 \pm 47,3), (44,0 \pm 51,3) і (80,6 \pm 77,2) мг (усі p<0,0001).

Висновки. Нейролізіс ЧС під контролем комп'ютерної томографії є корисним та ефективним інструментом у лікуванні пацієнтів як із абдомінальним болем, спричиненим неоперабельним раком підшлункової залози, так і з хронічним неонкологічним фармакорезистентним болем у животі. Малоінвазивні втручання на ЧС сприяють значному зменшенню больового синдрому за ВАШ (p<0,001), знижують потребу в прийомі опіоїдних анальгетиків через 1, 3, 6 міс (p<0,001) і підвищують показник функціонального статусу пацієнтів за ШК через 1 та 3 міс (p<0,001). З огляду на велику частоту рецидиву больового синдрому в пацієнтів із групи неонкологічного болю, необхідність повторних втручань для тривалого контролю болю, інтервенції на ЧС у цієї когорти хворих потребують подальшого дослідження з великою кількістю спостережень.

Ключові слова: нейролізіс; симпатолізіс; черевне сплетення; сонячне сплетення; рак підшлункової залози; біль у животі; соляріит; хронічний функціональний абдомінальний біль

Copyright © 2024 В.В. Білошицький, Д.М. Романуха



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Вступ

За даними ВООЗ, близько 37% людей у розвинених країнах мають хвороби і стани, пов'язані з хронічним болем [1]. Дослідження, проведені в Європі, показали, що кожна п'ята особа повідомляє про наявність хронічного болю помірної або високої інтенсивності, при цьому в 90% із них біль існує понад 2 роки, у третини випадків не полегшується в результаті лікування [1]. Екстраполяція цих даних може свідчити, що в Україні мільйони людей, переважно працездатного й похилого віку, мають проблеми, пов'язані з хронічним болем.

Пацієнти із хронічним абдомінальним болем є складною когортою хворих, які тривалий час лікуються в різних спеціалістів (хірургів, урологів, гінекологів, неврологів, психіатрів тощо). Однак, незважаючи на проведення всіх діагностичних та лікувальних заходів, больовий синдром зберігається або підсилюється. Яскравим прикладом є біль у животі у хворих зі злоякісними новоутвореннями органів черевної порожнини, адже його відчувають близько половини онкологічних пацієнтів, на пізніх стадіях захворювання – понад 70% [2, 3]. Його частота ще більша у хворих із раком підшлункової залози [4]. Лише у 12–20% пацієнтів діагноз установлюють на стадії, коли ще можна провести резекцію пухлини [5]. Зазвичай лікування болю в цих хворих – дуже складне завдання, оскільки часто потребує хронічного застосування високих доз опіоїдних та неопіоїдних анагетиків або їхньої комбінації. Опіоїди ефективніші, добре знімають больовий синдром, але мають низку побічних ефектів (нудота і блювання, запор, свербіж, сухість у роті, виразна седація або марення, галюциногенні ефекти, необхідність збільшувати дозу з розвитком толерантності, непереносимість певного препарату) [6–8]. Ці побічні ефекти можуть ще більше погіршити якість життя, що важливо для цієї когорти хворих, у яких п'ятирічна виживаність становить лише 8% [9]. Неадекватна боротьба з болем погано впливає на якість життя та асоціюється з гіршими клінічними показниками виживання пацієнтів [4, 10, 11].

Проблема підходів до лікування пацієнтів із хронічним неонкологічним болем у животі є складним завданням і обговорюється в літературі. Такі больові синдроми є складними захворюваннями, які діагностують у невеликій кількості пацієнтів. Часто хворих обстежують різні спеціалісти, але остаточно встановити діагноз не можуть.

Синдром функціонального абдомінального болю (СФАБ) належить до функціональних шлунково-кишкових розладів за Римськими діагностичними критеріями [12]. Згідно з останнім переглядом (2016) цієї діагностичної класифікації СФАБ має назву «центрально опосередкований абдомінальний синдром». Це може бути виснажливий розлад, що характеризується постійним або часто повторюваним болем у животі, наявним принаймні 6 міс, із деякою втраатою повсякденного функціонування [13]. Як і у випадку з іншими функціональними шлунково-кишковими розладами, немає доказів структурного (морфологічного) захворювання, яке спричинює симптоми.

Зазвичай у клінічній практиці соляріїт діагностують дуже рідко. Пацієнти його описують, як біль переважно в епігастральній ділянці, між мечоподібним відростком груднини та пупком. Біль переймоподібний, немає зв'язку з прийомом їжі, може іррадіювати по всьому животу, під ребра та в спину. Окрім болю, у клінічній картині можуть спостерігатися спазми, атонія шлунка чи кишківника, здуття живота, нудота, запор або діарея. Можливі солярні кризи – приступи інтенсивного, колючого болю в епігастрії, що також виявляється підвищенням артеріального тиску, тахікардією та почервонінням шкірних покривів. Етіологію соляріїту вивчено недостатньо. Припускають інфекційні захворювання, травматичні чинники (забої живота чи грудної клітки), запальні захворювання органів черевної порожнини (зокрема панкреатит, холецистит), інтоксикації різного генезу тощо.

За оцінками, захворюваність на хронічний панкреатит становить 50–75 випадків на 100 тис. населення на рік [14]. Близько 85–90% пацієнтів із цим захворюванням відчувають біль під час встановлення діагнозу, який підсилюється в міру прогресування захворювання, що значно погіршує якість їхнього життя [15]. Численні аналізи якості життя цих пацієнтів свідчать, що біль домінує в показниках якості життя в усіх основних сферах [16, 17]. Біль у животі внаслідок хронічного панкреатиту виснажує пацієнта та є складною проблемою як для гастроентерологів, так і для спеціалістів із лікування болю (лікарів-альгологів) чи хірургів.

У світі набувають поширення втручання на структурах вегетативної (автономної) нервової системи. Вони є безпечними, малотравматичними, ефективними, з мінімальною кількістю ускладнень та забезпечують стійкий лікувальний ефект. Однак опубліковано невелику кількість наукових праць щодо малоінвазивних втручань на симпатичних сплетеннях, зокрема при больових синдромах черевної порожнини, відсутня чітка систематизація інтервенцій, дані про їхню результативність і ефективність тощо.

Слід розуміти принципову різницю між блокадою та нейролізисом (симпатолізисом) нервових сплетень. Блокаду здійснюють ін'єкційними кортикостероїдами та/або в комбінації з місцевими анестетиками тривалої дії для тимчасового блоку передачі больових імпульсів. Нейролізис виконують за допомогою етилового спирту або фенолу, що спричиняє стійкіший ефект за рахунок руйнування нервових волокон. У деяких випадках для тривалішого ефекту застосовують радіочастотну денервацію (абляцію) або модуляцію нервового сплетення.

Мета: оцінити ефективність, безпечність та віддалені результати лікування пацієнтів із больовими синдромами черевної порожнини із застосуванням різних методів малоінвазивних втручань на черевному сплетенні з урахуванням особливостей походження, характеру й локалізації болю.

Матеріали і методи

Дизайн дослідження

Проспективне інтервенційне дослідження проведено на базі двох медичних закладів у м. Києві (Головний медичний центр МВС України, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України) у період з 2016 р. до 2024 р. Проаналізовано результати 26 інтервенційних втручань на черевному сплетенні (ЧС) у 21 пацієнта. Усі втручання виконано за стандартною методикою процедури однією командою, до складу якої входили три лікарі (два із госпіталю, один із Інституту).

Проведення дослідження схвалене комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол №3 від 16 грудня 2020 р). Після детального пояснення процедури отримано письмову інформовану згоду від пацієнтів. Дослідження не було пов'язане з підвищеним ризиком для суб'єктів дослідження та виконане з дотриманням біоетичних норм і наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів.

Критерії залучення: особи зі стійким фармакорезистентним болем у животі протягом ≥ 3 міс, у яких діагностовано рак підшлункової залози, СФАБ, солярійт чи хронічний панкреатит, пацієнти обох статей, вік від 19 до 73 років, відсутність реакції на анагететики, протизапальні препарати та інші консервативні методи лікування.

Критерії вилучення: вік до 16 років, пацієнти з наявною локальною інфекцією в місці пункції чи системною інфекцією (сепсис), алергія на будь-який анестетик або контрастний барвник, особи з порушенням профілю коагуляції, наявність аневризми, пристінкового тромбу, велика атеросклеротична кальцифікація черевного відділу аорти, пацієнти з психічними розладами, які перебувають під диспансерним наглядом у психіатра, неможливість продовжувати участь у дослідженні протягом періоду спостереження.

Характеристики групи

Серед пацієнтів було 13 (62,0%) чоловіків та 8 (38,0%) жінок. Середній вік досліджуваних – $(55,2 \pm 15,2)$ року. Пацієнтів розподілили на дві групи: перша група – 16 хворих на рак підшлункової залози, друга група – 5 пацієнтів із неонкологічними хронічними абдомінальними больовими синдромами (у трьох випадках – СФАБ, по одному випадку солярійту та хронічного панкреатиту).

Методика процедури

Пацієнти були відібрані для емпіричного аналізу ін'єкцій ЧС під контролем комп'ютерної томографії (КТ) із використанням апарата «GE Revolution Evo» на 64/128 зрізів (General Electric, США) у Головному медичному центрі МВС і «Toshiba Aquilion Prime» 80/160 зрізів (Toshiba, Японія) в Інституті нейрохірургії. Перед процедурою в усіх пацієнтів вимірювали показники артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та оксигенації. У разі злоякісного ураження підшлункової залози хворі були кахектичні літнього віку з низьким артеріальним тиском. Перед процедурою встановлювали внутрішньовенний катетер, оскільки гіпотонія є частим ускладненням. Упродовж декількох днів до симпатолізису всіх пацієнтів просили випивати щонайменше 1,5–2,0 л води/добу, за неможливості проводили

внутрішньовенну інфузію 500–1000 мл фізіологічного розчину. У дослідженні нейролізис виконували під місцевою анестезією, але всім пацієнтам під час процедури проводили кардіореспіраторний моніторинг (електрокардіографія, контроль артеріального тиску, пульсоксиметрія) у присутності чергового анестезіолога. Випадків потреби у внутрішньовенній седації за допомогою фентанілу, мідозаламу або загальної анестезії з інтубацією не було.

Оптимальне місце пункції розташоване латеральніше на 5–7 см від серединної лінії на рівні хребця L1 або на рівні нижнього краю 12-го ребра, напрямок руху голки – на 45° медіально та 15° догори (краніально). З дотриманням усіх правил асептики після підшкірної інфільтрації 2% розчином лідокаїну голку зі скошеним кінчиком 22G завдовжки 120 мм поступово просувають поруч із тілами хребців уперед. Ідеальне положення кінчика голки – приблизно на 1 см спереду від аорти, між діафрагмальними ніжками та підшлунковою залозою, на рівні між черевним стовбуром і верхньою брижовою артерією, що підтверджується контрольним КТ-скануванням. З кожного боку вводять 1 мл розведеного у фізіологічному розчині (1:2–1:3) радіонепрозорого барвника «Томогексол 350» (Фармак, Україна), потім 5 мл 0,5% бупівакаїну для зменшення больової реакції під час інфузії спирту. Повільно вводять 20 мл 96% етилового спирту (по 10 мл з кожного боку). У випадку блокади ЧС замість спирту використовували «Депо-медрол®» 40 мг (метилпреднізолон, Pfizer, США) з кожного боку (усього 80 мг). При КТ-візуалізації важливо підтвердити поширення нейролітика (або гормону) уздовж передньобочкової поверхні та спереду від аорти в заочеревинному просторі, оскільки саме поширення нейролітика є запорукою успішного симпатолізису (**Рис. 1**).

Для аналізу використовували дані пацієнтів після процедури через 1 тиждень, 1,3,6 міс. З пацієнтами, які не мали змоги відвідати клініку, зв'язувалися по телефону, їхні відповіді записували. Також аналізували дані оглядів пацієнтів, яких обстежували за допомогою попереднього опитування з використанням візуальної аналогової шкали (ВАШ) болю від 1 до 10 см, де 0 см – відсутність болю, 10 см – нестерпний біль. До та після процедури оцінювали функціональний статус (ФС) пацієнтів за шкалою Карновського (ШК) від 0 до 100%. Оцінку добової дози прийому опіоїдних анагетиків проведено за допомогою еквівалента пероральної добової дози морфіну (ЕПДДМ). За учасниками спостерігали протягом 6 міс, оцінювання проводили через 1 тиж, 1, 3 та 6 міс відповідно.

Статистичний аналіз

Отримані дані обробляли за допомогою пакета статистичних програм MedCalc V 22.016. Кількісні дані (вік, оцінка за ВАШ та ШК) наведено як середнє арифметичне значення та стандартне відхилення. Для виявлення відмінностей після проведених інтервенцій використовували критерій Ст'юдента для зв'язаних вибірок у разі нормального закону розподілу даних або Т-критерій Вілкоксона для зв'язаних вибірок, якщо розподіл даних відрізнявся від нормального закону розподілу. За критичний рівень значущості приймали 0,05.

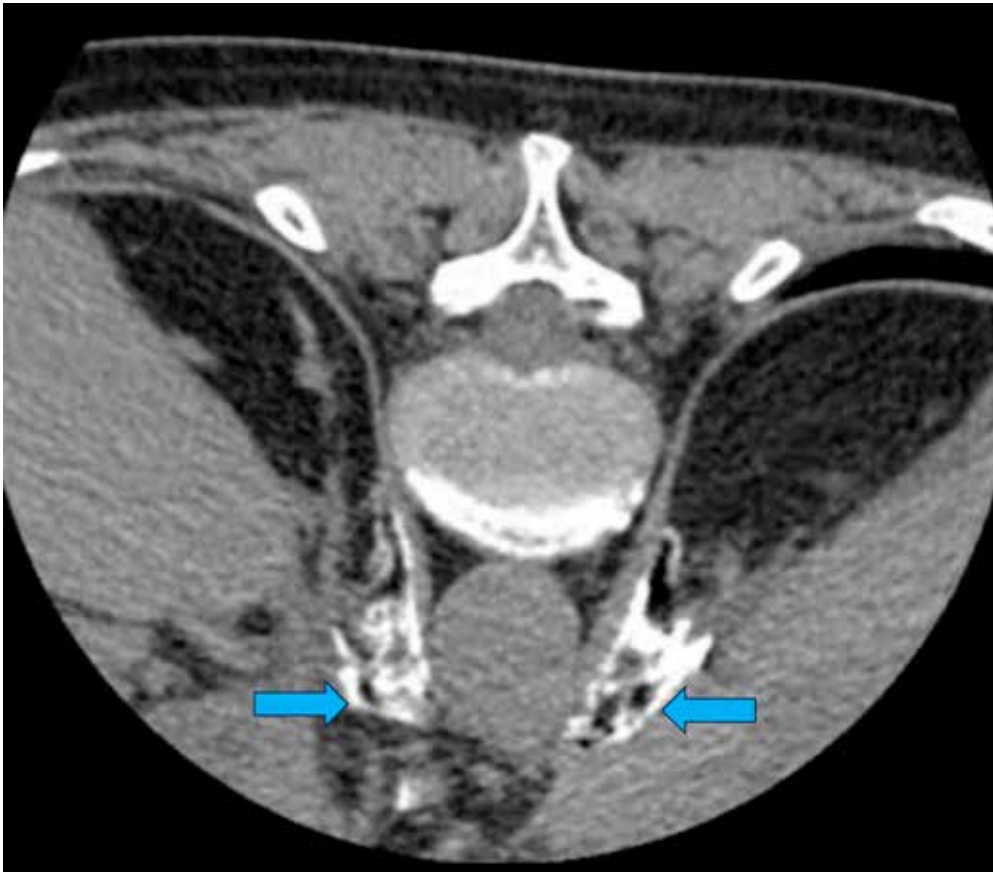


Рис. 1. Контрольний КТ-скан у 64-річної пацієнтки з раком підшлункової залози, якій виконано нейролізис ЧС за допомогою двобічного заднього паравертебрального антекурального доступу. Оцінка болю за ВАШ до процедури – 10 см. Голки розміщені в антекуральному просторі на рівні черевного артеріального стовбура, для підтвердження їхнього положення введено контраст. Стрілками позначено поширення (вільна дифузія) контрасту в антекуральному просторі, вздовж бічної та передньої поверхні аорти й черевного артеріального стовбура – місця локалізації вузлів ЧС. Потім введено 20 мл 96% етанолу. Оцінка за ВАШ після процедури – 2 см

Результати та обговорення

Загальна кількість втручань на ЧС становила 26 інтервенцій у 21 пацієнта. У більшості випадків (76,2%) біль був спричинений злоякісним ураженням підшлункової залози (**Табл. 1**).

Під час інтервенцій не зафіксовано ускладнень, які б призвели до погіршення стану пацієнтів. Не було жодних виявів неврологічного дефіциту, випадків пошкодження судин, перфорацій внутрішніх органів, плевральних синусів, легень тощо.

У 5 (19,2%) випадках зареєстровано локальний біль у місці ін'єкції, який регресував впродовж доби (**Табл. 2**). Це ускладнення пов'язано з поширенням етилового спирту, який залишився в голці, у навколишні тканини (підшкірну клітковину, м'язи) у місці проколу. Для запобігання такому ускладненню рекомендуємо перед евакуацією голок ввести 3–5 мл фізіологічного розчину. У 4 (15,4%) випадках після процедури відзначено характерний біль унизу живота, що іррадіював за ходом сечоводу донизу та в пахову ділянку. У всіх випадках ускладнення регресувало впродовж 24 год після інтервенції. Можливим поясненням такого болювого синдрому є травмування капсули нирки при проходженні голки поряд з нею або її подразнення

етанолом. Двоє (7,7%) пацієнтів сповістили про появу транзиторної діареї після процедури. Імовірно, це ускладнення пов'язане з активізацією впливу парасимпатичної нервової системи на шлунково-кишковий тракт унаслідок блоку волокон ЧС. Діарея мала транзиторний характер і не потребувала специфічного лікування. В 1 (3,8%) випадку зареєстрована ортостатична післяпроцедурна гіпотензія, яку усунули внутрішньовенним введенням кристалоїдів і дексаметазону. Це ускладнення спричинює симпатична денервація (блок) судинної стінки великих артерій черевного відділу аорти. Артеріальний тиск у пацієнта нормалізувався впродовж декількох годин спостереження.

У всіх пацієнтів у загальній групі зареєстрували значне зменшення болю за ВАШ через 1 тиж після процедури: з $(9,6 \pm 0,6)$ до інтервенції до $(4,5 \pm 1,6)$ см (**Табл. 3**). Відзначено стійке (до 6 міс) виразне зниження інтенсивності болю за ВАШ до та після інтервенції ($p < 0,001$) (**Рис. 2**).

Середня оцінка за ШК до та через 1 тиж після процедури становила $(65,8 \pm 7,0)$ і $(80,8 \pm 8,0)\%$ відповідно, цей показник зростав у перші 3 міс після процедури (різниця статистично значуща). Зниження ФС через 6 міс пов'язане із переважанням

у дослідженні пацієнтів з онкологією та пов'язаними із цим ускладненнями основного захворювання.

Добова доза прийому опіоїдних анагетиків до процедури у загальній групі становила (123,8±86,0) мг, через 1 тиж після втручання на ЧС – (57,3±61,2) мг ($p < 0,0001$), через 1 міс – (41,0±47,3) мг ($p < 0,0001$), через 3 міс – (44,0±51,3) мг ($p < 0,0001$), через 6 міс – (80,6±77,2) мг ($p < 0,0001$) (Рис. 3).

У загальній групі повторно втручання на ЧС виконано в 3 (14,0%) пацієнтів. У 1 (4,8%) хворого нейролізис ЧС проведено тричі. У групі пацієнтів зі злякисними новоутвореннями підшлункової залози нейролізис ЧС виконано повторно лише в 1 (6,25%) випадку.

У всіх випадках онкологічних уражень підшлункової залози застосували нейролізис волокон ЧС етанолом. У другій групі проведено чотири блокади ЧС із використанням «Депо-медрол®» (метилпреднізолону) та 5 нейролізисів із 96% етиловим спиртом.

Оцінка за ВАШ до процедури у першій групі становила в середньому (9,7±0,6) см, через 1 тиж після втручання – (4,7±1,4) см ($p < 0,0001$), через 1 міс – (3,1±1,5) см ($p < 0,0001$), через 3 міс – (2,6±1,3) см ($p < 0,0001$), через 6 міс – (4,1±1,4) см ($p < 0,0001$), показник ФС за ШК до процедури – (64,7±7,9)%, через 1 тиж після втручання – (78,2±6,4)% ($p < 0,0001$), через 1 міс – (78,8±6,9)% ($p < 0,0001$), через 3 міс – (71,2±6,9)% ($p = 0,023$), через 6 міс – (63,5±6,0)% ($p = 0,668$). Показник ЕПДМ до процедури – (179,0±43,8) мг, що пояснюється високим рівнем вживання опіоїдних анагетиків онкологічними пацієнтами. Після інтервенції зазначений показник знизився до (85,0±58,6) мг ($p < 0,0001$), через 1 та 3 міс – до (61,8±46,5) і (66,5±50,6) мг відповідно ($p < 0,0001$). Однак через півроку потреба в опіоїдах у цієї когорти хворих знову зросла до (120,6±66,0) мг/добу ($p = 0,025$), хоч і була меншою порівняно з допроцедурним показником.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів (n=21)

Показник	Кількість	
	Абс.	%
Стать		
Чоловіки	13	62,0
Жінки	8	38,0
Вік, роки: середній min-max	55,2±15,2 19-73	
Етіологія болю:		
Рак підшлункової залози	16	76,2
СФАБ	3	14,2
Солярійт	1	4,8
Хронічний панкреатит	1	4,8

Таблиця 2. Побічні явища та післяпроцедурні ускладнення інтервенцій на ЧС (n=26)

Показник	Кількість	
	Абс.	%
Післяпроцедурні ускладнення:		
без ускладнень	14	53,9
локальний біль у місці проколу	5	19,2
біль за ходом сечоводу	4	15,4
транзиторна діарея	2	7,7
ортостатична гіпотензія	1	3,8

Таблиця 3. Динаміка оцінки за ВАШ і ШК (n=26)

Термін оцінювання	Оцінка за ВАШ, см	P	Оцінка за ШК, %	P
До процедури	9,6±0,6	<0,001	65,8±7,0	<0,001
Через 1 тиж	4,5±1,6	<0,001	80,8±8,0	<0,001
Через 1 міс	3,2±1,5	<0,001	81,5±8,3	<0,001
Через 3 міс	3,0±1,6	<0,001	75,0±9,5	<0,001
Через 6 міс	4,4±1,6	<0,001	68,0±9,4	0,4042

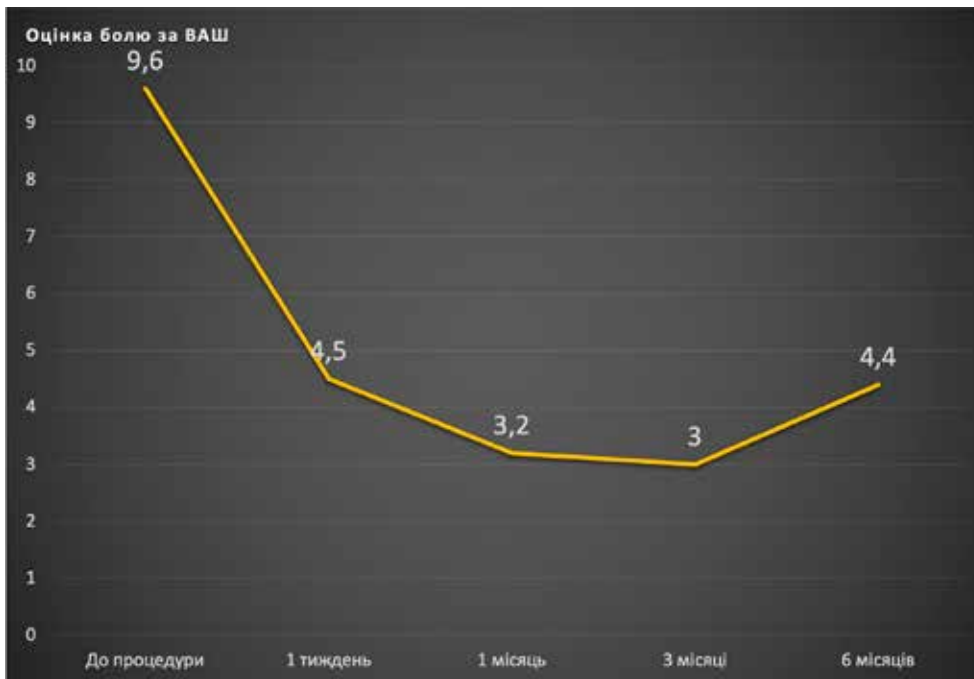


Рис. 2. Динаміка середнього значення за ВАШ

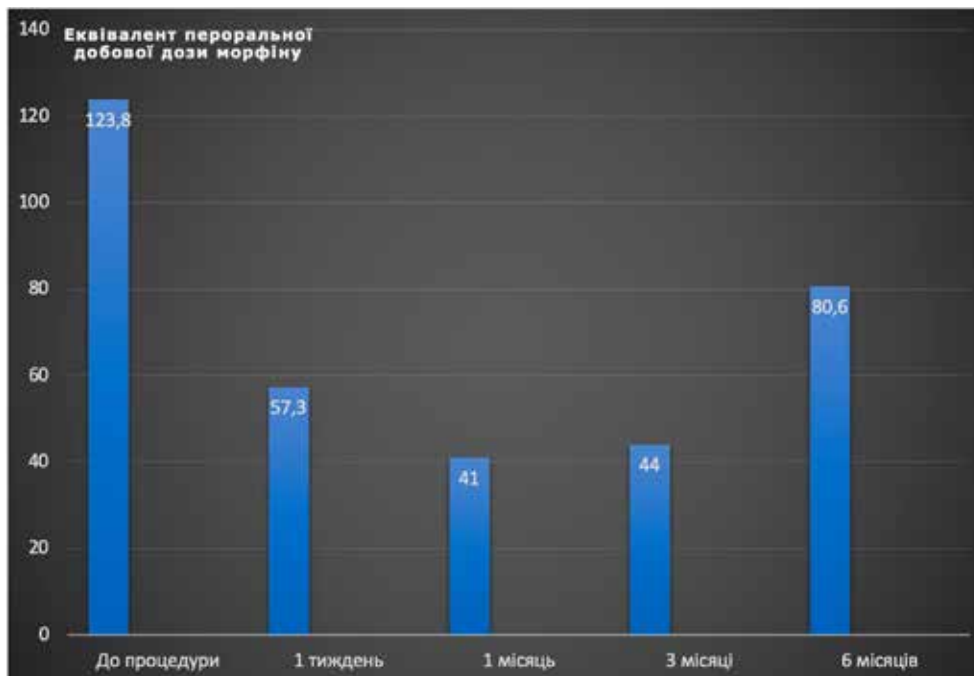


Рис. 3. Динаміка середнього значення ЕПДДМ

У всіх пацієнтів у другій групі значно зменшився біль за ВАШ, як через 1 тиж – з $(9,4 \pm 0,5)$ см до процедури до $(4,0 \pm 1,9)$ см ($p < 0,001$), так і через 6 міс – $(4,8 \pm 1,8)$ см ($p < 0,001$). Середня оцінка ФС за ШК через 1 тиж тижень після процедури зростає з $(67,7 \pm 4,4)$ до $(86,6 \pm 8,6)\%$ ($p < 0,007$), через 6 міс – до $(77,7 \pm 8,3)\%$ ($p = 0,017$). Вживання опіоїдних анагетиків було значно меншим у цій групі. Показник ЕПДДМ до процедури становив у середньому $(20,0 \pm 26,0)$ мг, після – $(5,0 \pm 10,6)$ мг ($p < 0,001$), це значення зберігалось впродовж півроку після втручання.

У літературі представлено переважно поодинокі спостереження інтервенцій на ЧС, серії випадків або невеликі вибірки пацієнтів. Незважаючи на значний інтерес фахівців до таких втручань, є проблеми з пошуком та підбором пацієнтів для цієї процедури. Медичні працівники та пацієнти мало знають про можливість такого лікувального підходу. У метааналізі 24 досліджень після пошуку літератури отримано 59 публікацій, з них лише в 24 наведено дані про інтервенції на ЧС у двох пацієнтів або більше [18]. В огляді S. Vig і співавт.

після пошуку літератури отримано 686 публікацій, але для аналізу відібрано лише 44 рандомізовані контрольні дослідження та серії випадків (більш ніж 10 пацієнтів)[19]. До обмежень нашого дослідження слід віднести невеликий розмір вибірки пацієнтів із неонкологічним боєм, яким були проведені інтервенції на ЧС, що пояснюється складною діагностикою таких абдомінальних больових синдромів і підбором пацієнтів, які підлягають цій процедурі.

Нейролізис ЧС демонструє високу ефективність щодо зниження інтенсивності больового синдрому, зменшення потреби в прийомі опіоїдних препаратів і пов'язаних з ними побічних ефектів у пацієнтів зі злоякісними ураженнями органів черевної порожнини, що підтверджено в багатьох дослідженнях [8, 9, 20–24]. Кокранівський огляд, до якого було залучено 6 досліджень, продемонстрував статистично значущі докази переваг нейролізису ЧС над консервативним знеболюванням в усіх пацієнтів, яким він був проведений [25]. За даними S. Vig і співавт., інтервенції на ЧС зарекомендували себе як ефективний метод лікування больового синдрому при злоякісних ураженнях підшлункової залози [19].

