

Ukrainian Neurosurgical Journal

Том 31, №1, 2025

Науково-практичний журнал (спеціалізоване видання для лікарів)
Заснований у квітні 1995 року. Виходить 4 рази на рік.
Свідectво про державну реєстрацію KB №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 10.12.2024 № 1721)
Журнал включено до наукометричної бази Scopus.

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 07.03.2025
Формат 60×84¹/₈. Папір офсетний №1
Замовлення № 25-5

Наклад 300 прим.

Поліграфічні послуги
ФОП Голосуй І.Е.
Свідectво 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
Вукіч 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
№4 від 28.02.2025)

Перша сторінка обкладинки

Рисунок до статті О.С. Нехлопочин, В.В. Вербов, Є.В. Чешук,
М.В. Вороді "Асептичний некроз тіла хребця при нестабільних
травматичних ушкодженнях грудо-поперекового відділу хребта",
стор. 23-33

Зміст

Оглядова стаття

- V.B. Білошицький, М.В. Білошицька*
 Фармакологічне та інтервенційне лікування фантомного болю 3-11
- Suryapratap Singh Tomar*
 Aspirin in Patients Undergoing Neurosurgery: A long time controversy 12-15

Оригінальна стаття

- Andrii B. Panteleichuk, Sergii I. Savosko, Anna A. Shmeleva, Taras I. Petriv, Antonina I. Kluchnikova, Oleksandr M. Grabovyi, Eugene G. Pedachenko*
 Effects of valproic acid on rat C6 glioma cells proliferation and animals survival in the experiment 16-22
- О.С. Нехлопочин, В.В. Вербов, Є.В. Чешук, М.В. Вороді*
 Асептичний некроз тіла хребця при нестабільних травматичних ушкодженнях грудо-поперекового відділу хребта 23-33
- В.В. Білошицький, М.В. Хижняк, Ю.Є. Педаченко, О.А. Єрошкін, А.М. Фурман, Д.М. Романуха*
 Кокцигодія, поєднана з попереково-крижовими больовими синдромами. Серія випадків та клінічні рекомендації 34-40
- З.К. Меліков, О.А. Рибачук, С.І. Савосько, В.В. Ліходієвський, Ю.Г. Серьожкін, А.І. Клімовська, В.В. Медведєв*
 Функціональні та морфологічні показники стану сідничого нерва щура у віддалений період після його травми: кореляційний аналіз..... 41-54

Спостереження з практики

- Satyajit P Kulkarni, Pallavi S Kulkarni*
 Intermittent neurogenic claudication-induced gait disturbance treated with Ayurveda: A case report..... 55-60

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(1):3-11
doi: 10.25305/unj.318305

Фармакологічне та інтервенційне лікування фантомного болю

В.В. Білошицький^{1,2}, М.В. Білошицька^{1,3}

¹ Центр медицини болю «Spravno», Київ, Україна

² Науково-організаційний відділ, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Кафедра неврології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Надійшла до редакції 18.12.2024
Прийнята до публікації 17.01.2025

Адреса для листування:
Білошицький Вадим Васильович,
Центр медицини болю «Spravno»,
вул. Межигірська, 28, Київ, 04071,
Україна, e-mail: dr.biloshytsky@spravno.clinic

Фантомний біль (ФБ) є поширеною та виснажливою формою нейропатичного болю, що виникає після ампутації кінцівки та значно погіршує якість життя пацієнтів.

Мета огляду - узагальнити й проаналізувати сучасні дані щодо фармакологічного та інтервенційного лікування ФБ з акцентом на практичних аспектах терапії для поліпшення якості життя пацієнтів і оптимізації тактики лікування цього складного стану.

Проведено аналіз досліджень і клінічних настанов щодо лікування ФБ, зокрема фармакологічних підходів (антидепресанти, антиконвульсанти, габапентиніди, опіоїди та антагоністи NMDA-рецепторів) та інтервенційних методів (блокади нервів, радіочастотні процедури, нейромодуляція).

Фармакологічне лікування ФБ показало варіабельні результати. Габапентиніди, антиконвульсанти та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну продемонстрували помірну ефективність щодо зменшення інтенсивності болю. Опіоїди можна використовувати лише в тяжких випадках через ризик залежності та побічні ефекти. Інтервенційні методи, такі як блокади периферичних нервів, радіочастотна абляція та методи нейромодуляції (стимуляція спинного мозку, транскраніальна магнітна стимуляція), забезпечують тривале полегшення болю у випадку рефрактерного ФБ із мінімальними побічними явищами.

Персоналізований підхід, що поєднує фармакологічні та інтервенційні методи, є найефективнішим у лікуванні ФБ. Необхідно провести рандомізовані контрольовані дослідження для оптимізації терапевтичних стратегій. З огляду на актуальність проблеми в умовах зростання кількості пацієнтів з ампутаціями внаслідок воєнних дій в Україні, стандартизація лікування ФБ є пріоритетним завданням для медичної спільноти.

Ключові слова: фантомний біль; персоналізований підхід; методи лікування; фармакотерапія; інтервенційне лікування

Вступ

Фантомний біль (ФБ) – це складний і виснажливий патологічний стан, який виникає після ампутації кінцівки та характеризується відчуттям болю у відсутній частині тіла. Це явище є однією з форм нейропатичного болю та залишається актуальною проблемою для пацієнтів і медичних працівників через високу поширеність та складність лікування.

Сучасні підходи до лікування ФБ передбачають використання як фармакологічних методів (антидепресанти, антиконвульсанти, габапентиніди тощо), так і інтервенційних втручань (блокади нервів, радіочастотні методи, нейромодуляція). Проте ефективність багатьох із них залишається суперечливою через обмежену кількість високоякісних клінічних досліджень.

Мета огляду – узагальнити й проаналізувати сучасні дані щодо фармакологічного та інтервенційного лікування ФБ з акцентом на практичні аспекти терапії для поліпшення якості життя пацієнтів і оптимізації тактики лікування цього складного стану.

Епідеміологія фантомного болю

Поширеність ФБ значно відрізняється в різних дослідженнях (від 64 до 87% серед пацієнтів з ампутуваними кінцівками) залежно від вибірки та методів оцінки [1,2]. Фантомний біль спостерігається як у цивільних осіб, так і у військовиків, але його частота і тяжкість є непропорційно високими серед військовиків через травматичний характер їхніх ампутацій. У світі щорічно виконують близько 356 млн ампутацій кінцівок, найбільший тягар ампутацій спостерігається в країнах із низьким і середнім рівнем доходу через травми та інфекції [3]. У Сполучених Штатах щорічно проводять близько 185 тис. ампутацій, головними причинами яких є судинні захворювання (82,0%), травми (16,4%), онкологічні ураження (0,9%) і вроджені аномалії (0,8%) [4]. Серед осіб з ампутуваними кінцівками ФБ є стійким і часто виснажливим станом. Поширеність ФБ упродовж життя після ампутації становить від 64 до 87% [2]. Систематичний огляд і метааналіз, проведені К. Limakatso та співавт. (2020) [1], виявили, що поширеність ФБ значно вища в розвинених країнах



(66,55%) порівняно з країнами, що розвиваються (53,98%), що свідчить про потенційний вплив доступу до медичної допомоги, хірургічних методів і післяопераційного догляду на розвиток ФБ. У близько 82% осіб з ампутованими кінцівками ФБ виникає впродовж першого року після ампутації, значна частина пацієнтів відчувають біль роками, що свідчить про хронічний характер захворювання [3].

На розвиток ФБ впливає низка доопераційних, періопераційних і післяопераційних чинників ризику.

Доопераційні чинники ризику

1. Біль перед ампутацією. Постійний біль перед ампутацією є сильним передвісником ФБ, оскільки він може спричинити центральну сенситизацію та дезадаптивну нейропластичність [5].

2. Психологічні чинники. Тривога, депресія та катастрофізація пов'язані з підвищеною ймовірністю розвитку ФБ [6].

3. Вік і стать. Літній вік асоціюється з вищим ризиком ФБ, тоді як відмінності, пов'язані зі статтю, залишаються недоведеними [3].

Періопераційні чинники ризику

1. Хірургічна техніка. Традиційна тракційна нейректомія, коли нерв перерізають під натягом, що спричиняє його скорочення, може призвести до утворення невроми, збільшуючи ризик ФБ [7].

2. Удосконалені хірургічні методи. Доведено, що такі методи, як цілеспрямована реіннервація м'язів (Targeted Muscle Reinnervation (TMR)) і регенеративний інтерфейс периферичних нервів (Regenerative Peripheral Nerve Interface (RPNI)), значно зменшують частоту ФБ завдяки поліпшенню регенерації нервів і зменшенню частоти утворення невром [8].

Післяопераційні чинники ризику

1. Біль у залишку кінцівки (біль у кукці) сильно корелює з ФБ, що свідчить про наявність спільних патофізіологічних механізмів [9].

2. Використання протезів. Удосконалені протези із сенсорним зворотним зв'язком можуть пом'якшити ФБ, тоді як погано підігнані або суто косметичні протези можуть підсилити скарги [10].

3. Гострий післяопераційний біль – неконтрольований біль, що зберігається впродовж тижнів після операції, значно підвищує ризик хронічного ФБ [3].

Фантомний біль у військовиків

Фантомний біль є актуальною проблемою в умовах війни через високу частоту травматичної втрати кінцівок серед військовиків. Дослідження показали, що військовики з ампутованими кінцівками відчувають більш тяжкий і стійкий ФБ порівняно з цивільними особами [11]. Це пояснюється такими причинами:

1. Природою ампутації: ампутації, пов'язані з бойовими діями, часто спричинені вибуховими ударами високої енергії або вогнепальними пораненнями, що призводить до серйознішого пошкодження нервів і підвищення ризику появи ФБ [12].

2. Психологічними стресовими чинниками: військовики з ампутованими кінцівками мають вищий рівень посттравматичного стресового розладу (ПТСР) і депресії, які тісно пов'язані зі збільшенням тяжкості ФБ [13].

3. Проблема реабілітації: відстрочена або неадекватна реабілітація, зокрема обмежений доступ до спеціалізованого протезування та програм лікування болю, може підсилити ФБ у ветеранів [14].

Патологічна фізіологія фантомного болю

Незважаючи на численні дослідження, точні патофізіологічні механізми, що лежать в основі ФБ, вивчено не повністю. Вважають, що в основі цього хронічного патологічного стану лежить складна взаємодія морфологічних, фізіологічних і хімічних змін у периферичній та центральній нервовій системі. Розуміння периферичних, спінальних і супраспінальних механізмів, що призводять до розвитку ФБ, має вирішальне значення для розробки ефективних профілактичних та терапевтичних стратегій.

Периферичні механізми. Фантомний біль часто виникає внаслідок перетину периферичних нервів під час ампутації, що призводить до дезадаптивних змін у нейронах. До ключових периферичних механізмів належать:

1. Утворення невроми – після перетину нерва пошкоджені аксони намагаються регенерувати, що часто призводить до утворення невроми. Ці невроми демонструють спонтанну ектопічну активність і підвищену збудливість, спричиняючи постійний біль [15, 16].

2. Ектопічні розряди – гіперзбудливість пошкоджених нервових закінчень і вузлів дорсальних корінців призводить до спонтанних больових сигналів, які інтерпретуються як такі, що походять від відсутньої кінцівки [3].

3. Запальні реакції – післяампутаційне запалення й активація імунних клітин можуть підсилити ноцицептивну передачу сигналів, що збільшує сенситизацію периферичних нервів [15].

Спинномозкові механізми. Спинний мозок відіграє ключову роль у підсиленні та модуляції больових сигналів після ампутації. Відбувається декілька ключових процесів:

1. Центральна сенситизація – підвищена збудливість нейронів заднього рогу спинного мозку призводить до збільшення больової трансмісії. Це явище спричинює постійний біль навіть за відсутності периферичного сигналу (input) [15, 16].

2. Розгальмування шляхів болю – зменшення гальмівної нейротрансмісії, наприклад, зниження ГАМК-ергічної та гліцинергічної активності, підсилює ноцицептивну сигналізацію від залишку кінцівки [1].

3. Нейропластичні зміни – втрата аферентного сигналу від ампутованої кінцівки призводить до дезадаптивної пластичності заднього рогу, що підсилює відчуття болю навіть за відсутності постійних ноцицептивних стимулів [15].

Супраспінальні механізми. Головний мозок зазнає значних структурних і функціональних змін після ампутації кінцівки, що спричиняє розвиток ФБ. До них належать:

1. Кортикальна реорганізація – функціональні магнітно-резонансні дослідження показують, що соматосенсорні кіркові ділянки, які представляють ампутовану кінцівку, заміщаються представництвами сусідніх частин тіла. Це перенаштування пов'язане зі сприйняттям болю у відсутній кінцівці [1,3].

2. Таламічна дисфункція – таламус, який обробляє сенсорні дані, демонструє гіперактивність у пацієнтів із ФБ, імовірно, через втрату аферентної регуляції [15].

3. Змінена низхідна модуляція болю – дисфункція низхідних шляхів модуляції болю від стовбура мозку та лімбічної системи спричиняє постійні больові відчуття [16].

Фармакологічна терапія фантомного болю

Запропоновано різні способи фармакологічного лікування ФБ, але призначення різних класів препаратів демонструє варіабельні результати. Цей огляд зосереджено на ефективності трициклічних антидепресантів (ТЦА), інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (ІЗЗСН), габапентиноїдів (прегабалін і габапентин) і антиконвульсантів (карбамазепін, окскарбазепін, топірамат), опіоїдів (трамадол, морфін, оксикодон) і додаткових фармакологічних підходів (антагоністи рецепторів NMDA (кетамін) та ботулінічний нейротоксин).

Трициклічні антидепресанти. Амітриптилін, широко використовуваний ТЦА, досліджено щодо його ефективності в лікуванні ФБ. Вважають, що він діє шляхом підсилення трансмісії серотоніну та норадреналіну в центральній нервовій системі, модулюючи відчуття болю. Однак дослідження його ефективності при ФБ показали суперечливі результати. L.R. Robinson та співавт. (2004) провели рандомізоване контрольоване дослідження, в якому порівняли амітриптилін із плацебо в пацієнтів із ФБ і не виявили істотної різниці в зменшенні болю між двома групами [17]. Крім того, побічні ефекти амітриптиліну, такі як седація, сухість у роті та запаморочення, можуть обмежувати його використання [18].

Інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну. Дулоксетин, найвідоміший представник цієї групи лікарських засобів згідно з рекомендаціями, розробленими на підставі результатів рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, призначають для лікування нейропатичного болю, зокрема болісної діабетичної нейропатії та фіброміалгії. Його потенціал у лікуванні ФБ менше вивчено, оскільки ефективність дулоксетину при цьому стані не оцінювали в масштабних випробуваннях. Проте метааналіз досліджень ефективності ІЗЗСН для лікування нейропатичного болю виявив, що дулоксетин значно знижує показники болю при деяких станах, подібних до ФБ [19]. З огляду на низьку поширеність ФБ у сучасних західних країнах і, відповідно, меншу кількість рандомізованих контрольованих досліджень при цій патології порівняно з больовими нейропатичними розладами іншого походження, звичайною практикою є використання настанов із загальної фармакотерапії нейропатичного болю [20]. Окремо наголошується, що сприятливий профіль побічних ефектів дулоксетину порівняно з ТЦА робить його призначення перспективним варіантом для пацієнтів із непереносністю інших лікарських засобів [18].

Початкова доза дулоксетину становить 30 мг. Препарат приймають один раз на день, переважно вранці. У разі переносності через 1 тиж дозу можна збільшити до 60 мг. У лікуванні больових розладів це дозування зазвичай є максимальним, клінічної користі від подальшого титрування до 120 мг не виявлено [21].

Габапентиноїди. Габапентиноїди (габапентин і прегабалін), широко використовують при нейропатичних больових розладах завдяки їхній здатності модулювати кальцієві канали в центральній нервовій системі. У дослідженнях показано, що габапентин знижує інтенсивність ФБ. D.G. Smith та співавт. (2005) [22] провели рандомізоване

контрольоване дослідження. Пацієнти, які отримували габапентин, повідомили про значне зменшення болісних відчуттів. Добову дозу габапентину поступово збільшували з 300 до 3600 мг. Більше половини пацієнтів отримали суттєве полегшення на тлі терапії цим лікарським засобом порівняно з однією п'ятою учасників контрольної групи. В іншому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні [23] пацієнтам із післяампутаційним ФБ призначали габапентин, починаючи з дози 300 мг/добу, збільшували дозування до 2400 мг або максимально переносної дози. Через 6 тиж монотерапії цим препаратом пацієнти, які його отримували, відзначали статистично значуще зниження інтенсивності болю. Однак інші дослідження виявили гірші результати щодо зменшення болю порівняно з плацебо [19].

Початкова доза габапентину становить 100–300 мг, яку приймають перед сном або розподіляють на три прийоми протягом дня. У подальшому дозу збільшують, додаючи щодня 300–900 мг з урахуванням ефективності та переносності. Максимальна доза може становити 3600 мг.

Прегабалін є структурним аналогом γ -аміномасляної кислоти (ГАМК). Будучи потужнішим габапентиноїдом, ніж габапентин, він продемонстрував ефективність при різних нейропатичних больових розладах, зокрема в лікуванні ФБ. Прегабалін зв'язується із субодиницею $\alpha_2\delta$ вольтаж-залежних кальцієвих каналів, зменшуючи вивільнення збуджувальних нейромедіаторів, таких як глутамат, субстанція Р і норадреналін. Цей механізм лежить в основі його ефективності при лікуванні нейропатичних больових розладів (діабетична нейропатія та післягерпетична невралгія). У дослідженнях доведено ефективність і безпечність призначення прегабаліну. З огляду на те, що ФБ має спільні патофізіологічні механізми з іншими нейропатичними больовими синдромами, прегабалін вважають ефективним засобом лікування ФБ [24].

За даними численних досліджень, прегабалін є ефективним у пацієнтів із різними типами нейропатичного болю в добових дозах 300, 450 і 600 мг. Доза 150 мг/добу здебільшого була неефективною [25]. Рекомендується починати лікування зі 150 мг/добу, розподілених на 2–3 прийоми. Через тиждень дозову слід збільшити до 300 мг. Через 2–3 тижні, за потреби, можна розглянути її підвищення до 450–600 мг [21]. Гнучкий режим дозування прегабаліну, який передбачає індивідуальний підбір дози в діапазоні 150–600 мг/добу залежно від досягнутого ефекту та переносності дає змогу ефективно полегшити біль і знизити частоту відмови від препарату [26].

Є багато повідомлень про застосування прегабаліну в лікуванні ФБ із позитивним результатом [27–29], але в огляді фармакологічної терапії ФБ [30] зазначено, що кількість якісних досліджень прегабаліну при ФБ є меншою порівняно з іншими нейропатичними розладами. На нашу думку, це можна пояснити тим, що поширеність ФБ в інших країнах, зокрема розвинених, є меншою, ніж поширеність інших болісних нейропатичних станів мирного часу, а також значно меншою порівняно із вітчизняними даними воєнного часу. Незважаючи на це, автори зазначеного огляду вважають призначення при ФБ габапентиноїдів, так само як ТЦА, дулоксетину й опіоїдів, виправданим.

Побічними ефектами габапентиноїдів переважно є запаморочення та сонливість, а також збільшення маси тіла, що може обмежувати їх тривалий прийом [31]. Запаморочення та сонливість здебільшого виникають упродовж першого тижня прийому прегабаліну, згодом поступово зменшуються і в більшості випадків регресують через 1 міс від початку лікування [32]. Існують прості рекомендації, дотримання яких дає змогу значною мірою уникнути розвитку побічних явищ габапентиноїдів, зокрема прегабаліну. Рекомендовано починати лікування прегабаліном із прийому ввечері. Хоча в інструкції препарату зазначено можливість прийому з їжею або без їжі, початкову дозу краще приймати під час вечері. У деяких випадках одноразовий вечірній прийом 150 мг препарату дає змогу ефективно зменшити біль та поліпшити якість сну з мінімальними побічними реакціями. Якщо прийом прегабаліну в першій половині дня супроводжується значною сонливістю та/або запамороченням, то можливе асиметричне дозування – прийом більшої дози ввечері. Такий підхід має також патофізіологічне обґрунтування. Існує взаємозалежність між якістю сну та виразністю хронічного болю. Унаслідок поліпшення сну після прийому більших доз прегабаліну ввечері пацієнт може не потребувати значних доз препарату вдень. Численні дослідження ефективності прегабаліну при хронічному нейропатичному болю показали, що поліпшення сну значною мірою впливає на зменшення інтенсивності болю [32, 33].

Через занепокоєння та побоювання пацієнтів щодо можливих побічних ефектів габапентиноїдів лікар може призначити низькі, недостатньо ефективні дози препаратів, або пацієнти можуть недотримуватися призначеного режиму лікування. Запобігти поганим результатам лікування допоможе інформування пацієнтів про те, що адекватний контроль болю може потребувати деякий час, а побічні явища можуть бути мінімізовані завдяки дотриманню наведених вище рекомендацій і згодом регресувати [33, 34].

Оскільки ФБ є виснажливим больовим розладом, який у деяких випадках погано реагує на лікування, розглянемо можливість комбінованої терапії антинейропатичними засобами. D.R. Spiegel та співавт. [35] повідомили, що комбінований прийом дулоксетину 1 раз на день та прегабаліну двічі-тричі на день дає змогу значно зменшити інтенсивність ФБ і поступово (упродовж 2 тиж) відмовитися від прийому призначеного раніше морфіну сульфату. Добова доза дулоксетину становила 60 мг, прегабаліну – 450 мг. Схема титрування була такою: з 1-го дня прийом 30 мг дулоксетину в першій половині дня та прегабаліну по 50 мг тричі на день, починаючи з 4-го дня, прийом 60 мг дулоксетину в першій половині дня та прегабаліну по 100 мг тричі на день, з 8-го дня й надалі прийом прегабаліну по 150 мг вранці та 300 мг увечері. Багаторічне дослідження COMBO-DN study [36], проведене за участі 804 пацієнтів, показало, що результати терапії периферичного нейропатичного болю комбінацією середніх доз дулоксетину (60 мг/добу) і прегабаліну (300 мг/добу) були дещо кращими за результати монотерапії цими лікарськими засобами в максимальних добових дозах (120 та 600 мг/добу відповідно). На думку авторів, комбінована терапія нейропатичного болю дулоксетиним і прегабаліном є ефективною, безпечною, добре переноситься, та дає

змогу уникнути побічних ефектів препаратів, якщо клінічна ситуація потребує їхніх максимальних доз у випадку монотерапії.

Антиконвульсанти. Протисудомні засоби допомагають зменшити нейропатичний біль шляхом стабілізації гіперзбудливих мембран нейронів.

Карбамазепін, який традиційно застосовують для тригемінальної невралгії, продемонстрував потенціал у лікуванні ФБ. Деякі повідомлення про випадки та невеликі дослідження показують, що він може зменшити інтенсивність болю шляхом модуляції натрієвих каналів у гіперзбудливих нейронах. Однак профіль його побічних ефектів (запаморочення, втома та гепатотоксичність) обмежує його використання [21].

Окскарбазепін є структурною похідною карбамазепіну, має подібний механізм дії, але з кращим профілем побічних ефектів. Його оцінювали для лікування нейропатичного болю. Деякі дослідження засвідчили переваги цього препарату при ФБ. Проте бракує якісних рандомізованих контрольованих досліджень [21, 37].

Топірамат використовують для профілактики мігрені та епілепсії. Його також досліджували для лікування нейропатичного болю, зокрема ФБ. Він діє на натрієві та кальцієві канали, модулюючи ГАМК-ергічну передачу. Деякі дослідження свідчать про зменшення тяжкості ФБ, але значні побічні ефекти (когнітивні порушення та втрата маси тіла) можуть обмежити його клінічне застосування [38].

Опіоїди. Сильні опіоїди залишаються суперечливим методом лікування ФБ через перестороги щодо переносності, залежності та довгострокової ефективності. Оксикодон, потужний агоніст μ -опіоїдних рецепторів, вивчено щодо його переваг при ФБ. Кокранівський огляд виявив, що опіоїди, зокрема оксикодон, забезпечували полегшення болю, але були пов'язані з побічними ефектами, такими як запори, сонливість і пригнічення дихання [19]. Ефективність морфіну також досліджували. Установлено, що він забезпечує короточасну знеболювальну дію, але спричиняє залежність та асоціюється з різною переносністю. Опіоїди слід розглядати лише у тяжких випадках ФБ, за неефективності інших методів лікування.

Трамадол є атипичним анальгетиком, що діє через два основні механізми: 1) опіоїдний ефект – слабкий агоніст μ -опіоїдних рецепторів, що забезпечує знеболювання; 2) модуляція дії нейромедіаторів – гальмує зворотне захоплення серотоніну та норадреналіну, що сприяє антиноцицептивному ефекту і зменшує інтенсивність нейропатичного болю. Завдяки цим механізмам трамадол є перспективним засобом для лікування ФБ, оскільки він не лише зменшує больові відчуття, а й впливає на нейропластичні зміни, що лежать в основі патологічної больової імпульсації. N.B. Finnegr та співавт. [31] показали, що трамадол забезпечує помірне полегшення болю при нейропатичних больових станах, зокрема при ФБ. Зазвичай йому віддають перевагу над сильнішими опіоїдами через менший ризик залежності та менші побічні ефекти, такі як нудота та запаморочення.

Дослідження ефективності трамадолу при ФБ демонструють такі результати:

- в оглядах фармакологічного лікування ФБ трамадол згадано як засіб, що може бути ефективним у частини пацієнтів, особливо в тих, у кого біль

має змішаний (ноцицептивний та нейропатичний) компонент [19, 39];

- деякі клінічні дослідження свідчать, що трамадол може бути корисним для зменшення інтенсивності болю, але його ефективність є менш виразною порівняно з традиційними опіоїдами (наприклад, морфіном) або препаратами групи NMDA-антагоністів [19];

- поєднання трамадолу з антиконвульсантами (наприклад, габапентином) або антидепресантами може давати кращий ефект, ніж монотерапія [39].

Стандартне дозування трамадолу для лікування хронічного болю становить 50–100 мг кожні 6–8 год (максимальна добова доза – 400 мг). При застосуванні в пацієнтів із ФБ рекомендовано починати з мінімальної дози з поступовим титруванням для оцінки ефективності та переносності. Побічними ефектами є нудота, запаморочення, сухість у роті, седативний ефект.

Антагоністи рецепторів NMDA (кетамін і мемантин). Антагоністи рецепторів NMDA, такі як кетамін і мемантин, досліджували як потенційні засоби лікування ФБ з огляду на роль цих рецепторів у центральній сенситизації. Кетамін, який вводять внутрішньовенно, продемонстрував знеболювальну дію в пацієнтів із ФБ. Однак його використання обмежене значними психотоміметичними побічними ефектами (галюцинації та седативний ефект) [19,30,39,40]. Мемантин, антагоніст рецепторів NMDA, який використовують переважно для лікування хвороби Альцгеймера, продемонстрував обмежену ефективність при ФБ без значного полегшення болю порівняно з плацебо [19]. Необхідно провести дослідження, щоб визначити тривалу користь і безпечність антагоністів рецепторів NMDA.

Ботулінічний нейротоксин типу А (БНТ-А). Огляд можливостей БНТ-А в лікуванні нейропатичного болю міститься в 2-му виданні монографії професора Єльського університету Багмана Джаббарі «Лікування больових розладів ботулінічним токсином» [41], а також у недавно поданому нами до публікації «Українському національному консенсусі з ботулінотерапії нейропатичного болю». Бажаючі ознайомитися з патофізіологічними основами методу, показаннями до застосування, технічними деталями та дозуванням БНТ-А при ФБ зможуть звернутися до цього документа.

Інтервенційне лікування фантомного болю

Існує широкий спектр інтервенційних методів лікування ФБ. Вони можуть бути надзвичайно корисними, якщо медикаментозне лікування є недостатньо ефективним або супроводжується нестерпними побічними ефектами.

За наявності в куксі міофасціальних тригерних точок можна отримати позитивний ефект від їх ін'єкцій. Підґрунтям є те, що *ін'єкції тригерних точок* полегшують міофасціальний біль, зменшуючи м'язові спазми, збільшуючи діапазон рухів і поліпшуючи кровообіг. Основний принцип цього лікування – розрив циклу спазм–біль–спазм у м'язах. Дослідження з участю 21 пацієнта виявило значне зменшення болю за візуальною аналоговою шкалою після ін'єкцій місцевих анестетиків у тригерні точки кукси впродовж 5 тиж у більшості пацієнтів із болем після ампутації [42].

Блокади периферичних нервів широко використовують для тимчасового полегшення болю

при ФБ. Вони передбачають введення місцевих анестетиків, часто в поєднанні з іншими препаратами, такими як клонідин або стероїди, для блокування ноцицептивної передачі сигналів. Показано, що регіональні блокади сідничого та стегнового нервів забезпечують тимчасове полегшення, але їхні ефекти зазвичай короточасні, що потребує повторних ін'єкцій для отримання стійкого результату. Іншим підходом до лікування ФБ у кінцівках може бути безперервна блокада периферичних нервів. Дослідження показало, що 6-денна перинеуральна інфузія ропівакаїну може зменшити ФБ щонайменше на 1 міс, а в деяких пацієнтів – на 6–12 міс [43].

Запропоновано кілька малоінвазивних втручань на невромах кукси для лікування резистентних випадків ФБ. Одним із таких можливих втручань є *хімічний нейролізис*. Ця процедура передбачає введення алкоголю або фенолу в неврони кукси під ультразвуковим контролем, щоб спричинити дегенерацію нервової тканини з подальшим полегшенням болю. Х. Zhang і співавт. (2017) дослідили цю техніку та повідомили, що 54% пацієнтів відчули значне зменшення болю після 1–3 ін'єкцій спирту. У пацієнтів, які не відповіли на лікування, полегшення болю досягнуто за допомогою радіочастотної абляції невром [44]. Використання ін'єкцій фенолу під ультразвуковим контролем було проспективно оцінено у 82 пацієнтів. У всіх досліджуваних спостерігалось помітне поліпшення, а 12% пацієнтів зовсім не відчували болю після 1–3 процедур. Характерною особливістю результатів лікування була низька частота ускладнень (5% незначних та 1,3% великих) [45]. Хоча нейролізис є ефективним, з часом після нього може відбутися регенерація нерва, що потенційно може призвести до рецидиву болю.

Радіочастотні процедури. Радіочастотна абляція – це поширена інтервенційна техніка, яка застосовує передачу теплової енергії до нервової тканини для модуляції передачі болю. Хоча доведено ефективність радіочастотних абляцій нервових структур у лікуванні багатьох больових синдромів, вони можуть супроводжуватися розвитком небажаних побічних явищ та ускладнень (неповна денервація ділянки тіла чи органа, які є джерелом болю, порушення чутливості та рухової функції, підсилення симптоматики внаслідок хаотичної регенерації нервів, утворення невром і розвиток деаферентаційного болю) [46]. Уникнути цих небажаних подій можна, застосовуючи радіочастотне лікування в пульсовому (або в імпульсному, як його часто називають у вітчизняній літературі) режимі. Ми віддаємо перевагу такому перекладу терміна «pulsed radiofrequency», як «пульсове радіочастотне лікування (ПРЛ)». На відміну від традиційної термічної радіочастотної абляції, яка руйнує нервові волокна, ПРЛ забезпечує передачу енергії у вигляді окремих контрольованих сплесків, не завдаючи постійних пошкоджень.

Метод ПРЛ є удосконаленням традиційних радіочастотних абляцій для забезпечення меншої деструкції тканин. Для цього електричний струм із частотою радіохвиль 500 кГц подається на кінчик канюлі як послідовність окремих електричних сплесків тривалістю 5–20 мс, регулярно повторюваних із частотою 2–5 Гц. За такого режиму температура канюлі не перевищує 42°C, що забезпечує від термокоагуляції білки нервових волокон і дає

змогу зберегти рухову функцію та чутливість. Лікувальний ефект ПРЛ досягається селективним впливом електричного поля на тонкі немієлінізовані й слабкомієлінізовані волокна, зокрема модуляцією синаптичної трансмісії та збудливості С-волокон, які відповідають за температурну й больову чутливість і залучені в розвиток більшості нейропатичних больових синдромів [47–49].

У двох оглядах літератури [46,50] узагальнено висновки численних публікацій щодо механізмів лікувальної дії ПРЛ. До таких механізмів належать пошкодження ноцицептивних волокон С і Аδ на мікроскопічному рівні (набряк ендоневрію спостерігається протягом тижня після лікування), молекулярні зміни (деактивація мікроглії в задніх рогах спинного мозку, зниження рівня прозапальних цитокінів, збільшення продукції мРНК прекурсорів ендogenous опіоїдів, модуляція активності пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, зміни активності йонних каналів, зокрема збільшення експресії Na^+/K^+ -каналів), зміни активності нейронів (активація низхідних антиноцицептивних серотонінергічних, норадренергічних та ГАМК-ергічних шляхів, гальмування збудливості аферентних С-волокон) і зрештою тривале пригнічення больової сигналізації (знеболювальний ефект ПРЛ може тривати кілька місяців).

Публікації свідчать про позитивні результати ПРЛ при ФБ, резистентному до медикаментозного лікування. Описано клінічний випадок застосування ПРЛ при тяжкому ФБ у 63-річної пацієнтки з ФБ і болем у куксі після ампутації нижньої кінцівки нижче за коліно, що тривали 4 роки [51]. Інтенсивність болю становила 6–8 за числовою шкалою болю. Після безуспішних спроб медикаментозного лікування (габапентин, прегабалін, гідрокодон, метадон, морфін) проведено ПРЛ сіничного нерва (2 цикли тривалістю 120 с із температурою 42°C, тривалістю імпульсів 20 мс і частотою 2 пульси/с). Больові відчуття припинилися, що дало змогу припинити прийом опіоїдних препаратів. Через 4 міс через повернення болю процедуру було виконано повторно.

М. West та Н. Wu (2010) [52] повідомили про успішне застосування ПРЛ у чотирьох пацієнтів, яким радіочастотну канюлю встановлювали під місцевою анестезією у відмічену перед інтервенцією найчутливішу при пальпації точку невроми. Після процедури всі пацієнти відзначили суттєве зменшення болю в куксі, яке зберігалось впродовж 6 міс. У двох пацієнтів також суттєво зменшився ФБ. Пацієнти повідомили про поліпшення функціонального стану, кращу переносність протезів і зменшення прийому пероральних аналгетиків.

А. Kumar та співавт. (2024) [53] опублікували серію з 10 клінічних випадків рефрактерного ФБ після ампутації верхніх кінцівок. Після діагностичної блокади пацієнтам виконували ПРЛ зірчастого вузла. Значне зменшення ФБ і функціональне поліпшення відзначені через 1 тиж, 1 та 3 міс після процедури. Лікування не супроводжувалося побічними ефектами.

У пілотному дослідженні S. Pu та співавт. (2020) [54] вивчали ефективність ПРЛ невром кукси під ультразвуковим контролем. Установлено, що у 82,4% пацієнтів із болем у куксі та 69,2% із ФБ суттєво зменшився біль без серйозних ускладнень.

Наведені результати свідчать про те, що радіочастотні методи є потенційно ефективною

лікувальною опцією для пацієнтів із ФБ, особливо тих, які не реагують на фармакологічну терапію.

Нейромодуляція в лікуванні фантомного болю

Методи нейромодуляції (стимуляція спинного мозку та периферичних нервів, транскраніальна магнітна стимуляція, глибока стимуляція мозку) спрямовані на зміну нейронної активності на спінальному або кірковому рівні для полегшення хронічного болю.

Стимуляція спинного мозку (spinal cord stimulation (SCS)) передбачає імплантацію електродів в епідуральний простір для доставки електричних імпульсів до задніх стовпів спинного мозку. Виявлено, що шляхом модуляції передачі болю SCS зменшує ФБ у деяких пацієнтів. У систематичному огляді М. Corbett та співавт. (2018) [55] проаналізували численні дослідження SCS і повідомили про значне полегшення болю в пацієнтів із хронічним ФБ. Автори зазначили, що наявність болю в залишку кінцівки є потужним предиктором успіху SCS, припустивши, що SCS може бути ефективнішим для пацієнтів із поєднанням ФБ і болю в куксі.

Стимуляція периферичних нервів (peripheral nerve stimulation (PNS)) є ще одним перспективним підходом, особливо для пацієнтів із болем, пов'язаним із невромою. Ця техніка передбачає розміщення електродів поблизу уражених периферичних нервів для модуляції відчуття болю. R. Pagan-Rosado та співавт. (2023) [56] продемонстрували, що PNS є перспективною методикою нейромодуляції, яку можна використовувати для лікування рефрактерних випадків хронічного болю, зокрема післяампу-таційного болю.

У кількох дослідженнях вивчали неінвазивні та інвазивні методи стимуляції мозку при ФБ.

Транскраніальна магнітна стимуляція (TMS) – це неінвазивний метод, який використовує магнітні імпульси для модуляції збудливості кори головного мозку. Метааналіз, проведений К. Pacheco-Barrios та співавт. (2020) [57], виявив, що TMS постійним струмом над первинною руховою корою значно зменшує симптоми ФБ, а ефекти зберігаються до одного тижня після стимуляції.

Глибока стимуляція мозку (*deep brain stimulation (DBS)*) спрямована на глибокі структури мозку, такі як таламус і навіоловодопровідна сіра речовина, для модуляції відчуття болю. М. Corbett та співавт. (2018) проаналізували доступну літературу щодо застосування DBS у лікуванні ФБ і виявили, що вона забезпечує тривале полегшення болю в 73% пацієнтів. Проте інвазивний характер методу обмежує його широке впровадження [55].

Стимуляція рухової кори головного мозку (motor cortex stimulation (MCS)) передбачає імплантацію електродів над руховою корою головного мозку для переривання нейронної активності, пов'язаної з болем. Дослідження показують, що MCS є ефективною для пацієнтів із резистентним до лікування ФБ, хоча необхідно провести дослідження для оптимізації параметрів стимуляції [57].

Наведені дані свідчать про те, що інтервенційні методики та техніки нейромодуляції значно розширюють можливості лікування ФБ, особливо в пацієнтів, які не реагують на фармакологічну терапію. Радіочастотні методики, зокрема ПРЛ,

продемонстрували ефективність щодо зменшення як ФБ, так і болю в куксі, поєднуючи тривале полегшення з мінімальною інвазивністю. Техніки нейромодуляції, зокрема SCS, TMC і DBS, є перспективними для модулювання шляхів болю на спінальному та кірковому рівнях. Однак, незважаючи на обладдйливі результати, слід провести дослідження для створення стандартизованих протоколів лікування та оптимізації критеріїв відбору пацієнтів. Великі рандомізовані контрольовані дослідження необхідні для підтвердження ефективності цих підходів і вивчення комбінованих методів лікування, які поєднують переваги консервативної терапії, сучасних засобів реабілітації та інтервенційних і нейрохірургічних втручань для поліпшення клінічних результатів.

Висновки

Фантомний біль залишається однією з найскладніших форм нейропатичного болю, що значно погіршує якість життя пацієнтів з ампутованими кінцівками. Незважаючи на численні дослідження, патофізіологічні механізми цього стану вивчено не повністю, що ускладнює вибір ефективної терапії. Аналіз сучасних даних свідчить про те, що комплексний підхід, який поєднує фармакологічні та інтервенційні методи лікування, є найперспективнішим.

Із фармакологічних засобів, габапентиніди, антиконвульсанти та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну показали помірну ефективність у зниженні інтенсивності ФБ. Інтервенційні методи, такі як блокади периферичних нервів, радіочастотні процедури та нейромодуляція, демонструють високу ефективність у випадках рефрактерного болю, забезпечуючи тривале полегшення з мінімальними побічними ефектами.

Персоналізований підхід до лікування ФБ, який урахує індивідуальні особливості пацієнта, характер болю та наявні чинники ризику, є ключовим для досягнення оптимальних результатів. Необхідно провести рандомізовані контрольовані дослідження для уточнення патофізіології ФБ і визначення найефективніших комбінацій терапії.