Патофізіологія СФАБ є унікальною, оскільки біль майже повністю спричинений підсиленням центральним сприйняттям нормальних вісцеральних сигналів, а не підсиленою периферичною стимуляцією з внутрішніх органів черевної порожнини чи таза. Ця клінічна ознака часто виникає, коли шлунково-кишкові розлади стають хронічнішими, а біль, який відчувається (у кіркових центрах), дедалі більше залежить від вхідної інформації центральної нервової системи, яка модулюється психосоціальними змінними. Насправді при СФАБ шлунково-кишкові розлади можуть бути незначними або взагалі відсутніми, існує «ненормальне сприйняття нормальної функції кишківника». Таким чином, хоча біль відчувається в животі (і приписується йому), характер і величина болю регулюються переважно когнітивними та емоційними центрами. Визнання цієї концепції має важливе значення для розуміння СФАБ погляду клінічних виявів, патофізіології, діагностики та лікування [26-28].

Згідно з Римськими критеріями IV СФАБ має включати все наведене нижче [26]:

1. Постійний або майже безперервний біль у животі.
2. Відсутність або лише випадковий зв'язок болю з фізіологічними подіями (наприклад, прийом їжі, дефекація або менструація).
3. Деяка втрата повсякденного функціонування (наприклад, прогул на роботі/навчанні, обмеження в сім'ї та соціальній сфері/діяльності).
4. Біль невігаданий (наприклад, симуляція).
5. Недостатньо симптомів, щоб відповідати критеріям іншого функціонального шлунково-кишкового розладу, що пояснювало б біль.

Критерії мають спостерігатися протягом останніх 3 міс із появою симптомів захворювання принаймні за 6 міс до встановлення діагнозу.

Якщо діагностичні критерії СФАБ відповідають зазначеним, то подальше діагностичне тестування не потрібне. На жаль, більшості пацієнтів проводять обширне обстеження, зокрема неінвазивні процедури, такі як ультразвукова діагностика черевної порожнини, мультиспіральна КТ і магнітно-

резонансна томографія черевної порожнини, а також інвазивні процедури, такі як капсульна відеоендоскопія, фіброгастродуоденоскопія, колоноскопія, ендоскопічна ультрасонографія (ЕУСГ), ретроградна холангіопанкреатографія тощо. Ці обстеження не лише не потрібні, а й пов'язані з ризиком для пацієнта, надмірними витратами для закладів охорони здоров'я та можуть підсилити схильність пацієнта до думки, що інший діагноз не встановлено, що разом із відсутністю досвіду та впевненості в діагнозі з боку лікаря часто є причиною виконання тривалих обстежень [27].

Таким чином, у випадку відповідності діагностичним критеріям і відсутності ознак тривоги діагноз СФАБ може бути встановлений, якщо немає підозри, що біль удаваний. Удаваний біль, або симуляція, пов'язані з навмисним створенням неправдивих або сильно перебільшених фізичних (або психологічних) симптомів, мотивованих зовнішніми стимулами. Симуляцію непростро виявити, особливо лікарям, які не мають досвіду роботи з цією патологією, тому може бути доцільною консультація психіатра, щоб підтвердити або спростувати підозру [27, 29].

Медикаментозна терапія може бути спрямована на симптоми або на основні причини, тобто на центральні механізми болю. Через постійний виснажливий біль у животі багато пацієнтів потребують і отримують знеболювальні препарати, часто – опіати. Багато переважаних лікарів відділення невідкладної допомоги, які стикаються з вимогливими пацієнтами без чіткої причини їхнього болю, призначають їх [30]. Окрім очевидних проблем та побічних дій, пов'язаних із надмірним вживанням опіоїдних анагетиків, існує менш визнане потенційне ускладнення – розвиток синдрому опіоїдного кишківника. Цей синдром характеризується хронічним або часто повторюваним боєм у животі, який підсилюється при тривалому застосуванні або зі збільшенням дози опіоїдів [31]. Оскільки він виявляється таким самим симптомом, що й СФАБ, зв'язок між боєм і вживанням опіоїдів незрозумілий. Деякі дослідники вважають, що причина полягає в парадоксальній вісцеральній гіпералгезії, спричиненій хронічним вживанням опіоїдів [30, 32].

Основою медичної терапії СФАБ є лікування антидепресантами [27]. Це пояснюється тим, що зазначені препарати можуть модулювати сприйняття болю шляхом модуляції центральних регуляторних механізмів і певною мірою вісцеральної гіперчутливості. Їх успішно використовують для лікування хронічного невропатичного болю [33]. Систематичний огляд і метааналіз трициклічних антидепресантів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну й психологічна терапія (когнітивно-поведінкова терапія) показали, що всі ці методи лікування були ефективними [33].

Основними проблемами, пов'язаними із терапією антидепресантами при СФАБ, є побічні ефекти та думка багатьох пацієнтів, що призначення їм «психіатричного» препарату означає, всі їхні проблеми «пов'язані з головою». З цієї причини важливо «сформулювати» причини призначення цих препаратів таким чином, щоб переконати пацієнта спробувати їх приймати і водночас зменшити частоту побічних ефектів [27, 28, 34].

Одним із можливих методів лікування СФАБ є малоінвазивні втручання на нервових структурах симпатичної системи [35, 36]. Хоча в літературі представлена невелика кількість спостережень таких інтервенцій при хронічному функціональному абдомінальному болю. Повідомляється про успішне застосування радіочастотної абляції грудних нутрощевих нервів у 27-річного чоловіка, якому попередньо була проведена діагностична блокада з лідокаїном, що показала значне зниження болю за ВАШ. Під час 8-тижневого періоду спостереження пацієнт був задоволений результатом і повідомив, що його біль зменшився [37]. У дослідженні, в якому було проведено 72 малоінвазивних втручання на ЧС або нутрощевих нервах, 5 із них виконано в пацієнтів із хронічним абдомінальним больовим синдромом. Повідомлено про 20% (1/5) ефективність таких втручань [38].

У Міжнародній класифікації хвороб X перегляду термін «соляріт» відсутній. У Римських діагностичних критеріях IV перегляду даних про діагноз соляріту немає. У розділі функціональних шлунково-кишкових розладів наведено епігастральний больовий синдром, що характеризується такими діагностичними критеріями [26]:

має включати один або обидва з таких симптомів принаймні 1 день на тиждень:

- 1) набридливий біль в епігастрії (досить сильний, щоб впливати на звичайну діяльність);
- 2) неприємне печіння в епігастрії (досить сильне, щоб впливати на звичайну діяльність);
- 3) відсутність ознак органічного, системного або метаболічного захворювання, яке, імовірно, могло б пояснити симптоми під час рутинних досліджень (фіброгастроуденоскопія).

Критерії вважають дійсними, якщо вони спостерігаються протягом останніх 3 міс із появою симптомів, щонайменше за 6 міс до встановлення діагнозу.

Допоміжні критерії:

1. Біль може бути спричинений прийомом їжі, зменшуватися під час прийому їжі або виникати під час голодування.
2. Також можуть спостерігатися здуття живота в епігастрії після їжі, відрижка та нудота.
3. Постійна блювота, імовірно, свідчить про інший розлад.
4. Печія не є диспептичним симптомом, але часто може бути наявним.
5. Біль не відповідає критеріям біліарного болю.
6. Симптоми, які полегшуються евакуацією калу або газів, зазвичай не слід розглядати як частину диспепсії.
7. Симптоми інших захворювань (наприклад, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та синдрому подразненого кишківника) можуть існувати разом з епігастральним больовим синдромом.

У сучасній медичній літературі термін «соляріт» майже не згадується. Відсутні дані про поширеність цієї патології. У старих французьких літературних джерелах обговорюється біль, що виникає через іритацию (позраження) волокон черевного нервового сплетення, це явище має назви «solar neuralgia», «solaralgia», «solaritis» [39]. Однак, через малозрозумілі етіологічні чинники цього захворювання та складності його діагностики інтерес до болю, що виникає в сонячному сплетенні значно

знизився. Однією із теорій виникнення соляріту був вісцероптоз Гленара – опущення органів черевної порожнини, що спричинює оголення аорти, розташованої безпосередньо під черевною стінкою. Натягування брижі кишківника подразнює нервові сплетення, як наслідок, виникає біль.

Z. Maratka обстежив послідовну серію з 234 пацієнтів, які потрапили до лікарні незалежно від діагнозу, та 100 амбулаторних пацієнтів зі встановленою гастроінтестинальною клінікою з функціональними розладами. Загальна частота певного ступеня «сонячної чутливості» у невідібраних пацієнтів становила 28% і 37% у пацієнтів із функціональними розладами шлунково-кишкового тракту [40]. Автор називає терміном «сонячна чутливість» (solar tenderness) біль при пальпації аорти і вважає, що в нормі периаортальні нервові сплетення не боліють при пальпації. У деяких пацієнтів така пальпація болюча, іноді – дуже болюча, тому автор рекомендує вважати «сонячну чутливість» патологією. «Сонячна чутливість» має типову особливість, яка відрізняє її від інших причин болючості при пальпації в епігастрії. Чутливість локалізується по ходу аорти по середній лінії між мечоподібним відростком і пупком та розпадається під пупком на дві гілки, що відповідають біфуркації «λ-типу». Найкраще це виявляється кінчиками пальців обох рук, покладених поруч перпендикулярно черевній стінці. Рухаючи руками з одного боку від середньої лінії до іншого, можна виявити, що болючість суворо обмежена аортою та її біфуркацією. Переміщення рук дистально показує, що болючість найбільша над пупком і зникає, коли руки розташовані між гілками біфуркації. Болючість, обмежена аортою та її гілками, свідчить про походження болю з периаортальних нервових сплетень, оскільки немає іншого органа чи структури з таким розширенням болючості. У складніших випадках, крім об'єктивної «сонячної болючості», наявний суб'єктивний компонент – «сонячний біль», спонтанний біль, що виникає в сонячному сплетенні. Відчувається в епігастрії, звідки поширюється латерально вздовж обох реберних країв, а також до спини. Він часто пов'язаний із відчуттям тиску та звуження, здавлення в епігастрії. Типовою скаргою є неприємна пульсація аорти («епігастральне серцебиття»). Біль не пов'язаний з прийомом їжі, іноді асоціюється зі стресом, рідко виникає вночі, може супроводжуватися тривогою та іншими симптомами неврозу. На думку автора, «сонячна чутливість» і «сонячний біль» становлять типовий синдром – синдром сонячного сплетення, який є особливим типом неврозу, характеризується переважно ураженням черевних нервових сплетень, часто пов'язаний із функціональними розладами шлунково-кишкового тракту – функціональною диспепсією і синдромом подразненого кишківника [40].

На думку Z. Maratka, у Римських критеріях неправильно трактуються деякі патологічні стани та не згадуються типові синдроми, зокрема біль, що виникає внаслідок соляріту [41, 42]. Нашому пацієнтові було встановлено клінічний діагноз "соляріт" через поєднання больового синдрому з такими розладами, як здуття живота й запор.

Лікування панкреатичного болю може бути складним, часто – неефективним [43]. Для лікування цих пацієнтів використовують багато підходів

(панкреатичні ферменти, октреотид, антиоксиданти, опіоїдна анальгезія, малоінвазивні інтервенції на ЧС, ендоскопічна хірургія підшлункової залози). Ендоскопічне лікування передбачає видалення каменів у головній панкреатичній протоці та розширення стриктур, що створює умови для декомпресії та дренивання головної панкреатичної протоки [44]. Згідно з однією з популярних гіпотез біль спричинений обструкцією проток. Очікуваним результатом обструкції протоки буде підвищення тиску всередині протоки та залози, особливо під час стимуляції секреції підшлункової залози (наприклад, після їди). Підвищений тиск може спричинити біль через посилення базолатеральної секреції ферментів або ішемію в підшлунковій залозі внаслідок підвищення тиску до рівня, що перешкоджає її кровопостачанню [45]. Проведені дослідження, як на тваринах, так і на людях, показали, що пацієнти з хронічним панкреатитом можуть мати підвищений тиск у протоці або паренхімі підшлункової залози. Хірургічне лікування пов'язане зі зниженням цього тиску та зменшенням інтенсивності болю [46,47]. Моделі хронічного панкреатиту на тваринах також демонструють, що при стимуляції секреції підшлункової залози кровотік знижується та розвивається ішемія, що імітує компартмент-синдром. Хоча цей механізм виникнення болю видається ймовірним, інші дослідження не виявили чіткого зв'язку між тиском і болем або між зниженням тиску та зменшенням болю [47]. Екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія каменів підшлункової залози зменшує обструкцію головної панкреатичної протоки, що спричинює полегшення больового синдрому [48]. До інших хірургічних методів належать: торакаскопічна спланхніктомія (денервація внутрішніх нервів, нервових сплетень та вузлів), інтраопераційна блокада ЧС, радіочастотна абляція або криоабляція, резекція підшлункової залози тощо [15]. Однак ці методи лікування мали різну й обмежену ефективність для тривалого контролю болю. Деякі пацієнти реагують на комбіновану мультимодальну терапію, але багато хворих стають залежними від опіатів. З цієї причини використання опіоїдних засобів для лікування хронічного болю викликає певний опір, а також побоювання щодо можливої опіоїдної залежності та інших побічних дій опіатів [49].

Вважається, що кінцевим загальним колектором будь-якого патологічного процесу, що спричинює біль у підшлунковій залозі, є внутрішні нерви [50]. Симпатичні нерви, що іннервують підшлункову залозу, проходять крізь ЧС, і блокування цієї іннервації може бути дуже ефективним у лікуванні болю підшлункової залози [7].

Інтервенції на ЧС є альтернативною методикою зменшення больового синдрому в пацієнтів із фармакорезистентним хронічним панкреатитом [51–54]. М. Kaufman і співавт. провели ретельний пошук у базах даних Medline, Pubmed та Embase досліджень, опублікованих в англійській літературі із січня 1966 р. до грудня 2007 р., що оцінювали ефективність блокади ЧС під ультразвуковим контролем у пацієнтів із хронічним панкреатитом, у яких консервативне медикаментозне лікування не сприяло полегшенню стану та зменшенню больового синдрому [7]. Дослідження, в яких брали участь менше 10 пацієнтів, в аналізі не залучали. Виявлено 6 відповідних досліджень (загальна кількість пацієнтів

– 221). Установлено, що блокада ЧС під ультразвуковим контролем була ефективним інструментом зменшення болю в животі в 51,46% пацієнтів.

У проспективному рандомізованому дослідженні ефективності блокади ЧС під ультразвуковим контролем у лікуванні абдомінального болю, пов'язаного з хронічним панкреатитом, проведеному F. Gress, і співавт. [55], процедуру було виконано 90 особам (40 чоловіків, 50 жінок). Значне зменшення болю зареєстрували в 55% пацієнтів. Середня оцінка болю за ВАШ зменшилася з 8 до 2 см через 4 і 8 тиж після процедури ($p < 0,05$). Стійкий ефект відзначено через 12 тиж у 26% пацієнтів, через 24 тиж – у 10%. У 3 пацієнтів біль був відсутній через 35 і 48 тиж спостереження. На думку авторів, процедура менш ефективна в пацієнтів, які перенесли операцію на підшлунковій залозі з приводу хронічного панкреатиту.

M.S. Sey та співавт. дослідили ефективність інтервенцій на ЧС під ЕУСГ у 1108 пацієнтів, які проходили лікування в медичному центрі Університету Індіани (США). Були відібрані 248 пацієнтів із хронічним панкреатитом, яким проведено два втручання на ЧС або більше. Після першої процедури 76% пацієнтів повідомили про зменшення інтенсивності болю. Середня тривалість зменшення больового синдрому становила 10 тиж. Наступні процедури сприяли тривалому періоду полегшення болю (12–20 тиж). Літній вік ($p = 0,026$) і зменшення болю після першої блокади ($p = 0,0024$) були пов'язані зі зменшенням болю після наступних процедур. З огляду на майже повну відсутність ускладнень (3 незначних транзиторних ускладнень), дослідження M.S. Sey та співавт. демонструє доцільність та ефективність повторних інтервенцій на ЧС для контролю болю в пацієнтів із хронічним панкреатитом [56].

Порівнюють різні методики малоінвазивних втручань на структурах вегетативної симпатичної нервової системи у лікуванні болю, спричиненого хронічним панкреатитом. Так, D. Santosh і співавт. порівняли блокаду ЧС черезшкірною технікою під флюороскопічним контролем електро-оптичного перетворювача та під ендоскопічним ультразвуковим контролем [57]. У дослідження були залучені 56 пацієнтів із хронічним панкреатитом із болем у животі, які потребували щоденно прийом анальгетиків протягом 4 тиж або більше. У 27 пацієнтів виконано блокаду ЧС за допомогою ЕУСГ, у 29 – за допомогою флюороскопії. Поліпшення оцінки болю за ВАШ зареєстровано в 70% осіб, яким застосували методику ЕУСГ, та в 30% у групі черезшкірного доступу ($p = 0,044$).

Варте уваги спостереження з практики, коли лікарі для інтервенції на ЧС використали ботулінічний токсин у 32-річного пацієнта з фармакорезистентним хронічним панкреатитом, у якого зберігався больовий синдром навіть після хірургічного лікування, – дренивання підшлункової протоки [58]. Було розглянуто такий варіант лікування стійкого хронічного болю у підшлунковій залозі, оскільки клінічні дослідження ботулотоксину показали добру ефективність у лікуванні периферичного та центрального нейропатичного болю, зокрема при постгерпетичній невралгії, невралгії трійчастого нерва та нейропатичному болю, спричиненому травмою спинного мозку [59]. Після ін'єкції 100 одиниць онаботулотоксину А в ЧС під рентген-контролем біль

зник, пацієнт не просив жодних опіоїдних препаратів і був виписаний. Продемонстровано стійкий результат протягом 15 тиж після інтервенції. Пацієнт повідомив, що інтенсивність болю становила 0 см за ВАШ без використання анагетиків.

Як і у випадку використання нейролізису ЧС при болях, спричинених раком підшлункової залози, деякі дослідники рекомендують проведення блокад ЧС на ранніх стадіях лікування болю при панкреатиті, особливо до того, як пацієнт стане залежним від опіоїдних препаратів [60]. Більшість авторів вважають, що при хронічному панкреатиті інтервенції на ЧС слід обмежити випадками, коли біль не реагує на інші методи впливу (медикаментозні та хірургічні), або для лікування загострень хронічного болю [61, 62].

Сучасні (2023) настанови Американської гастроентерологічної асоціації щодо ендоскопічного лікування гострого та хронічного панкреатиту з рецидивами рекомендують проведення інтервенцій на ЧС у пацієнтів із виснажливим болем, що суттєво погіршує якість їхнього життя, в яких інші терапевтичні заходи були неефективними [63]. Обґрунтування полягає в наявності обсерваційних досліджень, які свідчать про те, що зменшення болю тривалістю близько 6 міс можна досягти в 50–60% пацієнтів [7, 54, 64].

Висновки

1. Нейролізис ЧС під контролем комп'ютерної томографії є корисним та ефективним інструментом у лікуванні пацієнтів як з абдомінальним болем, спричиненим неоперабельним раком підшлункової залози, так і з хронічним неонкологічним фармакорезистентним болем у животі.

2. Малоінвазивні втручання на ЧС сприяють значному зменшенню больового синдрому за ВАШ ($p < 0,001$), зменшують потребу в прийомі опіоїдних анагетиків ($p < 0,001$) через 1, 3 та 6 міс і підвищують ФС пацієнтів за ШК ($p < 0,001$) через 1 та 3 міс.

3. З огляду на велику частоту рецидиву больового синдрому в пацієнтів із групи неонкологічного болю, необхідність повторних втручань для тривалого контролю болю, інтервенції на ЧС у цієї когорти хворих потребують подальшого дослідження з великою кількістю спостережень.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні норми

Усі процедури, виконані пацієнтам під час дослідження, відповідають етичним стандартам інституційного та національного комітетів з етики й Гельсінської декларації 1964 року та її пізнішим поправкам або аналогічним етичним стандартам.

Проведення дослідження схвалене комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол №3 від 16 грудня 2020 р.).

Інформована згода

Від кожного з пацієнтів отримано інформовану згоду.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

References

- Hoppenfeld J.D. Fundamentals of Pain Medicine: How to Diagnose and Treat your Patients. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 288 p.
- Cuomo A, Cascella M, Forte CA, Bimonte S, Esposito G, De Santis S, Cavanna L, Fusco F, Dauri M, Natoli S, Maltoni M, Morabito A, Mediatl RD, Lorusso V, Barni S, Porzio G, Mercadante S, Crispo A. Careful Breakthrough Cancer Pain Treatment through Rapid-Onset Transmucosal Fentanyl Improves the Quality of Life in Cancer Patients: Results from the BEST Multicenter Study. J Clin Med. 2020 Apr 2;9(4):1003. doi: 10.3390/jcm9041003
- Urits I, Jones MR, Orhurhu V, Peck J, Corrigan D, Hubble A, Andrews M, Feng R, Manchikanti L, Kaye AD, Kaye RJ, Viswanath O. A Comprehensive Review of the Celiac Plexus Block for the Management of Chronic Abdominal Pain. Curr Pain Headache Rep. 2020 Jun 11;24(8):42. doi: 10.1007/s11916-020-00878-4
- Koulouris AI, Banim P, Hart AR. Pain in Patients with Pancreatic Cancer: Prevalence, Mechanisms, Management and Future Developments. Dig Dis Sci. 2017 Apr;62(4):861-870. doi: 10.1007/s10620-017-4488-z
- Castleberry AW, White RR, De La Fuente SG, Clary BM, Blazer DG 3rd, McCann RL, Pappas TN, Tyler DS, Scarborough JE. The impact of vascular resection on early postoperative outcomes after pancreaticoduodenectomy: an analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. Ann Surg Oncol. 2012 Dec;19(13):4068-77. doi: 10.1245/s10434-012-2585-y
- Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. JAMA. 1995 Dec 20;274(23):1870-3. doi:10.1001/jama.1995.03530230056031
- Kaufman M, Singh G, Das S, Concha-Parra R, Erber J, Micames C, Gress F. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. J Clin Gastroenterol. 2010 Feb;44(2):127-34. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181bb854d
- Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Stettner H, Pipam W, Breschan C, Feigl G, Likar R, Egger M. CT-Guided Coeliac Plexus Neurolysis in Patients with Intra-Abdominal Malignancy: A Retrospective Evaluation of 52 Palliative In-Patients. Pain Ther. 2021 Dec;10(2):1593-1603. doi: 10.1007/s40122-021-00317-1
- Dumitrescu A, Aggarwal A, Chye R. A retrospective case series of patients who have undergone coeliac plexus blocks for the purpose of alleviating pain due to intra-abdominal malignancy. Cancer Rep (Hoboken). 2020 Oct;3(5):e1265. doi: 10.1002/cnr2.1265
- Mantyh PW. Cancer pain and its impact on diagnosis, survival and quality of life. Nat Rev Neurosci. 2006 Oct;7(10):797-809. doi: 10.1038/nrn1914
- Eroshkin AA, Romanukha DM. CT-guided Celiac Plexus Neurolysis in the Management of Severe Upper Abdominal Pain. Ukr Neurosurg J. 2020 Jun 18;26(2):34-45. doi: 10.25305/unj.201779
- Tack J, Drossman DA. What's new in Rome IV? Neurogastroenterol Motil. 2017 Sep;29(9). doi: 10.1111/nmo.13053
- Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. J Neurogastroenterol Motil. 2017 Apr 30;23(2):151-163. doi: 10.5056/jnm16214x
- Patrizi F, Freedman SD, Pascual-Leone A, Fregni F. Novel therapeutic approaches to the treatment of chronic abdominal visceral pain. ScientificWorldJournal. 2006 Apr 18;6:472-90. doi: 10.1100/tsw.2006.980
- Goulden MR. The pain of chronic pancreatitis: a persistent clinical challenge. Br J Pain. 2013 Feb;7(1):8-22. doi: 10.1177/2049463713479230
- Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Fantini L, Campana D, Corinaldesi R. Assessment of the quality of life in chronic pancreatitis using Sf-12 and EORTC QLQ-C30 questionnaires. Dig Liver Dis. 2007 Dec;39(12):1077-86. doi: 10.1016/j.dld.2007.06.014
- Wehler M, Nichterlein R, Fischer B, Farnbacher M,

- Reulbach U, Hahn EG, Schneider T. Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jan;99(1):138-46. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.04005.x
18. Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 1995 Feb;80(2):290-5. doi: 10.1097/0000539-199502000-00015
 19. Vig S, Bhan S, Bhatnagar S. Celiac Plexus Block - An Old Technique with New Developments. *Pain Physician*. 2021 Aug;24(5):379-398.
 20. Eroshkin OA, Romanukha DM. Minimally invasive interventions on celiac plexus in patients with persistent abdominal pain caused by pancreatic cancer. *INT NEUROL J*. Mar 20;20(1):13-22. doi: 10.22141/2224-0713.20.1.2024.1041
 21. Mohamed RE, Amin MA, Omar HM. Computed tomography-guided celiac plexus neurolysis for intractable pain of unresectable pancreatic cancer. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2017 Sep 1;48(3):627-37. doi: 10.1016/j.ejrnm.2017.03.027
 22. Romanukha DM, Strokán AM, Biloshytsky VV. The use of different methods of celiac plexus neurolysis in the treatment of pain syndrome associated with pancreatic cancer. *Ukr Neurosurg J*. 2022 Sep 29;28(3):52-6. doi: 10.25305/unj.257987
 23. Rai P, Cr L, Kc H. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis improves pain in gallbladder cancer. *Indian J Gastroenterol*. 2020 Feb 17. doi: 10.1007/s12664-019-01003-z
 24. Jin G, Qiu X, Ding M, Dai M, Zhang X. Navigated magnetic resonance imaging-guided celiac plexus neurolysis using an open magnetic resonance system for pancreatic cancer patients with upper abdominal pain. *J Cancer Res Ther*. 2019;15(4):825-830. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_38_19
 25. Arcidiacono PG, Calori G, Carrara S, McNicol ED, Testoni PA. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Mar 16;2011(3):CD007519. doi: 10.1002/14651858.CD007519.pub23
 26. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
 27. Sperber AD, Drossman DA. Review article: the functional abdominal pain syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Mar;33(5):514-24. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04561.x
 28. Drossman DA. Presidential address: Gastrointestinal illness and the biopsychosocial model. *Psychosom Med*. 1998 May-Jun;60(3):258-67. doi: 10.1097/00006842-199805000-00007
 29. First HB, Frances A, Pincus HA. *DSM-IV-TR Guidebook*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2004.
 30. Drossman DA. Medicine has become a business, but what is the cost? *Gastroenterology*. 2004 Apr;126(4):952-3. doi: 10.1053/j.gastro.2004.02.029
 31. Grunkemeier DM, Cassara JE, Dalton CB, Drossman DA. The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Oct;5(10):1126-39; quiz 1121-2. doi: 10.1016/j.cgh.2007.06.0130
 32. Drossman DA. Severe and refractory chronic abdominal pain: treatment strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Sep;6(9):978-82. doi: 10.1016/j.cgh.2008.04.024
 33. McQuay HJ, Tramèr M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain*. 1996 Dec;68(2-3):217-27. doi: 10.1016/s0304-3959(96)03140-5
 34. Sabo CM, Grad S, Dumitrascu DL. Chronic Abdominal Pain in General Practice. *Dig Dis*. 2021;39(6):606-614. doi: 10.1159/000515433
 35. Keefer L, Drossman DA, Guthrie E, Simrén M, Tillisch K, Olden K, Whorwell PJ. Centrally Mediated Disorders of Gastrointestinal Pain. *Gastroenterology*. 2016 Feb 19;S0016-5085(16)00225-0. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.034
 36. Rana MV, Candido KD, Raja O, Knezevic NN. Celiac plexus block in the management of chronic abdominal pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2014 Feb;18(2):394. doi: 10.1007/s11916-013-0394-z
 37. Choi JW, Joo EY, Lee SH, Lee CJ, Kim TH, Sim WS. Radiofrequency thermocoagulation of the thoracic splanchnic nerve in functional abdominal pain syndrome -A case report-. *Korean J Anesthesiol*. 2011 Jul;61(1):79-82. doi: 10.4097/kjae.2011.61.1.796
 38. Liou H, Kong MJ, Alzubaidi SJ, Knuttinen MG, Patel IJ, Kriegshauser JS. Single-Center Review of Celiac Plexus/Retrocrustral Splanchnic Nerve Block for Non-Cancer Related Pain. *Acad Radiol*. 2021 Nov;28 Suppl 1:S244-S249. doi: 10.1016/j.acra.2021.03.005
 39. Laignel-Lavastine M. *Pathologie du sympathique*. Paris: Alcan, 1924.
 40. Maratka Z. Celiac (solar) plexus syndrome. A frequently overlooked source of abdominal pain. *J Clin Gastroenterol*. 1993 Mar;16(2):95-7
 41. Maratka Z. Comments on Rome criteria of functional gastrointestinal disorders. *Hepatogastroenterology*. 2007 Mar;54(74):454-7
 42. Mařatka Z. Functional gastrointestinal disorders - 50 years' experience in comparison with the Rome criteria. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2005;3(1):10-16.
 43. Reidenberg MM, Portenoy RK. The need for an open mind about the treatment of chronic nonmalignant pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1994 Apr;55(4):367-9. doi: 10.1038/clpt.1994.43
 44. Gabbriellini A, Pandolfi M, Mutignani M, Spada C, Perri V, Petruzzello L, Costamagna G. Efficacy of main pancreatic-duct endoscopic drainage in patients with chronic pancreatitis, continuous pain, and dilated duct. *Gastrointest Endosc*. 2005 Apr;61(4):576-81. doi: 10.1016/s0016-5107(05)00295-6
 45. Chauhan S, Forsmark CE. Pain management in chronic pancreatitis: A treatment algorithm. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Jun;24(3):323-35. doi: 10.1016/j.bpg.2010.03.007
 46. Fasanella KE, Davis B, Lyons J, Chen Z, Lee KK, Slivka A, Whitcomb DC. Pain in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007 Jun;36(2):335-64, ix. doi: 10.1016/j.gtc.2007.03.011
 47. Lieb JG 2nd, Forsmark CE. Review article: pain and chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Apr 1;29(7):706-19. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03931.x
 48. Dumonceau JM, Costamagna G, Tringali A, Vahedi K, Delhaye M, Hittélet A, Spera G, Giostra E, Mutignani M, De Maertelaer V, Devière J. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut*. 2007 Apr;56(4):545-52. doi: 10.1136/gut.2006.0968831
 49. Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage*. 1992 Feb;7(2):69-77. doi: 10.1016/0885-3924(92)90116-y
 50. Vera-Portocarrero L, Westlund KN. Role of neurogenic inflammation in pancreatitis and pancreatic pain. *Neurosignals*. 2005;14(4):158-65. doi: 10.1159/0000876548
 51. Fusaroli P, Caletti G. Is there a role for celiac plexus block for chronic pancreatitis? *Endosc Int Open*. 2015 Feb;3(1):E60-2. doi: 10.1055/s-0034-13913924
 52. Kapural L, Jolly S. Interventional Pain Management Approaches for Control of Chronic Pancreatic Pain. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2016 Sep;14(3):360-70. doi: 10.1007/s11938-016-0100-4
 53. Maydeo A, Kamat N, Dalal A, Patil G. Advances in the Management of Pain in Chronic Pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2023 Oct;25(10):260-266. doi: 10.1007/s11894-023-00898-1
 54. Cohen SM, Kent TS. Etiology, Diagnosis, and Modern Management of Chronic Pancreatitis: A Systematic Review. *JAMA Surg*. 2023 Jun 1;158(6):652-661. doi: 10.1001/jamasurg.2023.0367
 55. Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ciaccia D, Ikenberry S, Lehman G. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience. *Am J Gastroenterol*. 2001 Feb;96(2):409-16. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03551.x
 56. Sey MS, Schmaltz L, Al-Haddad MA, DeWitt JM, Calley CS,