З огляду на сучасні реалії та зростання кількості пацієнтів з ампутаціями внаслідок воєнних дій, розробка стандартів лікування ФБ є пріоритетним завданням для української медичної спільноти. Проведення великих досліджень і впровадження інноваційних методів лікування дадуть змогу значно поліпшити якість життя пацієнтів та зменшити тягар цього виснажливого стану.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

References

1. Limakatso K, Bedwell GJ, Madden VJ, Parker R. The prevalence and risk factors for phantom limb pain in people with amputations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Oct 14;15(10):e0240431. doi: 10.1371/journal.pone.0240431
2. Stankevicius A, Wallwork SB, Summers SJ, Hordacre B, Stanton TR. Prevalence and incidence of phantom limb pain, phantom limb sensations and telescoping in amputees: A systematic rapid review. *Eur J Pain*. 2021 Jan;25(1):23-38. doi: 10.1002/ejp.1657
3. Ishigami S, Boctor C. Epidemiology and risk factors for phantom limb pain. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2024 Aug 21;5:1425544. doi: 10.3389/fpain.2024.1425544
4. Ziegler-Graham K, MacKenzie EJ, Ephraim PL, Travison TG, Brookmeyer R. Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Mar;89(3):422-9. doi: 10.1016/j.apmr.2007.11.005
5. Yin Y, Zhang L, Xiao H, Wen CB, Dai YE, Yang G, Zuo YX, Liu J. The pre-amputation pain and the postoperative deafferentation are the risk factors of phantom limb pain: a clinical survey in a sample of Chinese population. *BMC Anesthesiol*. 2017 May 26;17(1):69. doi: 10.1186/s12871-017-0359-6
6. Münger M, Pinto CB, Pacheco-Barrios K, Duarte D, Enes Gunduz M, Simis M, Battistella LR, Fregni F. Protective and Risk Factors for Phantom Limb Pain and Residual Limb Pain Severity. *Pain Pract*. 2020 Jul;20(6):578-587. doi: 10.1111/papr.12881
7. Penna A, Konstantatos AH, Cranwell W, Paul E, Bruscino-Raiola FR. Incidence and associations of painful neuroma in a contemporary cohort of lower-limb amputees. *ANZ J Surg*. 2018 May;88(5):491-496. doi: 10.1111/ans.14293
8. de Lange JWD, Hundepool CA, Power DM, Rajaratnam V, Duraku LS, Zuidam JM. Prevention is better than cure: Surgical methods for neuropathic pain prevention following amputation - A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022 Mar;75(3):948-959. doi: 10.1016/j.bjps.2021.11.076
9. Gallagher P, Allen D, MacLachlan M. Phantom limb pain and residual limb pain following lower limb amputation: a descriptive analysis. *Disabil Rehabil*. 2001 Aug 15;23(12):522-30. doi: 10.1080/09638280010029859
10. Dietrich C, Nehrlich S, Seifert S, Blume KR, Miltner WHR, Hofmann GO, Weiss T. Leg Prosthesis With Somatosensory Feedback Reduces Phantom Limb Pain and Increases Functionality. *Front Neurol*. 2018 Apr 26;9:270. doi: 10.3389/fneur.2018.00270
11. Griffin SC, Alphonso AL, Tung M, Finn S, Perry BN, Hill W, O'Connell C, Hanling SR, Goff BJ, Pasquina PF, Tsao J. Characteristics of phantom limb pain in U.S. civilians and service members. *Scand J Pain*. 2021 Sep 16;22(1):125-132. doi: 10.1515/sjpain-2021-0139
12. Ephraim PL, Wegener ST, MacKenzie EJ, Dillingham TR, Pezzin LE. Phantom pain, residual limb pain, and back pain in amputees: results of a national survey. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005 Oct;86(10):1910-9. doi: 10.1016/j.apmr.2005.03.031
13. Jensen MP, Ehde DM, Hoffman AJ, Patterson DR, Czerniecki JM, Robinson LR. Cognitions, coping and social environment predict adjustment to phantom limb pain. *Pain*. 2002 Jan;95(1-2):133-42. doi: 10.1016/s0304-3959(01)00390-6
14. Morgan SJ, Friedly JL, Amtmann D, Salem R, Hafner BJ. Cross-Sectional Assessment of Factors Related to Pain Intensity and Pain Interference in Lower Limb Prosthesis Users. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017 Jan;98(1):105-113. doi: 10.1016/j.apmr.2016.09.118
15. Stone AB, Hollmann MW, Terwindt LE, Lirk P. Chronic post amputation pain: pathophysiology and prevention options for a heterogenous phenomenon. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2023 Oct 1;36(5):572-579. doi: 10.1097/ACO.0000000000001298
16. Culp CJ, Abdi S. Current Understanding of Phantom Pain and its Treatment. *Pain Physician*. 2022 Oct;25(7):E941-E957.
17. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, Edwards WT, Judish DA, Goldberg ML, Campbell KM, Smith DG, Jensen MP. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004 Jan;85(1):1-6. doi: 10.1016/s0003-9993(03)00476-3
18. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J Clin Pharmacol*. 2012 Jan;52(1):6-17. doi: 10.1177/0091270010394852
19. Alviar MJ, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst*

- Rev. 2011 Dec 7;(12):CD006380. doi: 10.1002/14651858.CD006380.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 14;10:CD006380. doi: 10.1002/14651858.CD006380.pub3
20. Qi HX, Stepniewska I, Kaas JH. Reorganization of primary motor cortex in adult macaque monkeys with long-standing amputations. *J Neurophysiol*. 2000 Oct;84(4):2133-47. doi: 10.1152/jn.2000.84.4.2133
 21. Malik, Tariq, ed. *Practical Chronic Pain Management. A Case-Based Approach*. Springer, Switzerland, 2020.
 22. Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, Campbell KM, Jensen MP, Hoffman AJ, Awan AB, Czerniecki JM, Robinson LR. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev*. 2005 Sep-Oct;42(5):645-54. doi: 10.1682/jrrd.2005.05.0082
 23. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med*. 2002 Sep-Oct;27(5):481-6. doi: 10.1053/rapm.2002.35169
 24. Urits I, Seifert D, Seats A, Giacomazzi S, Kipp M, Orhurhu V, Kaye AD, Viswanath O. Treatment Strategies and Effective Management of Phantom Limb-Associated Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Jul 29;23(9):64. doi: 10.1007/s11916-019-0802-0
 25. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD007076. doi: 10.1002/14651858.CD007076.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jan 23;1:CD007076. doi: 10.1002/14651858.CD007076.pub3
 26. Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, Phillips KF, Rowbotham MC. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J Pain*. 2008 Nov;9(11):1006-17. doi: 10.1016/j.jpain.2008.05.014
 27. Bornemann-Cimenti H, Dorn C, Rumpold-Seitlinger G. Early Onset and Treatment of Phantom Limb Pain Following Surgical Amputation. *Pain Med*. 2017 Dec 1;18(12):2510-2512. doi: 10.1093/pm/pnx111
 28. Marcial KMG, Arcilla MVRV. A Novel Approach in Treating Phantom Limb Pain Using Erector Spinae Plane Block. *Acta Med Philipp*. 2024 May 23;58(9):44-47. doi: 10.47895/amp.v58i9.8821
 29. Wössner S, Weber K, Steinbeck AC, Oberhauser M, Feueracker M. Pregabalin as adjunct in a multimodal pain therapy after traumatic foot amputation - A case report of a 4-year-old girl. *Scand J Pain*. 2017 Oct;17:146-149. doi: 10.1016/j.sjpain.2017.09.001
 30. Erlenwein J, Diers M, Ernst J, Schulz F, Petzke F. Clinical updates on phantom limb pain. *Pain Rep*. 2021 Jan 15;6(1):e888. doi: 10.1097/PR9.0000000000000888
 31. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0
 32. Arnold LM, McCarberg BH, Clair AG, Whalen E, Thomas N, Jorga A, Pauer L, Vissing R, Park PW. Dose-response of pregabalin for diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and fibromyalgia. *Postgrad Med*. 2017 Nov;129(8):921-933. doi: 10.1080/00325481.2017.1384691
 33. Freynhagen R, Baron R, Kawaguchi Y, Malik RA, Martire DL, Parsons B, Rey RD, Schug SA, Jensen TS, Tölle TR, Ushida T, Whalen E. Pregabalin for neuropathic pain in primary care settings: recommendations for dosing and titration. *Postgrad Med*. 2021 Jan;133(1):1-9. doi: 10.1080/00325481.2020.1857992
 34. Huffman CL, Goldenberg JN, Weintraub J, Sanin L, Driscoll J, Yang R, Chew ML, Scavone JM. Efficacy and Safety of Once-Daily Controlled-Release Pregabalin for the Treatment of Patients With Postherpetic Neuralgia: A Double-Blind, Enriched Enrollment Randomized Withdrawal, Placebo-Controlled Trial. *Clin J Pain*. 2017 Jul;33(7):569-578. doi: 10.1097/AJP.0000000000000445
 35. Spiegel DR, Lappinen E, Gottlieb M. A presumed case of phantom limb pain treated successfully with duloxetine and pregabalin. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010 Mar-Apr;32(2):228.e5-7. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2009.05.012
 36. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, Cruccu G, Skljarevski V, Freynhagen R. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"--a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013 Dec;154(12):2616-2625. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.043
 37. Zhou M, Chen N, He L, Yang M, Zhu C, Wu F. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 2;12(12):CD007963. doi: 10.1002/14651858.CD007963.pub3
 38. Wiffen PJ, Derry S, Lunn MP, Moore RA. Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 30;2013(8):CD008314. doi: 10.1002/14651858.CD008314.pub3
 39. Hall N, Eldabe S. Phantom limb pain: a review of pharmacological management. *Br J Pain*. 2018 Nov;12(4):202-207. doi: 10.1177/2049463717747307
 40. Israel JE, St Pierre S, Ellis E, Hanukaai JS, Noor N, Varrassi G, Wells M, Kaye AD. Ketamine for the Treatment of Chronic Pain: A Comprehensive Review. *Health Psychol Res*. 2021 Jul 10;9(1):25535. doi: 10.52965/001c.25535
 41. Jabbari B. *Botulinum toxin treatment of pain disorders. Second Edition*. New York, USA: Springer; 2022.
 42. Reiestad F, Kulkarni J. Role of myofascial trigger points in post-amputation pain: causation and management. *Prosthet Orthot Int*. 2013 Apr;37(2):120-3. doi: 10.1177/0309364612447807
 43. Iffeld BM, Khatibi B, Maheshwari K, Madison SJ, Esa WAS, Mariano ER, Kent ML, Hanling S, Sessler DI, Eisenach JC, Cohen SP, Mascha EJ, Ma C, Padwal JA, Turan A; PAINfRE Investigators. Ambulatory continuous peripheral nerve blocks to treat postamputation phantom limb pain: a multicenter, randomized, quadruple-masked, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2021 Mar 1;162(3):938-955. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002087
 44. Zhang X, Xu Y, Zhou J, Pu S, Lv Y, Chen Y, Du D. Ultrasound-guided alcohol neurolysis and radiofrequency ablation of painful stump neuroma: effective treatments for post-amputation pain. *J Pain Res*. 2017 Feb 3;10:295-302. doi: 10.2147/JPR.S127157
 45. Gruber H, Glodny B, Kopf H, Bendix N, Galiano K, Strasak A, Peer S. Practical experience with sonographically guided phenol instillation of stump neuroma: predictors of effects, success, and outcome. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 May;190(5):1263-9. doi: 10.2214/AJR.07.2050
 46. Jorge DMF, Huber SC, Rodrigues BL, Da Fonseca LF, Azzini GOM, Parada CA, Paulus-Romero C, Lana JFSD. The Mechanism of Action between Pulsed Radiofrequency and Orthobiologics: Is There a Synergistic Effect? *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 3;23(19):11726. doi: 10.3390/ijms231911726
 47. Mercadal B, Vicente R, Ivorra A. Pulsed radiofrequency for chronic pain: In vitro evidence of an electroporation mediated calcium uptake. *Bioelectrochemistry*. 2020 Dec;136:107624. doi: 10.1016/j.bioelechem.2020.107624
 48. Vallejo R, Tilley DM, Williams J, Labak S, Aliaga L, Benyamin RM. Pulsed radiofrequency modulates pain regulatory gene expression along the nociceptive pathway. *Pain Physician*. 2013 Sep-Oct;16(5):E601-13.
 49. Vanneste T, Van Lantschoot A, Van Boxem K, Van Zundert J. Pulsed radiofrequency in chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017 Oct;30(5):577-582. doi: 10.1097/ACO.0000000000000502
 50. Park D, Chang MC. The mechanism of action of pulsed radiofrequency in reducing pain: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci*. 2022 Jul;39(3):200-205. doi: 10.12701/jyms.2022.00101
 51. Wilkes D, Ganceres N, Solanki D, Hayes M. Pulsed radiofrequency treatment of lower extremity phantom limb pain. *Clin J Pain*. 2008 Oct;24(8):736-9. doi: 10.1097/

- AJP.0b013e318170d758
52. West M, Wu H. Pulsed radiofrequency ablation for residual and phantom limb pain: a case series. *Pain Pract.* 2010 Sep-Oct;10(5):485-91. doi: 10.1111/j.1533-2500.2009.00353.x
 53. Kumar A, Kantha M, Goyal S, Atter P. Ultrasound-guided pulsed radiofrequency ablation of stellate ganglion in upper-extremity phantom limb pain: a case series. *Anesth Pain Med (Seoul).* 2024 Oct;19(4):349-352. doi: 10.17085/apm.24035
 54. Pu S, Wu J, Han Q, Zhang X, Lv Y, Xu Y, Li C, Du D. Ultrasonography-Guided Radiofrequency Ablation for Painful Stump Neuromas to Relieve Postamputation Pain: A Pilot Study. *J Pain Res.* 2020 Dec 18;13:3437-3445. doi: 10.2147/JPR.S283986
 55. Corbett M, South E, Harden M, Eldabe S, Pereira E, Sedki I, Hall N, Woolacott N. Brain and spinal stimulation therapies for phantom limb pain: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2018 Nov;22(62):1-94. doi: 10.3310/hta22620
 56. Pagan-Rosado R, Smith BJ, Smither FC, Pingree MJ, D'Souza RS. Peripheral Nerve Stimulation for the Treatment of Phantom Limb Pain: A Case Series. *Case Rep Anesthesiol.* 2023 Mar 6;2023:1558183. doi: 10.1155/2023/1558183
 57. Pacheco-Barrios K, Meng X, Fregni F. Neuromodulation Techniques in Phantom Limb Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med.* 2020 Oct 1;21(10):2310-2322. doi: 10.1093/pm/pnaa039

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(1):12-15
doi: 10.25305/unj.318910

Aspirin in Patients Undergoing Neurosurgery: A long time controversy

Suryapratap Singh Tomar

Department of neurosurgery,
Institute of Medical Sciences and
Sum Hospital, Bhubaneswar, Odisha,
India

Received: 24 December 2024
Accepted: 24 January 2025

Address for correspondence:
Suryapratap Singh Tomar, OPD
Number 75, Upper Ground (UG),
IMS & SUM Hospital, Bhubaneswar,
Odisha, 751015, India, e-mail:
drspst10@gmail.com

Aspirin is frequently used to prevent ischemic episodes, either directly or indirectly. Long-term aspirin therapy can increase intraoperative blood loss and have an impact on blood clot development during surgery. This is particularly crucial for neurosurgery and other high-risk surgeries. There is currently no clinical evidence to support the European Society of Cardiology (ESC) recommendation that aspirin should be discontinued at least one week before neurosurgical intervention. In addition to summarizing current clinical data on bleeding risk associated with chronic aspirin therapy in neurosurgical patients, including brain tumour surgery, cerebrovascular procedures, and spinal surgery, this narrative review presents evidence that casts doubt on the need for aspirin interruption in neurosurgical patients. It also discusses options for monitoring the effect of aspirin and the clinical implications of these methods.

Key words: brain tumour; cerebrovascular surgery; spinal surgery; aspirin; neurosurgery; postoperative complications; bleeding risk

Introduction

Due to its well-known ability to reduce platelet aggregation, aspirin (acetylsalicylic acid, ASA) is frequently used for either primary or secondary prevention of ischemic events [1]. Long-term aspirin therapy can also increase intraoperative blood loss and impact blood clot formation during surgery [2]. Because even mild haemostatic problems can result in serious postoperative consequences, such as acute cerebral bleeding, this is particularly significant for high-risk surgeries, including neurosurgery [3]. Historically, expert consensus—rather than clinical evidence—has determined recommendations for discontinuation of aspirin therapy before neurosurgical procedures [4]. The 2022 ESC guidelines continue to recommend stopping aspirin therapy at least 7 days before surgeries in patients with a high peri-operative bleeding risk (e.g., undergoing complex brain surgeries, spinal surgery or certain neurosurgical operations), have repeatedly reiterated this recommendation over the years [5]. Clinical evidence gathered from observational studies in patients who have had spinal and brain surgery, however, does not support the idea that preoperative long-term aspirin therapy increases the risk of postoperative haemorrhage. Instead, there is growing evidence of its benefits in mitigating postoperative thromboembolic events [6, 7].

Current clinical data on bleeding risk associated with chronic aspirin therapy in neurosurgical patients, including brain tumour surgery, cerebrovascular procedures, and spinal surgery, are summarized in this narrative review along with evidence that casts doubt on the need for aspirin interruption in neurosurgical patients. It also discusses options for monitoring the effects of aspirin and the clinical implications of these methods.

Antiplatelet effect of aspirin

Aspirin's antiplatelet effect is achieved by suppressing the synthesis of thromboxane A₂ (TXA₂) after blocking the activity of cyclooxygenase (COX) within platelets [8]. Aspirin efficiently inhibits this method of platelet activation, and thromboxane A₂ is a key player in the amplification of platelet aggregation [9]. Aspirin's antiplatelet effect has several clinically significant features, including its enhanced efficacy at low doses (75–325 mg/d). This effect is due to the lack of concurrent inhibition of prostacyclin in endothelial cells and irreversible COX inhibition, which distinguishes aspirin from other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The duration of the antiplatelet effect of medications like ibuprofen, ketorolac, etc. correlates with the elimination time because they reversibly compete with the arachidonic acid substrate at the COX active site. Because aspirin irreversibly acetylates platelet COX, its antiplatelet action lasts for several days following a single dose [10]. After a single aspirin intake, the ability to produce TXA₂ can only be restored with the generation of new platelets, which are regenerated by around 10% per day. Adenosine diphosphate, collagen, and thrombin are examples of non-TXA₂-dependent activators of platelet aggregation that can circumvent the aspirin-dependent mechanism and produce effective coagulation. It makes aspirin a relatively weak antiplatelet agent because it only partially inhibits platelets [8]. Furthermore, up to 25% of patients may not respond to standard aspirin treatment [11].

Aspirin antiplatelet effect assessment

Increased bleeding time is the direct clinical effect of aspirin absorption on primary hemostasis [12]. Major attempts have been made in recent decades to



establish alternative and trustworthy assessments of the antiplatelet effect of aspirin due to the major challenges in standardizing this sort of test. In evaluating the aspirin effect, each of these suggested approaches showed considerable variation and a weak association with one another [13, 14]. More significantly, no trustworthy clinical evidence of any of these tests' predictive validity or association with clinically meaningful outcomes has been found to date [15]. It is important to note, that aspirin-associated hypocoagulation cannot be shown by non-specific viscoelastic tests such as thromboelastography or rotational thromboelastometry, which were created for an integrated evaluation of blood clot formation. This behaviour can also be viewed as the main risk factor for the formation of dense clots in the presence of aspirin [16].

Impact of aspirin on bleeding risk in non-neurosurgical patients

There is limited clinical evidence regarding the continuation or discontinuation of aspirin in surgical patients. However, interactions between aspirin, NSAIDs, and perioperative anticoagulants have raised concerns about the design and outcomes of related clinical trials. [17]. According to current guidelines on perioperative bleeding, "aspirin should not be withdrawn peri-operatively unless the risk of bleeding exceeds the thrombotic risk from withholding the drug," [18]. However, as previously said, neurosurgical patients require a distinct and individualized approach to care.

In Brain surgery and aspirin related studies, Rahman et al. [7] concluded that brain tumour surgeries were not associated with an increased haemorrhagic risk with patients who used low-dose aspirin before surgery. McGaul [19], mentioned perioperative aspirin related complications may increase risk in dental surgery but the results of this study cannot directly correlate with neurosurgical procedures outcome. Another case report by Kulikov et al. [20] identified that aspirin was not associated with increased bleeding risk. Another study found that haemorrhagic risk was the same in aspirin or non- aspirin groups [21]. Tonchev N, et al. [22], explained that "In patients with a high cardiovascular and cerebrovascular risk, low-dose ASA can be safely sustained after brain tumour surgery, and its perioperative use has not been linked to an increased rate of haemorrhagic complications after pituitary adenoma surgery". While Ma Y et al. [23] explained that antiplatelet therapy did not increase the risk of haemorrhage and improved outcomes after vascular revascularization procedures. Bianconi et al. [24] described intracranial haemorrhage after intracranial aneurysm clipping was more frequent in those patients who were using antiplatelet therapy. Dasenbrock et al. [25] explained in their study that the use of aspirin was not associated with an increased risk of postoperative haemorrhage in vascular surgery patients. Florez et al. [26] also presented the same finding and clearly explained that aspirin didn't increase the chance of bleeding in the intraoperative or preoperative period.

In spinal surgery patients, Zhang et al. [6] stated that there was no difference in perioperative

complications between aspirin continuation and discontinuation. Similarly, Zian et al. [29] and Suk-Bong et al. [30] found that continued aspirin administration did not have an increased risk for bleeding. Meta-analysis ASA (Aspirin)-continuing group ASA-discontinuing group. Cuellar et al. [27] compared three groups—patients who never used aspirin, those who discontinued aspirin preoperatively, and those who continued aspirin therapy—and observed no differences in perioperative complications or clinical outcomes. In another study, Ju et al. [28] concluded that there was no association between low-dose ASA continuations with increased blood loss.

Balancing the risk

The clinical data presented reflect a lack of trustworthy evidence about clinical decision-making regarding the continuation or cessation of aspirin use during the perioperative phase in patients slated for elective neurosurgery procedures.

During surgery, the coagulation process gets triggered, (also known as blood clotting mechanism) which is a crucial mechanism that stops bleeding from incision site or dissection area automatically. The formation of a clot is created by various mechanisms including platelets, plasma proteins and various factors. Due to the involvement of various players in coagulation process, strength of aspirin's anticoagulation effect is unclear.

Variability in clinical practice is caused by inconsistent clinical data [31, 32]. Furthermore, there is inconsistency among the standards on this matter.

Guidelines on perioperative bleeding management from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care, for example, state that "intracranial surgery can be safely performed in the presence of low-dose aspirin." However, if aspirin withdrawal before surgery is taken into consideration, the time from the last medication intake to the intervention is three days. Nonetheless, a longer gap (5 – 7 days) can be taken into consideration for invasive treatments that have a high risk of bleeding [18]. Compared to the ambiguous ESC recommendations recommendation of at least 7 days of withdrawal, this period is substantially shorter [1].

A framework for such decision-making is not precisely defined. However, it is essential that multidisciplinary consultation among neurosurgeons, anaesthesiologists, cardiologists informs the choice to continue or discontinue taking aspirin in a given situation. It may include the estimated risk of blood loss consequences from prolonged bleeding, the risk of postoperative ischemia complications due to aspirin cessation, and the risk of delaying surgery. Non-specific variables including preoperative anaemia, renal dysfunction, chronic liver illness, metabolic disorders, etc., should also be considered when assessing a person's risk of bleeding [18]. Before having surgery, such defects should be fixed, if at all feasible.

It should be considered that the antiplatelet effect of aspirin may exacerbate high estimated blood loss. This is especially crucial in situations when neoplasms—tissues with aberrant vascular wall structure—will require surgical manipulation inside the tissues. For spinal and cerebrovascular surgery, this risk is generally lower.

However, in patients with high cardiac risk (history of myocardial infarction, coronary stenting, unstable angina, etc., which are among the most common indications for chronic aspirin use), the risk of thrombotic complications may exceed the risk of bleeding. In some situations, continuing aspirin therapy might yield better outcomes.

Additionally, treating patients who may suffer major repercussions from a delay in surgical intervention is often necessary in neurosurgical practice (e.g., seizures in patients with intracranial masses, increasing neurologic loss brought on by the mass effect and intracranial haemorrhage from a brain lesion, etc.). The risk-benefit ratio of stopping aspirin in these situations is still unknown. The ESC's suggestion to stop aspirin may understate the dangers and consequences of delaying surgery.

Conclusion

The discontinuation of aspirin before neurosurgical procedures remains a contentious clinical issue. Neurosurgical patients exhibit a wide range of bleeding risks during surgery, necessitating individualized risk assessments.

However, present neurosurgical treatment protocol, for the all preoperative patients, aspirin cessation is currently advised and followed. These protocols encourage doctors to make the same therapeutic choices regardless. Future research should focus on developing evidence-based guidelines to support logical and individualized clinical decision-making in this area.

Disclosure

Conflict of interest

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

Funding

Not applicable

References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Gerstein NS, Albrechtsen CL, Mercado N, Cigarroa JE, Schulman PM. A Comprehensive Update on Aspirin Management During Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2020 Oct;131(4):1111-1123. doi: 10.1213/ANE.0000000000005064
- Solheim O, Jakola AS, Gulati S, Johannesen TB. Incidence and causes of perioperative mortality after primary surgery for intracranial tumors: a national, population-based study. *J Neurosurg*. 2012 Apr;116(4):825-34. doi: 10.3171/2011.12.JNS11339
- Korinth MC. Low-dose aspirin before intracranial surgery--results of a survey among neurosurgeons in Germany. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006 Nov;148(11):1189-96; discussion 1196. doi: 10.1007/s00701-006-0868-4
- Mehilli J, Halvorsen S. The '10 commandments' for the 2022 European Society of Cardiology guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2023 Feb 1;44(5):336-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehac703
- Zhang C, Wang G, Liu X, Li Y, Sun J. Safety of continuing aspirin therapy during spinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(46):e8603. doi: 10.1097/MD.00000000000008603
- Rahman M, Donnangelo LL, Neal D, Mogali K, Decker M, Ahmed MM. Effects of Perioperative Acetyl Salicylic Acid on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Craniotomy for Brain Tumor. *World Neurosurg*. 2015 Jul;84(1):41-7. doi: 10.1016/j.wneu.2015.02.016
- Kwok CS, Loke YK. Critical Overview on the Benefits and Harms of Aspirin. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010 May 14;3(5):1491-1506. doi: 10.3390/ph3051491
- Rucker D, Dhamoon AS. Physiology, Thromboxane A2. 2022 Sep 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
- Tsoupras A, Gkika DA, Siadimas I, Christodouloupoulos I, Efthymiopoulos P, Kyzas GZ. The Multifaceted Effects of Non-Steroidal and Non-Opioid Anti-Inflammatory and Analgesic Drugs on Platelets: Current Knowledge, Limitations, and Future Perspectives. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 May 14;17(5):627. doi: 10.3390/ph17050627
- Roman-Gonzalez A, Naranjo CA, Cardona-Maya WD, Vallejo D, Garcia F, Franco C, Alvarez L, Tobón LI, López MI, Rua C, Bedoya G, Cadavid Á, Torres JD. Frequency of Aspirin Resistance in Ischemic Stroke Patients and Healthy Controls from Colombia. *Stroke Res Treat*. 2021 May 21;2021:9924710. doi: 10.1155/2021/9924710
- Matsuoka T, Kobayashi K, Lefor AK, Sasaki J, Shinozaki H. Antithrombotic drugs do not increase intraoperative blood loss in emergency gastrointestinal surgery: a single-institution propensity score analysis. *World J Emerg Surg*. 2019 Dec 30;14:63. doi: 10.1186/s13017-019-0284-8
- Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Huisman MV. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007 Aug 13-27;167(15):1593-9. doi: 10.1001/archinte.167.15.1593
- Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, Husted S, Bonello L, Sibbing D, Collet JP, Huber K; Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014 Jan;35(4):209-15. doi: 10.1093/eurheartj/ehu375
- Favaloro EJ. Clinical utility of closure times using the platelet function analyzer-100/200. *Am J Hematol*. 2017 Apr;92(4):398-404. doi: 10.1002/ajh.24620
- Tiscia GL, De Lorenzo A, Cappucci F, Favuzzi G, Chinni E, Vaira P, Ostuni A, Margaglione M, Grandone E. Thromboelastography parameters in Italian pregnant women: do antithrombotic drugs change reference values? *J Investig Med*. 2020 Apr;68(4):902-905. doi: 10.1136/jim-2019-001261
- Shah S, Urtecho M, Firwana M, Nayfeh T, Hasan B, Nanaa A, Saadi S, Flynn DN, Abd-Rabu R, Seisa MO, Rajjoub NS, Hassett LC, Spyropoulos AC, Douketis JD, Murad MH. Perioperative Management of Antiplatelet Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2022 Oct 21;6(6):564-573. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2022.09.006
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, Fries D, Görlinger K, Haas T, Imberger G, Jacob M, Lancé M, Llau J, Mallett S, Meier J, Rahe-Meyer N, Samama CM, Smith A, Solomon C, Van der Linden P, Wikkelsø AJ, Wouters P, Wyffels P. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013 Jun;30(6):270-382. doi: 10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b
- McGaul T. Postoperative bleeding caused by aspirin. *J Dent*. 1978 Sep;6(3):207-9. doi: 10.1016/0300-5712(78)90243-9
- Kulikov A, Gruenbaum SE, Quinones-Hinojosa A, Pugnali PP, Lubnin A, Bilotta F. Preoperative Risk Assessment Before Elective Craniotomy: Are Aspirin, Arrhythmias, Deep Venous Thromboses, and Hyperglycemia Contraindications

- to Surgery? World Neurosurg. 2024 Jun;186:68-77. doi: 10.1016/j.wneu.2024.03.018
21. Rychen J, Weiger VF, Halbeisen FS, Ebel F, Ullmann M, Mariani L, Guzman R, Soleman J. Perioperative continuation or ultra-early resumption of antithrombotics in elective neurosurgical cranial procedures. Neurosurg Focus. 2023 Oct;55(4):E6. doi: 10.3171/2023.7.FOCUS23357
 22. Tonchev N, Pinchuk A, Dumitru CA, Stein KP, Neyazi B, Sandalcioğlu IE, Rashidi A. Postoperative Hemorrhage and Venous Thromboembolism in Patients with Pituitary Adenomas Under Acetylsalicylic Acid. J Clin Med. 2024 Nov 21;13(23):7020. doi: 10.3390/jcm13237020
 23. Ma Y, Wang T, Wang H, Amin-Hanjani S, Tong X, Wang J, Tong Z, Kuai D, Cai Y, Ren J, Wang D, Duan L, Maimaitili A, Hang C, Yu J, Bai X, Powers WJ, Derdeyn CP, Wu Y, Ling F, Gu Y, Jiao L; CMOSS Investigators. Extracranial-Intracranial Bypass and Risk of Stroke and Death in Patients With Symptomatic Artery Occlusion: The CMOSS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023 Aug 22;330(8):704-714. doi: 10.1001/jama.2023.13390
 24. Bianconi A, Ceraudo M, Nico E, Minardi M, Allevi M, Prior A, Garbossa D, Zona G, Fiaschi P. To use or not to use antithrombotics in unruptured cerebrovascular malformations? A systematic review focusing on this clinical and surgical dilemma. Neurosurg Focus. 2023 Oct;55(4):E14. doi: 10.3171/2023.7.FOCUS23117
 25. Dasenbrock HH, Yan SC, Gross BA, Guttieres D, Gormley WB, Frerichs KU, Ali Aziz-Sultan M, Du R. The impact of aspirin and anticoagulant usage on outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a Nationwide Inpatient Sample analysis. J Neurosurg. 2017 Feb;126(2):537-547. doi: 10.3171/2015.12.JNS151107
 26. Florez WA, García-Ballesteras E, Maeda F, Joaquim A, Pavlov O, Moscote-Salazar LR, Tsimpas A, Martinez-Perez R. Relationship between aspirin use and subarachnoid hemorrhage: A systematic Review and meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2021 Jan;200:106320. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106320
 27. Cuellar JM, Petrizo A, Vaswani R, Goldstein JA, Bendo JA. Does aspirin administration increase perioperative morbidity in patients with cardiac stents undergoing spinal surgery? Spine (Phila Pa 1976). 2015 May 1;40(9):629-35. doi: 10.1097/BRS.0000000000000695
 28. Ju H, Hart RA. Hidden blood loss in anterior lumbar interbody fusion (ALIF) surgery. Orthop Traumatol Surg Res. 2016 Feb;102(1):67-70. doi: 10.1016/j.otsr.2015.10.003
 29. Zian A, Overdevest GM, Schutte PJ, Klok FA, Steyerberg EW, Moojen WA, van der Gaag NA. Aspirin: neurosurgical aspirin intervention prognostic study - perioperative continuation versus discontinuation of aspirin in lumbar spinal surgery, a randomized controlled, noninferiority trial. Trials. 2024 Feb 29;25(1):156. doi: 10.1186/s13063-024-07945-w
 30. Kang SB, Cho KJ, Moon KH, Jung JH, Jung SJ. Does low-dose aspirin increase blood loss after spinal fusion surgery? Spine J. 2011 Apr;11(4):303-7. doi: 10.1016/j.spinee.2011.02.006
 31. Li M, Yang S, Liu Q, Guo R, Wu J, Cao Y, Wang S. Evaluating the safety of early surgery for ruptured intracranial aneurysms in patients with long-term aspirin use: a propensity score matching study. Chin Neurosurg J. 2020 Nov 30;6(1):37. doi: 10.1186/s41016-020-00216-y
 32. Fiaschi P, Iaccarino C, Stefani R, Prior E, Prior A, Zona G. Clinical practice for antiplatelet and anticoagulant therapy in neurosurgery: data from an Italian survey and summary of current recommendations - part I, antiplatelet therapy. Neurosurg Rev. 2021 Feb;44(1):485-493. doi: 10.1007/s10143-019-01229-7

Аспірин у пацієнтів, яким показано нейрохірургічне лікування: тривала суперечка

Сурьяпратап Сінгх Томар

Відділення нейрохірургії, Інститут медичних наук і Sum лікарня, Бхубанешвар, Одіша, Індія

Надійшла до редакції 24.12.2024
Прийнята до публікації 24.01.2025

Адреса для листування:
Suryapratap Singh Tomar, OPD
Number 75, Upper Ground (UG),
IMS & SUM Hospital, Bhubaneswar,
Odisha, 751015, India, e-mail:
drspst10@gmail.com

Аспірин часто використовують для запобігання епізодам ішемії прямо чи опосередковано. Тривала терапія аспірином може збільшити інтраопераційну крововтрату та вплинути на утворення тромбів під час операції. Це особливо важливо для нейрохірургії та інших операцій високого ризику. Нині немає клінічних доказів, які б підтверджували рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) припинити прийом аспірину принаймні за тиждень до нейрохірургічного втручання. Крім узагальнення сучасних клінічних даних щодо ризику кровотечі, пов'язаного з постійною терапією аспірином у нейрохірургічних пацієнтів, зокрема в тих, кому заплановані хірургія пухлин головного мозку, цереброваскулярні процедури та операції на хребті, цей огляд надає докази, які змушують сумніватися в необхідності переривання прийому аспірину для нейрохірургічних пацієнтів. Також обговорюються варіанти моніторингу ефекту аспірину та клінічні наслідки цих методів.

Ключові слова: пухлина мозку; цереброваскулярна хірургія; операції на хребті; аспірин; нейрохірургія; післяопераційні ускладнення; ризик кровотечі

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(1):16-22
doi: 10.25305/unj.311770

Effects of valproic acid on rat C6 glioma cells proliferation and animals survival in the experiment

Andrii B. Panteleichuk ¹, Sergii I. Savosko ², Anna A. Shmeleva ³, Taras I. Petriv ⁴, Antonina I. Kluchnikova ⁵, Oleksandr M. Grabovyi ², Eugene G. Pedachenko ⁷

¹ Department of Neurotrauma, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

² Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ Neuropathomorphology Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

⁴ Restorative Neurosurgery Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

⁵ Neuroimmunology Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

⁶ Department of Miniinvasive and Laser Spinal Neurosurgery, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

Received: 18 September 2024

Accepted: 28 November 2024

Address for correspondence:

Andrii B. Panteleichuk, Department of Neurotrauma, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Mayborody st., Kyiv, Ukraine, 04050, e-mail: basirovich@ukr.net

Background. Treatment of glioblastoma is an extremely important problem of neuro-oncology. Despite the presence of modern medical and technological developments, there is no significant progress in solving it today. Valproic acid (VPA) is an antiepileptic drug with proven efficacy in epilepsy, and potential oncostatic effects of VPA in the treatment of brain tumors are considered. This study examined the effect of VPA on the growth of rat C6 glioma *in vivo*

Methods. After experimental glioma modeling in rats, valproic acid injections were performed intraperitoneally. Survival of rats was studied according to the Kaplan-Meier curve and tumors were examined histologically. Conclusions about proliferative activity were made based on the determination of the index of Ki67-positive cells

Results. Valproic acid significantly increased the median survival rate of rats with gliomas from 11 to 13 days ($p=0,05$) and significantly decreased the proliferative activity of glioma cells (3.53 ± 0.96 , $Me=3.08$ vs 2.17 ± 0.38 , $Me=2.11$, $p=0,05$)

Conclusions. These findings indicate that valproic acid inhibits the growth of glioma cells *in vivo*, which can be considered as a promising tool in the complex therapy of gliomas in clinical practice and is a perspective for further research

Key words: rat C6 glioma; survival; valproic acid (VPA); proliferation

Introduction

Glioblastoma is a tumor that originates from glial cells of the central nervous system, characterized by aggressive malignant growth, a high rate of recurrence and high mortality rate of patients [1].

Increasing the survival rates and improving the quality of life for patients with glioblastoma is an extremely urgent problem of neurosurgery, since the average life expectancy of such patients is 14.6 months, and the five-year survival rate in developed countries does not exceed 6.3%. Therefore, scientific research and optimization of both surgical techniques and adjuvant treatment methods remain highly relevant: over the last 25 years the life expectancy of patients has increased with glioblastoma by only 3.3 months [2, 3]. Survival rates are one of the most significant **criterion** in oncology. They are used for the most adequate evaluation of the effectiveness of various treatment methods in clinical studies, evaluation of the medical care organization effectiveness for the population in oncoepidemiological population studies [4] in experimental medical and biomedical research [5]

Kaplan-Meier (KM) **survival analysis** is a non-parametric estimate of the survival function that

is commonly used to describe the survival of a study population and to compare two study populations [6]. This indicator is a reliable and convenient tool for comparing the life expectancy of patients (or experimental animals) when investigating new treatment methods compared to a control group (standard treatment). Thus, by comparing two or more survival curves, you can get a visual conclusion about the effectiveness of experimental treatment. The essence of such a comparison is to test null hypothesis - the assumption that survival in the two groups does not differ and the studied factor (treatment method) does not affect the studied value (survival rates). If there is a significant difference in the survival of the two studied groups, null hypothesis is rejected, which will indicate the effectiveness of a new or experimental method of treatment [7].

Animal models of tumors are valuable for studying the biological features of tumors and identifying agents with a potential oncostatic effect. The C6 glioma cell line was isolated from Wistar-Furth rats, and is of astrocytic origin is both a well-characterized and most widely used glioma model, given its high malignancy and aggressiveness [5]. Rat glioma cells express a similar profile of human glioma markers (PDGF β , IGF-1, EGFR,

Copyright © 2025 Andrii B. Panteleichuk, Sergii I. Savosko, Anna A. Shmeleva, Taras I. Petriv, Antonina I. Kluchnikova, Oleksandr M. Grabovyi, Eugene G. Pedachenko



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

Erb3/Her3) [8]. C6 glioma is a model of glioma cell proliferation and migration and is used to evaluate the potential antitumor growth of new drugs [5, 8].