- Juan M, Lasisi F, Sherman S, McHenry L, Imperiale TF, LeBlanc JK. Effectiveness and safety of serial endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for chronic pancreatitis. *Endosc Int Open*. 2015 Feb;3(1):E56-9. doi: 10.1055/s-0034-13779193
57. Santosh D, Lakhtakia S, Gupta R, Reddy DN, Rao GV, Tandan M, Ramchandani M, Guda NM. Clinical trial: a randomized trial comparing fluoroscopy guided percutaneous technique vs. endoscopic ultrasound guided technique of coeliac plexus block for treatment of pain in chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 May 1;29(9):979-84. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03963.x
58. Cho NR, Kim YN, Kim JY, Ko YR, Hong TH, Moon HK, Park HJ. Celiac plexus block with botulinum toxin in severe chronic pancreatitis-A case report. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Aug;45(4):848-851. doi: 10.1111/jcpt.13180
59. Park J, Chung ME. Botulinum Toxin for Central Neuropathic Pain. *Toxins (Basel)*. 2018 Jun 1;10(6):224. doi: 10.3390/toxins100602248
60. Busch EH, Atchison SR. Steroid celiac plexus block for chronic pancreatitis: results in 16 cases. *J Clin Anesth*. 1989;1(6):431-3. doi: 10.1016/0952-8180(89)90006-8
61. Raj M, Chen RY. Interventional applications of endoscopic ultrasound. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Feb;21(2):348-57. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04214.x
62. Draganov P, Toskes PP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2002 Sep;18(5):558-62. doi: 10.1097/00001574-200209000-00006
63. Strand DS, Law RJ, Yang D, Elmunzer BJ. AGA Clinical Practice Update on the Endoscopic Approach to Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022 Oct;163(4):1107-1114. doi: 10.1053/j.gastro.2022.07.079
64. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon MR, Brugge WR. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci*. 2009 Nov;54(11):2330-7. doi: 10.1007/s10620-008-0651-x

Ukr Neurosurg J. 2024;30(3):30-37
doi: 10.25305/unj.303393

Impact of transpedicular fixation on thoracolumbar junction burst fracture stability: a biomechanical perspective

Oleksii S. Nekhlopochyn¹, Vadim V. Verbov², Ievgen V. Cheshuk², Milan V. Vorodi², Michael Yu. Karpinsky³, Oleksandr V. Yaresko³

¹ Spine Neurosurgery Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

² Restorative Neurosurgery Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

³ Biomechanics Laboratory, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology, Kharkiv, Ukraine

Received: 06 May 2024

Accepted: 03 June 2024

Address for correspondence:

Oleksii S. Nekhlopochyn, PhD, Senior Researcher of Spine Neurosurgery Department, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Maiborody st., Kyiv, 04050, Ukraine, e-mail: AlexeyNS@gmail.com

Introduction. The treatment of burst fractures at the thoracolumbar junction remains a contentious issue in vertebral surgery. Despite a broad array of surgical interventions available, many surgeons favor isolated posterior stabilization, which can be performed using either minimally invasive or open approaches. However, the biomechanical properties of these methods have not been thoroughly investigated.

Objective: This study aims to evaluate the biomechanical stability of the thoracolumbar junction following transpedicular stabilization of a burst fracture at the Th12 vertebra, under different system configurations influenced by lateral flexion.

Materials and Methods: A mathematical finite element model of the human thoracolumbar spine, featuring a burst fracture at the Th12 vertebra, was developed. The model included a transpedicular stabilization system with eight screws, simulating "long" stabilization. We examined four variants of transpedicular fixation using both mono- and bicortical screws, with and without the inclusion of two cross-links.

Results: The study found that the load borne by the damaged Th12 vertebral body varied depending on the fixation system employed. Specifically, stress levels were 24.0 MPa, 27.3 MPa, 18.4 MPa, and 25.8 MPa for models with short screws without cross-links, long screws without cross-links, short screws with cross-links, and long screws with cross-links, respectively. At the screw entry points in the vertebral arch, the highest stress values were recorded at the L2 vertebra, showing 11.8 MPa, 14.0 MPa, 9.4 MPa, and 13.4 MPa for each respective model. Among the metal construct elements, the connecting rods consistently exhibited the highest stress, with values of 226.7 MPa, 313.4 MPa, 212.4 MPa, and 293.98 MPa, respectively.

Conclusion: The results underscore that utilizing cross-links in the stabilization of burst fractures at the thoracolumbar junction, which is only feasible through an open installation, somewhat mitigates stress within the stabilized spinal segment. Meanwhile, the modeling of lateral flexion revealed only minimal differences in stress values between open and minimally invasive installations.

Keywords: burst fracture; thoracolumbar junction; transpedicular stabilization; finite element analysis; biomechanical properties; minimally invasive surgery

Introduction. The first detailed morphological description of burst fractures (BF) was provided by Sir Frank Wild Holdsworth in 1963 [1]. Based on his dual-column theory, Holdsworth proposed that such injuries are stable, as the posterior support complex remains intact. In 1983, Francis Denis expanded on this by introducing a three-column theory of spinal stability [2]. According to Denis, the posterior column comprises the posterior support complex, including bone structures and ligaments; the anterior column consists of the anterior longitudinal ligament, the anterior part of vertebral body, and the intervertebral disc; and the middle column is defined by the vertebral body's posterior wall and the fibrous ring of the intervertebral disc, along with the posterior longitudinal ligament. Under this framework,

BF that compromise two of the three columns are considered unstable. Despite extensive clinical data and a wealth of experimental research, the stability of BF remains an open question. Thus, the management strategies for patients with BF in the thoracolumbar spine continue to be highly debated [3].

A trend of the last few decades has been the active promotion and adherence to the principles of evidence-based medicine. Modern healthcare, particularly in relation to traumatic spinal injuries, faces two seemingly contradictory objectives. On one hand, the effectiveness of therapy is determined by the duration of disability, where surgical methods clearly have an advantage as they generally allow for a reduction in the duration of functional limitations under comparable conditions [4].

Copyright © 2024 Oleksii S. Nekhlopochyn, Vadim V. Verbov, Ievgen V. Cheshuk, Milan V. Vorodi, Michael Yu. Karpinsky, Oleksandr V. Yaresko



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

On the other hand, the economic aspect favors conservative methods as they are less costly [5].

The thoracolumbar junction is the most vulnerable region of the spine regarding traumatic injuries [6]. It is known that over 50% of all spinal injuries occur in the Th11-L2 vertebrae [7]. BF account for about 15-20% of these injuries. Due to the biomechanical characteristics of this section and the high frequency of injuries, therapeutic approaches to BF in this area are highly varied [8]. Posterior, anterior, combined, and hybrid surgical methods are commonly used. It should be noted that in cases where there are no neurological disorders and significant compression of the spinal canal—which is observed in 60-70% of all BF—the primary goal of surgical intervention is the preservation and, in some cases, correction of the spinal axis, and the elimination of instability until the consolidation of bone fragments [4]. So, the need for stabilization of such injuries is often temporary, and several authors have noted the appropriateness of removing metal constructs to remobilize previously fixed segments, which naturally leads to reduced pain and improved quality of life. This is why most practicing surgeons prefer isolated posterior transpedicular fixation as it is less traumatic during installation and more accessible for removal [9].

The ability to avoid open decompression of the spinal canal facilitates the widespread adoption of minimally invasive techniques for the placement of pedicle screws. This technique significantly reduces blood loss, shortens the duration of surgery, and consequently decreases the risks of postoperative complications and the length of hospital stays [10]. Most researchers report identical orthopedic outcomes using either minimally invasive or open screw placement methods [11]. However, some publications note a greater loss of spinal axis correction and vertebral body height specifically with minimally invasive screw placement [12, 13]. Such differences may be solely related to the features of the stabilization system, as minimally invasive placement does not involve the use of cross-links, which undoubtedly affects the load distribution in the stabilized section of the spine and may have specific clinical manifestations [14]. Meanwhile, a review of the literature reveals no studies evaluating the differences in BF stabilization with or without cross-links; moreover, the assessment of the depth of pedicle screw placement in the treatment of BF has also not been studied.

Objective: To analyze the load distribution in the thoracolumbar junction with a burst fracture of the Th12 vertebra under various modifications of the stabilizing transpedicular system influenced by lateral flexion.

Materials and Methods: In the Biomechanics Laboratory of Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, a mathematical finite element model of the human thoracolumbar spine with a burst fracture at the Th12 vertebra was developed. The model incorporated a transpedicular stabilization system. An eight-screw "long" stabilization was simulated. Detailed descriptions

and characteristics of the model have been provided in previous publications [15, 16].

To simulate the BF, the body of the Th12 vertebra was divided by several planes into separate fragments (**see Fig. 1**). The gaps between the fragments were filled with a material that simulated interfragmentary regenerate, to replicate the conditions of a real burst fracture.

Four variants of transpedicular fixation were modeled using both short fixation screws and long screws that pass through the anterior wall of the vertebral body, with and without the use of two cross-links (**see Fig. 2**).

In the simulation, the material was assumed to be homogeneous and isotropic [17]. A 10-node tetrahedral finite element with quadratic approximation was selected for the analysis. The mechanical properties of biological tissues (cortical and cancellous bone, intervertebral discs) for the mathematical modeling were chosen based on data from references [18, 19]. The material for the metal construct elements was titanium. Mechanical characteristics of artificial materials were selected according to technical literature [20]. For the analysis, characteristics such as the Young's modulus (E) and the Poisson's ratio (ν) were used. Data on the mechanical properties of the materials are presented in **Table 1**.

The stress-strain state of the models was investigated under the influence of a bending load acting from right to left, simulating a leftward tilt of the torso, with the distal surface of the L5 disc being rigidly fixed. The load was applied to the body of the Th9 vertebra and the right facet joint. The load magnitude was 350 N. The loading scheme for the models is shown in **Fig. 3a**.

For the convenience of studying changes in the stress-strain state of the models depending on the method of transpedicular fixation, the stress magnitude was determined at multiple control points (**see Figs. 3b, c, d**).

The stress-strain state of the models was investigated using the finite element method. The criterion for assessing the stress state of the models was von Mises stress [21]. The modeling was performed using the SolidWorks computer-aided design system (Dassault Systèmes, France). Calculations of the stress-strain state of the models were carried out using the CosmosM software suite [22].

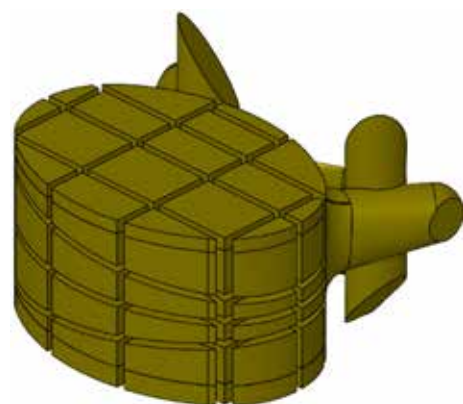


Fig. 1. Th12 Vertebra Model

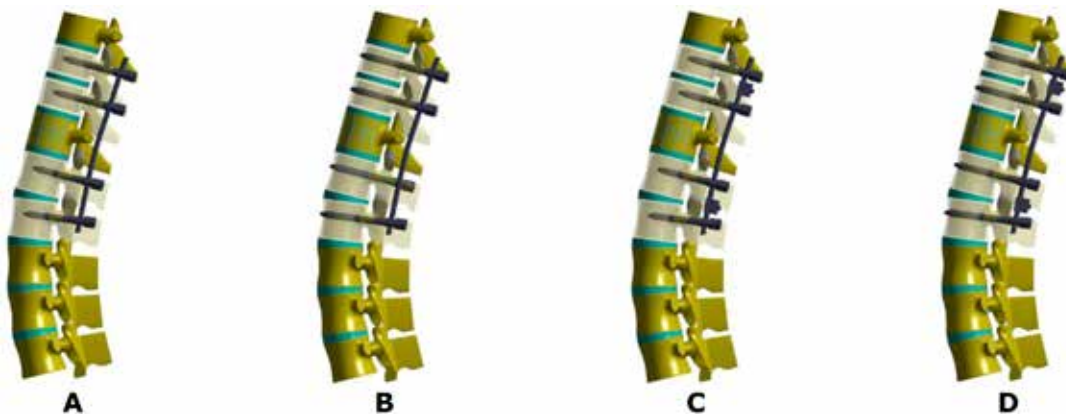


Fig. 2. Models with different variants of transpedicular fixation: a - short screws without cross-links; b - long screws without cross-links; c - short screws with cross-links; d - long screws with cross-links

Table 1. Mechanical Properties of Materials Used in Modeling

Material	Young's Modulus (MPa)	Poisson's Ratio
Cortical Bone	10,000	0.3
Cancellous Bone	450	0.2
Articular Cartilage	10.5	0.49
Intervertebral Discs	4.2	0.45
Interfragmentary Regenerate	1.0	0.45
Titanium VT-16	110,000	0.3

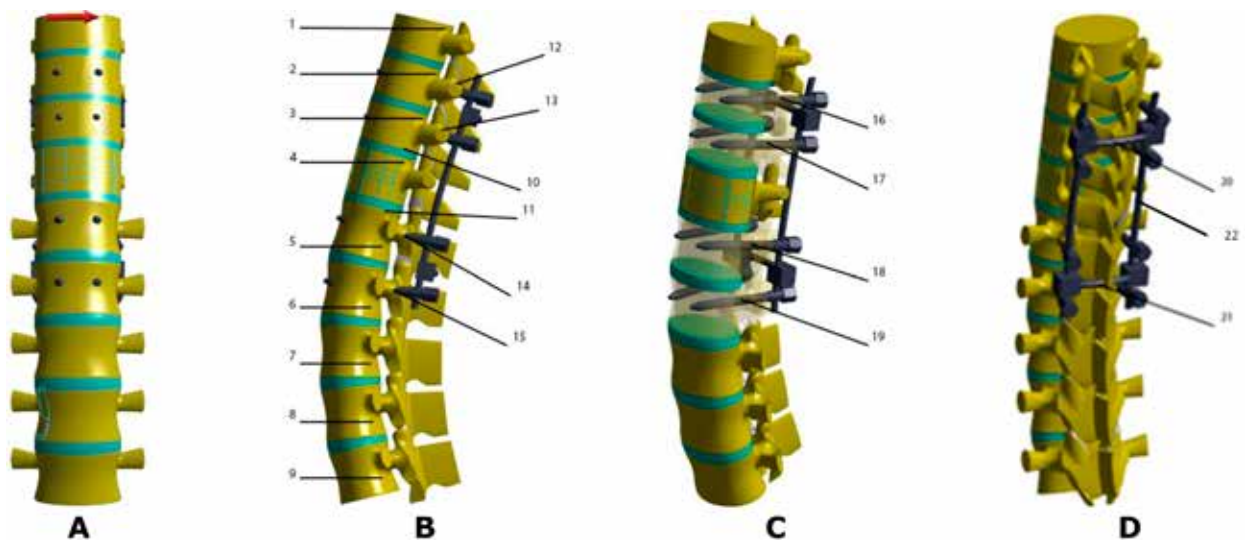


Fig. 3. Load scheme of models (a) and locations of control points (b, c, d): 1 - body of Th9 vertebra; 2 - body of Th10 vertebra; 3 - body of Th11 vertebra; 4 - body of Th12 vertebra; 5 - body of L1 vertebra; 6 - body of L2 vertebra; 7 - body of L3 vertebra; 8 - body of L4 vertebra; 9 - body of L5 vertebra; 10 - lower endplate of Th11 vertebra; 11 - upper endplate of L1 vertebra; 12 - entry point for screws in the arch of Th10 vertebra; 13 - entry point for screws in the arch of Th11 vertebra; 14 - entry point for screws in the arch of L1 vertebra; 15 - entry point for screws in the arch of L2 vertebra; 16 - screws in the body of Th10 vertebra; 17 - screws in the body of Th11 vertebra; 18 - screws in the body of L1 vertebra; 19 - screws in the body of L2 vertebra; 20 - crosslinks between screws in Th10 and Th11 vertebra bodies; 21 - crosslinks between screws in L1 and L2 vertebra bodies; 22 - rods

Results

In the model using transpedicular fixation with short screws without cross-links (see Fig. 4), the maximum stress values of 24.0 MPa were identified in the body of the Th12 vertebra. High stress levels of 21.5 and 20.1

MPa were also recorded in the bodies of the L2 and L3 vertebrae, respectively. Around the fixing screws, the highest stress value of 11.8 MPa was determined in the arches of the L2 vertebra. The stress around the screws in other vertebrae did not exceed 5.4 MPa.

In the metal structure components, the rods were the most stressed, experiencing stress levels of 226.7 MPa, indicating that they bear the primary load. Among the fixation screws, the maximum stress value of 27.3 MPa was observed in screws at the L2 vertebra, while the minimum was 14.3 MPa at the L1 vertebra. Screws in the thoracic vertebrae experienced uniform stress levels—22.1 MPa and 20.6 MPa at Th10 and Th11 vertebrae, respectively.

Using long screws without cross-links in the stabilization system (see Fig. 5) slightly reduced the stress levels in the bodies of intact vertebrae, whereas in the body of the Th12 vertebra, the stress increased

to 27.3 MPa. Around the transpedicular screws, an increase in stress levels was also observed. The most significant doubling of stress was seen in the arches of the Th10 vertebra, where it was recorded at 9.0 MPa. In the arches of the Th11 and L2 vertebrae, stresses increased to 6.0 and 14.0 MPa, respectively. These findings correspond to the pattern of stress distribution changes on the transpedicular screws at Th10, Th11, and L2 vertebrae, where they also increased to values of 38.6 MPa, 20.3 MPa, and 34.8 MPa, respectively. The increased load on the transpedicular screws is transmitted to the rods, causing an increase in their stress levels to 313.4 MPa.

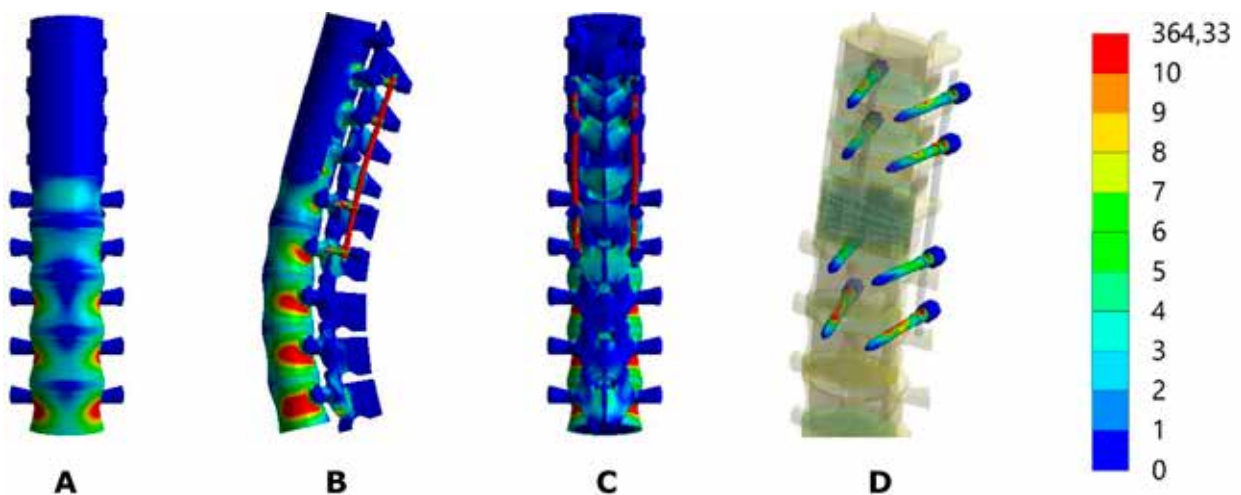


Fig. 4. Stress distribution in the model of the thoracolumbar spine with a burst fracture of the Th12 vertebra under load simulating leftward trunk tilt. Transpedicular fixation with short screws without crosslinks (model modification No. 1): a - front view; b - side view; c - rear view; d - screws

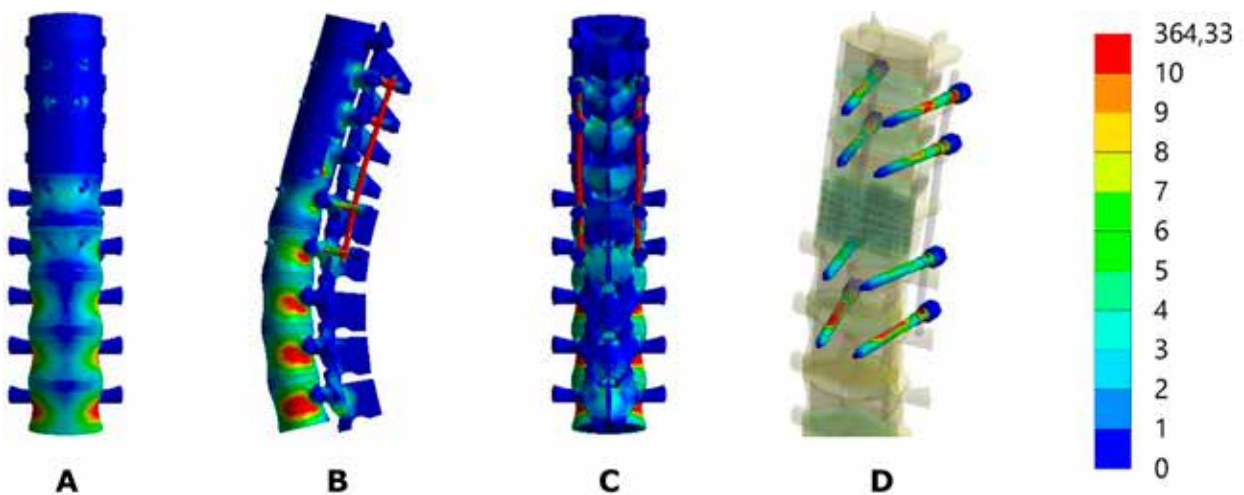


Fig. 5. Stress distribution in the model of the thoracolumbar spine with a burst fracture of the Th12 vertebra under load simulating leftward trunk tilt. Transpedicular fixation with bicortical screws without crosslinks (model modification No. 2): a - front view; b - side view; c - rear view; d - screws

The use of short fixation screws in combination with crosslinks, as shown in (**Fig. 6**), allowed for a reduction in the maximum stress values at all control points of the model and, most importantly, in the damaged Th12 vertebra, down to 18.4 MPa. A reduction in stress levels was also observed in all elements of the metal structure. The most significant changes occurred in the connecting rods, where stresses decreased to 212.4 MPa. The stresses on the crosslinks themselves were determined to be 7.8 MPa and 10.6 MPa at the upper and lower crosslinks, respectively.

The combination of crosslinks with long fixation screws (**Fig. 7**) during lateroflexion, compared to the model without crosslinks, also reduces stresses at all control points of the model, both in bone and metal components. However, compared to the model using short screws, the stress levels remain higher. The exception is the crosslinks themselves, where stress decreases to levels of 6.2 MPa and 5.4 MPa for the upper and lower crosslinks, respectively.

Data on the stress values at all control points of models with transpedicular fixation are presented in **Table 2**.

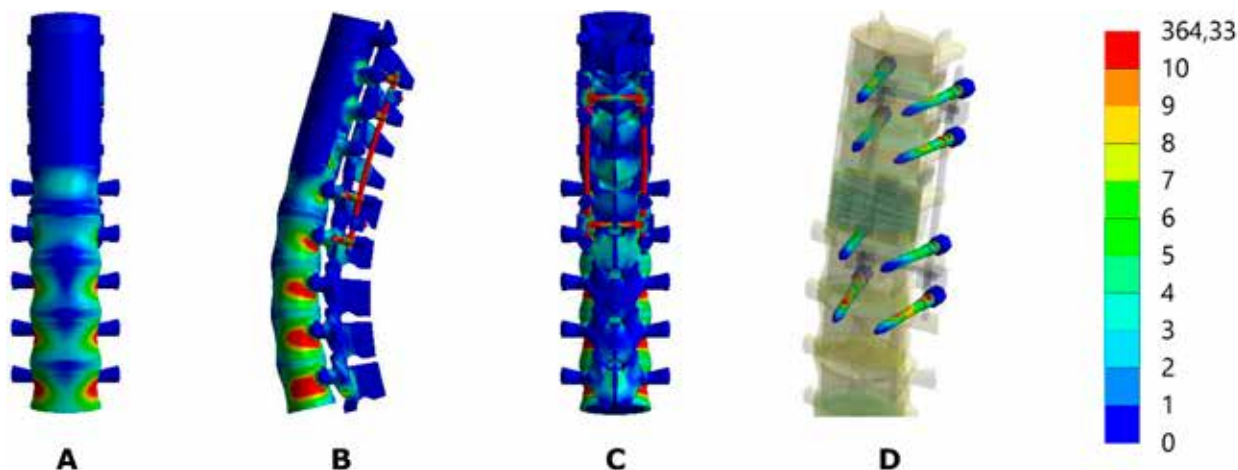


Fig. 6. Stress distribution in the model of the thoracolumbar spine with a burst fracture of the Th12 vertebra under load simulating leftward trunk tilt. Transpedicular fixation with monocortical screws and the presence of crosslinks in the system (model modification No. 3): a - front view; b - side view; c - rear view; d - screws

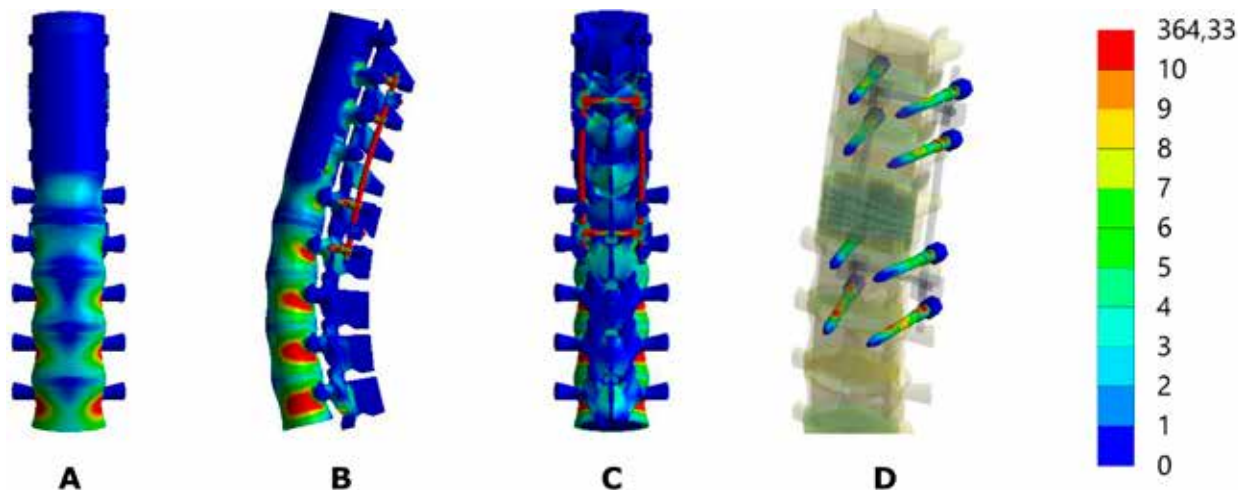


Fig. 7. Stress distribution in the model of the thoracolumbar spine with a burst fracture of the Th12 vertebra under load simulating leftward trunk tilt. Transpedicular fixation with bicortical screws and the presence of crosslinks in the system (model modification No. 4): a - front view; b - side view; c - rear view; d - screws

Table 2. Stress under load simulating leftward trunk tilt in models of the thoracolumbar spine with a burst fracture of the Th12 vertebra under various transpedicular fixation options

No	Control Points		Stress, MPa			
			Model without Crosslinks		Model with Crosslinks	
			Short Screws	Long Screws	Short Screws	Long Screws
1	Bone Tissue	Th9 Vertebra Body	1.1	1.0	1.1	1.0
2		Th10 Vertebra Body	10.4	7.6	10.2	5.8
3		Th11 Vertebra Body	6.5	5.4	6.3	5.2
4		Th12 Vertebra Body	24.0	27.3	18.4	25.8
5		L1 Vertebra Body	10.3	9.3	9.7	8.7
6		L2 Vertebra Body	21.5	18.2	20.0	17.6
7		L3 Vertebra Body	20.1	17.0	19.8	16.1
8		L4 Vertebra Body	25.0	21.1	23.8	20.5
9		L5 Vertebra Body	15.4	14.7	17.3	14.3
10		Lower Endplate of Th11	3.4	3.1	3.2	2.9
11		Upper Endplate of L1	5.8	5.3	5.5	4.9
12		Entry of Screws into Arch of Th10	4.1	9.3	3.8	9.0
13		Entry of Screws into Arch of Th11	5.4	3.6	4.5	3.5
14		Entry of Screws into Arch of L1	5.3	6.0	2.9	5.8
15		Entry of Screws into Arch of L2	11.8	14.0	9.4	13.4
16	Metal Constructs	Screws in Th10 Body	22.1	38.6	19.8	38.6
17		Screws in Th11 Body	20.6	20.3	20.3	19.9
18		Screws in L1 Body	14.3	15.5	11.4	13.2
19		Screws in L2 Body	27.3	34.8	26.5	33.0
20		Crosslinks between Th10 and Th11 Screws			7.8	6.2
21		Crosslinks between L1 and L2 Screws			10.6	5.4
22		Connecting rods	226.7	313.4	212.4	293.98

When conducting a comparative analysis of the obtained results, the following key features can be identified:

1. Stress Reduction Effectiveness:

- Crosslinks consistently reduce stress across all configurations, particularly beneficial in models involving both short and long screws. This effect is prominent in critical areas such as the fractured Th12 vertebra, where the reduction of stress can be crucial for stability and healing.

2. Screw Length:

- Long Screws with crosslinks tend to reduce stress more effectively than short screws without crosslinks, especially in thoracic vertebrae (Th10 and Th11). This suggests that for areas requiring robust stabilization, long screws with crosslinks might be more beneficial.

- However, in the case of the fractured Th12 vertebra, short screws with crosslinks show the best performance by significantly lowering the stress, illustrating that the optimal screw length may vary depending on the specific requirements of the fracture and anatomical location.

3. Load Distribution:

- Metal Constructs: Long screws without crosslinks exhibit the highest stress levels, particularly at critical

points like in the Th10 vertebra body. This underscores the potential for higher mechanical loads leading to increased risk of screw loosening or breakage. The inclusion of crosslinks helps mitigate this risk by better distributing the load.

- Endplates and Screw Entry Points: The use of crosslinks not only reduces the stress on the vertebral bodies but also at the structural interfaces where screws enter the bone, enhancing the overall integrity of the fixation.

4. Rods:

The connecting rods, an integral part of the metal construct, show significantly reduced stress when crosslinks are used. This reduction highlights the importance of crosslinks in preventing overloading of the beams, which can prevent structural failure under load.

5. General Observations:

- The pattern of stress distribution suggests that while long screws are generally effective, the addition of crosslinks is critical for achieving optimal outcomes. This combination seems to provide the best balance between stability and stress reduction.

- The consistent reduction of stress in models with crosslinks, regardless of screw length, suggests that

crosslinks could be a universally beneficial addition to spinal fixation systems, especially in cases of severe trauma or instability.

It should be noted that the results we obtained are generally predictable and corroborated by a range of clinical and experimental biomechanical studies. For instance, it is indisputable that the use of crosslinks in transpedicular stabilization provides a more uniform distribution of loading across various sections of the stabilized spine, reducing the risks of fixation failure [23]. The data regarding the impact of the length of transpedicular screws on critical load indicators in the bone tissue-metal construct system also find their clinical confirmation. It is known, for example, that the modification with bicortical placement of screws is more preferable in osteoporotic spine [24, 25]. In our study, the loading of the vertebral bodies when using long transpedicular screws with crosslinks is minimal, which to some extent confirms the validity and informativeness of the finite element model we used.

However, when extrapolating these results to clinical practice, it's important to note that despite the clear advantages of models with crosslinks, the stress values obtained are not so critical as to favor open stabilization unequivocally. For example, even the most heavily loaded elements of the metal constructs—the connecting rods—show a maximum stress level of 313.4 MPa, while the calculated strength threshold for the titanium alloy VT16 ranges from 1030 MPa to 1225 MPa [26]. The empirical data suggest that, despite apparent biomechanical challenges, lateroflexion does not induce critical overloads at any of the control points analyzed, rendering an eight-screw fixation somewhat excessive. However, these findings are specific to the examined loading pattern, and conclusions regarding the suitability of any particular stabilization type can only be drawn after exploring all loading scenarios as well as modeling shorter fixation methods, which will be addressed in our future research. Moreover, based on the data, it should be noted that in cases with additional risks of fixation failure and non-consolidation of the fractured vertebral body, opting for an open installation of a transpedicular system enhanced with crosslinks may still be more advisable.

Conclusion: The results obtained illustrate that the use of crosslinks in the stabilization of burst fractures in the thoracolumbar junction, which is feasible only through open installation, contributes to a reduction in stress within the stabilized spinal segment. Meanwhile, in the modeling of lateroflexion, the difference in stress values between open and minimally invasive installations is minimal.

Information disclosure

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Ethical standards

This article does not contain any studies involving humans or animals.

Funding

The research was conducted without sponsorship.

References

- Holdsworth F. Fractures, dislocations, and fracture-dislocations of the spine. *J Bone Joint Surg Am.* 1970 Dec;52(8):1534-51.
- Denis F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine (Phila Pa 1976).* 1983 Nov-Dec;8(8):817-31. doi: 10.1097/00007632-198311000-00003
- Dai LY, Jiang SD, Wang XY, Jiang LS. A review of the management of thoracolumbar burst fractures. *Surg Neurol.* 2007 Mar;67(3):221-31; discussion 231. doi: 10.1016/j.surneu.2006.08.081
- Tanasansomboon T, Kittipibul T, Limthongkul W, Yingsakmongkol W, Kotheeranurak V, Singhatanadgige W. Thoracolumbar Burst Fracture without Neurological Deficit: Review of Controversies and Current Evidence of Treatment. *World Neurosurg.* 2022 Jun;162:29-35. doi: 10.1016/j.wneu.2022.03.061
- Aras EL, Bunger C, Hansen ES, Sogaard R. Cost-Effectiveness of Surgical Versus Conservative Treatment for Thoracolumbar Burst Fractures. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016 Feb;41(4):337-43. doi: 10.1097/BRS.0000000000001219.
- Qiu TX, Tan KW, Lee VS, Teo EC. Investigation of thoracolumbar T12-L1 burst fracture mechanism using finite element method. *Med Eng Phys.* 2006 Sep;28(7):656-64. doi: 10.1016/j.medengphy.2005.10.011
- Wang H, Zhang Y, Xiang Q, Wang X, Li C, Xiong H, Zhou Y. Epidemiology of traumatic spinal fractures: experience from medical university-affiliated hospitals in Chongqing, China, 2001-2010. *J Neurosurg Spine.* 2012 Nov;17(5):459-68. doi: 10.3171/2012.8.SPINE111003
- Bruno AG, Burkhart K, Allaire B, Anderson DE, Bouxsein ML. Spinal Loading Patterns From Biomechanical Modeling Explain the High Incidence of Vertebral Fractures in the Thoracolumbar Region. *J Bone Miner Res.* 2017 Jun;32(6):1282-1290. doi: 10.1002/jbmr.3113
- Ko S, Jung S, Song S, Kim JY, Kwon J. Long-term follow-up results in patients with thoracolumbar unstable burst fracture treated with temporary posterior instrumentation without fusion and implant removal surgery: Follow-up results for at least 10 years. *Medicine (Baltimore).* 2020 Apr;99(16):e19780. doi: 10.1097/MD.00000000000019780
- Lu J, Chen Y, Hu M, Sun C. Systematic review and meta-analysis of the effect of using percutaneous pedicle screw internal fixation for thoracolumbar fractures. *Ann Palliat Med.* 2022 Jan;11(1):250-259. doi: 10.21037/apm-21-3736
- Walker CT, Xu DS, Godzik J, Turner JD, Uribe JS, Smith WD. Minimally invasive surgery for thoracolumbar spinal trauma. *Ann Transl Med.* 2018 Mar;6(6):102. doi: 10.21037/atm.2018.02.10
- Perna A, Santagada DA, Bocchi MB, Zirio G, Proietti L, Tamburrelli FC, Genitiempo M. Early loss of angular kyphosis correction in patients with thoracolumbar vertebral burst (A3-A4) fractures who underwent percutaneous pedicle screws fixation. *J Orthop.* 2021 Feb 21;24:77-81. doi: 10.1016/j.jor.2021.02.029
- Alkoshha HM, Omar SA, Albayar A, Awad BI. Candidates for Percutaneous Screw Fixation Without Fusion in Thoracolumbar Fractures: A Retrospective Matched Cohort Study. *Global Spine J.* 2020 Dec;10(8):982-991. doi: 10.1177/2192568219886320
- Cornaz F, Widmer J, Snedeker JG, Spirig JM, Farshad M. Cross-links in posterior pedicle screw-rod instrumentation of the spine: a systematic review on mechanical, biomechanical, numerical and clinical studies. *Eur Spine J.* 2021 Jan;30(1):34-49. doi: 10.1007/s00586-020-06597-z
- Nekhlopochyn O, Verbov V, Cheshuk I, Karpinsky M, Yaresko O. Mathematical Modeling of Variants of Transpedicular Fixation at the Thoracolumbar Junction after ThXII Vertebrectomy during Trunk Backward Bending. *ORTHOPAEDICS TRAUMATOLOGY and PROSTHETICS.* 2023;(2):43-49. doi: 10.15674/0030-59872023243-49
- Nekhlopochyn OS, Verbov VV, Cheshuk IV, Karpinsky MY, Yaresko OV. Finite Element Analysis of Thoracolumbar Junction Transpedicular Fixation Variants after Resection of the Th12 Vertebra While Forward Bending. *Bulletin of Problems Biology and Medicine.* 2023;169(2):281-287. doi: 10.29254/2077-4214-2023-2-169-281-296
- Ayturk UM, Puttlitz CM. Parametric convergence sensitivity and validation of a finite element model of the human lumbar spine. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2011

- Aug;14(8):695-705. doi: 10.1080/10255842.2010.493517
18. Boccaccio A, Pappalettere C. Mechanobiology of Fracture Healing: Basic Principles and Applications in Orthodontics and Orthopaedics. In: Klika V, editor. Theoretical Biomechanics. Croatia: InTech; 2011. p. 21-48. doi: 10.5772/19420
 19. Cowin SC. Bone Mechanics Handbook. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2001. 980 p.
 20. ISO 5832-3:2021: Implants for Surgery: Metallic Materials. Part 3: Wrought titanium 6-aluminium 4-vanadium alloy [Internet]. International Organization for Standardization. Geneva: ISO; 2021. 17 p. <https://www.iso.org/ru/standard/79626.html>
 21. Rao SS. The Finite Element Method in Engineering: Elsevier Science; 2005. 663 p.
 22. Kurowski PM. Engineering Analysis with COSMOSWorks Professional 2007. SDC Publications; 2007. 263 p.
 23. Mirzaei F, Iranmehr A, Shokouhi G, Khadivi M, Shakeri M, Namvar M, Rafei E, Matloubi B. The role of cross-link augmentation on fusion rate and patient satisfaction among patients with traumatic thoracolumbar spinal fracture: A randomized clinical trial. Neurocirugia (Astur : Engl Ed). 2021 Mar 3;S1130-1473(21)00011-7. English, Spanish. doi: 10.1016/j.neucir.2021.01.002
 24. Karami KJ, Buckenmeyer LE, Kiapour AM, Kelkar PS, Goel VK, Demetropoulos CK, Soo TM. Biomechanical evaluation of the pedicle screw insertion depth effect on screw stability under cyclic loading and subsequent pullout. J Spinal Disord Tech. 2015 Apr;28(3):E133-9. doi: 10.1097/BSD.0000000000000178
 25. Shibasaki Y, Tsutsui S, Yamamoto E, Murakami K, Yoshida M, Yamada H. A bicortical pedicle screw in the caudad trajectory is the best option for the fixation of an osteoporotic vertebra: An in-vitro experimental study using synthetic lumbar osteoporotic bone models. Clin Biomech (Bristol, Avon). 2020 Feb;72:150-154. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2019.12.013
 26. Niinomi M. Mechanical biocompatibilities of titanium alloys for biomedical applications. J Mech Behav Biomed Mater. 2008 Jan;1(1):30-42. doi: 10.1016/j.jmbbm.2007.07.001

Вплив транспедикулярної фіксації на стабільність вибухових переломів зони грудо-поперекового переходу: біомеханічний погляд

О.С. Нехлопочин ¹, В.В. Вербов ², Є.В. Чешук ², М.В. Вороді ², М.Ю. Карпінський ³, О.В. Яресько ³

¹ Відділ спінальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділення відновлювальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Лабораторія біомеханіки, Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М.І. Ситенка НАМН України, Харків, Україна

Надійшла до редакції 06.05.2024
Прийнята до публікації 03.06.2024

Адреса для листування:

Нехлопочин Олексій Сергійович, PhD, Старший науковий співробітник відділу спінальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: AlexeyNS@gmail.com

Лікування вибухових переломів у зоні грудо-поперекового переходу залишається спірним питанням у вертебології. Незважаючи на широкий спектр доступних хірургічних втручань, багато хірургів віддають перевагу ізольованій задній стабілізації, яку можна виконати за допомогою малоінвазивних або відкритих методів. Однак біомеханічні властивості цих методів досі вивчено недостатньо.

Мета: оцінити біомеханічну стабільність зони грудо-поперекового переходу після транспедикулярної стабілізації вибухового перелому хребця Th12 у різних конфігураціях системи під впливом латерофлексії.

Матеріали і методи. Розроблено скінченно-елементну модель фрагмента грудо-поперекового хребта людини із вибуховим переломом хребця Th12. Модель містить систему транспедикулярної фіксації з 8 гвинтами, що імітує «довгу» стабілізацію. Проаналізовано чотири варіанти транспедикулярної фіксації за допомогою монокортикальних і бікортикальних гвинтів без застосування двох поперечних стяжок і з їх використанням.

Результати. Дослідження виявило, що навантаження, яке несе пошкоджений хребець Th12, залежить від обраної системи фіксації. Зокрема рівні напруження становили 24,0, 27,3, 18,4 та 25,8 МПа для моделей із короткими гвинтами без поперечних стяжок, довгими гвинтами без стяжок, короткими гвинтами з поперечними стяжками та довгими гвинтами зі стяжками відповідно. У точках входу гвинтів у дугу хребця найвищі значення напружень зафіксовані в хребці L2 – 11,8, 14,0, 9,4 і 13,4 МПа для зазначених моделей відповідно. З елементів металевої конструкції з'єднувальні балки демонстрували найбільше навантаження – 226,7, 313,4, 212,4 та 293,98 МПа відповідно.

Висновки. Отримані результати свідчать, що використання поперечних стяжок при стабілізації вибухових переломів у зоні грудо-поперекового переходу, що можна реалізувати лише при відкритому втручанні, певною мірою зменшує напруження в стабілізованому сегменті хребта. Моделювання бічного згинання виявило лише незначні відмінності за рівнем напруження між відкритими та малоінвазивними втручаннями.

Ключові слова: вибуховий перелом; грудо-поперековий перехід; транспедикулярна стабілізація; скінченно-елементний аналіз; біомеханічні властивості; малоінвазивна хірургія

Ukr Neurosurg J. 2024;30(3):38-51
doi: 10.25305/unj.306363

Порівняння ефектів фотодинамічного впливу із застосуванням хлорину Е6 на клітини гліобластоми лінії U251 та нирки ембріону людини лінії HEK293 *in vitro*

В.Д. Розуменко¹, Л.Д. Любич², Л.П. Стайно², Д.М. Єгорова², А.В. Дащаківський¹, В.В. Васлович³, Т.А. Малишева³

¹ Відділ нейроонкології та нейрохірургії дитячого віку, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Лабораторія культивування тканин відділу нейропатоморфології, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Відділ нейропатоморфології, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 17.06.2024
Прийнята до публікації 17.07.2024

Адреса для листування:

Любич Лариса Дмитрівна,
Лабораторія культивування тканин,
Інститут нейрохірургії імені акад.
А.П. Ромоданова, вул. Платона
Майбороди, 32, Київ, 04050,
Україна, e-mail: lyubichld@gmail.
com

Злоякісні гліоми головного мозку є глобальною медичною і соціальною проблемою з тенденцією до неухильного зростання показників захворюваності та смертності. Методом, що дає змогу візуально ідентифікувати пухлинну тканину та водночас вибірково її зруйнувати, є фотодинамічна терапія, що передбачає введення фотосенсибілізатора (ФС) з подальшою його активацією за певної довжини світлової хвилі. Селективність накопичення ФС у пухлинній тканині злоякісної гліоми – одне з ключових питань для підвищення ефективності фотодинамічної терапії.

Мета: порівняти ефекти фотодинамічного впливу із застосуванням ФС хлорину Е6 на клітини гліобластоми (ГБ) людини лінії U251 та немалігнізовані клітини нирки ембріона людини лінії HEK293.

Матеріали і методи. Сформовано групи клітинних культур залежно від умов культивування та екзогенного впливу: 1) контрольні – культивовані в стандартному поживному середовищі (модифікованому середовищі Ігла (Modified Eagle's Medium (MEM)) із L-глутаміном, 1 ммоль пірувату натрію, 10% фетальної телячої сироватки) та дослідні: 2) культивовані за умов додавання хлорину Е6 (концентрації 1,0 та 2,0 мкг/мл); 3) культивовані на поживному середовищі без додавання ФС та піддані лазерному опроміненню (ЛО) ($\lambda=660$ нм, потужність – 0,4–0,6 Вт, доза – 10–75 Дж/см², безперервний чи імпульсний режим); 4) культивовані за умов додавання хлорину Е6 та впливу ЛО (потужність – 0,4–0,6 Вт, доза – 10–75 Дж/см², безперервний чи імпульсний режим). Після впливу зазначених експериментальних чинників проводили динамічне спостереження з мікрофотореєстрацією впродовж 24 год і мікроскопічні та мікрометричні дослідження (кількість життєздатних клітин, загальна кількість клітин, мітотичний індекс (MI,%)).

Результати. Фотосенсибілізатор хлорин Е6 інкорпорується в цитоплазму клітин ліній U251 та HEK293, інтенсивність флуоресценції є порівняною. За впливу хлорину Е6 (1,0 та 2,0 мкг/мл) дозозалежно підсилюються цитодеструктивні й антимітотичні ефекти в культурі клітин ГБ людини лінії U251. Цитодеструктивний ефект хлорину Е6 на культури клітин лінії HEK293 менш виразний, але антимітотичний ефект є порівняним в обох типах культур клітин. За впливу ЛО дозозалежно зростають цитодеструктивні та антимітотичні ефекти в культурі клітин ГБ людини лінії U251. Рівень цитодеструктивних й антимітотичних ефектів суттєво менший у культурах непухлинних клітин лінії HEK293. Найбільш значуще зменшення мітотичної активності клітин ГБ людини лінії U251 (~100%) зафіксовано при найменшій дозі ЛО 25 Дж/см², потужності 0,6 Вт в імпульсному режимі, для клітин лінії HEK293 (~80%) – при ЛО потужністю 0,6 Вт, доза 75 Дж/см² у безперервному режимі. За поєданого впливу хлорину Е6 (1 і 2 мкг/мл, попередня інкубація 4 год) та ЛО в різних режимах дозозалежно знижується життєздатність пухлинних клітин лінії U251. Найменшою дозою ЛО для досягнення максимального цитотоксичного ефекту є 25 Дж/см², потужність 0,6 Вт в імпульсному режимі при застосуванні хлорину Е6 у концентрації 2 мкг/мл. Зазначені характеристики фотодинамічного впливу не спричиняють незворотних ефектів у культурах клітин лінії HEK293 (референтні клітини).

Висновки. Установлено ефективний режим фотодинамічного впливу для досягнення цитодеструктивного й антимітотичного ефекту в культурі клітин ГБ людини лінії U251, що є відносно безпечним для немалігнізованих клітин: поєдане застосування дози ЛО 25 Дж/см², потужність 0,6 Вт в імпульсному режимі при попередній інкубації культури клітин із хлорином Е6 у концентрації 2 мкг/мл упродовж 4 год.

Ключові слова: лазерне опромінення; фотосенсибілізатор; злоякісні гліоми; гліобластома; U251; HEK293; мітотичний індекс



Вступ

Лікування злоякісних гліом (ЗГ) залишається серйозним викликом у світовому масштабі, незважаючи на дослідження причин їх виникнення і механізмів прогресування. Злоякісні новоутворення головного мозку є глобальною медичною і соціальною проблемою з тенденцією до зростання показників захворюваності та смертності (насамперед через прогресування ЗГ) [1–5]. При застосуванні традиційних хірургічних підходів з візуалізацією «ad oculus» пухлинні клітини в зоні інвазивного поширення, які мігрують на значні відстані, можуть залишитися поза увагою, внаслідок цього рецидив ЗГ виникає поблизу крайової (перифокальної) ділянки хірургічної порожнини [6]. Крім того, у функціонально важливих зонах головного мозку «радикальність» хірургічного видалення пухлини неможлива. Методом, що дає змогу максимально чітко (об'єктивно) візуально інтраопераційно ідентифікувати пухлинну тканину та водночас прицільно її руйнувати, є фотодинамічна терапія (ФДТ) – двохетапний процес, що передбачає введення світлочутливого хімічного агента (фотосенсибілізатора (ФС)) з подальшою інтраопераційною його активацією за певної довжини світлової хвилі [6, 7].

Принцип ФДТ ґрунтується на цитотоксичних ефектах, спричинених генерацією активованим ФС синглетного молекулярного кисню та вільних радикалів, які запускають у клітинах пухлини фотохімічні реакції з руйнуванням базових протеїнів цитоскелета. Вважається, що пухлинна тканина має до ФС вищу спорідненість, а ФС селективно інкорпорується в клітини новоутворення [8, 9]. Одночасне застосування хірургії під контролем флуоресценції та ФДТ дає змогу як візуалізувати пухлинні клітини, так і прицільно їх знищувати [9–11], оптимізує визначення меж поширення пухлини для максимального її видалення [12].

Аналіз відомостей щодо клінічних випробувань засвідчує, що застосування ФДТ як додаткового методу лікування ЗГ одразу після максимальної резекції є безпечним, знижує ризик рецидиву завдяки таргетуванню залишкових пухлинних клітин у порожнині резекції, поліпшує виживаність і якість життя пацієнтів [10, 13–21]. Відсутність інформації про розвиток резистентності до численних сеансів ФДТ припускає можливість повторної обробки пухлинних клітин, не видалених під час операції.

Оскільки ефективність фотодинамічного ушкодження сенсibilізованої клітини визначається внутрішньоклітинною концентрацією ФС, його локалізацією в клітині, фотохімічною активністю, а також дозою лазерного опромінення (ЛО), актуальним завданням є розробка експериментальних моделей *in vitro* для оцінки ефективності схем ФДТ. Фотосенсибілізатори мають долати гематоенцефалічний бар'єр, вибірково локалізуватися в пухлинній тканині без одночасного накопичення в значних концентраціях у здорових тканинах, володіти максимальною цитотоксичною активністю щодо пухлинних клітин, швидко виводитися з організму [22, 23]. При дослідженні ФС основну увагу зосереджують на сполуках природного походження, однією з яких є хлорин Е6 – ФС 2-го покоління,

представник природних пігментів, які отримують із зелених водоростей. Хлорин Е6 поєднано з полівінілпіролідом (біосумісним полімером, який надає водорозчинності гідрофобному хлорину Е6), що сприяє накопиченню в пухлині завдяки підвищеній проникності дефектних пухлинних судин і зменшеному лімфодренажу [24]. Селективність накопичення ФС у пухлинній тканині ЗГ – одне з ключових питань для підвищення ефективності ФДТ.

Мета: порівняти ефекти фотодинамічного впливу із застосуванням ФС хлорину Е6 на клітини гліобластоми людини лінії U251 та немалігнізовані клітини нирки ембріона людини лінії HEK293.

Матеріали і методи

Дослідження проведено на культурах клітин гліобластоми (ГБ) людини лінії U251 та клітин нирки ембріона людини лінії HEK293. Кріоконсервовані зразки клітин (люб'язно надані «Клітинним банком ліній тканин людини та тварин», Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Е. Кавецького НАН України, Київ) розморожували на водяній бані впродовж 30 хв за температури 38 °С, суспендували в 10 мл модифікованого середовища Ігла (Modified Eagle's Medium (MEM)) із L-глутаміном (Biowest, Франція) без сироватки та центрифугували (5 хв при 1000 об/хв, MICROMed CM-3), осад клітин суспендували в середовищі MEM із L-глутаміном (1 ммоль пірувату натрію, 10% фетальної телячої сироватки (Biowest, Франція) і поміщали в культуральні пластикові флакони (25 см³, Cellstar, Німеччина) у кількості $0,1 \cdot 10^6$ клітин/8 мл поживного середовища. Культури тримали в CO₂-інкубаторі (Nuve, Туреччина) у стандартних умовах (95% вологості, 37 °С, 5% CO₂). Зміну поживного середовища здійснювали кожні три доби. Динамічне спостереження з мікрофотореєстрацією проводили за допомогою інвертованого мікроскопа «Nikon S-100» (Японія).

Клітини в кількості $2 \cdot 10^6$ переносили в пластикові чашки Петрі (d=35 мм, Sarstedt, Німеччина) на покриті скельця, попередньо вкриті поліетиленіміном (Sigma-Aldrich, GmbH, Німеччина), додавали поживне середовище (2 мл) і культивували до досягнення моношару (75–80%).

Для дослідження безпосередніх ефектів хлорину Е6 у культури клітин зі сформованим моношаром додавали ФС у концентрації 1 або 2 мкг/мл. Для дослідження безпосередніх ефектів ЛО чашки з культурами розміщували під вертикальним оптоволоконним лазерним виводом (h=5 см) приладу «LIKA-surgeon» («Фотоніка-Плюс», Україна) та піддавали опроміненню з рівномірним охопленням площі моношару світловими променями (λ – 660 нм) за різних режимів (діапазон потужності – 0,4–0,6 Вт, доза (експозиція - поверхнева щільність енергії випромінювання щодо площі опромінюваної поверхні) – 10–75 Дж/см², безперервний чи імпульсний режим). Час впливу ЛО на культури клітин залежав від застосованої потужності та режиму (максимальна тривалість опромінення становила 240 с для ЛО 0,6 Вт, 75 Дж/см², імпульсний режим). Опромінювані культури у цей час утримували при кімнатній температурі, культури груп порівняння – за

аналогічних умов. Для дослідження поєданого впливу хлорину Е6 і ЛО в культури клітин зі сформованим моношаром додавали ФС (у концентраціях 1 та 2 мкг/мл) і тримали в CO₂-інкубаторі (Nuve, Туреччина) упродовж 4 год, після чого культури піддавали опроміненню за різних режимів, як зазначено вище. Варіанти комбінацій експериментального впливу на культури клітин наведено в **Таблиці**.

Після впливу зазначених експериментальних чинників культури тримали в CO₂-інкубаторі (Nuve, Туреччина) та проводили динамічне спостереження з мікрофотореєстрацією за допомогою інвертованого

мікроскопа «Nikon S-100» (Японія) упродовж 24 год, мікрофотореєстрацію флуоресценції – за допомогою мікроскопа Axiophot (Opton, Німеччина) із використанням флуоресцентних фільтрів (λ – [500–680] нм).

Для визначення цитотоксичного впливу хлорину Е6 та ЛО культури клітин піддавали впливу різних дослідних умов з додаванням у культивуальне середовище вітального барвника (0,2% розчин трипанового синього (Merck, Німеччина) та проводили спостереження за ростом культур за допомогою інвертованого мікроскопа впродовж 24 год.