The use of antiepileptic drugs in clinical practice (in the complex therapy of gliomas) is natural, since the frequency of symptomatic epilepsy can reach 100%, and in particular in glioblastoma - up to 60% [9]. Valproic acid, an antiepileptic drug from the valproate group, is primarily indicated for various forms of epilepsy, migraine management, bipolar disorders, etc. It also exhibits antipsychotic effects [10] and acts as a radiosensitizer in glioma treatment [11]. The realization of the clinical effects of VPA is carried out through its various mechanisms: blockade of sodium and calcium channels of cell membranes, as well as an increase in the concentration of GABA in brain tissues [12]. The oncostatic effect of VPA has been described in many types of tumors: gastric and breast cancers, etc., research data is still ongoing [13, 14], and is relatively new. Regarding glioblastoma, this effect of VPA has been known since the early 2000s, when the effect of histone deacetylase inhibition was discovered, which led to a decrease in mitotic activity in tumor cells and, as a result, to a decrease in its progression [6, 15, 16]. Data from experimental studies *in vivo* and *in vitro* on inhibition of glioblastoma growth under the influence of VPA show encouraging results [17, 18, 19], but the results of clinical use are quite contradictory and ambiguous: it is reported about a positive experience of using VPA in glioblastomas and anaplastic astrocytomas [11, 10], especially in children and young people, while it is completely ineffective for neuro-oncology patients [20].

Thus, the search for new treatment methods and the potential effect of VPA on glioma remains relevant. In this study we focused on investigating the effects of valproic acid on survival of laboratory animals using the well-characterized rat brain C6 glioma cell line, aiming to establish the potential impact of valproic acid on the proliferative activity of glioma cells *in vivo*.

Aim of the study: To determine the effect of valproic acid on the proliferative activity of C6 rat glioma cells based on the analysis of Ki67 indicators and the survival of animals with glioma. To determine the prospects and feasibility of further studies of the oncostatic effect of VPA in the treatment of glial tumors, based on the results of this experiment and literature data.

Materials and methods

C6 glioma model

White outbred male rats weighing 100 ± 25 g, with an average age of 2 months, were selected for the study. The animals were kept in the vivarium under the conditions of a natural circadian light cycle. They were fed a combined balanced diet *ad libitum* and with free access to water. The control group was 10 animals and the experimental group was 14 animals. To transplant glioma cells from a sick animal, a tumor was removed from which a cell suspension was prepared. After counting the cells in the Horyaev chamber, all animals were implanted with C6 rat glioma cells (2×10^6 cells in

0.1 ml) in the right temporal area to a depth of 4 mm, as described [21].

This study was conducted in strict accordance with the recommendations of the National Institutes of Health's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. The research protocol with animal experimentation was approved by the Scientific Ethics Committee (Protocol Number: 17/2022). All surgery was performed under general anesthesia and every effort was made to minimize suffering. The study was conducted on two groups of animals with glioma modeling: 1 – control; 2 – experimental, which was given VPA treatment.

Surgical procedure

Manipulations with animals were carried out under general anesthesia - intraperitoneal injection of thiopental sodium 50-60 mg/kg of animal weight. The injection site was previously disinfected with a 5% iodine solution.

All surgical procedures were carried out using sterile instruments in operation room. Prior to surgery, animals were fixed in stereotactic device. Skull operative area, was decontaminated by betadine solution with a cotton swab. Coronal suture was exposed through midline scalp incision. Cranial burrhole was made 4 mm to the right of midline and 1 mm anterior to the coronal suture by a mini-drill. A 26-gauge stainless steel guide cannula was stereotactically implanted through this hole to a depth of 4 mm and the suspension of C6 rat glioma cells was injected (2×10^6 cells in 0.1 ml) in the right temporal area. The skin was closed using 7-0 (ETICON) atraumatic sutures.

The animals were observed daily and their lifespan was recorded. On the 5th day, one animal in the control group and on the 6th day one animal in the experimental group dropped out due to death, neither death was related to the tumor; in addition, on the 10th day, 6 animals were removed from both groups to study and compare the morphological features of the tumor. These animals were not taken into account in the calculation of survival rates due to identical elimination dynamics in the groups. Thus, the number of animals in the control and experimental groups was 10 and 14, respectively (see Table 1).

The preparation of valproic acid in the form of a solution of 100 mg/ml was administered intraperitoneally at a dose of 300 mg/kg of the animal's body once daily throughout the experiment. This dose was selected based on its safety profile and its lack of undesirable biological reactions [22]. Animals were removed from the experiment by injecting a lethal dose of sodium thiopental intraperitoneally.

Table 1. Number of animals

Group	Animals, N
Control	10
Experimental	14
Overall	24

Histological examination

At 10th day of experiment, rat brains were fixed in a 10% formalin solution (pH 7.4, 4°C, 24 hours). Tumors were isolated from each brain, dehydrated in isopropanol and sealed in paraplast (Leica Surgipath Paraplast Regular). Sections with a thickness of 4 µm were obtained on a Thermo Microm HM 360 microtome. Sections after deparaffinization were stained with Sirius Red and Weigert's hematoxylin, hematoxylin and eosin to study tumor morphology. Proliferative activity was assessed by immunohistochemical method based on the analysis of immunopositive reactions to Ki67. (<https://www.abcam.com/en-us/products/primary-antibodies/ki67-antibody-sp6-ab16667#tab=datasheet>) A monoclonal antibody against Ki67 (Abcam, USA, Cat.number: ab 16667) was used. Primary antibodies were used at a dilution of 1:200. Reaction products were visualized using a diaminobenzidine-based detection system (EnVision FLEX; Dako, Glostrup, Denmark). Sections were incubated with antibodies at a temperature of +24°C (with primary and secondary antibodies for 20 and 10 min, respectively). Cell nuclei were stained with hematoxylin Gill I. The obtained micropreparations were examined in an Olympus BX51 microscope, magnification ×200, ×400. Proliferative activity was evaluated as the relative number of Ki67-positive cells in 10 fields of view for each tumor sample, as the number of Ki67 positive cells to the total number of cells in the region of interest.

Statistical analysis

Data processing was carried out using the statistical software package Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA).

Survival rates were standardized, entered into the database and subjected to statistical processing using descriptive and non-parametric statistical methods. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method. Pearson's χ^2 test was used to determine the difference between the survival of animals in the study and control groups. When comparing survival in different groups, the risk ratio with a 95% confidence interval (CI) was used. The Mann-Whitney test was used to analyze the difference in the values of proliferative activity between groups. The results were considered statistically significant provided that the level of statistical significance (p) was <0.05 . Spearman correlation coefficient was used to analyze the correlation between Ki-67 index and tumor mass. The results are given in the discussion.

Results

Survival analysis

In the control group, one animal died on the 6th day, two animals on the 8th day, three animals on the 11th day, and four animals on the 12th day. In the experimental group: on the 7th day – one animal, on the 8th day – three animals, on the 9th day – two animals, on the 13th day – one animal, on the 20th day – four animals, on the 21st day – one animal and on the 22nd day – two animals. Generalized data are shown in **Fig. 1**. The results of statistical processing of the given data with survival rates are shown in **Table 2**.

Thus, the median survival in the control group was 11 days, in the experimental group 13 days, which is demonstrated by the Kaplan-Meier curves in **Fig. 1**.

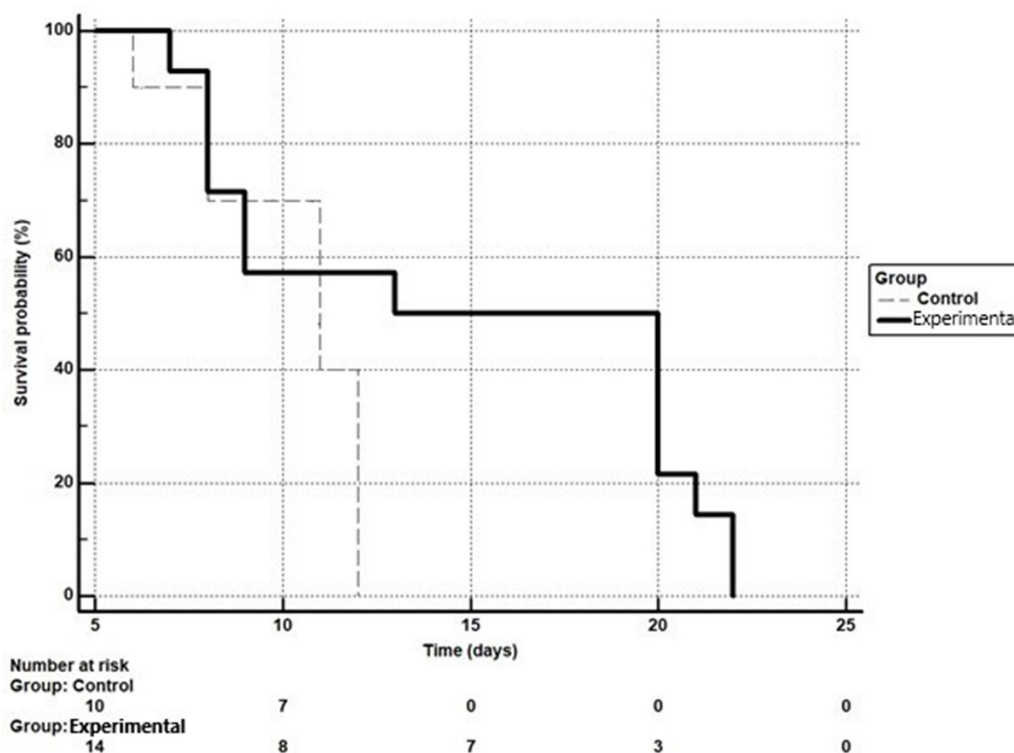


Fig. 1. Kaplan-Meier curve of survival of rats of the control and experimental groups. The difference between groups according to chi-square results is statistically significant ($p=0.04$)

Table 2. Survival rate of animals

Group	Mean survival (days)	SE	Confidence interval for the mean 95%	Median survival (days)	Confidence interval for the median 95%
Control	10,300	0,684	8,959 to 11,641	11,000	8,000 to 12,000
Experimental	14,786	1,691	11,472 to 18,100	13,000	8,000 to 20,000

For the experimental group versus the control group: hazard ratio (HR)=0.51 (0.21-1.26), $p=0.0448$ – relative risk reduced by 49%. It is defined as $(1-0.51)*100$. For the control group versus the experimental group: HR=1.96 (0.79-4.84), $p=0.0448$ – relative risk increased by 1.96 times.

The risk of death in the control group compared to the experimental group is 1.96 times higher (HR=1.96), but the risk of death in the experimental group compared to the control group is reduced by 49% (HR=0.51).

Tumor morphology

10 days after implantation of C6 glioma cells into the brain of rats, intracerebral tumors were detected. The tumors had a small volume and clear borders. This proved that the glioma model was successfully reproduced. The average weight of tumors was 254.1 ± 38.67 mg in the control group and 308.3 ± 55.8 in the experimental group ($p>0.05$). Glioma tissues in both the control and experimental groups were characterized by moderate nuclear atypia (nuclear pleomorphism) and not high mitotic activity. It was also found that a certain proportion of tumor cells in both groups had cytoplasmic vacuolation; this feature

was slightly more prevalent in the experimental group. According to the results of staining with hematoxylin and eosin, Sirius Red, tumors grew intracerebral, glioma cells occasionally extended into the dura mater which is rich in collagen. The peripheral zone of the tumors had less vascularization than in the central part of the tumor. Areas of sparse necrosis were observed in the central part of the tumor contained only single Ki67-positive cells (**Fig. 2**). The Ki67 index in the control group was 3.5%, and in the experimental group it was 2.1% (**Fig. 3, Table 4**). According to the results of the assessment of the one-sided Mann-Whitney test, the difference was probable at $p=0.01$, and for two-sided $p=0.02$. Thus, the study results revealed a slight but statistically significant difference between the values of the proliferative activity index in the comparison groups. At the same time, a negative correlation was found between the mass of tumors and the average value of the proliferative index in the general sample of the experiment ($r=-0.61$, $p=0.04$), while for the control and experimental groups, the correlation analysis did not show a probable dependence ($r=-0.71$, $p=0.11$ vs $r=-0.49$, $p=0.33$)

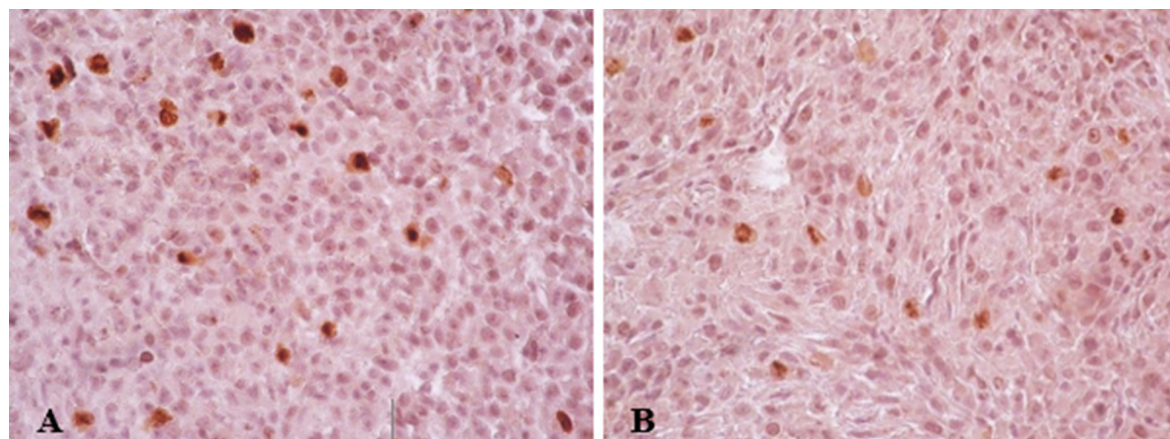


Fig. 2. Micrographs of C6 glioma tumor tissues, Ki67-positive cells (brown). Control group (A) and the experimental group with valproic acid (B). Immunohistochemical detection of Ki67. Rev. 40, approx. 10

Table 3. Hazard ratios of survival with 95% confidence interval

Group	Hazard ratio of survival (HR) and 95%CI
Experimental vs Control	0,51 (0,21 to 1,26)
Control vs Experimental	1,96 (0,79 to 4,84)

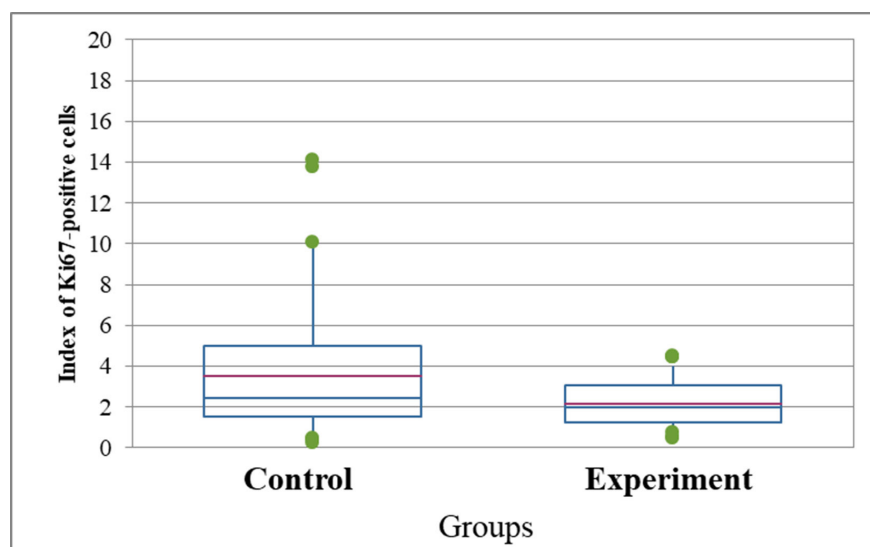


Fig. 3. Index of Ki67-positive C6 cells in glioma tumors according to the results of Ki67 immunohistochemical detection (%). For the one-sided Mann-Whitney test $p=0.01$, for two-sided $p=0.02$

Table 4. Index of Ki67-positive C6 cells in tumor tissues of control and experimental groups of rats on day 10 ($n=24$)

Group	Mean	SEM	Minimum	Q1	Median	Q3	Maximum
Control	3,53	0,96	1,29	1,45	3,08	5,51	6,48
Experimental	2,17	0,38	1,11	1,42	2,11	3,03	3,18

Notes. Mean - arithmetic mean value of the data in the group; Median - the average value from the main data array in the group; Q1 and Q3 are the interquartile range in the data set. All these indicators are used when conducting data analysis using the Mann-Whitney method, when the samples in both groups differ from the Gaussian distribution, making parametric methods inapplicable.

Discussion

The rat C6 glioma model is widely used as an animal model in human glioblastoma research because it is similar in terms of growth and biological behavior to malignant brain gliomas [5, 23].

The results of *in vivo* research on the C6 glioma model in rats indicate a significant difference in both survival rates and **proliferative activity (Ki67) in glioma-bearing rats without treatment comparing to glioma-bearing rats with VPA treatment**, which correlates with literature data on this issue. In our opinion, a certain paradoxical situation has arisen regarding the effectiveness of VPA in the treatment of glial tumors: on the one hand, experimental data both *in vitro* and *in vivo* (and our own experience) convincingly testify to the oncostatic effect of valproic acid on glial tumors; on the other hand, there is no convincing clinical data on such effectiveness. This raises the question of prospects and possible directions of further research: possible ways to overcome the obvious difference between experimental data and clinical results can be implemented as follows:

1) increasing the dose of VPA to the maximum possible **level** for each specific patient [23] while exploring strategies to mitigate its toxic effect of VPA on the patient's body; for example, the use of various carbon nanomaterials (nanotubes, fullerenes, etc.) is promising for reducing toxicity [24];

2) combination with other medicinal products to potentiate their effect; for example, taking VPA in combination with temozolomide increased the median survival of patients with glioblastoma by 8 weeks, compared with the group where patients received temozolomide monotherapy [10, 22];

3) combination with other treatment methods, such as radiosurgery, radiochemotherapy and others [25, 11];

4) development of VPA-based drugs: separate experimental studies demonstrate that various VPA derivatives have different anticonvulsant, antitumor and histone deacetylase inhibition properties compared to VPA itself [26, 27, 28];

5) advancing drug delivery methods to target cells, for example, the use of nanoparticles containing an oncostatic agent (doxorubicin) has demonstrated a 40% cure rate in laboratory animals [29].

Another unsolved question that arises from the results of this work is the absence of a positive correlation between tumor mass and Ki67 as an indicator of proliferative activity of tumor C6 cells. In other studies in the C6 rat model, such a strong relationship was demonstrated between Ki67 values and mean tumor size measured by spectral CT [30] and studying the mechanisms of tumor cell death.

This issue requires further analysis and research by other methods, in particular, the detection of cellular markers of cell death.

Therefore, further studies of the VPA action in neuro-oncology are essential. Evaluating the impact of VPA on malignant cells suggests several possible mechanisms for its oncostatic action: a direct effect on the mitotic cycle by inhibiting histone deacetylase and an indirect one - through the inhibition of angiogenesis, activation of aging mechanisms and death of tumor cells. Cell death is typically caused by apoptosis or necrosis. However, an alternative scenario may occur - autophagy. It is already known that VPA is able to initiate a moderate apoptotic response by preferential activation of the mitochondrial pathway in cancer cells [31] and induce cell death through the autophagy pathway [32]. Microscopic differences in autophagy in cells include the detection of large vacuoles in the cytoplasm and specifically in the presence of VPA. In our study, vacuolization was not quantified as the primary focus was mainly aimed at an integral assessment of the oncostatic effect - that is, overall survival. However, the weak signs of vacuoles in the cytoplasm of cells in the VPA group suggests that autophagic cell death induced by VPA may be involved in the tumor growth inhibition. VPA was also found to disrupt blood vessel formation by reducing eNOS expression [33]. In general, given the diversity of VPA effects on biological systems, at the level of macromolecules, cells, tumor tissue, and the organism as a whole, the molecular mechanisms of the oncostatic action of VPA require further research.