Таблиця. Умови експериментального впливу на культури клітин

№	Умови впливу			Кількість культур клітин			
				U251	HEK293		
1	Контроль			10	9		
2	Хлорин Е6			1,0 мкг/мл	9	13	
				2,0 мкг/мл	10	14	
3	Лазерне опромінення (ЛО)	0,4 Вт	10 Дж/см ²	безперервний режим	3	3	
				імпульсний режим	3	3	
			25 Дж/см ²	безперервний режим	3	3	
		імпульсний режим		3	3		
		0,6 Вт	10 Дж/см ²	безперервний режим	3	3	
				імпульсний режим	3	3	
	25 Дж/см ²		безперервний режим	7	3		
			імпульсний режим	7	3		
	50 Дж/см ²		безперервний режим	3	3		
			імпульсний режим	3	3		
	75 Дж/см ²	безперервний режим	3	3			
		імпульсний режим	3	3			
4	Хлорин Е6 (1 мкг/мл) + ЛО	0,4 Вт	10 Дж/см ²	безперервний режим	3	3	
				імпульсний режим	3	3	
			25 Дж/см ²	безперервний режим	3	3	
				імпульсний режим	3	3	
		0,6 Вт	10 Дж/см ²	безперервний режим	3	3	
				імпульсний режим	3	3	
			25 Дж/см ²	безперервний режим	3	3	
				імпульсний режим	3	3	
		Хлорин Е6 (2 мкг/мл) + ЛО	0,4 Вт	10 Дж/см ²	безперервний режим	3	3
					імпульсний режим	3	3
				25 Дж/см ²	безперервний режим	3	3
					імпульсний режим	3	3
	0,6 Вт			10 Дж/см ²	безперервний режим	3	3
					імпульсний режим	3	3
			25 Дж/см ²	безперервний режим	7	3	
				імпульсний режим	7	3	
			50 Дж/см ²	безперервний режим	3	3	
				імпульсний режим	3	3	
	75 Дж/см ²		безперервний режим	3	3		
			імпульсний режим	3	3		

Для подальшого аналізу сформовано групи клітинних культур залежно від умов культивування та екзогенного впливу: 1) контрольні – культивовані в стандартному поживному середовищі (MEM із L-глутаміном, 1 ммоль пірувату натрію, 10% фетальної телячої сироватки) та дослідні: 2) культивовані за умов додавання хлорину Е6 (концентрації 1,0 та 2,0 мкг/мл); 3) культивовані на поживному середовищі без додавання ФС та піддані ЛО (інтенсивність – 0,4–0,6 Вт, доза – 10–75 Дж/см², безперервний чи імпульсний режим); 4) культивовані за умов додавання хлорину Е6 та впливу ЛО (інтенсивність – 0,4–0,6 Вт, доза – 10–75 Дж/см², безперервний чи імпульсний режим).

Культури клітин фіксували в 10% нейтральному формаліні (Bio-Optica, Італія) і забарвлювали гематоксиліном та еозином за Караччі. Мікроскопічне дослідження та фотореєстрацію цитологічних препаратів культур здійснювали за допомогою світлооптичного фотомікроскопа «Nikon Eclipse E200» (Японія). У кожному препараті аналізували особливості будови дослідних культур порівняно з контрольними. Визначали форму клітин, наявність і розгалуженість відростків, структуру та характер розподілу хроматину, форму ядер, особливості міжклітинних взаємодій.

Кількісні дослідження дослідних культур порівняно з контролем проводили в 10 репрезентативних полях зору зі стандартною виміральною шкалою (об'єкт-мікромметр). Морфометричний аналіз здійснювали за допомогою обробки цифрових зображень культур у 10 довільно обраних полях зору (0,04 мм²) для кожного зразка при однаковому збільшенні (800) за допомогою програмного забезпечення ImageView software (2020). На тестовій площі визначали кількість життєздатних клітин, загальну кількість клітин, кількість клітин у стані мітотичного поділу. Мітотичний індекс (МІ,%) розраховували як частку клітин із наявністю мітозів на 100 клітин.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням ліцензованого пакета статистичних програм (програмне забезпечення StatSoft Inc., 2022). Нормальність розподілу даних визначали за критерієм Шапіро–Уїлка. Застосовували непараметричні методи варіаційної статистики (ранговий дискримінантний аналіз ANOVA Краскела–Уолліса для множинного порівняння декількох незалежних груп, U-критерій Манна–Уїтні для попарного порівняння незалежних груп, тест Вілкоксона для попарного порівняння залежних груп (у динаміці спостереження). Дані представлено на одиницю тестової площі (0,04 мм²) у вигляді ($M \pm m$), де M – середнє арифметичне значення, m – стандартне відхилення від середнього арифметичного значення. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Як модель ЗГ *in vitro* використано культури клітин ГБ людини лінії U251, отриманої зі злоякісної пухлини ГБ головного мозку людини методом експлантації, клітинний тип пухлини визначено як плеоморфний/астроцитодній [25].

Клітини ГБ людини лінії U251 у культурі відтворювали типову динаміку росту: від утворення ланцюжків та щільних моношарових клітинних конгломератів поряд з окремими клітинами без виразних ознак диференціації (з вузькою цитоплазмою

та помірним поліморфізмом ядер) та клітинами астроцитарної будови з відростками упродовж 1-ї доби після експлантації (**Рис. 1А**) до розростання моношару пухлинних клітин (великого розміру з чіткими контурами, виразною цитоплазмою, великим ядром, астроцитарної будови, уніполярної, трикутної, ромбоподібної, полігональної форми з видовженими відростками) на 5-ту–7-му добу (**Рис. 1Б**). На етапі конfluентного росту в культурах спостерігали ретикулярні розростання щільно укомплектованих пухлинних клітин із високим поліморфізмом. На гістологічних препаратах у зоні росту культур у полі зору визначали 2-3 пухлинні клітини в стадії мітотичного поділу (**Рис. 1В**). На 7-му добу культивування в контрольних культурах клітин лінії U251 у зонах росту недиференційованих пухлинних клітин МІ в середньому становив $(0,88 \pm 0,05)\%$.

Для порівняння ефективності фотодинамічного впливу на непухлинні тканини використали клітини лінії НЕК293 – іморталізованої лінії, штучно створеної за допомогою трансформації культури клітин нирки ембріона людини фрагментами ДНК аденовірусу 5 [26]. Клітини НЕК293 мають епітеліоподібну будову, утворюють моношарові культури. Зазвичай вони мають сплюснену видовжену форму з чіткими обрисами меж клітин з високою адгезією. НЕК293 не експресують тканиноспецифічні гени, але експресують маркери ниркових клітин-попередників, нейрональних клітин і надниркових залоз [27]. Наявність специфічних генних продуктів та мРНК, які зазвичай виявляються в нейронах, потенціал до індукованого синаптогенезу, функціональності ендогенних нейронспецифічних потенціалзалежних каналів і відповіді на різноманітні агоністи, що беруть участь у передачі сигналів нейронів, дають підставу розглядати НЕК293 як клітини з фенотипом, подібним до нейронального [27]. Клітини НЕК293 мають складний фенотип, зумовлений гетерогенним нестабільним атипичним каріотипом: вони мають дві або більше копії кожної хромосоми, з модальним числом хромосом 64 – гіпотриплоїдний каріотип (такий що містить більшу ніж удвічі (диплоїд), але меншу ніж утричі (триплоїд) кількість хромосом; три копії X-хромосоми і чотири копії хромосом 17 і 22) [28]. Середнє число хромосом і хромосомні аберації відрізняються в клітинах НЕК293 та їх похідних, а також у НЕК293-клітинах із різних клітинних банків/лабораторій [27].

У наших дослідженнях у перші 24 год спостерігали прикріплену до поверхні популяцію невеликих, здебільшого злегка округлої форми клітин, що росли дисперсно, а також незначну кількість клітин полігональної та виразно видовженої форми (**Рис. 2А**).

При культивуванні впродовж 5–7 діб клітини лінії НЕК293 формували суцільний моношар епітеліоподібної структури, розташовувалися досить щільно, з великою кількістю міжклітинних контактів. Серед клітин переважали правильні рівновісні форми, серед яких зрідка спостерігали округлі, циліндричні та полігональні форми. Клітини мали щільну цитоплазму та розташоване центрично велике овально-округле ядро, яке містило 1-2 (зрідка 3) ядерця (**Рис. 2Б**). Спостерігали значну кількість проліферативно активних клітин (**Рис. 2Г**). На 7-му добу культивування в контрольних культурах клітин лінії НЕК293 у зонах росту МІ в середньому становив $(0,61 \pm 0,07)\%$. У тесті з трипановим синім визначали незначну частку спонтанно дегенерованих клітин (**Рис. 2В**).

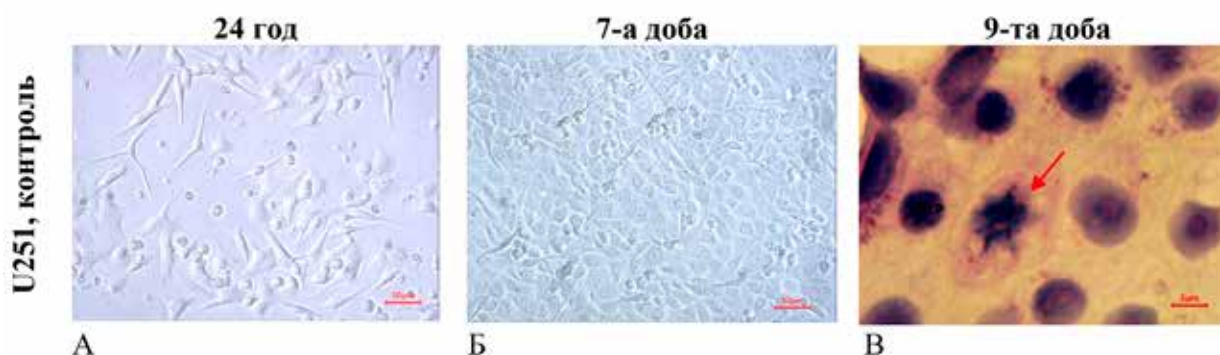


Рис. 1. Мікрофото культур клітин гліобластоми людини лінії U251, культивованих у стандартному поживному середовищі (контроль). Світлова мікроскопія, незабарвлена культура (А, Б); забарвлення гематоксиліном та еозином (В). Стрілкою позначено клітину в стадії мітозу (профаза)

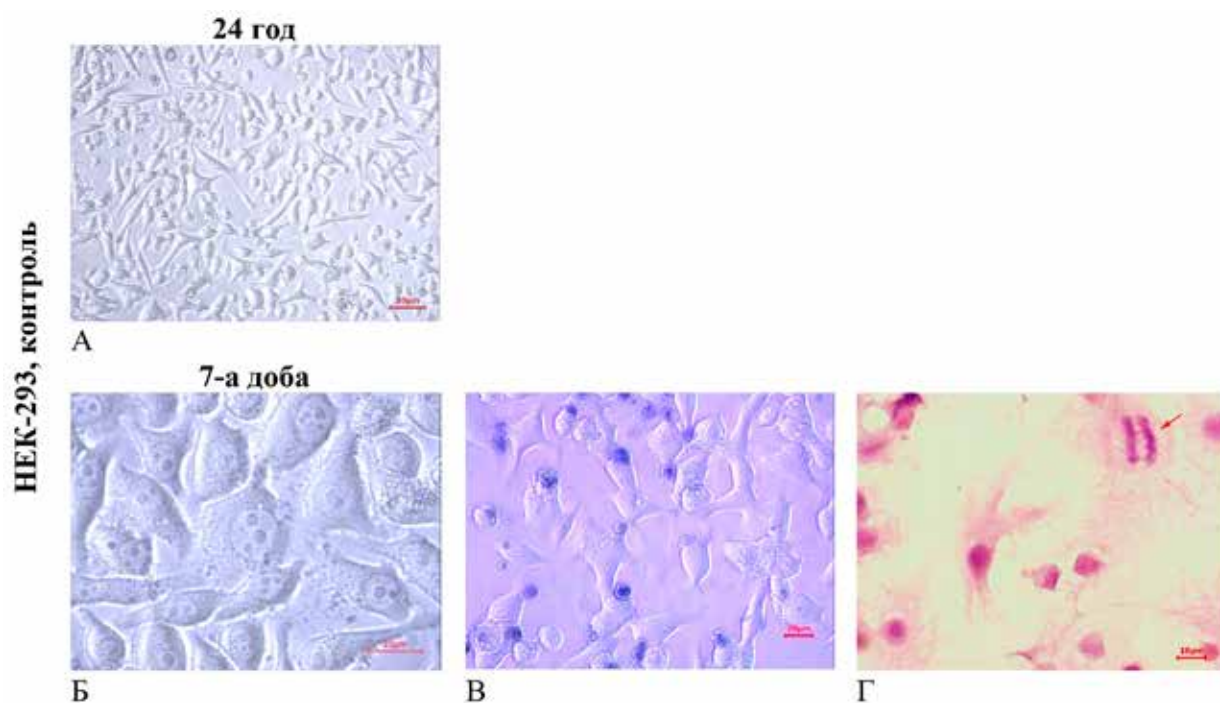


Рис. 2. Мікрофото культур клітин лінії HEK293, культивованих у стандартному поживному середовищі (контроль). Світлова мікроскопія, незабарвлена культура (А, Б); забарвлення вітальним барвником трипановим синім (В); забарвлення гематоксиліном та еозином (Г). Стрілкою позначено клітину в стадії мітозу (анафаза)

Ефекти хлорину Е6 у культурах клітин ліній U251 та HEK293. Після застосування хлорину Е6 у концентрації 1 мкг/мл через 24 год у культурах клітин лінії U251 спостерігали розрідження зони росту з появою великих лакун у клітинному моношарі (Рис. 3А). На тлі неушкоджених клітин виявляли дифузно розташовані дистрофовані або некробіотично змінені пухлинні клітини з редукцією відростків із заокругленою цитоплазмою з ознаками ліпідної та гідропічної дистрофії, що прогресує, та гіперхромними ядрами. Деякі пухлинні клітини перетворилися на клітини-тіні або «голі» ядра, з утворенням невеликих скупчень. Кількість клітин у мітотичному стані зменшувалась до 1-2 у полі зору (МІ у середньому становив $(0,71 \pm 0,08)\%$, $p=0,14$ порівняно з контролем, U-тест Манна-Уїтні). Відзначали наявність блокованих

форм К-мітозів серед фігур мітотичного поділу пухлинних клітин.

За збільшеної концентрації хлорину Е6 (2 мкг/мл) вже через 6 год відзначали розрідження клітинних масивів культур U251 за рахунок ретракції зони росту та редукції відростків у пошкоджених клітинах. Через 24 год втрачалася міжклітинна адгезія, що призводило до появи малих і великих лакун у моношарі клітин зони росту, розрідження клітинних масивів та десквамації частки загиблих клітин. На деяких ділянках зона росту клітин U251 була майже повністю спустошеною з невеликою кількістю дегенерованих клітин округлої форми. Збереженими залишалися окремі ділянки ретикулоподібних структур із клітинами з ознаками дегенерації (вакуолізацією цитоплазми і втратою відростків)

(Рис. 3А). На збережених ділянках моношару зони росту зберігалася мітотична активність окремих пухлинних клітин (спостерігали 1 клітину в стані мітозу на декілька полів зору, МІ зменшувався до $(0,15 \pm 0,02)\%$, $p=1 \cdot 10^{-5}$ порівняно з контролем, $p=0,04$ порівняно з показником за впливу хлорину Е6 (1 мкг/мл), U-тест Манна-Уїтні) (Рис. 4).

На відміну від клітин лінії U251 зона росту клітин лінії HEK293 через 24 год впливу хлорину Е6 у концентрації 1 мкг/мл залишалася неушкодженою: щільність клітин була високою, але в клітинах були наявні патологічні зміни (редукція відростків, округлення цитоплазми, зміщення ядер на периферію цитоплазми, її вакуолізація) (Рис. 3В). Клітини HEK293 зберігали низький рівень мітотичної активності (МІ в середньому становив $(0,33 \pm 0,04)\%$, $p=0,04$ порівняно з контролем, U-тест Манна-Уїтні). Збільшення концентрації хлорину Е6 до 2 мкг/мл майже не впливало на щільність моношару клітин HEK293, але зростала кількість округлих клітин з редукованими відростками, вакуолізованою цитоплазмою та децетрованими ядрами (Рис. 3В). У зоні росту виявляли окремі мітотично активні клітини (МІ зменшувався до $(0,23 \pm 0,03)\%$ (Рис. 4), $p=0,01$ порівняно з контролем, $p=0,6$ порівняно з показником за впливу хлорину Е6 (1 мкг/мл), U-тест Манна-Уїтні), серед яких спостерігали патологічні форми (асиметричні мітози), що призводили до порушення телофази, наслідком чого була поява в моношарі двоядерних та багатоядерних клітин.

За даними флуоресцентного дослідження, у дослідних культурах клітин ліній U251 та HEK293 хлорин Е6 накопичувався в цитоплазмі, інтенсивність флуоресценції в різних типах клітин майже не відрізнялася (Рис. 3Б, 3Г), що, імовірно, пов'язано з особливостями гетерогенного фенотипу клітин лінії HEK293 [27]. Про локалізацію ФС в органелах цитоплазми повідомляли також інші автори [29].

На відміну від клітин ліній U251 та HEK293 інтенсивність флуоресценції хлорину Е6, інкорпорованого немалігнізованими клітинами головного мозку щурів (E14-16), була набагато слабшою [30], що узгоджується з даними щодо більшої спорідненості та вибіркості накопичення ФС пухлинною тканиною [22].

Таким чином, результати тестування впливу хлорину Е6 засвідчують дозозалежний цитотоксичний ефект на пухлинні клітини лінії U251. На відміну від клітин лінії U251 культури клітин лінії HEK293 не зазнають такої руйнації зони росту за впливу хлорину Е6, клітини в них здебільшого залишаються збереженими, але антимітотичний ефект хлорину Е6 є відносно порівняним в обох типах культур клітин.

Ефекти лазерного опромінення за різних режимів у культурах клітин ліній U251 та HEK293. За впливу ЛО (потужність 0,4 Вт, доза 10 Дж/см², безперервний режим) через 24 год у культурі клітин лінії U251 спостерігали ретракцію зони росту з утворенням лакун різної величини та ущільнення моношару пухлинних клітин (Рис. 5А). Натомість у культурах клітин лінії HEK293 за тих самих умов не відзначали суттєвого порушення моношару клітин, клітини мали характерні розміри та форму (Рис. 5В). За впливу ЛО (0,4 Вт, 10 Дж/см²) в імпульсному режимі додаткових змін порівняно з попередніми спостереженнями в обох досліджуваних лініях клітин не виявлено (Рис. 5Б).

За впливу ЛО (0,4 Вт, 25 Дж/см², безперервний режим) відбувалася подальша ретракція зони росту в культурах клітин лінії U251 зі збереженням неушкоджених ділянок моношару (Рис. 5А). У культурах клітин лінії HEK293 пошкоджень зони росту за цих умов не зафіксовано, тест із трипановим синім виявив невелику кількість дегенерованих клітин (Рис. 5Б). За впливу ЛО (0,4 Вт, 25 Дж/см²) в імпульсному режимі відбувалося ще більше ущільнення моношару клітин лінії U251, збільшення лакун у зоні росту та кількості дегенерованих клітин (Рис. 5Б), значне зниження мітотичної активності (Рис. 6А; $p=3 \cdot 10^{-6}$ порівняно з контролем, $p=0,007$ порівняно з показником за безперервного режиму ЛО, U-тест Манна-Уїтні). У культурах клітин лінії HEK293 за тих самих умов не спостерігали суттєвих змін (Рис. 6Б, 6Г).

За впливу ЛО більшої потужності (0,6 Вт, 10 Дж/см², безперервний режим) у культурах клітин лінії U251 спостерігали істотне зменшення загальної кількості клітин у моношарі, більшість клітин округлювались, втрачались міжклітинні контакти, що призводило до спустошення зони росту (Рис. 5А). Водночас моношар клітин лінії HEK293 не зазнавав значних змін (Рис. 5Б). ЛО (0,6 Вт, 10 Дж/см²) в імпульсному режимі призводило до руйнації зони росту клітин лінії U251: у більшості клітин були редуковані відростки, клітини втрачали контакти між собою та поверхнею, що призводило до деградації моношару з утворенням неформальних клітинних агрегатів та фрагментів (Рис. 6Б). Мітотична активність клітин лінії U251 була на низькому рівні (Рис. 6А; $p=1 \cdot 10^{-6}$ порівняно з контролем, U-тест Манна-Уїтні). У культурах клітин лінії HEK293 за тих самих умов відзначали появу патологічно змінених клітин (із втратою характерної форми та округленням), спостерігали двоядерні клітини та зміщення ядер на периферію цитоплазми (Рис. 5Г). Мітотична активність клітин лінії HEK293 майже не змінювалася (Рис. 6Б), щільність клітин у моношарі дещо зменшувалася порівняно з контролем.

За впливу ЛО (0,6 Вт, 25 Дж/см², безперервний режим) також істотно зменшувалася загальна кількість клітин лінії U251 у зруйнованій зоні росту, спостерігали великі ділянки без клітин або з невеликою кількістю клітин на різних стадіях дегенерації (Рис. 5А). У культурах клітин лінії HEK293 за тих самих умов зміщення ядер на периферію цитоплазми спостерігали в більшій частині клітин, зростала чисельність округлих клітин без втрати щільності моношару та загальної кількості клітин у зоні росту (Рис. 5Б). ЛО (0,6 Вт, 25 Дж/см²) в імпульсному режимі підсилювало деструктивні процеси в культурах клітин лінії U251 (Рис. 5Б) та практично нівелювало мітотичну активність (Рис. 6А; $p=3 \cdot 10^{-6}$ порівняно з контролем, $p=0,34$ порівняно з показником за безперервного режиму ЛО, U-тест Манна-Уїтні). У культурах клітин лінії HEK293 за цих самих умов не спостерігали значних пошкоджень клітинного масиву, щільність моношару залишалася високою, але зростала кількість округлих дегенерованих клітин (Рис. 5Г) та значуще знижувалися показники мітотичної активності (Рис. 6Б; $p=0,02$ порівняно з контролем, $p=0,27$ порівняно з показником безперервного режиму ЛО, U-тест Манна-Уїтні).

Збільшення дози ЛО до 50 Дж/см² у безперервному режимі з потужністю 0,6 Вт призвело до зростання дистрофічних і некробіотичних змін у клітинах лінії U251, появи значної кількості апоптичних тілець (Рис. 5А). За тих самих умов ЛО (0,6 Вт, 50 Дж/см²) в імпульсному режимі спричинило підсилення руйнівних процесів у зоні росту клітин лінії U251 (Рис. 5Б). Некробіотичні процеси спонтанної загибелі клітин охопили більшість клітин зони росту, МІ значуще знизився ($p=1 \cdot 10^{-6}$ порівняно з контролем,

$p=0,55$ порівняно з показником за безперервного режиму ЛО, U-тест Манна-Уїтні). У культурах клітин лінії HEK293 ЛО за тих самих режимів спричинило зменшення порівняно з контрольними культурами щільності клітин у моношаровій зоні росту ($p<0,05$, U-тест Манна-Уїтні, Рис. 6Б), клітини зберегли характерну форму, але спостерігали клітини з утворенням вакуолей у цитоплазмі (Рис. 5В, 5Г), мітотична активність суттєво знижувалася ($p=0,03$, $p=0,04$ порівняно з контролем, U-тест Манна-Уїтні).

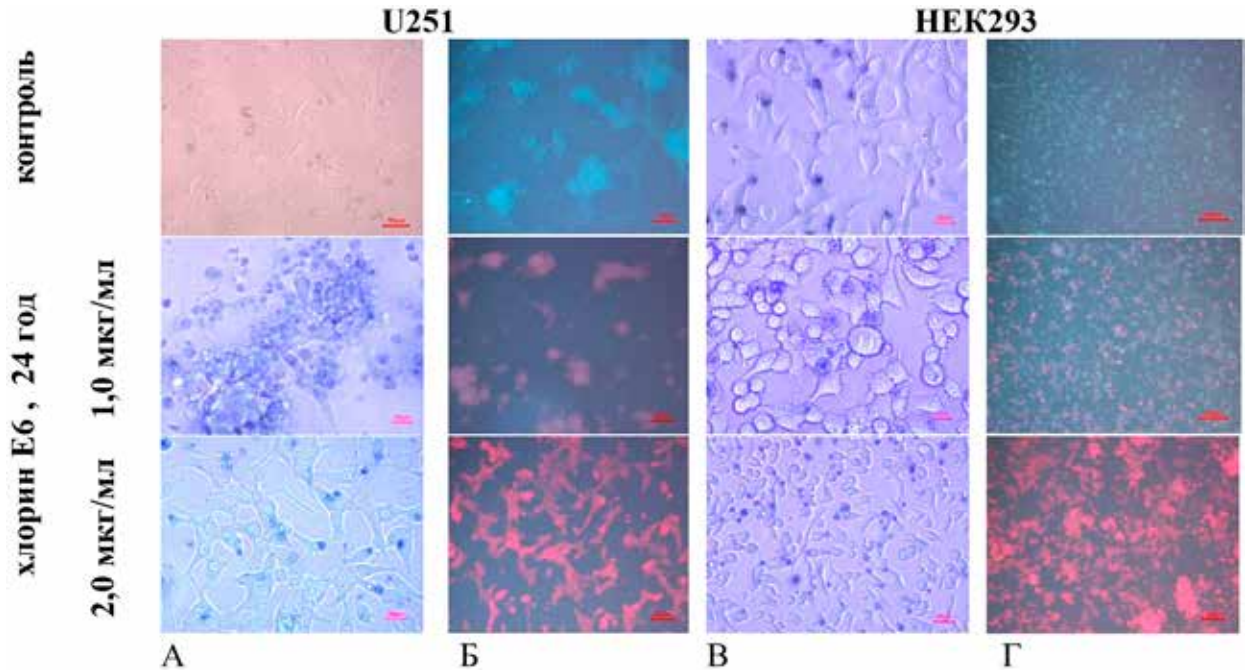


Рис. 3. Мікрофото культур клітин гліобластоми людини лінії U251 та клітин лінії HEK293, культивованих у стандартному поживному середовищі та після додавання хлорину Е6 у різній концентрації. Світлова (А, В) та флуоресцентна (Б, Г) мікроскопія. Забарвлення вітальним барвником трипановим синім

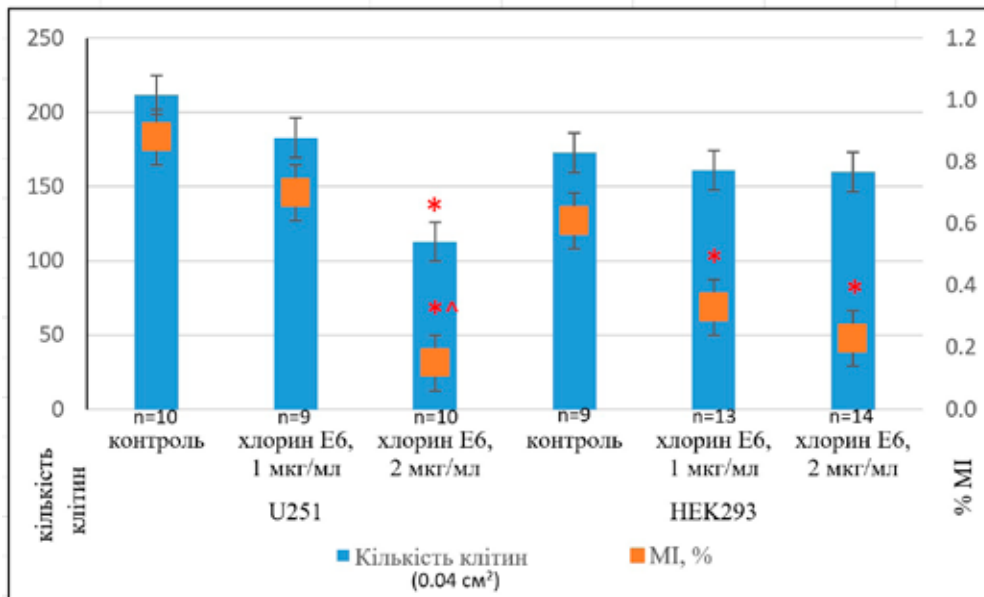


Рис. 4. Середня кількість клітин і мітотичний індекс (MI,%) у культурах клітин гліобластоми людини лінії U251 та клітин лінії HEK293 через 24 год після додавання хлорину Е6 у різній концентрації: * – $p<0,05$ порівняно з контролем; ^ – $p<0,05$ порівняно з хлорином Е6 (1 мкг/мл); U-тест Манна-Уїтні

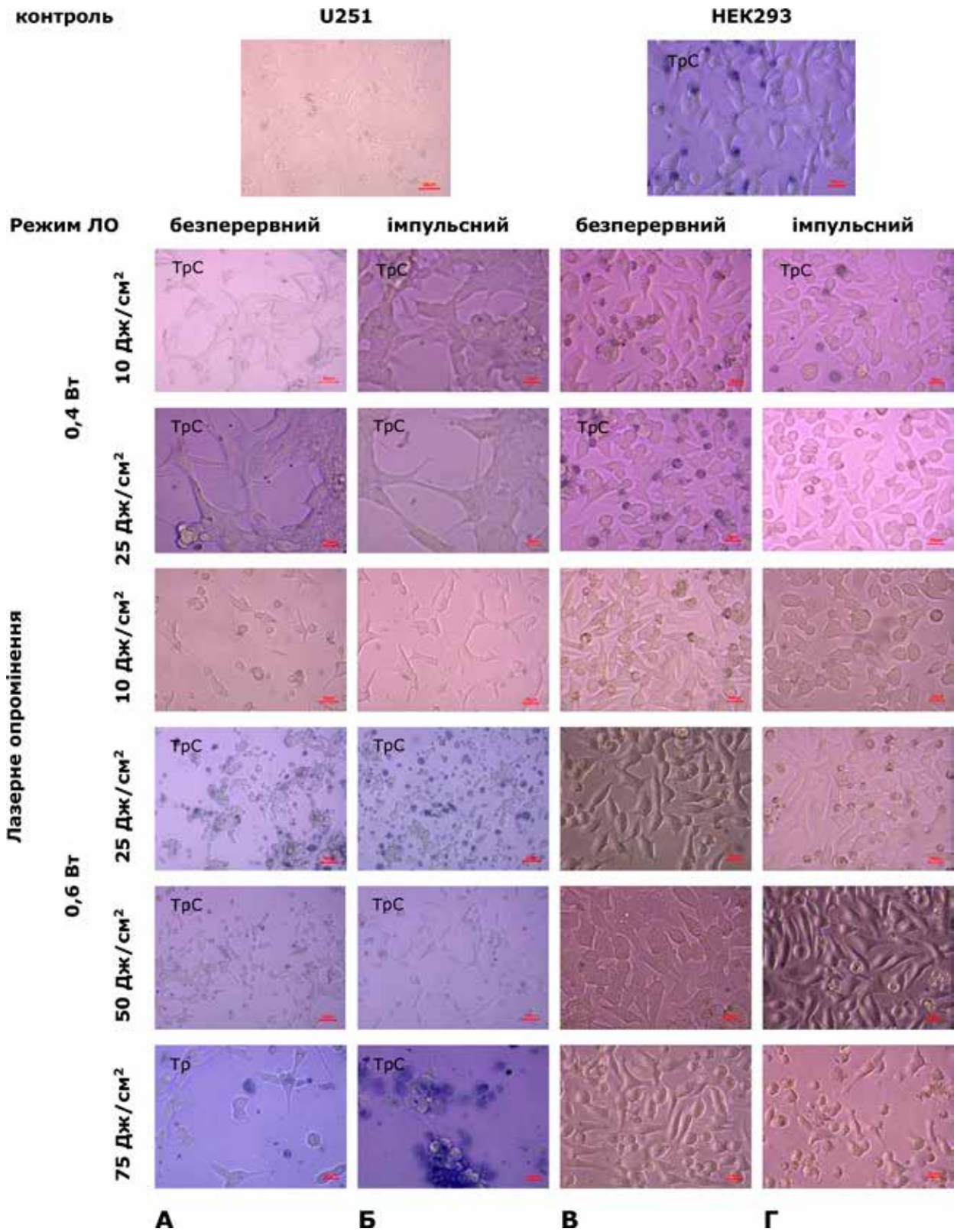
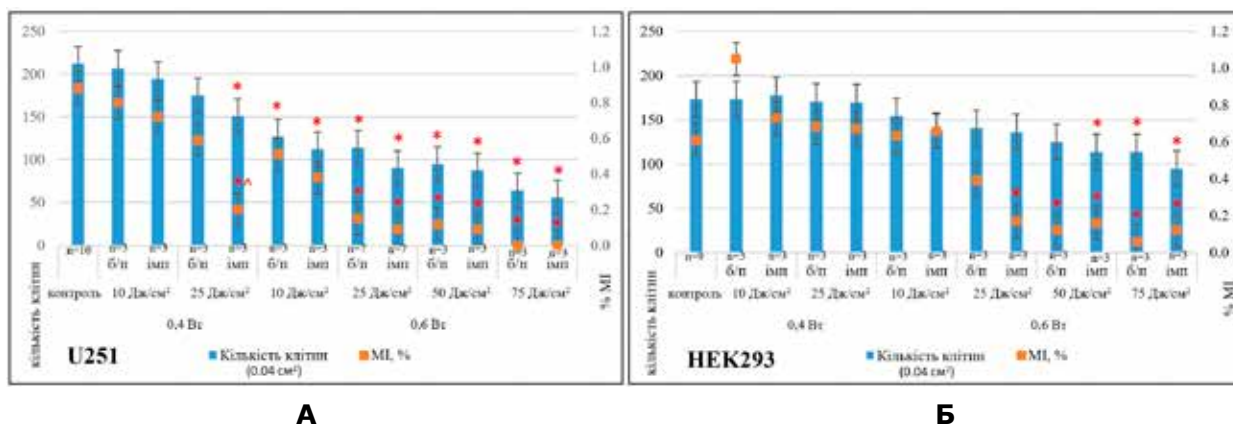


Рис. 5. Мікрофото культур клітин гліобластоми людини лінії U251 та клітин лінії НЕК293 через 24 год після впливу лазерного опромінення в різних режимах. Світлова мікроскопія. Незабарвлені культури та забарвлення вітальним барвником трипановим синім (TrC)



А

Б

Рис. 6. Середня кількість клітин і мітотичний індекс (MI,%) у культурах клітин гліобластоми людини лінії U251(А) та клітин лінії HEK293 (Б) через 24 год після впливу лазерного опромінення в різних режимах: * – $p < 0,05$ порівняно з контролем; ^ – $p < 0,05$ порівняно з безперервним режимом лазерного опромінення, U-тест Манна-Уїтні

Після впливу ЛО у дозі 75 Дж/см² (потужність 0,6 Вт) як у безперервному, так і в імпульсному режимі, у культурах клітин лінії U251 виявили збільшення руйнації зони росту та дистрофічних і некробіотичних змін у клітинах (Рис. 5А, 5Б). На деяких ділянках зона росту була повністю спустошена з майже субтотальним руйнуванням клітин. У частини клітин спостерігали коагуляцію хроматину з перетворенням на різко базофільну гомогенну масу (пікноз), що свідчило про порушення цілісності мембран. Мітотична активність майже зникла ($p = 1 \cdot 10^{-6}$ порівняно з контролем, $p = 0,41$ порівняно з показником за безперервного режиму ЛО, U-тест Манна-Уїтні). На цитологічних препаратах на збережених ділянках зони росту реєстрували збільшення частки патологічно змінених клітин із великою кількістю клітин-тіней і «голих ядер» на тлі різкого зменшення загальної кількості клітин (Рис. 6А).

У культурах клітин лінії HEK293 ЛО (0,6 Вт 75 Дж/см²) у безперервному режимі спричинило округлення та роз'єднання клітин у щільному моношарі, збільшення ядер, вакуолізацію цитоплазми, зниження адгезії клітин і, як наслідок, – порушення зони росту (Рис. 5Б). ЛО з такими самими параметрами в імпульсному режимі призвело до вакуолізації клітин лінії HEK293, втрати міжклітинних контактів, їх округлення та лізису, що зменшило щільність моношару (Рис. 5Г). Мітотична активність була на низькому рівні ($p = 0,01$ порівняно з контролем, $p = 0,58$ порівняно з показником за безперервного режиму ЛО, U-тест Манна-Уїтні; Рис. 6Б).

Отже, дослідження з тестування особливостей впливу ЛО на культури клітин ГБ людини лінії U251 свідчать про дозозалежний цитотоксичний ефект його дії. Збільшення потужності з 0,4 до 0,6 Вт і дози з 10 до 75 Дж/см² у безперервному режимі призводить до руйнівних змін в архітектоніці зони росту (від ретракції зони росту з утворенням лакун різного розміру за найнижчих показників ЛО до грубої руйнації архітектоніки і значного спустошення клітинних масивів за найвищих показників). Також відзначено поступове зниження мітотичної активності пухлинних клітин та накопичення в них некробіотичних змін аж до незворотної дегенерації з подальшою десквамацією

загиблих клітин. Такий ефект має тенденцію до підсилення за тих самих характеристик ЛО в імпульсному режимі, значуще відрізняючись за впливу ЛО 0,4 Вт, 25 Дж/см² ($p = 0,007$, U-тест Манна-Уїтні).

На відміну від пухлинних клітин лінії U251 ступінь впливу ЛО в застосованих режимах на непухлинні клітини лінії HEK293 був суттєво меншим: перші патологічні зміни клітин лінії HEK293 без змін зони росту виявляли, починаючи з ЛО потужністю 0,6 Вт (доза 10 Дж/см²) в імпульсному режимі, а суттєві зміни щільності моношару відбувалися за збільшення дози ЛО до 75 Дж/см² в імпульсному режимі.

За динамікою показника мітотичної активності виявлено, що найбільше його зниження в культурі клітин ГБ людини лінії U251 реєстрували, починаючи з ЛО потужністю 0,6 Вт (доза 25 Дж/см²). За такого самого режиму культури клітин лінії HEK293 зберігали мітотичну активність.

Найбільш значуще зменшення мітотичної активності клітин ГБ людини лінії U251 (~100%) зафіксовано при найменшій дозі ЛО 25 Дж/см², потужності 0,6 Вт в імпульсному режимі ($p = 3 \cdot 10^{-6}$ порівняно з контролем, $p = 0,34$ порівняно з безперервним режимом ЛО, U-тест Манна-Уїтні; Рис. 6А). Для клітин лінії HEK293 найбільш значуще зниження мітотичної активності (~80%) зафіксовано при ЛО потужністю 0,6 Вт (доза 75 Дж/см²) у безперервному режимі ($p = 0,01$ порівняно з контролем, U-тест Манна-Уїтні; Рис. 6Б).

Ефекти поєднаного впливу хлорину Е6 та лазерного опромінення за різних режимів у культурах клітин ГБ людини лінії U251 та клітин лінії HEK293. У культурах клітин лінії U251 після 24-годинної інкубації з хлорином Е6 (1 мкг/мл) та наступним ЛО (0,4 Вт, 10 Дж/см², безперервний та імпульсний режим) відбувалася ретракція зони росту та значне зменшення щільності клітинного моношару (Рис. 7А, 7Б). Клітини в зоні росту характеризувалися високою проникністю вітального барвника (трипанового синього) навіть в ядра, що свідчило про пошкодження цілісності мембран. За тих самих умов у культурах клітин лінії HEK293 також значно зменшувалася щільність клітинного моношару, частина клітин втрачали контакти одна з одною та з поверхнею, округлювались (Рис. 7В, 7Г),

але лише частина клітин лінії НЕК293 (переважно округлі, некротизовані, флукутуючі) забарвлювалися трипановим синім. У клітинах лінії НЕК293 спостерігали накопичення ліпідних крапель у цитоплазмі, що зумовлювало клітинну цитотоксичність.

Подібні до описаних зміни в клітинах обох ліній спостерігали після 24-годинної інкубації з хлорином Е6 (1 мкг/мл) та наступним ЛО (0,4 Вт, 25 Дж/см², безперервний та імпульсний режим) (Рис. 7).

За впливу ЛО більшої потужності (0,6 Вт, 10 Дж/см², безперервний режим) у культурах клітин лінії U251 реєстрували різке спустошення зони росту, клітини дегенерували, округлювалися, втрачали відростки (Рис. 7А). У полі зору залишалися невеликі комплекси розпластаних клітин із відростками, які втратили характерні форми, серед них траплялися

2-ядерні та 3-ядерні. У зоні росту клітин лінії НЕК293 за тих самих умов також спостерігали поля спустошення, клітини втрачали контакти між собою та з поверхнею, що призводило до їх десквамації. У полі зору спостерігали велику кількість округлених клітин на різних стадіях дегенерації (Рис. 7Б).

За впливу ЛО (0,6 Вт, 10 Дж/см², імпульсний режим) у клітинах лінії U251 відбувалися дегенеративні зміни: втрата відростків, зниження адгезії, втрата характерних форм клітин, накопичення ліпідів у цитоплазмі. Зона росту спустошувалась, залишалися скупчення клітин із декількома ядрами та редукованими відростками (Рис. 7Б). Мітотична активність знижувалася ($p=1 \cdot 10^{-6}$ порівняно з контролем, $p=0,59$ порівняно з показником за безперервного режиму ЛО, U-тест Манна-Уїтні).

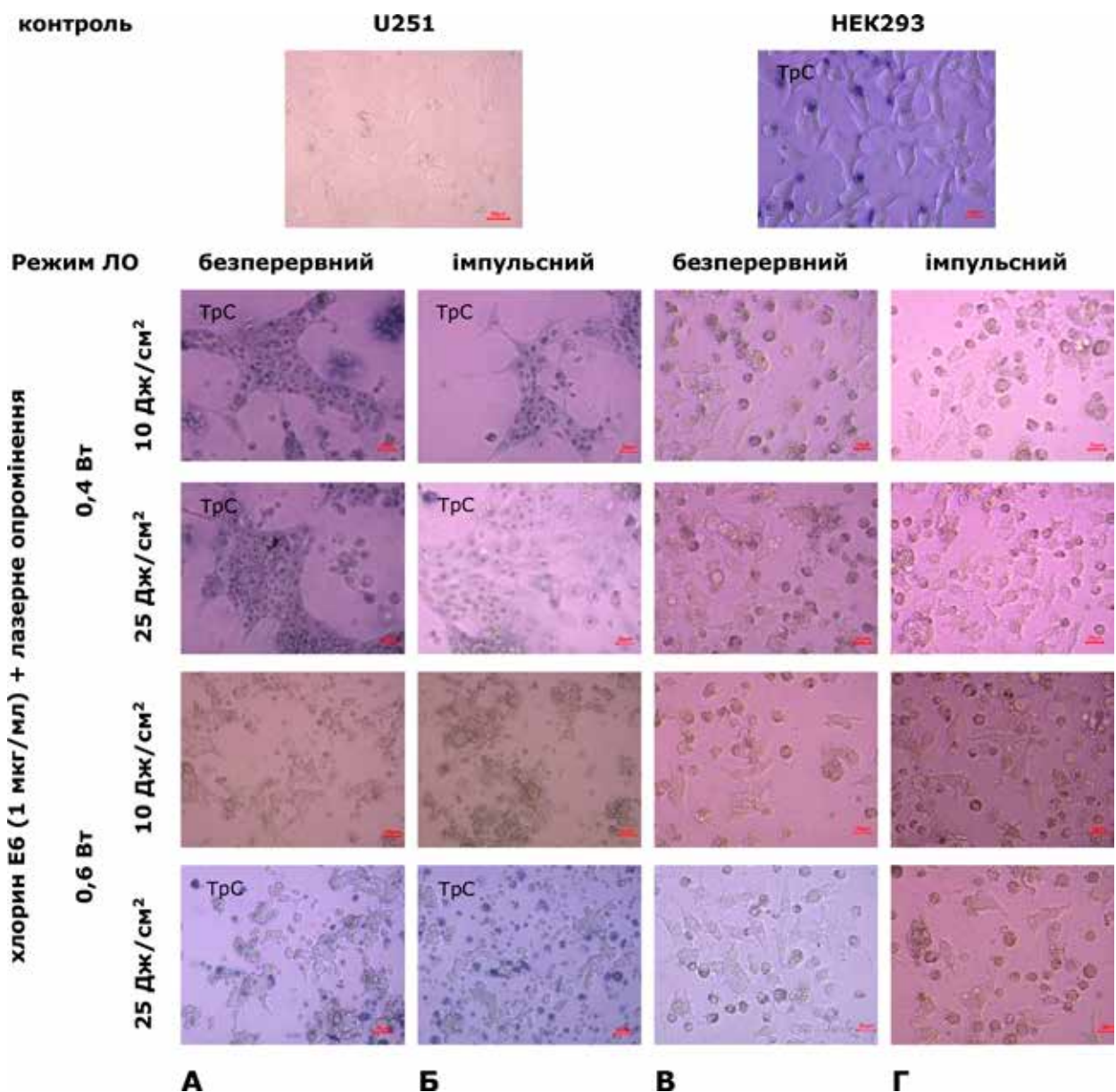


Рис. 7. Мікрофото культур клітин гліобластоми людини лінії U251 та клітин лінії НЕК293 за поєданого впливу хлорину Е6 (1 мкг/мл) і лазерного опромінення в різних режимах. Світлова мікроскопія. Незабарвлені культури та забарвлення вітальним барвником трипановим синім (TrC)

За тих самих умов клітинна щільність у зоні росту клітин лінії НЕК293 залишалася вищою, хоча вони зазнавали дегенеративних змін: накопичення ліпідів, вакуолізація цитоплазми, втрата характерних морфологічних рис, округлення, наявність декількох ядер (**Рис. 7Г**). Подібні зміни відбувалися в зоні росту культур клітин лінії НЕК293 при збільшенні дози ЛО до 25 Дж/см² (**Рис. 7В, 7Г**). В імпульсному режимі ЛО призводило до більшого спустошення зони росту та збільшення кількості дегенеративно змінених клітин порівняно з безперервним режимом. Мітотична активність була на низькому рівні ($p=0,003$ порівняно з контролем, для обох режимів ЛО, U-тест Манна-Уїтні).

Застосування концентрації хлорину Е6 2 мкг/мл із наступним ЛО з поступовим збільшенням потужності та дози призводило до ще більших деструктивних змін клітинного моношару. У культурах клітин лінії U251 після 24-годинної інкубації з хлорином Е6 (2 мкг/мл) та наступним ЛО (0,6 Вт, 10 Дж/см², безперервний режим)

спостерігали спустошення зони росту із залишковими скупченнями дегенеративно змінених клітин ($p=1 \cdot 10^{-6}$ порівняно з контролем, U-тест Манна-Уїтні; **Рис. 8А**). Схожі наслідки за цих самих умов виявляли також у культурах клітин лінії НЕК293 (**Рис. 8В**). Імпульсний режим ЛО асоціювався з тенденцією до підсилення виявлених змін ($p=0,08$ порівняно з показником за безперервного режиму ЛО, U-тест Манна-Уїтні).

При збільшенні дози опромінення до 25 Дж/см² як у безперервному, так і в імпульсному режимі, спостерігали руйнацію зони росту із залишками клітин на різних стадіях дегенерації в культурах клітин обох досліджуваних ліній, але в культурах клітин лінії НЕК293 – значно меншої інтенсивності (**Рис. 8**). За таких умов зберігалася мітотична активність окремих клітин, особливо лінії НЕК293 ($p=0,04$ порівняно з контролем, $p=0,09$ порівняно з показником за безперервного режиму ЛО, U-тест Манна-Уїтні; **Рис. 9А, 9Б**).

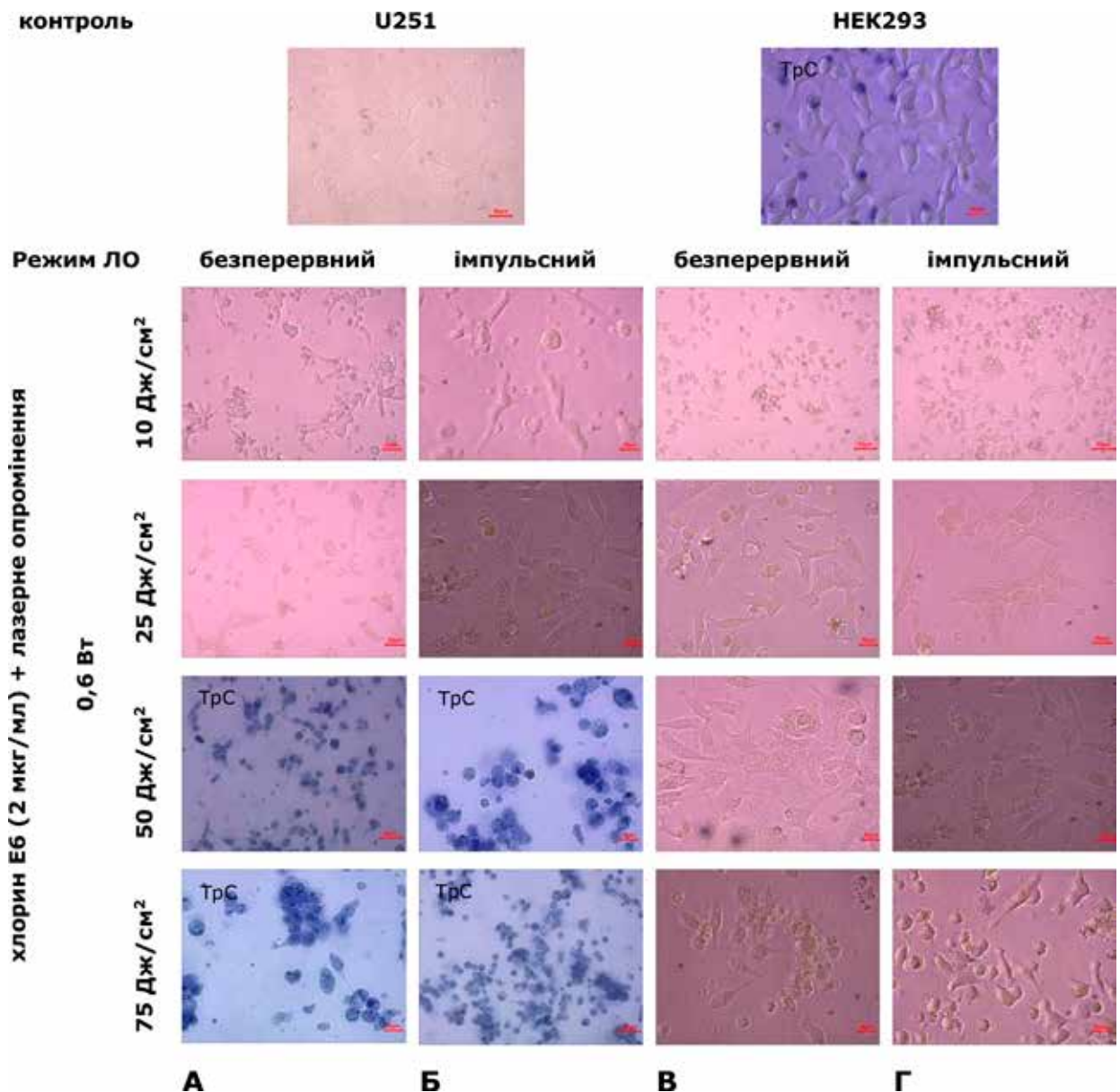


Рис. 8. Мікрофото культур клітин гліобластоми людини лінії U251 та клітин лінії НЕК293 за поєданого впливу хлорину Е6 (2 мкг/мл) і лазерного опромінення в різних режимах. Світлова мікроскопія. Незабарвлені культури та забарвлення вітальним барвником трипановим синім (TrC)

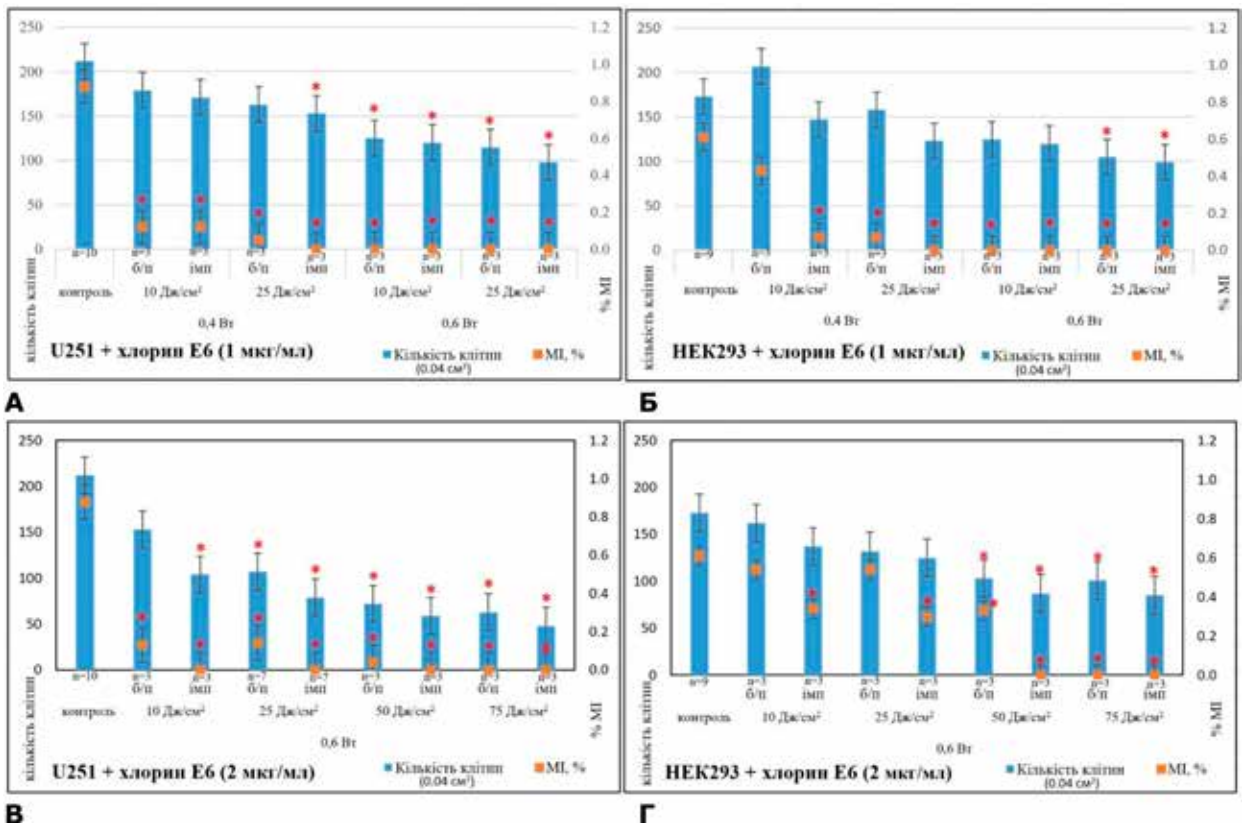


Рис. 9. Середня кількість клітин та мітотичний індекс (MI,%) у культурах клітин гліобластоми людини лінії U251(А,В) та клітин лінії HEK293 (Б,Г) через 24 год після поєданого впливу хлорину Е6 (1 мкг/мл, 2 мкг/мл, попередня інкубація 4 год) та різних режимів лазерного опромінення: * – $p < 0,05$ порівняно з контролем; U-тест Манна-Уїтні

Збільшення дози ЛО до 50 та 75 Дж/см² як у безперервному, так і в імпульсному режимі, дещо підсилювало ступінь руйнації зони росту клітин лінії U251. Окрім повністю зруйнованих ділянок зони росту, виявляли комплекси та шари адгезованих клітин, зокрема з відростками. Однак у більшості цих клітин відзначали дегенеративні зміни: втрату відростків, характерних морфологічних форм, вакуолізацію цитоплазми та накопичення в ній ліпідних гранул, порушення цілісності мембран (**Рис. 8А, 8Б**). Подібні зміни в зоні росту за таких самих умов експерименту відбувалися і в культурах клітин лінії HEK293 (**Рис. 8В, 8Г**).

Мітотичної активності клітин у культурах клітин лінії U251 практично не виявляли, починаючи з ЛО 25 Дж/см² (0,6 Вт, імпульсний режим ($p = 3 \cdot 10^{-6}$ порівняно з контролем, $p = 0,17$ порівняно з безперервним режимом ЛО, U-тест Манна-Уїтні) (**Рис. 9А**), тоді як у культурах клітин лінії HEK293 мітотичну активність клітин не реєстрували, починаючи з ЛО 50 Дж/см² (0,6 Вт, імпульсний режим) ($p = 0,04$ порівняно з контролем, $p = 0,29$ порівняно з безперервним режимом ЛО, U-тест Манна-Уїтні; **Рис. 9Б**).

Отже, проведені дослідження особливостей поєданого впливу хлорину Е6 та ЛО на культури клітин ГБ людини лінії U251 свідчать про кумулятивний дозозалежний цитотоксичний ефект. Збільшення концентрації хлорину Е6 із 1 до 2 мкг/мл та нарощування потужності ЛО з 0,4 до 0,6 Вт і дози з 10 до 75 Дж/см² у безперервному режимі послідовно призводять

до руйнівних змін в архітектоніці зони росту (від ретракції зони росту з утворенням лакун різного розміру за найнижчих показників ЛО до грубої руйнації архітектоніки та значного спустошення клітинних масивів за найвищих показників) і динамічного зниження мітотичної активності пухлинних клітин ($p = (1-3) \cdot 10^{-6}$ порівняно з контролем), накопичення некробіотичних змін, незворотної дегенерації та десквамації загиблих клітин. Зазначений ефект має тенденцію до підсилення при застосуванні ЛО в імпульсному режимі ($p = 0,37, p = 0,17, p = 0,45, p = 0,50$, відповідно для доз ЛО 10, 25, 50 і 75 Дж/см² порівняно з кількісними показниками культур за поєданого впливу хлорину Е6 і безперервного режиму ЛО, U-тест Манна-Уїтні). Саме за поєданого впливу хлорину Е6 (2 мкг/мл) та ЛО кількісні показники зниження мітотичної активності культури клітин ГБ людини лінії U251 дозозалежно набувають статистично значущі відмінностей порівняно з відповідними показниками за безпосереднього впливу ЛО, починаючи з дози 25 Дж/см² ($p = 0,05, p = 0,047, p = 0,013$ відповідно для доз ЛО 25, 50 і 75 Дж/см², U-тест Манна-Уїтні).