Conclusions

1. A significant increase in survival rates and median survival was revealed under the influence of VPA in C6 rat glioma models (Mean control 10,3 vs Mean VPA 14,8; Median control 11,0 vs Median VPA 13,0, days). It is noteworthy that the maximum life expectancy in the study group was 22 days, while in the control group it did not exceed 12 days

2. The Ki-67 proliferative index in the group where the VPA drug was used is significantly lower compared to the control group (2.17 ± 0.38 , Median=2.11 vs 3.53 ± 0.96 , Median=3, 08)

3. Further studies of the oncostatic effect of VPA on glial tumors should be considered promising

Disclosure

Funding

No funding was received for this research

Conflicts of interest/Competing interests

All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Availability of data and material

Not applicable

Code availability

Not applicable

Ethics approval

All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals

were followed. The work was approved by the Bioethics Committee No. 43 dated 04.24.23

Consent to participate

Not applicable

Consent for publication

Not applicable

References

- Ren Z, Wen J, Mo Y, Zhang P, Chen H, Wen J. A systematic review and meta-analysis of fluorescent-guided resection and therapy-based photodynamics on the survival of patients with glioma. *Lasers Med Sci.* 2022 Mar;37(2):789-797. doi: 10.1007/s10103-021-03426-7
- Sirko AG, Dzyak LA, Balashova OI, Berdova TL, Donchenko GN, Skljär NV, Shestakova NN, Romanukha DN. Prediction of treatment results of low-grade gliomas of the cerebral hemispheres. *Medicni perspektivi.* 2017;22(3):52-9. doi: 10.26641/2307-0404.2017.3.111926
- Wang LM, Englander ZK, Miller ML, Bruce JN. Malignant Glioma. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1405:1-30. doi: 10.1007/978-3-031-23705-8_1
- Schepotin IB, Fedorenko ZP, Gulak LO, Ryzhov AY, Gorokh YL, Sumkina OV, Kutsenko LB. Survival rate as a measure for evaluation of cancer care for population. *Clinical Oncology.* 2013;4(12):1-4. <https://www.clinicaloncology.com.ua/en/article/26040/vikorisannya-pokaznika-vizhivaniosti-yak-kriteriyu-ocinki-yakosti-onkologichnoi-dopomogi-naselennyyu-2>
- Giakoumettis D, Kritis A, Foroglou N. C6 cell line: the gold standard in glioma research. *Hippokratia.* 2018 Jul-Sep;22(3):105-112.
- Göttlicher M. Valproic acid: an old drug newly discovered as inhibitor of histone deacetylases. *Ann Hematol.* 2004;83 Suppl 1:S91-2. doi: 10.1007/s00277-004-0850-2
- Holubova H. [Kaplan-Meier survival curves: simulation technique]. *Scientific Bulletin of the National Academy of Statistics, Accounting and Audit.* 2021 Dec 21(3-4):15-22. Ukrainian. doi: 10.31767/nasoa.3-4-2021.02
- Śledzińska P, Bebyn MG, Furtak J, Kowalewski J, Lewandowska MA. Prognostic and Predictive Biomarkers in Gliomas. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 26;22(19):10373. doi: 10.3390/ijms221910373
- Hauff NS, Storstein A. Seizure Management and Prophylaxis Considerations in Patients with Brain Tumors. *Curr Oncol Rep.* 2023 Jul;25(7):787-792. doi: 10.1007/s11912-023-01410-8
- Kamarudin MNA, Parhar I. Emerging therapeutic potential of anti-psychotic drugs in the management of human glioma: A comprehensive review. *Oncotarget.* 2019 Jun 11;10(39):3952-3977. doi: 10.18632/oncotarget.26994
- Sullivan JK, Fahey PP, Agho KE, Hurley SP, Feng Z, Day RO, Lim D. Valproic acid as a radio-sensitizer in glioma: A systematic review and meta-analysis. *Neurooncol Pract.* 2022 Sep 30;10(1):13-23. doi: 10.1093/nop/npac078
- Tseng JH, Chen CY, Chen PC, Hsiao SH, Fan CC, Liang YC, Chen CP. Valproic acid inhibits glioblastoma multiforme cell growth via paraoxonase 2 expression. *Oncotarget.* 2017 Feb 28;8(9):14666-14679. doi: 10.18632/oncotarget.14716
- Pak O, Kosianova A, Zaitsev S, Sharma A, Sharma H, Bryukhovetskiy I. Valproic Acid and Celecoxib Enhance the Effect of Temozolomide on Glioblastoma Cells. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2024 Oct 18. doi: 10.2174/0118715273330268241008220702
- Han W, Guan W. Valproic Acid: A Promising Therapeutic Agent in Glioma Treatment. *Front Oncol.* 2021 Sep 10;11:687362. doi: 10.3389/fonc.2021.687362
- Santos DS, Rocha MA, Mello MLS. Epigenetic studies in insects and the valproic acid perspective. *Braz J Biol.* 2022 Apr 8;84:e256045. doi: 10.1590/1519-6984.256045
- Drzewiecka M, Gajos-Michniewicz A, Hoser G, Jaśniak D, Barszczewska-Pietraszek G, Sitarek P, Czarny P, Piekarski J, Radek M, Czyż M, Skorski T, Śliwiński T. Histone Deacetylases (HDAC) Inhibitor-Valproic Acid Sensitizes Human Melanoma Cells to Dacarbazine and PARP Inhibitor. *Genes (Basel).* 2023 Jun 20;14(6):1295. doi: 10.3390/genes14061295
- Fiorentino F, Fabbri E, Raucci A, Noce B, Fioravanti R, Valente S, Paolini C, De Maria R, Steinkühler C, Gallinari P, Rotili D, Mai A. Uracil- and Pyridine-Containing HDAC Inhibitors Displayed Cytotoxicity in Colorectal and

- Glioblastoma Cancer Stem Cells. ChemMedChem. 2024 Jul 2;19(13):e202300655. doi: 10.1002/cmdc.202300655
18. Berendsen S, Frijlink E, Kroonen J, Spliet WGM, van Hecke W, Seute T, Snijders TJ, Robe PA. Effects of valproic acid on histone deacetylase inhibition in vitro and in glioblastoma patient samples. Neurooncol Adv. 2019 Nov 12;1(1):vzd025. doi: 10.1093/oaajnl/vdz025
 19. Han W, Yu F, Wang R, Guan W, Zhi F. Valproic Acid Sensitizes Glioma Cells to Luteolin Through Induction of Apoptosis and Autophagy via Akt Signaling. Cell Mol Neurobiol. 2021 Nov;41(8):1625-1634. doi: 10.1007/s10571-020-00930-2
 20. van der Meer PB, Koekkoek JAF. Valproic acid in glioma: Will the anticancer issue ever be solved? Neurooncol Pract. 2022 Nov 5;10(1):1-2. doi: 10.1093/nop/npac091
 21. Xuesong D, Wei X, Heng L, Xiao C, Shunan W, Yu G, Weiguo Z. Evaluation of neovascularization patterns in an orthotopic rat glioma model with dynamic contrast-enhanced MRI. Acta Radiol. 2017 Sep;58(9):1138-1146. doi: 10.1177/0284185116681038
 22. Toussi M, Isabelle B, Tcherny-Lessenot S, de Voogd H, Dimos V, Kaplan S. Effectiveness of risk minimisation measures for valproate: A cross-sectional survey among physicians in Europe. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2021 Mar;30(3):283-291. doi: 10.1002/pds.5119
 23. Schürmeyer L, Peng C, Albrecht W, Brecklinghaus T, Baur P, Hengstler JG, Schorning K. Design of optimal concentrations for in vitro cytotoxicity experiments. Arch Toxicol. 2025 Jan;99(1):357-376. doi: 10.1007/s00204-024-03893-1
 24. Jiwanti PK, Wardhana BY, Sutanto LG, Dewi DMM, Putri IZD, Savitri INI. Recent Development of Nano-Carbon Material in Pharmaceutical Application: A Review. Molecules. 2022 Nov 4;27(21):7578. doi: 10.3390/molecules27217578
 25. Krauze AV, Zhao Y, Li MC, Shih J, Jiang W, Tasci E, Cooley Zgela T, Sproull M, Mackey M, Shankavaram U, Tofilon P, Camphausen K. Revisiting Concurrent Radiation Therapy, Temozolomide, and the Histone Deacetylase Inhibitor Valproic Acid for Patients with Glioblastoma-Proteomic Alteration and Comparison Analysis with the Standard-of-Care Chemoirradiation. Biomolecules. 2023 Oct 10;13(10):1499. doi: 10.3390/biom13101499
 26. Woolley B, Mills J. Versatile Valproic Acid. Issues Ment Health Nurs. 2022 Nov;43(11):1072-1074. doi: 10.1080/01612840.2022.2122431
 27. Zhou C, Hu S, Botchway BOA, Zhang Y, Liu X. Valproic Acid: A Potential Therapeutic for Spinal Cord Injury. Cell Mol Neurobiol. 2021 Oct;41(7):1441-1452. doi: 10.1007/s10571-020-00929-9
 28. Singh D, Gupta S, Verma I, Morsy MA, Nair AB, Ahmed AF. Hidden pharmacological activities of valproic acid: A new insight. Biomed Pharmacother. 2021 Oct;142:112021. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112021
 29. Khare P, Edgecomb SX, Hamadani CM, Tanner EEL, S Manickam D. Lipid nanoparticle-mediated drug delivery to the brain. Adv Drug Deliv Rev. 2023 Jun;197:114861. doi: 10.1016/j.addr.2023.114861
 30. Dey M, Singh RK. Exposure of aluminium to C6 glioma cells modulates molecular and functional neurotoxic markers. J Biochem Mol Toxicol. 2022 Dec;36(12):e23210. doi: 10.1002/jbt.23210
 31. Chen X, Wong JY, Wong P, Radany EH. Low-dose valproic acid enhances radiosensitivity of prostate cancer through acetylated p53-dependent modulation of mitochondrial membrane potential and apoptosis. Mol Cancer Res. 2011 Apr;9(4):448-61. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0471
 32. Xia Q, Zheng Y, Jiang W, Huang Z, Wang M, Rodriguez R, Jin X. Valproic acid induces autophagy by suppressing the Akt/mTOR pathway in human prostate cancer cells. Oncol Lett. 2016 Sep;12(3):1826-1832. doi: 10.3892/ol.2016.4880
 33. Michaelis M, Michaelis UR, Fleming I, Suhan T, Cinatl J, Blaheta RA, Hoffmann K, Kotchetkov R, Busse R, Nau H, Cinatl J Jr. Valproic acid inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. Mol Pharmacol. 2004 Mar;65(3):520-7. doi: 10.1124/mol.65.3.520

Вплив вальпроєвої кислоти на проліферацію клітин гліоми С6 щурів і виживання тварин в експерименті

А.Б. Пантелейчук ¹, С.І. Савосько ², А.А. Шмельова ³, Т.І. Петрів ⁴, А.І. Ключникова ⁵, О.М. Грабовий ², Є.Г. Педаченко ⁶

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

²Кафедра гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

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

⁴Відділення відновлювальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁵Відділ нейроімунології, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁶Відділення малоінвазивної і лазерної спінальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 18.09.2024
Прийнята до публікації 28.11.2024

Адреса для листування:

Андрій Борисович Пантелейчук,
Відділення нейроtraвми, Інститут
нейрохірургії імені акад. А.П.
Ромоданова, вул. Платона
Майбороди, 32, Київ, Україна,
04050, e-mail: basirovich@ukr.net

Лікування гліобластоми є актуальною проблемою нейроонкології, оскільки навіть сучасні медичні та технологічні розробки не дали змоги досягти значного прогресу в її вирішенні. Вальпроєва кислота є протіепілептичним препаратом із доведеною ефективністю. Також вивчають її потенційні онкостатичні ефекти при лікуванні пухлин головного мозку.

Мета: вивчити вплив вальпроєвої кислоти на ріст гліоми С6 щурів *in vivo*.

Матеріали і методи. Після експериментального моделювання гліоми в щурів проводили ін'єкції вальпроєвої кислоти внутрішньоочеревинно. Виживаність щурів аналізували за допомогою кривої Каплана-Мейєра. Гістологічно досліджували пухлини. Висновки про проліферативну активність робили на підставі визначення концентрації Ki67-позитивних клітин.

Результати. Вальпроєва кислота статистично значуще підвищувала медіану (Me) виживаності щурів із гліомами від 11 до 13 діб ($p=0,05$) та значно знижувала проліферативну активність клітин гліоми ($3,53 \pm 0,96$, Me $-3,08$ і $2,17 \pm 0,38$, Me $-2,11$, $p=0,05$).

Висновки. Отримані результати свідчать про те, що вальпроєва кислота пригнічує ріст клітин гліоми *in vivo*, тому її можна розглядати як перспективний засіб у комплексній терапії гліом у клінічній практиці, що потребує подальших досліджень.

Ключові слова: гліома С6 щура; виживання; вальпроєва кислота (VPA); проліферація

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(1):23-33
doi: 10.25305/unj.315024

Асептичний некроз тіла хребця при нестабільних травматичних ушкодженнях грудо-поперекового відділу хребта

О.С. Нехлопочин ¹, В.В. Вербов ², Є.В. Чешук ², М.В. Вороді ²

¹ Відділення патології спинного мозку та хребта, 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

Надійшла до редакції 12.11.2024
Прийнята до публікації 16.12.2024

Адреса для листування:

Нехлопочин Олексій Сергійович,
Відділення патології спинного мозку та хребта, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: AlexeyNS@gmail.com

Нестабільність травматичних ушкоджень хребта є одним із основних показань до проведення стабілізаційного хірургічного втручання в найкоротші терміни для запобігання негативним наслідкам патологічної рухливості ушкодженого хребетно-рухового сегмента. Етапність евакуації постраждалих із зони активних воєнних дій і необхідність вжиття першочергових заходів для підтримки вітальних функцій та усунення життєзагрозливих ушкоджень призводять до збільшення кількості випадків відстроченої стабілізації нестабільних ушкоджень. Аналіз таких клінічних ситуацій виявив низку специфічних аспектів, недостатньо відображених у літературі. Одним із них є посттравматичний асептичний некроз нестабільних ушкоджень, який за низкою ознак відрізняється від хвороби Кюммеля та потребує детальнішого опису й аналізу.

Мета: схарактеризувати та провести первинний аналіз клінічних випадків асептичного посттравматичного некрозу тіла хребця при нестабільних ушкодженнях грудо-поперекового відділу хребта.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз бази даних пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Інституті нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України в 2021–2024 рр., а також консультованих очно чи дистанційно в лікувально-профілактичних закладах м. Київ. Основним критерієм відбору була наявність верифікованого нестабільного травматичного ушкодження грудо-поперекового відділу хребта, хірургічна корекція якого не була виконана протягом 2 тиж після травми.

Результати. При аналізі медичної документації та даних обстеження виявлено 19 випадків відстроченої стабілізації нестабільних травматичних ушкоджень грудо-поперекового відділу хребта. У 6 (31,6%) постраждалих верифіковано картину асептичного посттравматичного некрозу. Представлені клінічні приклади пацієнтів із розвиненим спондилонекрозом і без нього. Проведено порівняння груп за низкою характеристик, зокрема за демографічними показниками та специфічними ознаками травми. Проте статистично значущі предиктори розвитку спондилонекрозу не виявлено. Установлено, що наявність хронічного септичного процесу не є чинником, що призводить до розвитку цього явища. Аналіз катамнезу показав, що відстрочена стабілізація сприяє зупинці лізису кісткової тканини. Наведено дані літератури, присвяченої спондилонекрозу. Описано каскад патологічних процесів, що потенційно можуть спричинити цей стан.

Висновки. Ця публікація є однією з перших, присвячених опису посттравматичного асептичного некрозу тіла хребця при нестабільних ушкодженнях грудо-поперекового відділу хребта. Наведені дані та розглянуті можливі патогенетичні механізми свідчать про важливість ранньої стабілізації нестабільних ушкоджень з погляду не лише неврології, а й ортопедії.

Ключові слова: грудо-поперековий відділ; травматичне ушкодження; нестабільність; асептичний некроз тіла хребця; відстрочена стабілізація

Вступ

Стабільність травматичного ушкодження хребта є одним із базових критеріїв, що визначають не лише загальну стратегію та індивідуалізовану тактику лікування постраждалих, а й у деяких випадках – прогноз щодо ступеня відновлення функціональної активності. Відповідно до класичної концепції, запропонованої М. Panjabi та співавт., стабільність

хребта – це його здатність при фізіологічних навантаженнях підтримувати такі взаємозв'язки між хребцями, які б запобігли як початковому ушкодженню, так і подальшому подразненню спинного мозку або нервових корінців, а також розвитку деформації або болю [1].

Стабільність хребта ґрунтується на взаємодії трьох систем: пасивної (кісткової структури, міжхребцеві



диски та зв'язковий апарат, що зумовлюють механічне обмеження рухливості), активної системи (м'язовий корсет, що забезпечує динамічну стабілізацію) та системи, що контролює (нервова система, яка регулює та координує активність для підтримки стабільності). Якщо одна (що характерно для неврологічно неускладненої травми) або декілька (за наявності неврологічних порушень) із цих систем порушені, то це призводить до функціональної нестабільності хребта [2].

Зони функціональної активності хребетно-рухового сегмента (ХРС) у класичній біомеханіці хребта є об'єктивним критерієм, що визначає певне ушкодження. Нейтральна зона характеризується обсягом рухів, за яких ХРС відчуває мінімальний опір пасивних структур, а навантаження на стабілізаційні елементи мінімальна. Еластична зона починається за межами нейтральної, коли збільшується опір пасивних структур, і ХРС починає відчувати помітний опір до обмеження рухів для запобігання надмірній рухливості. Зона перевантаження характеризується неспроможністю компенсаторних механізмів, що призводить до первинних (при описі безпосередньо механізму травми) або вторинних (при характеристиці вже травмованого ХРС) ушкоджень як остеолігаментозних, так і нервових структур [3, 4].

Представлена коротка характеристика механіки ушкодженого ХРС свідчить про те, що поняття стабільності чи нестабільності травми певною мірою є відносним. Найчастіше ушкоджений ХРС за відсутності механічного навантаження перебуває в стані відносної стабільності. Перехід із розширеної нейтральної зони через скорочену еластичну зону в зону перевантаження визначається інтенсивністю впливу [5]. У деяких випадках механічної міцності ушкодженого ХРС достатньо для підтримки тіла у вертикальному положенні, але недостатньо для виконання повсякденної функціональної активності [6, 7]. Раніше широко використовували поняття «умовно нестабільний ушкодження», яке характеризує такий стан, але його було вилучено з клінічної практики, що ускладнило опис функціональних порушень у таких пацієнтів [2].

Нестабільність ушкодження хребта є основною передумовою для виконання стабілізаційного хірургічного втручання з метою усунення основних негативних ефектів нестабільності, а саме запобігти виникненню чи прогресуванню неврологічних порушень і створити оптимальні умови для усунення неврологічної дисфункції, якщо така виникла внаслідок травми; запобігти прогресуванню деформації шляхом заміни опороспроможності ушкоджених структур ХРС на металоконструкції та створення умов для консолідації; зменшити інтенсивність больових відчуттів та, відповідно, поліпшити якість життя постраждалих, а також створити передумови для ефективнішої реабілітації [8]. Очевидно, що ризик прогресування неврологічних порушень більшою мірою та ортопедичних порушень меншою мірою визначає термін виконання хірургічної корекції нестабільного ушкодження хребта [9]. Так, відомо, що в 15% випадків неврологічні розлади при травмі хребта виникають не відразу після травми, а через деякий час, що, імовірно,

зумовлено саме нестабільністю ушкодження [10]. Прогресування деформації впливає на обсяг необхідної інтраопераційної корекції та, відповідно, на складність і тривалість хірургічного втручання.

Перехід воєнної агресії РФ проти України в активну фазу в 2022 р. призвів до значного зростання кількості постраждалих як серед військовиків, так і серед мирного населення. З цим пов'язане значне збільшення кількості випадків травматичних ушкоджень хребта, серед яких відповідно до особливостей ведення бойових дій переважають закриті травми. Схожа тенденція спостерігалася під час інших воєнних конфліктів, наприклад, в Іраку та Афганістані: основними причинами травм були вибухові хвилі й механічні впливи [11, 12].

Сучасні засоби захисту, такі як бронезилети та шоломи, значно знижують ризик проникних поранень, але не забезпечують повний захист від закритих травм, спричинених впливом вибухових хвиль, сильними механічними ударами або падінням [13]. Використання боеприпасів високої потужності, характерне для сучасних збройних конфліктів, створює ударні хвилі, які, впливаючи на організм, можуть призвести до серйозних ушкоджень хребта. Вибухові хвилі часто супроводжуються масивним руйнуванням будівель і споруд, що спричинює вторинні травми, коли конструкції, що завалюються, завдають додаткових ушкоджень [14].