Характер змін у культурі клітин лінії HEK293 за поєданого впливу хлорину Е6 та ЛО у тих самих режимах подібний до такого для клітин лінії U251, але на відміну від пухлинних клітин динаміка змін була не такою різкою, а їхній рівень – значно меншим. Суттєві патологічні зміни клітин лінії HEK293, щільності їх моношару та мітотичної активності виявляли, починаючи з режиму ЛО потужністю 0,6 Вт, доза

25 Дж/см², в імпульсному режимі при застосуванні 1 мкг/мл хлорину Е6 або ЛО потужністю 0,6 Вт, доза 50 Дж/см², в імпульсному режимі при використанні 2 мкг/мл хлорину Е6. Для клітин лінії U251 пороговим значенням були такі характеристики ЛО: потужність 0,4 Вт, доза 25 Дж/см², імпульсний режим при застосуванні 1 мкг/мл хлорину Е6 або потужність 0,6 Вт, доза 10 Дж/см², імпульсний режим при використанні 2 мкг/мл хлорину Е6 (Рис. 9).

Результати дослідження поєднаного впливу хлорину Е6 (1 і 2 мкг/мл, попередня інкубація 4 год) та ЛО у різних режимах ($\lambda=660$ нм, потужність 0,4–0,6 Вт, доза 10–75 Дж/см², безперервний чи імпульсний режим) дають підставу для висновку про достатню ефективність цитодеструктивного й антимітотичного ефекту в культурі клітин ГБ людини лінії U251 за поєднаного застосування дози опромінення 25 Дж/см², потужністю 0,6 Вт в імпульсному режимі з хлорином Е6 у концентрації 2 мкг/мл (з попередньою інкубацією культури клітин упродовж 4 год). Використання поєднаного впливу ФС та ЛО із зазначеними характеристиками в культурі клітин лінії НЕК293, що мають подібний до нейронального фенотип, не спричинило таких значущих цитодеструктивних ефектів, як у культурі пухлинних клітин лінії U251, тобто клітини ГБ людини лінії U251 є чутливішими до фотодинамічного впливу хлорину Е6 та ЛО порівняно з клітинами лінії НЕК293. Одним із пояснень цього, імовірно, є дані про вищий рівень метаболізму пухлинних клітин ЗГ порівняно з нетрансформованими клітинами [31,32], а також про швидше накопичення ними ФС порівняно з нейроклітинами. Селективність накопичення ФС у пухлинних клітинах пов'язана з низькими значеннями рН унаслідок надмірної продукції молочної кислоти при активному гліколізі порівняно з нормальними клітинами. Вважають, що ФС краще розчиняються в кислому середовищі та, як наслідок, краще накопичуються у пухлинних клітинах [33].

Антимітотичний ефект застосованих режимів фотодинамічного впливу при використанні хлорину Е6 у культурі клітин ГБ людини лінії U251 узгоджується з даними щодо зниження проліферації та клоногенної здатності клітин ГБ (T98G, MO59, LN229, U87-MG) у культурі після фотодинамічного впливу із застосуванням фталоціанінів ZnPc і TAZnPc [29].

Таким чином, за результатами морфологічного та морфометричного дослідження встановлено, що ФС хлорин Е6 інкорпорується в цитоплазму клітин лінії ГБ людини U251 та клітин лінії НЕК293, інтенсивність флуоресценції є порівняною. За безпосереднього впливу хлорину Е6 (1,0 та 2,0 мкг/мл) упродовж 24 год дозозалежно підсилюються цитодеструктивні й антимітотичні ефекти в культурі ГБ людини лінії U251. На відміну від клітин лінії U251 цитодеструктивний ефект хлорину Е6 на культурі клітин лінії НЕК293 є менш виразним, але антимітотичний ефект є відносно порівняним в обох типах культур клітин. За впливу ЛО ($\lambda=660$ нм, потужність 0,4–0,6 Вт, доза 10–75 Дж/см², безперервний чи імпульсний режим) дозозалежно збільшуються цитодеструктивні й антимітотичні ефекти в культурі клітин ГБ людини лінії U251. Рівень цитодеструктивних і антимітотичних ефектів суттєво менший у культурах непухлинних клітин лінії НЕК293. Найбільш значуще зменшення мітотичної активності клітин ГБ людини лінії U251 (~100%) зафіксовано при найменшій дозі ЛО 25 Дж/см², потужності 0,6 Вт, в

імпульсному режимі, тоді як для клітин лінії НЕК293 (~80%) – при ЛО потужністю 0,6 Вт, доза 75 Дж/см², у безперервному режимі. Поєднання впливу хлорину Е6 та ЛО у міру збільшення дози призводить до майже повної деструкції пухлинних клітин у культурі клітин ГБ людини лінії U251. Тотальний цитодеструктивний і антимітотичний ефект у культурі клітин ГБ людини лінії U251 досягається за поєднаного застосування найменшої дози опромінення 25 Дж/см², потужності 0,6 Вт, в імпульсному режимі та хлорину Е6 у концентрації 2 мкг/мл. На відміну від клітин ГБ людини лінії U251 зазначений режим фотодинамічного впливу не є незворотно руйнівним для культури клітин лінії НЕК293: на тлі зменшення загальної кількості клітин в 1,3 рази референтні клітини зберігають мітотичну активність (MI~0,3%).

Отже, клітини ГБ людини лінії U251 є чутливішими до кумулятивного ефекту фотодинамічного впливу хлорину Е6 та ЛО порівняно з клітинами лінії НЕК293. Ефективним режимом фотодинамічного впливу для досягнення достатнього цитодеструктивного й антимітотичного ефекту в культурі клітин ГБ людини лінії U251 є поєднане застосування дози опромінення 25 Дж/см², потужність 0,6 Вт, в імпульсному режимі при попередній інкубації культури клітин із хлорином Е6 у концентрації 2 мкг/мл упродовж 4 год. Цей режим є значно менш руйнівним, а отже, відносно безпечнішим для культури лінії НЕК293.

Висновки

У результаті проведеного морфологічного та морфометричного дослідження встановлено ефективний режим фотодинамічного впливу для досягнення цитодеструктивного й антимітотичного ефекту в культурі клітин ГБ людини лінії U251, що є відносно безпечним для немалігнізованих клітин: поєднане застосування дози ЛО 25 Дж/см², потужність 0,6 Вт, в імпульсному режимі при попередній інкубації культури клітин із хлорином Е6 у концентрації 2 мкг/мл упродовж 4 год.

Подяка

Автори висловлюють щирю подяку старш. наук. співроб. відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України канд. біол. наук Олександрі Лиховій за люб'язно надані зразки клітинних ліній U251 та НЕК293 для культивування та дослідження.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Дослідження є частиною науково-дослідної роботи (№ держреєстрації 0122U000331).

Список літератури

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660
2. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary

- Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020. *Neuro Oncol.* 2023 Oct 4;25(12 Suppl 2):iv1-iv99. doi: 10.1093/neuonc/noad149. PMID: 377931257
3. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106
 4. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol.* 2021 Oct 5;23(12 Suppl 2):iii1-iii105. doi: 10.1093/neuonc/noab200
 5. Fedorenko Z, Goulak L, Gorokh Ye, Ryzhov A, Soumkina O. CANCER IN UKRAINE, 2021-2022: Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine.* 2023;24. http://ncru.inf.ua/publications/BULL_24/PDF_E/bull_eng_24.pdf
 6. van Solinge TS, Nieland L, ChioCCA EA, Broekman MLD. Advances in local therapy for glioblastoma - taking the fight to the tumour. *Nat Rev Neurol.* 2022 Apr;18(4):221-236. doi: 10.1038/s41582-022-00621-0
 7. Mahmoudi K, Garvey KL, Bouras A, Cramer G, Stepp H, Jesu Raj JG, Bozoc D, Busch TM, Hadjipanayis CG. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2019 Feb;141(3):595-607. doi: 10.1007/s11060-019-03103-4
 8. Muller PJ, Wilson BC. Photodynamic therapy for malignant newly diagnosed supratentorial gliomas. *J Clin Laser Med Surg.* 1996 Oct;14(5):263-70. doi: 10.1089/clm.1996.14.263
 9. Cramer SW, Chen CC. Photodynamic Therapy for the Treatment of Glioblastoma. *Front Surg.* 2020 Jan 21;6:81. doi: 10.3389/fsurg.2019.00081
 10. Muragaki Y, Akimoto J, Maruyama T, Iseki H, Ikuta S, Nitta M, Maebayashi K, Saito T, Okada Y, Kaneko S, Matsumura A, Kuroiwa T, Karasawa K, Nakazato Y, Kayama T. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors. *J Neurosurg.* 2013 Oct;119(4):845-52. doi: 10.3171/2013.7.JNS13415
 11. Quirk BJ, Brandal G, Donlon S, Vera JC, Mang TS, Foy AB, Lew SM, Girotti AW, Jogonal S, LaViolette PS, Connelly JM, Whelan HT. Photodynamic therapy (PDT) for malignant brain tumors--where do we stand? *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2015 Sep;12(3):530-44. doi: 10.1016/j.pdpdt.2015.04.009
 12. Senders JT, Muskens IS, Schnoor R, Karhade AV, Cote DJ, Smith TR, Broekman ML. Agents for fluorescence-guided glioma surgery: a systematic review of preclinical and clinical results. *Acta Neurochir (Wien).* 2017 Jan;159(1):151-167. doi: 10.1007/s00701-016-3028-5
 13. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ; ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006 May;7(5):392-401. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9
 14. Kostron H, Obwegeser A, Jakober R. Photodynamic therapy in neurosurgery: a review. *J Photochem Photobiol B.* 1996 Nov;36(2):157-68. doi: 10.1016/s1011-1344(96)07364-2
 15. Kaneko S, Fujimoto S, Yamaguchi H, Yamauchi T, Yoshimoto T, Tokuda K. Photodynamic Therapy of Malignant Gliomas. *Prog Neurol Surg.* 2018;32:1-13. doi: 10.1159/000469675
 16. Schipmann S, Muther M, Stögbauer L, Zimmer S, Brokinkel B, Holling M, Grauer O, Suero Molina E, Warneke N, Stummer W. Combination of ALA-induced fluorescence-guided resection and intraoperative open photodynamic therapy for recurrent glioblastoma: case series on a promising dual strategy for local tumor control. *J Neurosurg.* 2020 Jan 24;134(2):426-436. doi: 10.3171/2019.11.JNS192443
 17. Vermandel M, Dupont C, Lecomte F, Leroy HA, Tuleasca C, Mordon S, Hadjipanayis CG, Reyns N. Standardized intraoperative 5-ALA photodynamic therapy for newly diagnosed glioblastoma patients: a preliminary analysis of the INDYGO clinical trial. *J Neurooncol.* 2021 May;152(3):501-514. doi: 10.1007/s11060-021-03718-6
 18. Eljamel MS, Goodman C, Moseley H. ALA and Photofrin fluorescence-guided resection and repetitive PDT in glioblastoma multiforme: a single centre Phase III randomised controlled trial. *Lasers Med Sci.* 2008 Oct;23(4):361-7. doi: 10.1007/s10103-007-0494-2
 19. van Linde ME, Brahm CG, de Witt Hamer PC, Reijneveld JC, Bruynzeel AME, Vandertop WP, van de Ven PM, Wagemakers M, van der Weide HL, Enting RH, Walenkamp AME, Verheul HMW. Treatment outcome of patients with recurrent glioblastoma multiforme: a retrospective multicenter analysis. *J Neurooncol.* 2017 Oct;135(1):183-192. doi: 10.1007/s11060-017-2564-z
 20. Lietke S, Schmutzer M, Schwartz C, Weller J, Siller S, Aumiller M, Heckl C, Forbrig R, Niyazi M, Egensperger R, Stepp H, Sroka R, Tonn JC, Rühm A, Thon N. Interstitial Photodynamic Therapy Using 5-ALA for Malignant Glioma Recurrences. *Cancers (Basel).* 2021 Apr 7;13(8):1767. doi: 10.3390/cancers13081767
 21. Kobayashi T, Nitta M, Shimizu K, Saito T, Tsuzuki S, Fukui A, Koriyama S, Kuwano A, Komori T, Masui K, Maehara T, Kawamata T, Muragaki Y. Therapeutic Options for Recurrent Glioblastoma-Efficacy of Talaporfin Sodium Mediated Photodynamic Therapy. *Pharmaceutics.* 2022 Feb 2;14(2):353. doi: 10.3390/pharmaceutics14020353
 22. Muller PJ, Wilson BC. Photodynamic therapy of brain tumors--a work in progress. *Lasers Surg Med.* 2006 Jun;38(5):384-9. doi: 10.1002/lsm.20338
 23. Zavadskaya TS. Photodynamic therapy in the treatment of glioma. *Exp Oncol.* 2015 Dec;37(4):234-41.
 24. Гамалія МФ, Шишко ЄД, Штонь ІО, Холін ВВ, Щербаків ОБ, Усатенко ОВ. Фотодинамічна активність сенсibilізатора другого покоління фотолону (хлорину Е6) та його золотого нанокмполімеру: дослідження in vitro та in vivo. *Фотобіологія та Фотомедицина.* 2012;9(1-2):99-103. <https://periodicals.karazin.ua/photomedicine/article/view/13195>
 25. U-251 MG (formerly known as U-373 MG) (ECACC 09063001). Culture Collections. UK Health Security Agency; 2024. https://www.culturecollections.org.uk/products/celllines/generalcell/detail.jsp?refId=09063001&collection=ecacc_gc
 26. HEK293 (ECACC 85120602). Culture Collections. UK Health Security Agency; 2024. <https://www.culturecollections.org.uk/nop/product/293>
 27. Lin YC, Boone M, Meuris L, Lemmens I, Van Roy N, Soete A, Reumers J, Moisse M, Plaisance S, Drmanac R, Chen J, Speleman F, Lambrechts D, Van de Peer Y, Tavernier J, Callewaert N. Genome dynamics of the human embryonic kidney 293 lineage in response to cell biology manipulations. *Nat Commun.* 2014 Sep 3;5:4767. doi: 10.1038/ncomms5767
 28. Stepanenko AA, Dmitrenko VV. HEK293 in cell biology and cancer research: phenotype, karyotype, tumorigenicity, and stress-induced genome-phenotype evolution. *Gene.* 2015 Sep 15;569(2):182-90. doi: 10.1016/j.gene.2015.05.065
 29. Velazquez FN, Miretti M, Baumgartner MT, Caputto BL, Tempesti TC, Prucca CG. Effectiveness of ZnPc and of an amine derivative to inactivate Glioblastoma cells by Photodynamic Therapy: an in vitro comparative study. *Sci Rep.* 2019 Feb 28;9(1):3010. doi: 10.1038/s41598-019-39390-0
 30. Rozumenko VD, Liubich LD, Staino L.P., Egorova D.M., Vaslovych VV, Rozumenko AV, Komarova OS, Dashchakovskiy AV, Kluchka VM, Malysheva TA. Effects of photodynamic exposure using chlorine E6 on U251 glioblastoma cell line in vitro. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2023; 29(2): 11-21. doi: 10.25305/unj.273699
 31. Márquez J, Alonso FJ, Matés JM, Segura JA, Martín-Rufián B, Campos-Sandoval JA. Glutamine Addiction In Gliomas. *Neurochem Res.* 2017 Jun;42(6):1735-1746. doi: 10.1007/s11064-017-2212-1
 32. Rivera JF, Sridharan SV, Nolan JK, Miloro SA, Alam MA, Rickus JL, Janes DB. Real-time characterization of uptake kinetics of glioblastoma vs. astrocytes in 2D cell culture using microelectrode array. *Analyst.* 2018 Oct 8;143(20):4954-4966. doi: 10.1039/c8an01198b
 33. Moan J, Peng Q. An outline of the history of PDT. *Patrice T, editor. Photodynamic Therapy.* London: The Royal Society of Chemistry; 2003. p. 1-18. doi: 10.1039/9781847551658-00001

Ukr Neurosurg J. 2024;30(3):52-55
doi: 10.25305/unj.306743

Meningocele manqué. Case report of a rare disorder

Ajay Sebastian Carvalho ¹, Vijay Kumar Gupta ², Chinmaya Srivatsava ¹, Deepak Dwivedi ³

¹ Department of Neurosurgery,
Command Hospital Eastern
Command, Kolkata, India

² Department of Neurosurgery,
National Institute of Medical Sciences
and Research (NIMS), Jaipur,
Rajasthan, India

³ Department of Anaesthesia and
Critical Care, Command Hospital
Eastern Command, Kolkata, India

Received: 23 June 2024

Accepted: 31 July 2024

Address for correspondence:

Ajay Sebastian Carvalho, Department
of Neurosurgery, Command Hospital
Eastern Command, 17/1E, Alipore
Rd, Alipore Police Line, Alipore,
Kolkata, West Bengal 700027, India,
e-mail: ajayneuro0404@gmail.com

A case of meningocele manqué with its management is presented and the literature of this rarely reported condition is reviewed.

A one-year-old child was admitted with a small sac like lesion in the upper dorsal region with a soft swelling in the dorso lumbar region, was also associated with congenital bilateral talipes equinovarus which was being treated by a paediatric orthopedic surgeon.

Methods. Craniospinal MRI was suggestive of dorso lumbar lipomyelomeningocele, and corresponding to the dorsal sinus/sac at DV3/DV4 level there was another tethering seen on the MRI due to a band and associated with syrinx of the dorsal cord below that, s/o meningocele manqué.

Treatment. This patient underwent in 1st stage, DV2 to DV5 laminoplasty, excision of the sinus, durotomy, dissection of the multiple arachnoid cysts, and cutting of the dorsal band. In second stage will undergo surgery for Lipomyelomeningocele

Conclusion: Meningocele Manque is rare, it can present in isolation or associated with other spinal dysraphism. With other spinal dysraphism they can be either at the same or at another location, as was seen in our case. Before operating all cases of spinal dysraphism it is of paramount importance to MRI screen the entire neuraxis and study images thoroughly. In our case along with the dorso lumbar lipomyelomeningocele, there was a Meningocele manqué at DV3/DV4 level. It is essential that the meningocele manqué be addressed first; if not the returning/recoiling cord after de-tethering at the lower level can get tugged/sheared at the tethered meningocele manqué causing deficits.

Key words: meningocele manqué; spinal dysraphism; tethered cord; lipomyelomeningocele

Introduction

Meningocele Manque is a rare anomaly and is also rarely reported. It can present in isolation or with other spinal dysraphism. With other spinal dysraphism they can be either at the same or, as was in our case at another location. Before operating all cases of spinal dysraphism it is of paramount importance to MRI screen the entire neuraxis and study images thoroughly. In our case along with the dorso lumbar lipomyelomeningocele, there was a Meningocele manqué at the DV3/DV4 level. It is essential that the meningocele manqué is detected in all spinal dysraphism and addressed first; if not the returning/recoiling cord, after de-tethering at the lower level can get tugged/sheared at the tethered meningocele manqué causing deficits.

Clinical profile

One year old male child, first born of non-consanguineous marriage, a known case of Talipes equinovarus (TEV) on regular Paediatric Orthopedic consultation, was presented to paediatric OPD with the parents giving history of a soft swelling on the lower back region and a small sac like lesion on the upper back, they also reported history of reduced movements of the left lower limb as compared to the right lower

limb. Urine stream was good. There were no associated delayed milestones. On examination there was a small sac like lesion (atretic meningocele) at DV3/DV4 level in the dorsal spine (**Fig. 1A**), lipomyelomeningocele in the dorso lumbar region (**Fig. 1B**) and TEV, there were no other cutaneous stigmata, neurologically the power in left lower limb was less as compared to right.

MRI of entire neuraxis revealed a lipomyelomeningocele (**Fig. 2**) with associated low lying cord with tethering. However at DV3/DV4 level corresponding to the dorsal sinus/sac there was another tethering of the dorsal cord due to a fibrous band associated with syrinx (**Fig. 3**), there was no associated Chiari malformation.

The plan was to operate in two setting in view of the age and low weight of the child, the first stage, the patient underwent DV2 to DV5 laminoplasty and durotomy, per-op there was protuberant arachnoid membranes forming multiple arachnoid cysts which was dissected out and a single dorsal band arising from the dorsal aspect of the cord to the dura (**Fig. 4**), which was carefully cut and after these dissections the cord settled down. Post-op the patient was managed in the paediatric ICU, there were no fresh neurological deficits, drain was removed on the third day and the patient was discharged on the 7th post-op day.

Copyright © 2024 Ajay Sebastian Carvalho, Vijay Kumar Gupta, Chinmaya Srivatsava, Deepak Dwivedi



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Fig. 1. A - showing the dormant sinus/sac upper dorsal level (green arrow), B - showing the lipoma (part of lipomyelomeningocele) (blue arrow)

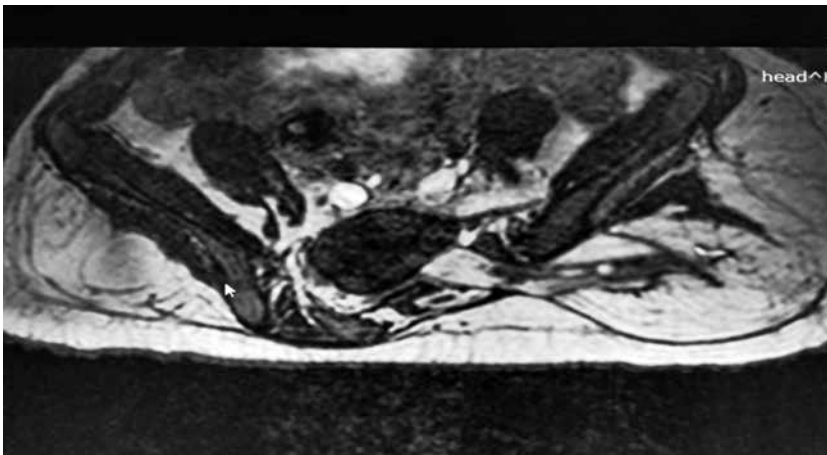


Fig. 2. Representative T2W axial cuts of the Lumbar spine showing the lipomyelomeningocele

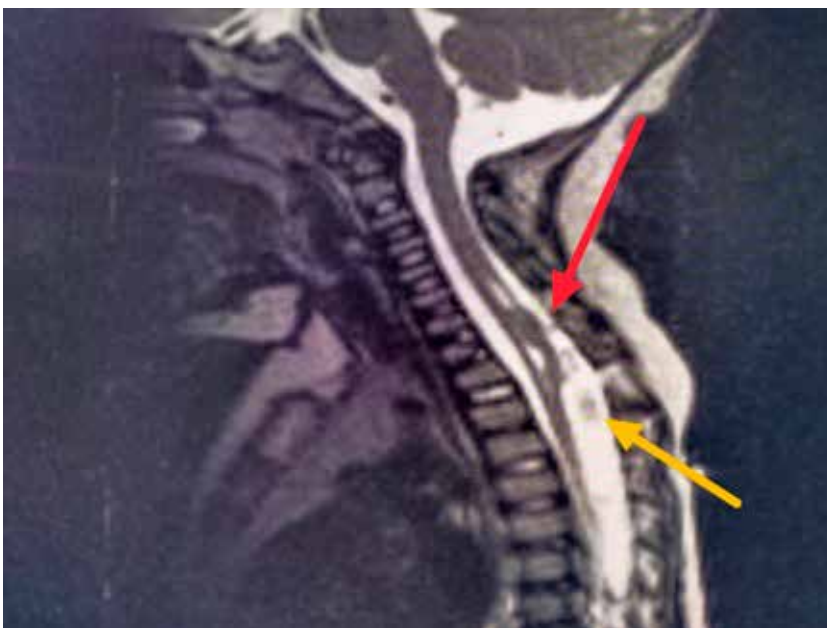


Fig. 3. Representative T2W MRI cut showing tethering at D3/D4 due to a band (red arrow) level with associated syrinx, yellow arrow points to protuberant arachnoid

This article contains some figures that are displayed in color online but in black and white in the print edition.

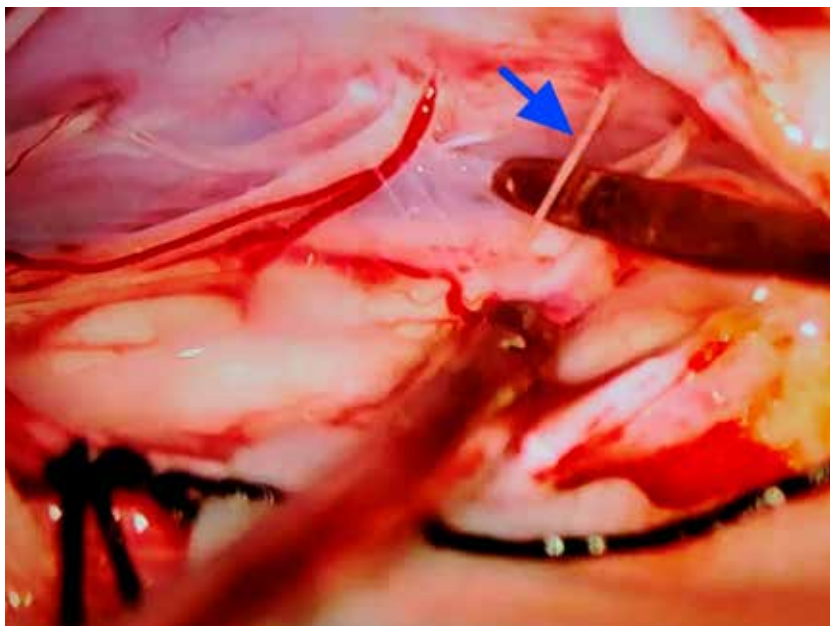


Fig. 4. Per-op photograph showing the dorsal band above the dissector on the right of the frame (blue arrow)

Review of literature

Meningocele manqué is basically tethering due to fibrous bands having atretic neural tissue. It is an incidental finding seen in spinal dysraphism [1, 2].

"Meningocele manque" was coined by James and Lassman in 1972. This was used to describe in patients with spina bifida occulta who had atretic meningoceles, and since there was no meningocele sac, this term was chosen. "Manque" which in French means 'might have been but it is not' [3].

Initially this term was used only to refer dorsal tethering bands found in cases of spina bifida occulta, but recently it's also being used in dorsal tethering bands associated with meningocele. It is also seen associated with diastematomyelia and dermoid cysts. Literature on meningocele manqué is very limited [4].

Embryonic theory of meningocele manqué is not clearly defined; a possible hypothesis is the dysraphic defect in meningocele formation which atrophies and the remaining embryonic remnants of the atrophied meningocele form dysplastic nervous and fibrous tissue tethering the cord [5]. The exact cause of meningocele manqué is not known, the causes could be congenital malformation of the spinal cord, Vitamin B12 deficiency or could be an association with diastematomyelia. In meningocele manque, the herniated lesion can contain atretic neural tissue, meninges and CSF [6].

Symptomatology is usually neurological symptoms of tethered cord with cutaneous stigmata.

The differential diagnoses for meningocele manqué are meningocele and meningomyelocele. Meningocele manqué in isolation carries a good prognosis [7]. It is essential to detect it in the screening MRI and will have to be addressed before the formal surgery for other dysraphism, if not the retracting cord after de-tethering can get sheared/tugged at the site of meningocele manqué. A similar situation was found in our case; the

child underwent successful release of the meningocele manqué at DV2/DV3 level and in second stage will undergo surgery for Lipomyelomeningocele.

Conclusion

Meningocele Manque is rare, it can present in isolation or associated with other spinal dysraphism. With other spinal dysraphism they can be either at the same or at another location, as was seen in our case. Before operating all cases of spinal dysraphism it is of paramount importance to MRI screen the entire neuraxis and study images thoroughly. In our case along with the dorso lumbar lipomyelomeningocele, there was a Meningocele manqué at DV3/DV4 level. It is essential that the meningocele manqué be addressed first; if not the returning/recoiling cord after de-tethering at the lower level can get tugged/sheared at the tethered meningocele manqué causing deficits.

Disclosure

Conflict of interest

None reported.

Informed consent

The patient's parents provided informed consent for the publication of data and images.

Funding

The author declares no financial support of any kind received for this study.

References

1. Kriss VM, Kriss TC, Warf BC. Dorsal tethering bands of the meningocele manque: sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1996 Nov;167 (5):1293-4. doi: 10.2214/ajr.167.5.8911198. PMID: 8911198.
2. Kaffenberger DA, Heinz ER, Oakes JW, Boyko O. Meningocele manqué: radiologic findings with clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992 Jul-Aug;13 (4):1083-8. PMID: 1636517; PMCID: PMC8333584.
3. JAMES CC, LASSMAN LP. Spinal dysraphism. *An orthopaedic*

- syndrome in children accompanying occult forms. Arch Dis Child. 1960 Aug;35 (182):315-27. doi: 10.1136/adc.35.182.315. PMID: 13789286; PMCID: PMC2012570.
4. Iskandar BJ, Oakes WJ, McLaughlin C, Osumi AK, Tien RD. Terminal syringohydromyelia and occult spinal dysraphism. J Neurosurg. 1994 Oct;81 (4):513-9. doi: 10.3171/jns.1994.81.4.0513. PMID: 7931583.
 5. Lassman LP, James CC. Meningocoele manqué. Childs Brain. 1977;3 (1):1-11. doi: 10.1159/000119644. PMID: 321190.
 6. Warder DE. Tethered cord syndrome and occult spinal dysraphism. Neurosurg Focus. 2001 Jan 15;10 (1):e1. doi: 10.3171/foc.2001.10.1.2. PMID: 16749753.
 7. Artul S, Nseir W, Artoul F, Bisharat B, Habib G. Atritic meningocele: Etiopathogenesis, frequency, anomaly associations and imaging findings. Austin J Radiol. 2015;2 (1):1011. <https://austinpublishinggroup.com/radiology/fulltext/ajr-v2-id1011.php>

Приховане менингоцеле. Випадок рідкісного захворювання

Аджай Себастьян Карвальо ¹, Віджай Кумар Гупта ², Чінмайя Шривацава ¹, Діпак Двіведі ³

¹ Відділення нейрохірургії, Командний госпіталь Східного командування, Колката, Індія

² Департамент нейрохірургії, Національний інститут медичних наук і досліджень, Джайпур, Раджастхан, Індія

³ Відділення анестезії та інтенсивної терапії, Командний госпіталь Східного командування, Колката, Індія

Надійшла до редакції 23.06.2024
Прийнята до публікації 31.07.2024

Адреса для листування:

Аджай Себастьян Карвальо,
Відділення нейрохірургії,
Командний госпіталь Східного командування, 17/1E, Аліпор Роад,
Аліпор Поліс Лайн, Аліпор, Колката,
Західна Бенгалія, 700027, Індія,
e-mail: ajayneuro0404@gmail.com

Представлено випадок прихованого менингоцеле та його лікування. Наведено огляд літератури про це захворювання, що рідко трапляється.

Однорічна дитина була госпіталізована з невеликим мішковидним утворенням у верхньому відділі спини і м'якотканним пухлиноподібним утворенням в грудо-поперековій ділянці. Додатково у дитини спостерігалася вроджена двостороння клишоногість, корекцію якої проводив дитячий ортопед.

Методи. Краніоспінальна магнітно-резонансна томографія виявила грудо-поперекове ліпомієломенингоцеле. На рівні Th3-Th4 хребців МРТ показала область фіксації спинного мозку, викликану тяжами, а також сириномієлічну кісту його дорсального відділу, що вказує на наявність прихованого менингоцеле.

Лікування. На першому етапі пацієнту було проведено ламінопластику на рівні Th2-Th5, видалення кістозного мішка, дуротомію, розтин множинних арахноїдальних кіст та висічення тяжів. На другому етапі запланована операція з видалення ліпомієломенингоцеле.

Висновки. Приховане менингоцеле є рідкісною патологією, яка може зустрічатися ізольовано або у поєднанні з іншими спинальними дизрафізмами. При поєднанні з іншими формами спинального дизрафізму такі утворення можуть локалізуватися як у тому ж місці, так і в іншій зоні, як у даному випадку. Перед проведенням хірургічного втручання за будь-якого спинального дизрафізму дуже важливо виконати МРТ-скринінг всієї нервової системи та ретельно проаналізувати зображення. У даному випадку разом з грудо-поперековим ліпомієломенингоцеле було виявлено приховане менингоцеле на рівні Th3-Th4. Першорядним є корекція прихованого менингоцеле, оскільки після детерингу спинного мозку та його ремобілізації на нижньому рівні він може бути ушкоджений у місці фіксації прихованого менингоцеле, що може призвести до неврологічного дефіциту.

Ключові слова: приховане менингоцеле; спинальний дизрафізм; фіксований спинний мозок; ліпомієломенингоцеле

Ukr Neurosurg J. 2024;30(3):56-60
doi: 10.25305/unj.307877

Хірургічне лікування спінальної інтра-екстраканальної менингіоми. Клінічний випадок

В.Ю. Молотковець^{1,2}, О.С. Нехлопочин³, М.О. Марущенко¹

¹ Кафедра нейрохірургії,
Національний медичний
університет імені О.О. Богомольця,
Київ, Україна

² Відділення позамозкових пухлин,
Інститут нейрохірургії імені акад.
А.П. Ромоданова НАМН України,
Київ, Україна

³ Відділ спінальної нейрохірургії,
Інститут нейрохірургії імені акад.
А.П. Ромоданова НАМН України,
Київ, Україна

Надійшла до редакції 05.07.2024
Прийнята до публікації 31.07.2024

Адреса для листування:

Молотковець Віталій Юрійович,
Відділення позамозкових пухлин,
Інститут нейрохірургії імені акад.
А.П. Ромоданова, вул. Платона
Майбороди, 32, Київ, 04050,
Україна, e-mail: molotkovets@gmail.
com

Менингіоми спинного мозку є рідкісними, переважно доброякісними пухлинами, що повільно прогресують і зазвичай мають неінвазивний тип росту. Вони походять із клітин павутинної оболонки та фіброblastів твердої мозкової оболони. Незважаючи на доброякісний характер, деякі менингіоми можуть мати інтра-екстрадуральне поширення, що ускладнює діагностику й лікування.

Клінічний випадок. Пацієнтці з інтра-екстрадуральною спінальною менингіомою проведено хірургічне видалення пухлини крізь задньобічний доступ із ламінектомією та фасетектомією на рівні хребців С4-С5. Пухлину, що поширювалася крізь міжхребцевий отвір, повністю видалено разом з ураженим нервовим корінцем. Незважаючи на радіологічну картину, що вказувала на невриному, за результатами гістологічного дослідження верифіковано менингіому Grade 2.

Обговорення. Незважаючи на вдосконалення методів нейровізуалізації та хірургічної техніки, інтраопераційні знахідки можуть бути непередбачуваними, що потребує адаптивного підходу до видалення пухлин. Наголошено на важливості адекватного доопераційного планування та використання інтраопераційного нейрофізіологічного моніторингу для зменшення ризику ускладнень і поліпшення результатів лікування.

Висновки. Основним методом лікуванням спінальних менингіом є хірургічний. У випадку дорзальної та латеральної локалізації оптимальним є тотальне видалення разом із ділянкою похідного росту твердої мозкової оболони (Simpson I). За вентральної локалізації перевагу слід віддавати видаленню пухлини та коагуляції ділянки похідного росту (Simpson II). У доопераційний та інтраопераційний період рекомендовано використовувати електрофізіологічні методи для оцінки функціонального стану невральних структур. Інтра-екстраканальна локалізація менингіоми трапляється рідко. Вона може значно ускладнити доопераційну діагностику, а також потребувати певних навичок при видаленні такої менингіоми.

Ключові слова: менингіома; спінальна пухлина; інтра-екстраканальна локалізація; нейрохірургія

Вступ

Менингіоми – доброякісні новоутворення, що повільно прогресують. Джерелом їх росту є клітини павутинної оболонки та фіброblastи твердої мозкової оболони (ТМО) [1]. Характеризуються переважно неінвазивним типом росту, але можуть поширюватися в прилеглі тканини. На частку менингіом припадає 25–46% від первинних екстрадуральних спінальних пухлин [2,3] та 1,2–12,0% від усіх менингіом центральної нервової системи [3, 4]. За розташуванням щодо спинного мозку можуть бути латеральними (55%), вентральними (29%), дорзальними (13%), типу «гантелі» (3%) [4], щодо ТМО – інтрадуральними та екстрадуральними. У деяких випадках спостерігається лише екстрадуральна локалізація [5], що ускладнює радіологічну оцінку під час доопераційної діагностики. Припускають міграцію арахноїдальної тканини з аберациями острівців у випадку екстракраніальних

менингіом та віддалених ділянок (наприклад, ніс або шкіра) [6, 7]. Можливо, такий механізм поширення може мати місце при ізольованих екстрадуральних спінальних менингіомах.

Найчастіше виникають у жінок віком 50–80 років, що асоціюється з експресією гормональних рецепторів [8, 9]. Менингіоми є другою за частотою виникнення (після шваном) доброякісною екстрадуральною пухлиною у жінок віком 40–70 років [10]. Близько 9% спінальних менингіом є асимптомними [11]. Залежно від локалізації та розмірів пухлини клінічна картина може виявлятися болем, руховими й чутливими порушеннями, атаксією, дисфункцією органів малого таза [12]. Біль виникає у 42–87% випадків, може бути як локальним, так і іррадіювати [13]. Клінічна картина при екстрадуральному поширенні істотно не відрізняється від такої інтрадуральних пухлин.



Магнітно-резонансна томографія (МРТ) із внутрішньовенним підсиленням є стандартом діагностики. Оскільки екстрадуральна локалізація є відносно рідкою для менінгіом, це потребує ретельної оцінки радіологічної картини. Наприклад, форамінальне розширення є підставою запідозрити шваному або нейрофіброму [12]. За наявності в молодих осіб або множинних уражень можливе генетичне захворювання (нейрофіброматоз 2 типу) [14]. Менінгіоми слід диференціювати насамперед від шваном, метастатичних пухлин, лімфом і туберкулом. Доопераційне диференціювання та інтраопераційне гістологічне дослідження дають змогу визначити оптимальну хірургічну тактику [15].

Для оцінки функціональних порушень спінальних новоутворень доцільним є використання модифікованої шкали McCormick (I – пацієнти неврологічно інтактні, пересуваються нормально, можливі мінімально виразні розлади чутливості, II – легкий руховий або чутливий дефіцит, пацієнти функціонально незалежні, III – помірно виразний дефіцит, обмеження функцій, пацієнти незалежні від зовнішньої допомоги; IV – грубий руховий або чутливий дефіцит, обмеження функцій, хворі залежні від зовнішньої допомоги, V – парاپлегія або тетраплегія) [16].

Клінічний випадок

Пацієнтка К., 36 років, військовослужбовець. Скарги на болі в шийному відділі хребта, незначне зниження м'язової сили в лівій руці, головокружіння, порушення чутливості в лівій руці. При неврологічному огляді відзначено незначне (4 бали) зменшення м'язової сили при відведенні плеча, що характерно для ураження корінця хребця C5.

За даними МРТ із контрастуванням виявлено інтра-екстравертебральну пухлину, що поширювалася крізь міжхребцевий отвір. Радіологічна картина найбільше відповідала невриномі (**Рис. 1**).

Проведено операцію – видалення пухлини (Simpson II). Підхід до пухлини обрано задньобічний. Крізь розріз по середній лінії виділено дужки хребців C4 і C5 та суглобові відростки разом із суглобом. Виконано ламінектомію на рівні хребців C4 і C5 та фасетектомію зліва суглоба C4–C5. Привертав увагу розширений міжхребцевий канал і дуральна манжета з ознаками значного напруження. Першим етапом видалено інтрадуральну частину пухлини. Нервовий корінець шляхом дисекції відділено від тканини пухлини. Розітнуто дуральну манжету та видалено частину пухлини, що локалізувалася в ділянці міжхребцевого отвору та поширювалася екстравертебрально. У межах дуральної манжети нервовий корінець був структурно зруйнований, що не давало можливості зберегти нерв. Після видалення пухлини разом із ураженням нервовим корінцем ТМО коагульовано в місці похідного росту пухлини. Проведено герметичне ушиття ТМО в ділянці отвору нервового корінця та поширення пухлини.

Післяопераційний період – без особливостей. Неврологічно пацієнтка без погіршення. Скерована для подальшого реабілітаційного лікування. Згодом пацієнтка повернулася до виконання службових обов'язків.

За результатами патогістологічного дослідження верифіковано менінгіому (Grade 2).

За даними МРТ через 6 міс після операції, ознак патологічного накопичення контрастної речовини, що могло б свідчити про рецидив пухлини, не виявлено (**Рис. 2**).

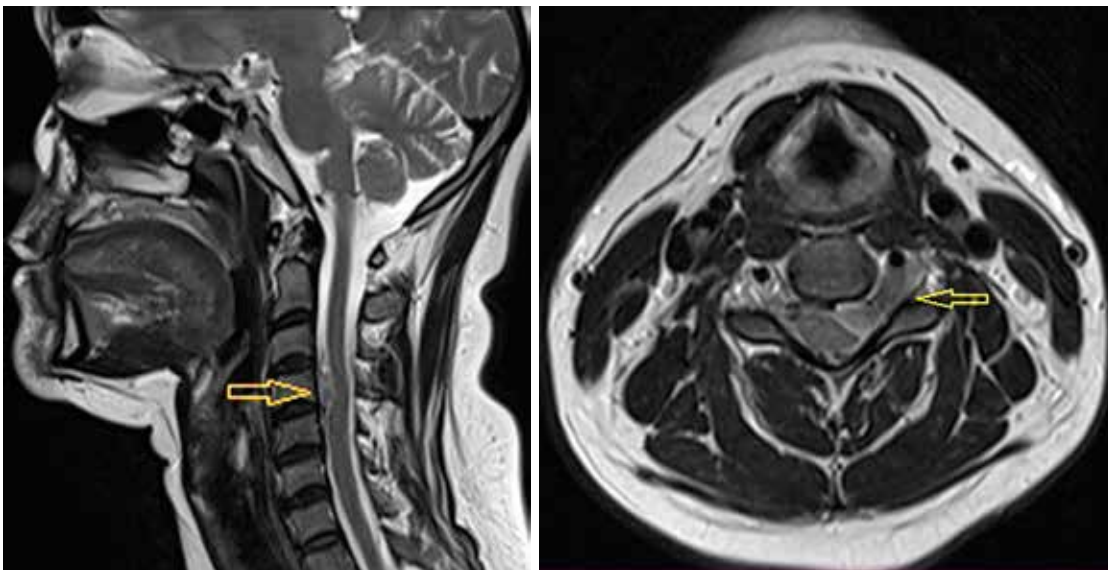


Рис. 1. МРТ шийного відділу хребта з контрастуванням, T2-режим. Стрілка вказує на інтра-екстравертебральну пухлину, що поширюється крізь міжхребцевий отвір. Розміри пухлини – 13,0×22,0×8,5 мм

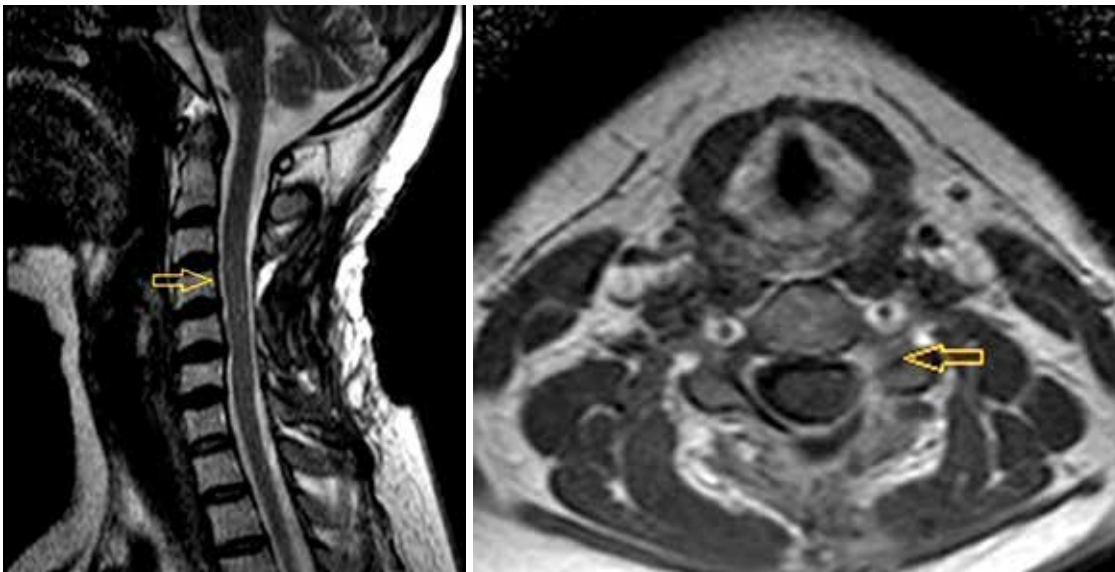


Рис. 2. МРТ шийного відділу хребта з контрастуванням, Т2-режим. Післяопераційний контроль через 6 міс після видалення менингіоми. Simpson II

Обговорення

Основним методом лікування спінальних менингіом є хірургічний, що найефективніше зменшує частоту рецидивів (3–15%) після видалення [10,17]. Загальноприйнятою хірургічною тактикою є радикальне видалення менингіом центральної нервової системи (Simpson I), оскільки субтотальне видалення є чинником рецидивування. При спінальних менингіомах доведеними додатковими чинниками рецидивування є молодий вік (<18 років), локалізація в шийному відділі, поширені «дуральні хвости пухлини», чоловіча стать [18–20]. З огляду на складність пластики ТМО і ризик ушкодження невральних структур та порушення герметичності ТМО видалення спінальних менингіом виконують переважно за типом Simpson II. Проте значного збільшення частоти рецидивування не спостерігається, як у випадку краніальних менингіом. Частота рецидивів при видаленні за типом Simpson II становить 1–8% [4,17,21]. Обговорюється тип видалення (Simpson I або Simpson II) у випадку спінальних менингіом через низький ризик рецидивів та збільшення кількості ускладнень. Не встановлено значущої різниці за виживаністю за різних типів видалення (Simpson I чи Simpson II) [4].

У більшості випадків вдається досягти тотального видалення менингіом [22]. Певною мірою радикальність видалення залежить від локалізації. Дорзальні та дорзолатеральні менингіоми частіше вдається видалити тотально, з резекцією та пластикою ТМО [4]. За неможливості видалення зони похідного росту рекомендована дисекція-розщеплення листків ТМО, що збільшує радикальність і зберігає герметичність оболонки [23]. Установлено, що в третини спінальних менингіом наявна інвазія ТМО, а саме поширення між внутрішнім та зовнішнім листками, у 47% – «дуральні хвости», що підтверджено патогістологічними дослідженнями [24]. У дослідженні К. Kobayashi та співавт. із 116 спінальних менингіом 3 мали форму гантелі з трансфорамінальним, екстравертебральним поширенням. Після видалення за типом Simpson II у цих трьох випадках спостерігали рецидивування [4].

З огляду на необхідність збереження невральних структур при радикальному видаленні пухлини рекомендовано застосовувати інтраопераційний нейрофізіологічний моніторинг – транскраніальні моторні викликані потенціали, під час доопераційної діагностики – проводити електронейроміографію з оцінкою ступеня порушення провідності в проксимальних відділах нерва та іннервації відповідного м'яза [25].

Основними методами хірургічного лікування є [26]:

- 1) класичний відкритий доступ і мікрохірургічне видалення, що найчастіше застосовують;
- 2) малоінвазивна хірургія;
- 3) ендоскопічна хірургія.

Вибір методу хірургії залежить від багатьох чинників, що пов'язано з агресією пухлини, складним типом поширення (наприклад, передня локалізація щодо спинного мозку грудного відділу хребта або передньобічна локалізація щодо верхнього шийного відділу хребта, що може компримувати вертебральну артерію [27].

Складним є оптимальний хірургічний доступ до вентральних екстра-інтравертебральних менингіом шийного відділу [28]. Однаково ефективними є доступи передній із корпороектомією та корпородезом і задньобічний із ламінектомією та частковою однобічною фасетектомією [28]. Основним принципом вибору доступу до вентральних екстра-інтравертебральних менингіом шийного відділу є рівень ураження: при верхньошийній локалізації перевагу слід віддавати задньобічному доступу, при нижньошийній локалізації – передньому.

Післяопераційна летальність при спінальних менингіомах зазвичай є низькою – від 0 до 4,7% за даними різних авторів [29,30].

Променеву терапію можна застосовувати за високого ступеня злоякісності або рецидивів [31].

Наведений клінічний випадок демонструє, що, незважаючи на значне вдосконалення методів нейровізуалізації та адекватне доопераційне

планування обсягу втручання, у деяких випадках інтраопераційні знахідки можуть бути непередбачуваними. За наявності класичних, практично патогномонічних ознак невриноми (гантелеподібна форма, що супроводжується анатомічним розширенням міжхребцевого отвору) є підставою навіть для досвідчених хірургів обрати певний обсяг втручання. Виявлення менінгіоми, локалізованої інтра-екстраканально, потребує значно більших зусиль для адекватного її видалення, мінімізації ризиків неврологічних наслідків та загальнохірургічних ускладнень, таких як лікворея або утворення лікворних кіст. Обізнаність з такими ситуаціями має важливе практичне значення як щодо радикальності видалення пухлини, так щодо необхідної обробки ТМО, що є критичним для зменшення ризику рецидивування.

Висновки

Основним методом лікуванням спінальних менінгіом є хірургічний. У випадку дорзальної та латеральної локалізації оптимальним є тотальне видалення разом із ділянкою похідного росту ТМО (Simpson I). У випадку вентральної локалізації надається перевага видаленню пухлини та коагуляції ділянки похідного росту (Simpson II).

У доопераційний та інтраопераційний період рекомендовано використовувати електрофізіологічні методи для оцінки функціонального стану невральних структур.

Інтра-екстраканальна локалізація менінгіоми трапляється рідко. Вона може значно ускладнити доопераційну діагностику, а також потребувати певних навичок при видаленні такої менінгіоми.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформована згода

Від пацієнтки отримано інформовану згоду на оприлюднення даних.

Список літератури

- Tuli J, Drzymalski DM, Lidov H, Tuli S. Extradural en-plaque spinal meningioma with intraneural invasion. *World Neurosurg.* 2012 Jan;77(1):202.e5-13. doi: 10.1016/j.wneu.2011.03.047
- Saraceni C, Harrop JS. Spinal meningioma: chronicles of contemporary neurosurgical diagnosis and management. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009 Apr;111(3):221-6. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.10.018
- Ravindra VM, Schmidt MH. Management of Spinal Meningiomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2016 Apr;27(2):195-205. doi: 10.1016/j.nec.2015.11.010
- Kobayashi K, Ando K, Matsumoto T, Sato K, Kato F, Kanemura T, Yoshihara H, Sakai Y, Hirasawa A, Nakashima H, Imagama S. Clinical features and prognostic factors in spinal meningioma surgery from a multicenter study. *Sci Rep.* 2021 Jun 2;11(1):11630. doi: 10.1038/s41598-021-91225-z
- Takeuchi H, Kubota T, Sato K, Hirose S. Cervical extradural meningioma with rapidly progressive myelopathy. *J Clin Neurosci.* 2006 Apr;13(3):397-400. doi: 10.1016/j.jocn.2005.05.018. PMID: 16542842
- Sato N, Sze G. Extradural spinal meningioma: MRI. *Neuroradiology.* 1997 Jun;39(6):450-2. doi: 10.1007/s002340050444
- Fortuna A, Gambacorta D, Occhipinti EM. Spinal extradural meningiomas. *Neurochirurgia (Stuttg).* 1969 Sep;12(5):166-80. doi: 10.1055/s-0028-1095299
- Westwick HJ, Shamji MF. Effects of sex on the incidence and prognosis of spinal meningiomas: a Surveillance, Epidemiology, and End Results study. *J Neurosurg Spine.* 2015 Sep;23(3):368-73. doi: 10.3171/2014.12.SPINE14974
- Wigertz A, Lönn S, Mathiesen T, Ahlbom A, Hall P, Feychting M; Swedish Interphone Study Group. Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. *Am J Epidemiol.* 2006 Oct 1;164(7):629-36. doi: 10.1093/aje/kwj254
- Levy WJ Jr, Bay J, Dohn D. Spinal cord meningioma. *J Neurosurg.* 1982 Dec;57(6):804-12. doi: 10.3171/jns.1982.57.6.0804
- Engelhard HH, Villano JL, Porter KR, Stewart AK, Barua M, Barker FG, Newton HB. Clinical presentation, histology, and treatment in 430 patients with primary tumors of the spinal cord, spinal meninges, or cauda equina. *J Neurosurg Spine.* 2010 Jul;13(1):67-77. doi: 10.3171/2010.3.SPINE09430
- Hong W, Kim ES, Lee Y, Lee K, Koh SH, Song H, Kwon MJ. Spinal Extradural Meningioma: A Case Report and Review of the Literature. *J Korean Soc Radiol.* 2018 Jul;79(1):11-17. doi: 10.3348/jksr.2018.79.1.11
- Postalci L, Tugcu B, Gungor A, Guclu G. Spinal meningiomas: recurrence in ventrally located individuals on long-term follow-up; a review of 46 operated cases. *Turk Neurosurg.* 2011;21(4):449-53. doi: 10.5137/1019-5149.jtn.3518-10.2
- Sandalcioglu IE, Hunold A, Müller O, Bassiouni H, Stolke D, Asgari S. Spinal meningiomas: critical review of 131 surgically treated patients. *Eur Spine J.* 2008 Aug;17(8):1035-41. doi: 10.1007/s00586-008-0685-y
- Jeong SK, Seong HY, Roh SW. Extra-intradural Spinal Meningioma: A Case Report. *Korean J Spine.* 2014 Sep;11(3):202-4. doi: 10.14245/kjs.2014.11.3.202
- Муравський АВ. Хірургічне лікування інтрамедулярної епендіноми спинного мозку. *Український Neurosurgical Journal.* 2002; (2):48-52. <https://theunj.org/article/view/91831>
- Solero CL, Fornari M, Giombini S, Lasio G, Oliveri G, Cimino C, Pluchino F. Spinal meningiomas: review of 174 operated cases. *Neurosurgery.* 1989 Aug;25(2):153-60. doi: 10.1227/00006123-198908000-00001
- Sarikaya C, Ramazanoğlu AF, Yalçırık CK, Etlı MU, Önen MR, Naderi S. Short-Term Results of Simpson Grade 2 Resection in Spinal Meningiomas. *World Neurosurg.* 2023 Mar;171:e792-e795. doi: 10.1016/j.wneu.2022.12.115
- Naito K, Yamagata T, Arima H, Takami T. Low recurrence after Simpson grade II resection of spinal benign meningiomas in a single-institute 10-year retrospective study. *J Clin Neurosci.* 2020 Jul;77:168-174. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.113
- Maiti TK, Bir SC, Patra DP, Kalakoti P, Guthikonda B, Nanda A. Spinal meningiomas: clinicoradiological factors predicting recurrence and functional outcome. *Neurosurg Focus.* 2016 Aug;41(2):E6. doi: 10.3171/2016.5.FOCUS16163
- Yoon SH, Chung CK, Jahng TA. Surgical outcome of spinal canal meningiomas. *J Korean Neurosurg Soc.* 2007 Oct;42(4):300-4. doi: 10.3340/jkns.2007.42.4.300
- Iacob G. Spinal meningiomas. Personal experience and review of literature. *Romanian Neurosurgery.* 2014 Jun 1;21(2):147-61. doi: 10.2478/romneu-2014-0016
- Saito T, Arizono T, Maeda T, Terada K, Iwamoto Y. A novel technique for surgical resection of spinal meningioma. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001 Aug 15;26(16):1805-8. doi: 10.1097/00007632-200108150-00017
- Nakamura M, Tsuji O, Fujiyoshi K, Hosogane N, Watanabe K, Tsuji T, Ishii K, Toyama Y, Chiba K, Matsumoto M. Long-term surgical outcomes of spinal meningiomas. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012 May 1;37(10):E617-23. doi: 10.1097/BRS.0b013e31824167f1
- Zheng C, Nie C, Zhu Y, Xu M, Lyu F, Jiang J, Xia X. Preoperative electrophysiologic assessment of C5-innervated muscles in predicting C5 palsy after posterior cervical decompression. *Eur Spine J.* 2021 Jun;30(6):1681-1688. doi: 10.1007/s00586-021-06757-9
- Arima H, Takami T, Yamagata T, Naito K, Abe J, Shimokawa N, Ohata K. Surgical management of spinal meningiomas: A retrospective case analysis based on preoperative surgical grade. *Surg Neurol Int.* 2014 Aug 28;5(Suppl 7):S333-8.

- doi: 10.4103/2152-7806.139642
27. Parsa AT, Lee J, Parney IF, Weinstein P, McCormick PC, Ames C. Spinal cord and intradural-extraparenchymal spinal tumors: current best care practices and strategies. *J Neurooncol*. 2004 Aug-Sep;69(1-3):291-318. doi: 10.1023/b:neon.0000041889.71136.62
 28. Eroglu U, Bahadır B, Tomlinson SB, Ugur HC, Sayaci EY, Attar A, Caglar YS, Cohen Gadol AA. Microsurgical Management of Ventral Intradural-Extramedullary Cervical Meningiomas: Technical Considerations and Outcomes. *World Neurosurg*. 2020 Mar;135:e748-e753. doi: 10.1016/j.wneu.2019.12.145
 29. Raco A, Pesce A, Toccaceli G, Domenicucci M, Miscusi M, Delfini R. Factors Leading to a Poor Functional Outcome in Spinal Meningioma Surgery: Remarks on 173 Cases. *Neurosurgery*. 2017 Apr 1;80(4):602-609. doi: 10.1093/neuros/nyw092
 30. Boström A, Bürgel U, Reinacher P, Krings T, Rohde V, Gilsbach JM, Hans FJ. A less invasive surgical concept for the resection of spinal meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008 Jun;150(6):551-6; discussion 556. doi: 10.1007/s00701-008-1514-0
 31. Roux FX, Nataf F, Pinaudeau M, Borne G, Devaux B, Meder JF. Intraspinal meningiomas: review of 54 cases with discussion of poor prognosis factors and modern therapeutic management. *Surg Neurol*. 1996 Nov;46(5):458-63; discussion 463-4. doi: 10.1016/s0090-3019(96)00199-1