Значне зростання навантаження на систему охорони здоров'я, етапність медичної евакуації, а також велика кількість постраждалих із політравмами спричинили збільшення частоти випадків, коли стабілізацію нестабільних ушкоджень хребта виконують із затримкою. Насамперед це стосується або неврологічно інтактних постраждалих, коли динамічне спостереження дає змогу мінімізувати ризик виникнення дисфункції, або постраждалих із клінікою повного порушення функції спинного мозку. Така тактика, безумовно, є вимушеним заходом і в умовах мирного часу не застосовується. Аналіз клінічних випадків пізньої стабілізації нестабільних ушкоджень хребта дав змогу виявити низку аспектів, мало висвітлених у спеціальній літературі. Одним із таких аспектів є посттравматичний асептичний некроз нестабільного ушкодження, аналізу якого присвячена ця стаття. Єдиним варіантом посттравматичного асептичного некрозу тіла хребця (АНТХ), що трапляється в літературі, є хвороба Кюммеля, описана німецьким хірургом у 1891 р. [15]. Однак зареєстровані нами випадки мають принципові (за сукупністю ознак) відмінності від хвороби Кюммеля та потребують детального опису й аналізу.

Мета: схарактеризувати та провести первинний аналіз клінічних випадків асептичного посттравматичного некрозу тіла хребця при нестабільних ушкодженнях грудо-поперекового відділу хребта.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження: ретроспективне обсерваційне.

Проведено ретроспективний аналіз бази даних пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні

в Інституті нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України в 2021–2024 рр., а також консультованих очно чи дистанційно в лікувально-профілактичних закладах м. Києва, для виявлення зазначеної патології.

Критерії залучення в дослідження:

- наявність верифікованого нестабільного травматичного ушкодження грудо-поперекового відділу хребта, хірургічна корекція якого не виконана впродовж 2 тиж після отримання травми;

- наявність комп'ютерних томограм відповідної якості, отриманих упродовж перших 3 діб після травми, та контрольних, отриманих через 2 тиж або пізніше.

Критерії вилучення:

- наявність проникного ушкодження хребта та/або кульового/осколкового ушкодження паравертебральної ділянки будь-якої локалізації незалежно від зони перелому;

- наявність клінічних та/або лабораторних ознак септичного спондиліту/спондилодисциту;

- наявність в анамнезі травматичних ушкоджень хребта будь-якого ступеня тяжкості та/або хірургічних втручань.

Аналізували такі показники, як стать, вік, механізм отримання травми. Оцінку рівня неврологічних

порушень проводили відповідно до критеріїв American Spinal Injury Association (ASIA) [16]. Характер ушкодження оцінювали за системою AOSpine Thoracolumbar Spine Injury Classification System (TLSICS) [17], тяжкість ушкодження – за шкалою Thoracolumbar Injury Classification and Severity (TLICS) [18]. Аналіз даних спондилографії, магнітно-резонансної та спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) виконували із застосуванням програмного комплексу RadiAnt DICOM Viewer (Medixant, Польща. Версія № 2023.1, ліцензія № 1860F047).

Статистичний аналіз

Статистичну обробку даних виконано з використанням R (версія 4.0.5., R Foundation for Statistical Computing) у середовищі розробки RStudio (версія 1.4.1106).

Результати

Проведено аналіз наявної медичної документації, а також результатів обстеження постраждалих, наданих для дистанційної консультації. Виявлено 19 клінічних випадків, які відповідають критеріям залучення (**Табл. 1**). Явища посттравматичного АНТХ верифіковано в 6 (31,58%) постраждалих. Як приклад наводимо декілька клінічних випадків.

Таблиця 1. Коротка характеристика пацієнтів

Показник	Значення
Стать:	
чоловіки	12 (63,16%)
жінки	7 (36,84%)
Вік, роки:	
медіана (95% довірчий інтервал)	40 (24–48)
діапазон	18–61
Обставини травмування:	
дорожньо-транспортна пригода	5 (26,32%)
падіння з висоти	8 (42,11%)
падіння на площині	6 (31,58%)
Рівень ушкодження:	
грудний	5 (26,32%)
грудо-поперековий перехід	9 (47,37%)
поперековий	5 (26,32%)
Тип ушкодження за AOSpine:	
B2	9 (47,37%)
B3	1 (5,26%)
C	9 (47,37%)
Неврологічний дефіцит за ASIA:	
A	12 (63,16%)
B	3 (15,79%)
E	4 (21,05%)
TLICS, бал	
5	3 (15,79%)
6	2 (10,53%)
7	3 (15,79%)
8	9 (47,37%)
9	3 (15,79%)

Клінічний випадок № 1

Пацієнт Н., 50 років, військовик, отримав травму внаслідок дорожньо-транспортної пригоди (ДТП), водій. Під час первинної госпіталізації у військовий госпіталь виконано СКТ шийного, грудного та поперекового відділів хребта. Верифіковано неповний вибуховий перелом тіла та багатоосколковий перелом дуги хребця Th3 (тип B2), компресійний перелом хребця Th4 (тип A1) і перелом остистого відростка хребця Th2 (**Рис. 1А**). Неврологічний статус постраждалого відповідав ASIA E. З огляду на збереження неврологічних функцій та певні технічні складнощі, пов'язані з виконанням стабілізаційного хірургічного втручання, пацієнт був етапно евакуйований і надалі госпіталізований в Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України. Виконання СКТ у кожному госпіталі дало змогу відстежити динаміку змін кісткових структур у ділянці ушкодження. Через 2 тиж (**Рис. 1Б**) зафіксовано початкові ознаки лізису передніх відділів тіла хребця Th3 та узурацію замикальної пластини хребця Th4.

Через місяць після травми (**Рис. 1В**) передня половина тіла хребця Th3 була представлена окремими кістковими фрагментами, а патологічні зміни поширювалися на задню частину тіла. Також спостерігалася негативна динаміка щодо тіла хребця Th4, але зміни були менш виразними. Аналіз наданої медичної документації виявив, що показники С-реактивного білка (С-РБ) після травми не перевищували 4,8 мг/л, а лейкоцити периферичної крові – $7,6 \cdot 10^{12}/л$, що дало змогу заперечити септичний характер змін [19–21].

Клінічний випадок № 2

Пацієнт Т., 41 рік, військовик, отримав травму внаслідок падіння на рівну поверхню під впливом вибухової хвилі, яке супроводжувалося короткочасною втратою свідомості. Під час первинного огляду в госпіталі виявлено нижню параплегію та анестезію всіх видів чутливості нижче за рівень Th12–L1. У день

госпіталізації проведено СКТ головного мозку, за результатами якої виконано резекційну трепанацію черепа з видаленням гострої субдуральної гематоми в лівій тім'яній ділянці.

На другу добу після травми виконано СКТ шийного, грудного та поперекового відділів хребта. Верифіковано такі ушкодження: компресійний перелом тіла хребця L1, переломи верхніх фасеткових суглобів хребця L1 та нижніх фасеткових суглобів хребця Th12 із переходом лінії перелому на остистий відросток хребця Th12. Виявлено значну компресію структур хребтового каналу внаслідок антеролістезу тіла хребця Th12 із його зміщенням уперед на 11 мм, що відповідає типу С ушкоджень (**Рис. 2А**). На 7-му добу перебування в госпіталі було заплановано провести декомпресивно-стабілізаційне хірургічне втручання, але воно не було виконане через гостре порушення серцевої діяльності під час проведення анестезіологічного супроводу. Пацієнт перебував у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, пізніше – у відділенні травматології. Через 1,5 міс після отримання травми в потерпілого зареєстровано відновлення елементів пропріоцепції в нижніх кінцівках.

За вимогою родичів для проведення хірургічного втручання пацієнта було переведено в Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України. Під час підготовки до переведення в госпіталі виконано контрольну СКТ грудно-поперекового відділу хребта, яка виявила значний лізис передніх двох третин тіла хребця L1 (**Рис. 2Б**). При госпіталізації в Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (через 2 міс після травми) СКТ виявила практично повний лізис тіла хребця L1: передні відділи тіла не візуалізувалися, а задні були представлені ізольованими кістковими фрагментами. Крім того, процес поширювався на замикальні пластини суміжних хребців Th11 та L2. При надходженні кількість лейкоцитів становила $8,8 \cdot 10^9/л$, рівень С-РБ – 3,1 мг/л. Бактеріологічний аналіз матеріалу, взятого інтраопераційно (три зразки із зони лізису тіла хребця L1), не виявив ріст мікрофлори.

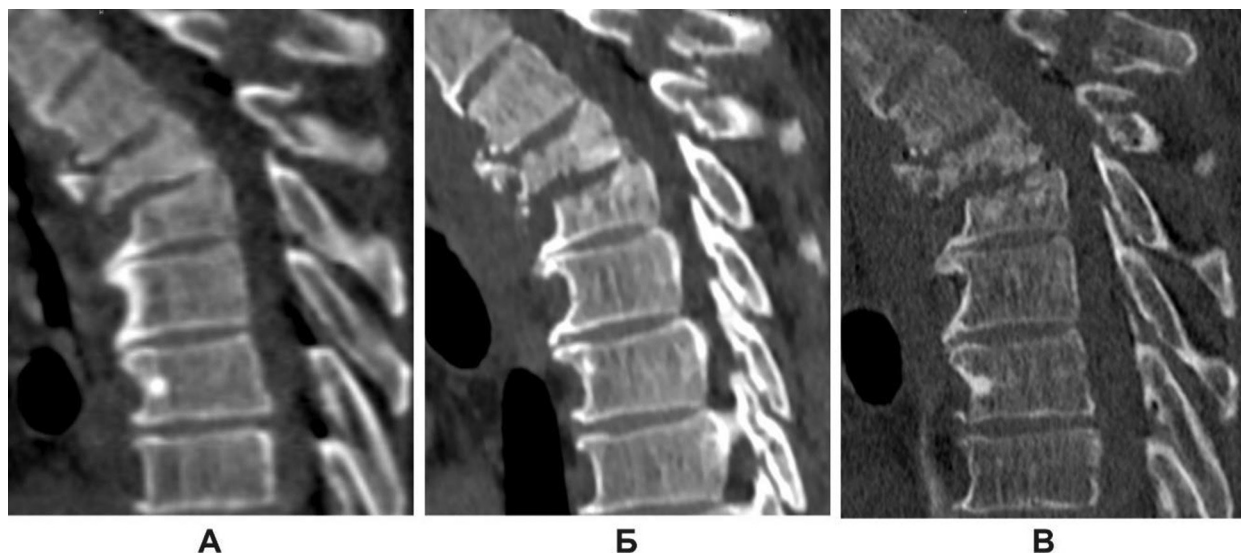


Рис. 1. Пацієнт Н., 50 років. СКТ грудного відділу хребта: А – у день отримання травми; Б – через 2 тиж; В – через 1 міс (пояснення в тексті)



Рис. 2. Пацієнт Т., 41 рік. СКТ поперекового відділу хребта: А – наступного дня після травми; Б – через 1,5 міс; В – через 2 міс після травми (пояснення в тексті)

Аналіз наявного клінічного матеріалу не дав підставу розглядати радіологічно встановлену нестабільність як основний предиктор асептичного спондилолізу. Як приклад наводимо два спостереження, коли патологія, що розглядається, не була зареєстрована, незважаючи на значні кістково-деструктивні зміни.

Клінічний випадок № 3

Пацієнтка П., 37 років, постраждала в ДТП, пасажир. Під час госпіталізації в центральну районну лікарню виконано СКТ. Верифіковано перелом тіла хребця Th7 зі значною його деструкцією та зміщенням фрагментів у хребтовий канал, перелом дуг і остистих відростків хребців Th6 та Th7 (**Рис. 3А**). Крім того, діагностовано численні переломи ребер, гемопневмоторакс. Неврологічний статус відповідав ASIA A. Протягом 3 тиж пацієнтка перебувала у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, після стабілізації вітальних функцій – у відділенні травматології впродовж 2 тиж. Переведена в Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України для хірургічного лікування. На момент переведення рівень неврологічного дефіциту відповідав ASIA A. Виконана під час госпіталізації СКТ виявила прогресування деформації (**Рис. 3Б**). У пацієнтки був пролежень крижової ділянки розміром до 10 см (2-й ступінь, стадія проліферації). Рівень лейкоцитозу при госпіталізації – $10,8 \cdot 10^9/\text{л}$.

Клінічний випадок № 4

Пацієнтка В., 58 років, постраждала в ДТП, пішохід. Госпіталізована до травматологічного відділення за місцем проживання. Діагностовано перелом обох стегнових кісток і правої великогомілкової кістки. Неврологічний статус при

госпіталізації відповідав ASIA E. Накладено скелетне витягування. З огляду на скарги на біль у спині наступного дня після травми виконано СКТ грудного відділу хребта. Верифіковано зсувний перелом у сегменті Th7-Th8 на тлі локальної (у межах грудного відділу) осифікації передньої поздовжньої зв'язки (**Рис. 3В**). З огляду на незначний зсув, збереження неврологічних функцій і прогнозовано тривалий період імобілізації стабілізацію ушкодження не проводили. Пацієнтка перебувала на лікуванні в травматологічному відділенні протягом 2 міс, відзначала поступове зменшення інтенсивності больових відчуттів у спині та нижніх кінцівках. При плановому огляді неврологом верифіковано нижню паралегію та анестезію з рівня Th8. Пацієнтку переведено в Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України для хірургічного лікування. При госпіталізації СКТ не виявило значної негативної радіологічної динаміки порівняно з раніше виконаним обстеженням. Неврологічний статус відповідав ASIA A. Під час огляду виявлено великий пролежень крижової ділянки (понад 20 см у діаметрі, 4-й ступінь із ділянками некрозу). Рівень лейкоцитів у периферичній крові при госпіталізації – $16,3 \cdot 10^9/\text{л}$.

Наведені клінічні приклади переконливо демонструють, що наявність хронічного септичного процесу в постраждалих не є чинником, який дає змогу прогнозувати розвиток АНТХ. Крім того, ретроспективний аналіз медичної документації не виявив потенційних предикторів розвитку патологічного стану, що розглядається. У **Табл. 2** наведено характеристику групи постраждалих із зареєстрованими явищами посттравматичного АНТХ і групи порівняння, в якій за наявності нестабільного ушкодження такі зміни не зареєстровано.



Рис. 3. Пацієнтка П., 37 років. СКТ грудного відділу хребта: А – у день отримання травми; Б – через 5 тиж після травми. Пацієнтка В., 58 років: В – через 2 дні після отримання травми; Г – через 2 міс (пояснення в тексті)

Таблиця 2. Порівняння за основними клінічними параметрами групи постраждалих із зареєстрованими явищами асептичного посттравматичного некрозу тіла хребця та групи порівняння

Показник	Група з явищами спондилолізису	Група порівняння	P
Стать:			0,99 ^Δ
чоловіки	66,67%	61,54%	
жінки	33,33%	38,46%	
Вік, роки:			0,5*
медіана (95% довірчий інтервал)	43,5 (25,25–58,08)	40 (26,9–45,78)	
Рівень ушкодження:			0,3 ^Δ
грудний	33,33%	23,08%	
грудо-поперековий перехід	66,67%	38,46%	
поперековий	0%	38,46%	
Тип ушкодження за AOSpine			0,99 ^Δ
B2	50%	46,15%	
B3	0%	7,69%	
C	50%	46,15%	
TLICS, бал			0,7*
медіана (95% довірчий інтервал)	8 (6,05–8,95)	8(6,38–7,93)	
Неврологічний дефіцит за ASIA:			0,4 ^Δ
A	50,0%	69,23%	
B	33,33%	7,69%	
E	16,67%	23,08%	
Наявність нейротрофічних змін	16,67%	61,54	0,1 ^Δ
Лейкоцити периферичної крові, 10 ⁹ /л			0,01 [†]
середнє (95% довірчий інтервал)	8,47 (5,79–11,14)	13,04 (10,3–15,78)	
C-РБ, мг/л			–
середнє (95% довірчий інтервал)	2,45 (0,96–3,94)	–	

Примітка: Δ – точний тест Фішера; * – апроксимувальний перестановочний тест Фішера–Пітмана для двох вибірок; † – t-критерій Уелча.

Досить показово, що виконання стабілізаційного хірургічного втручання в усіх пацієнтів з явищами посттравматичного некрозу при нестабільних ушкодженнях хребта повністю запобігало подальшому розвитку процесу деструкції. У жодному з наведених клінічних випадків не була використана остеотропна антибактеріальна терапія, що свідчить про асептичний характер процесу. Як приклад наводимо дані контрольних досліджень пацієнта Т. (клінічний випадок № 2). На тлі тотального лізису тіла хребця L1 швидко прогресувала деструкція замикальних пластин суміжних хребців (**див. Рис. 2Б, 2В**). Однак після виконання декомпресивно-стабілізаційного втручання в обсязі видалення фрагментів тіла хребця L1 та установки тілозамінного імплантату заднім доступом із подальшою транспедикулярною стабілізацією хребців Th11-Th12-L2-L3 процес повністю купований (**Рис. 4А**). Виконані через 2 і 6 міс після втручання контрольні дослідження демонструють спроможність фіксації та відсутність ознак прогресування остеолізу (**Рис. 4Б, 4В**).

Обговорення

Асептичний некроз тіл хребців залишається об'єктом активного вивчення. У літературі є суперечливі дані щодо його патогенезу та фактичної частоти. Як зазначено вище, у більшості випадків при згадуванні АНТХ йдеться про хворобу Кюмеля, при цьому діагностичні критерії цього рідкісного патологічного стану значно розширені, часто – невиправдано, що призводить до розмиття клінічної картини та ускладнює розуміння особливостей перебігу й розробку оптимальних методів лікування

[22]. За даними деяких авторів, частота хвороби Кюмеля становить близько 37% серед усіх остеопоротичних переломів вікового населення, що є гіпердіагностикою [23].

Згідно з класичним трактуванням хвороба Кюмеля – це посттравматичний перелом хребця, який на початкових стадіях є безсимптомним і не верифікується радіологічно, але з часом призводить до колапсу тіла хребця [24].

У 1951 р. Н. Steel запропонував детальний опис стадійності перебігу хвороби Кюмеля [25]. Так, на першій стадії реєструють початкову травму, яка може відрізнятися за ступенем тяжкості та механізмом, але радіологічно ушкоджений хребець обов'язково залишається інтактним. Друга стадія – це посттравматичний період, коли в пацієнта можуть бути незначні скарги на біль у спині, який не супроводжується значними функціональними обмеженнями. Третя, або латентна, стадія може тривати від декількох тижнів до декількох місяців і перебігати безсимптомно. На четвертій стадії (стадії рецидиву) біль у спині стає постійним і прогресує, локалізуючись у ділянці компресійного перелому, що формується. На термінальній стадії поступово розвивається кіфотична деформація з можливим здавлюванням спинного мозку.

Наведені дані демонструють принципові відмінності патології, що розглядається в цій публікації, від хвороби Кюмеля. З огляду на схожість патологічних процесів, а саме АНТХ, і відсутність у літературі даних про описаний нами патологічний стан, розглядаємо відомі нині можливі ланки патогенезу асептичного спондилонекрозу.

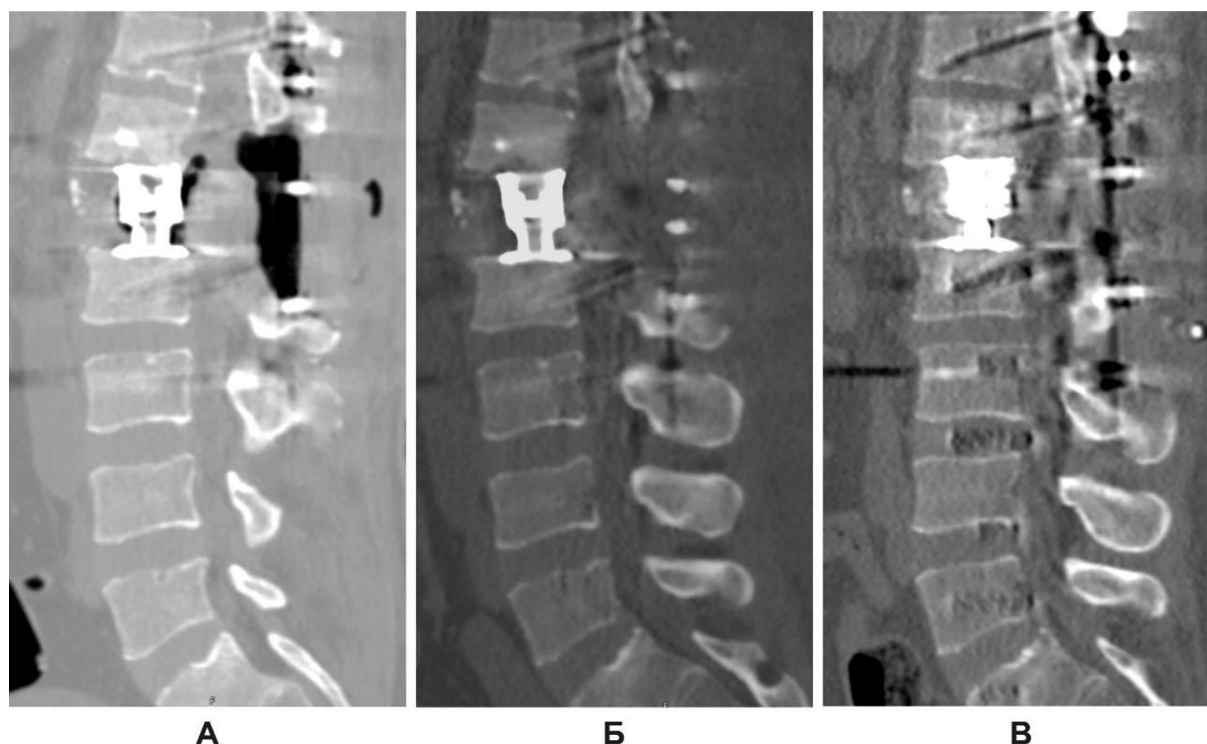


Рис. 4. Пацієнт Т., 41 рік. СКТ поперекового відділу хребта: А – через 3 дні після хірургічного втручання; Б – через 2 міс; В – через 6 міс (пояснення в тексті)

Існує багато гіпотез, що пояснюють розвиток АНТХ: аваскулярний остеонекроз [26-28], атрофічне порушення консолидації [29], мікропереломи [24], порушення живлення тканин [25], псевдоартроз [26] та стресові переломи [30]. Як чинники підвищеного ризику розглядають тривале лікування глюкокортикоїдами, венозний застій, діабет, алкоголізм, панкреатит, променеву терапію, онкопатологію та хронічні інфекції [31, 32]. Незважаючи на тривале вивчення явища посттравматичного АНТХ загалом і хвороби Кюммеля зокрема, каскад патологічних процесів, що призводять до лізису тіла хребця, невідомий. Найімовірнішою причиною розвитку АНТХ вважають ішемію тіла хребця. Деякі автори зазначають, що аваскулярний остеонекроз тіла хребця та хвороба Кюммеля є синонімами. Відповідно до сучасної теорії, ішемія може бути пов'язана з розривом кровоносних судин у результаті травматичної дії, внутрішньосудинною оклюзією або позасудинною компресією, спричиненою підвищенням інтерстиціального тиску [33].

Специфіка **первинного травматичного ушкодження кровоносних судин тіла хребця** тісно пов'язана з особливостями його кровопостачання. Аналіз літератури виявив обмеженість досліджень кровотоку в кісткових структурах, оскільки більшість найдеталізованіших публікацій на цю тему датуються 1960–1980-ми роками. Сучасніші дослідження присвячені переважно вивченню кровопостачання спинного мозку, що, зрозуміло, має значно більше практичне значення. Крім того, привертає увагу відсутність чіткої номенклатури артерій дрібного калібру, що також ускладнює сприйняття матеріалу [34]. Нижче наведено базовий опис схеми кровопостачання, необхідний для розуміння теорії аваскулярного спондилонекрозу.

Відомо, що основним джерелом кровопостачання тіл хребців середньо-нижньогрудного та поперекового відділів є сегментарні артерії, які являють собою задні міжреберні артерії (*aa. intercostales posteriores*) і поперекові артерії (*aa. lumbales*), що беруть початок від грудного та червеного відділів аорти відповідно. У грудному відділі праві сегментарні артерії довші за ліві, оскільки, починаючи від дуги, аорта розташована по передньо-лівій поверхні хребта, тоді як черевний її відділ локалізується практично по центру. У міру обгинування тіла хребця сегментарні артерії віддають дрібні гілки – передні та латеральні хребтові гілки, що перфорують кірковий шар і беруть участь у формуванні судинного сплетення тіла хребця. При цьому згадок про можливість кровопостачання тіл хребців безпосередньо від аорти не виявлено. На латеральній поверхні тіла хребця локалізуються анастомози, що поєднують однойменні судини, розташовані краніальніше та каудальніше. Ці анастомози також віддають латеральні хребтові гілки. Сегментарні артерії на рівні як грудного, так і поперекового відділу віддають велику дорсальну гілку (*r. dorsalis = a. dorsospinalis*), що має критичне значення для кровообігу як кісткових структур, так і нервових утворень. Дорсальна гілка ділиться на *r. retrovertebralis*, *r. spinalis* та *r. muscularis*. Ретровертебральна гілка, проходячи крізь міжхребцевий отвір, обгинає тіло хребця по задній поверхні, у більшості випадків анастомозує з однойменною гілкою з контралатерального боку, а дрібні судини, що відходять від неї, пенетрують кірковий шар, проникають у тіло хребця і беруть участь

у формуванні судинного сплетення. Деякі автори розглядають ретровертебральну гілку як основне джерело кровопостачання тіла хребця [35]. *R. spinalis* також проходить дорсомедіально, поділяється на передню та задню радикуломедулярні артерії (*aa. radiculomedullaris ant. et post.*), які беруть участь у кровопостачанні нервових структур хребтового каналу. *R. muscularis*, також спрямовуючись дорсально, бере участь у кровопостачанні як структур заднього опорного комплексу, так і глибоких м'язів спини. Деякі автори виділяють медіальну, проміжну та латеральну її гілки [36].

Усередині тіла хребця судинне сплетення, центр якого відповідає анатомічному центру тіла, формується за рахунок артерій, що пенетрують кірковий шар із джерел, описаних вище. Прямуючи з центру радіально в усі боки, судини сплетення анастомозують із відгалуженнями артерій, що пенетрують, формуючи таким чином як відцентровий, так і доцентровий напрямок кровотоку. Найщільніша артеріальна мережа візуалізується в задньобічних відділах тіла хребця та його центрі [35, 37]. Описані особливості зумовлюють формування зони вододілу (англ. watershed zone) – ділянки тіла хребця зі збідненим кровопостачанням, якою є передня його третина. На сагітальних зрізах зона вододілу має клиноподібну форму, спрямовану від центру до передньої поверхні тіла хребця, і характеризується лише відцентровим кровотоком, оскільки артерії, що пенетрують, на передній поверхні тіла хребця практично відсутні [38]. Закономірно, що це явище тим виразніше, чим ближче аорта розташована до центральної лінії – на рівні дуги, у ділянці грудно-поперекового переходу та поперекового відділу до біфуркації на загальні клубові артерії.

Наведені дані демонструють, що загалом кровопостачання тіла хребця має значні компенсаторні можливості завдяки великій кількості анастомозів. Клінічні дані свідчать, що навіть значне пошкодження та фрагментація тіл хребців у більшості випадків не призводять до виразної ішемії. Специфіку кровотоку та кровопостачання травматично пошкоджених хребців не вивчено. Відповідно, порушення кровотоку внаслідок травматичного пошкодження або компресії прилеглих судин ізолювано або в поєднанні з іншими чинниками розглядають як можливий варіант причин АНТХ.

Порушення кровотоку в тілі хребця може виникати через **внутрішньосудинну оклюзію**. У літературі описано випадки нетравматичного АНТХ при вазооклюзійному серпоподібноклітинному кризі або кесонній хворобі [38,39]. Зазначено, що панкреатит також є чинником ризику розвитку АНТХ, оскільки високі рівні ліполітичних ферментів у крові призводять до розпаду внутрішньокісткових речовинних структур і закупорки судин губчастої речовини жировими краплями. Крім того, описані випадки виділення ферментів підшлункової залози при розриві кісти в черевну порожнину з подальшим розвитком АНТХ [40–42]. Також повідомляється, що артеріальні аномалії, дисліпідемія, лейкоїзм та лімфома пов'язані з розвитком спондилонекрозу [43,44]. Щодо посттравматичного остеонекрозу внутрішньосудинна оклюзія є, імовірно, чинником підвищеного ризику для групи пацієнтів, що розглядається [33].

Деякі автори розглядають **позасудинну облітерацію**, спричинену підвищенням інтерстиціального

тиску, як одну з ланок патогенезу АНТХ [45]. Хронічна терапія глюкокортикоїдами та вживання алкоголю, що призводить до жирової емболії, відкладення ліпідів і гіпертрофії адипоцитів, також є важливими чинниками ризику, як зазначено в літературі [46–48]. Щодо аналізованої нами патології можна припустити, що позасудинна облітерація може бути чинником прогресування спондилолистезу. Так, при первинному травматичному ушкодженні тіла хребця та, відповідно, порушенні кровообігу внаслідок ушкодження судин губчастої речовини формується зона ішемії. Ситуацію погіршує те, що нестабільність ушкодження спричинює підвищену рухливість фрагментів і перешкоджає процесам неоангіогенезу. Лізис кісткової тканини супроводжується виділенням в інтерстиціальний простір великої кількості низькомолекулярних сполук, що негативно впливає на прохідність інтактних судин та призводить до поступового поширення патологічних змін на неушкоджену ділянку тіла. В цілому аваскулярна теорія розвитку посттравматичного АНТХ добре узгоджується з клінічною картиною. Так, у всіх зареєстрованих нами випадках процес лізису починався в передніх відділах тіла хребця та поступово поширювався на центральну його частину й задні відділи. Однак щодо хвороби Кюммеля аваскулярний механізм, на думку низки дослідників, викликає великі сумніви. Так, складно пояснити, ґрунтуючись на описаному каскаді патологічних процесів, розвиток аваскулярного остеонекрозу в пацієнтів через 2–3 міс після травми за повної відсутності клінічних виявів та радіологічних змін [15, 49].

Розглядаючи явище АНТХ, слід згадати феномен «вакуум-ефекту», який в останні десятиліття розглядають практично як патогномонічний симптом хвороби Кюммеля. Газоутворення пояснюють механізмом розкладання тканин і виділення газу в результаті некротичних процесів. При розкладанні білків, ліпідів та інших компонентів некротичних тканин вивільняються гази, зокрема азот, кисень і вуглекислий газ, які потім накопичуються в ділянці хребця або диска. Т. Armingeat та співавт., проаналізувавши склад газу, що зумовлює вакуум-ефект, установили, що 90–92% його припадає на азот [50]. З іншого боку, деякі автори відзначають, що некроз тканин призводить до зміни тиску всередині хребця, що спричинює дифузію газу з крові в кісткову структуру [46]. Однак це виключає можливий вплив підвищення інтерстиціального тиску на розвиток АНТХ.

Аналіз літератури щодо вакуум-ефекту виявив, що частота його виникнення обернено пропорційна щільності кісткової тканини ушкодженого хребця [32]. Оскільки в останні десятиліття спостерігається тенденція розглядати остеопоротичні переломи як хворобу Кюммеля, наявності газу в порожнині хребця чи міжхребцевому диску надають надмірного діагностичного значення. Відомо, що наявність газу при компресійному переломі може бути рентгенологічною знахідкою і не обов'язково свідчить про руйнування кісткової тканини, що прогресує [51, 52]. Вакуум-феномен часто реєструють при дегенеративних захворюваннях хребта [53–56]. У нашій групі пацієнтів із зафіксованими явищами АНТХ вакуум-феномен не спостерігали в жодному випадку.

Як зазначено вище, роль нестабільності ушкодження в розвитку АНТХ не вивчено. Щодо

травматичних ушкоджень інших відділів скелета питання висвітлено значно краще, низка публікацій демонструють явний зв'язок нестабільності та термінів її усунення з частотою остеонекрозу [57–59], що певною мірою підтверджує правильність наших припущень. Наведені нами дані про можливий патофізіологічний механізм розвитку явища дають змогу як диференціювати його від хвороби Кюммеля, так і визначити напрями подальшого вивчення та профілактики цього значущого ускладнення.

Значущим обмеженням цього дослідження є його ретроспективний характер і невелика кількість пацієнтів, тому нам не вдалося встановити точні предиктори розвитку АНТХ при нестабільному ушкодженні хребта. Крім того, значно ускладнює трактування та, відповідно, формування групи порівняння визначення нестабільності. Досить ефективно в контексті функціональної активності пацієнта загалом, воно не повністю характеризує біомеханічний стан ушкодженого ХРС. Це легко продемонструвати на прикладі шийного відділу хребта, коли повний зчеплений вивих за визначенням є нестабільним, але водночас жорстко фіксованим у контексті обсягу рухів в ушкодженому ХРС. Аналогічна ситуація з певною частотою спостерігається в грудо-поперековому відділі та добре відома хірургам-практикам: незважаючи на значний ступінь ушкодження, фрагментовані структури заднього опорного комплексу за рахунок зчеплення відламків можуть як перешкоджати прогресуванню змішування, так і повністю блокувати сегмент. Цей факт також слід урахувати в подальших дослідженнях.

Висновки

Ця стаття є однією з перших, присвячених опису практично невивченого явища – посттравматичного АНТХ при нестабільних ушкодженнях грудо-поперекового відділу хребта. Наведені дані разом із розглядом можливих патогенетичних механізмів наочно демонструють важливість ранньої стабілізації нестабільних ушкоджень не лише з погляду неврології, а й в ортопедичному аспекті. Ці відомості можуть бути корисними для нейрохірурга-практика або ортопедо-травматолога, особливо з урахуванням значного рівня травматизації населення.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформована згода

Від кожного з пацієнтів отримана інформована згода.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Список літератури

1. White AA, Southwick WO, Panjabi MM. Clinical Instability in the Lower Cervical Spine A Review of Past and Current Concepts. Spine. 1976;1.
2. White AA, Panjabi MM. Clinical Biomechanics of the Spine: Lippincott; 1990.
3. Panjabi MM, Brand RA Jr, White AA 3rd. Three-dimensional flexibility and stiffness properties of the human thoracic spine. J Biomech. 1976;9(4):185-92. doi: 10.1016/0021-9290(76)90003-8
4. Pope MH, Panjabi M. Biomechanical definitions of spinal instability. Spine (Phila Pa 1976). 1985 Apr;10(3):255-6.

- doi: 10.1097/00007632-198504000-00013
5. Liebsch C, Wilke HJ. Which traumatic spinal injury creates which degree of instability? A systematic quantitative review. *Spine J*. 2022 Jan;22(1):136-156. doi: 10.1016/j.spinee.2021.06.004
 6. Kim CW, Perry A, Garfin SR. Spinal instability: the orthopedic approach. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2005 Mar;9(1):77-87. doi: 10.1055/s-2005-867098
 7. Izzo R, Guarnieri G, Guglielmi G, Muto M. Biomechanics of the spine. Part II: spinal instability. *Eur J Radiol*. 2013 Jan;82(1):127-38. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.07.023
 8. Izzo R, Guarnieri G, Muto M. Stability and Instability of the Spine. In: Manfrè L, editor. *Spinal Instability*. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 1-26.
 9. Maschmann C, Jeppesen E, Rubin MA, Barfod C. New clinical guidelines on the spinal stabilisation of adult trauma patients - consensus and evidence based. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019 Aug 19;27(1):77. doi: 10.1186/s13049-019-0655-x
 10. Abbasi Fard S, Skoch J, Avila MJ, Patel AS, Sattarov KV, Walter CM, Baaj AA. Instability in Thoracolumbar Trauma: Is a New Definition Warranted? *Clin Spine Surg*. 2017 Oct;30(8):E1046-E1049. doi: 10.1097/BSD.0000000000000314
 11. Blair JA, Patzkowski JC, Schoenfeld AJ, Cross Rivera JD, Grenier ES, Lehman RA Jr, Hsu JR; Skeletal Trauma Research Consortium (STReC). Spinal column injuries among Americans in the global war on terrorism. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Sep 19;94(18):e135(1-9). doi: 10.2106/JBJS.K.00502
 12. Owens BD, Kragh JF Jr, Wenke JC, Macaitis J, Wade CE, Holcomb JB. Combat wounds in operation Iraqi Freedom and operation Enduring Freedom. *J Trauma*. 2008 Feb;64(2):295-9. doi: 10.1097/TA.0b013e318163b875
 13. Blair JA, Patzkowski JC, Schoenfeld AJ, Cross Rivera JD, Grenier ES, Lehman RA, Hsu JR; Skeletal Trauma Research Consortium (STReC). Are spine injuries sustained in battle truly different? *Spine J*. 2012 Sep;22(9):824-9. doi: 10.1016/j.spinee.2011.09.012
 14. Bernstock JD, Caples CM, Wagner SC, Kang DG, Lehman RA Jr. Characteristics of combat-related spine injuries: a review of recent literature. *Mil Med*. 2015 May;180(5):503-12. doi: 10.7205/MILMED-D-14-00215
 15. Li H, Liang CZ, Chen QX. Kümmell's disease, an uncommon and complicated spinal disorder: a review. *J Int Med Res*. 2012;40(2):406-14. doi: 10.1177/147323001204000202
 16. Maynard FM Jr, Bracken MB, Creasey G, Ditunno JF Jr, Donovan WH, Ducker TB, Garber SL, Marino RJ, Stover SL, Tator CH, Waters LR, Wilberger JE, Young W. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. *Spinal Cord*. 1997 May;35(5):266-74. doi: 10.1038/sj.sc.3100432
 17. Vaccaro AR, Oner C, Kepler CK, Dvorak M, Schnake K, Bellabarba C, Reinhold M, Aarabi B, Kandziara F, Chapman J, Shanmuganathan R, Fehlings M, Vialle L; AOSpine Spinal Cord Injury & Trauma Knowledge Forum. AOSpine thoracolumbar spine injury classification system: fracture description, neurological status, and key modifiers. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Nov 1;38(23):2028-37. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182a8a381
 18. Vaccaro AR, Lehman RA Jr, Hurlbert RJ, Anderson PA, Harris M, Hedlund R, Harrop J, Dvorak M, Wood K, Fehlings MG, Fisher C, Zeiller SC, Anderson DG, Bono CM, Stock GH, Brown AK, Kuklo T, Oner FC. A new classification of thoracolumbar injuries: the importance of injury morphology, the integrity of the posterior ligamentous complex, and neurologic status. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005 Oct 15;30(20):2325-33. doi: 10.1097/01.brs.0000182986.43345.cb
 19. Herren C, Jung N, Pishnamaz M, Breuninger M, Siewe J, Sobottke R. Spondylodiscitis: Diagnosis and Treatment Options. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Dec 25;114(51-52):875-882. doi: 10.3238/arztebl.2017.0875
 20. Leal FS, de Tella OI Jr, Bonatelli Ade P, Herculano MA, Aguiar PH. Espondilodiscites sépticas: diagnóstico e tratamento [Septic spondylodiscitis: diagnosis and treatment]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003 Sep;61(3B):829-35. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-282x2003000500023
 21. Salaffi F, Ceccarelli L, Carotti M, Di Carlo M, Polonara G, Facchini G, Golfieri R, Giovagnoni A. Differentiation between infectious spondylodiscitis versus inflammatory or degenerative spinal changes: How can magnetic resonance imaging help the clinician? *Radiol Med*. 2021 Jun;126(6):843-859. doi: 10.1007/s11547-021-01347-7
 22. Alcázar Parra A, Campos García J. Necrosis avascular vertebra.: Una patología infradiagnosticada. *Seram*. 2018.
 23. Lee SM, Oh HS, Lee SH, Lee HC, Hwang BW. Cement Augmented Anterior Reconstruction and Decompression without Posterior Instrumentation: A Less Invasive Surgical Option for Osteoporotic Thoracolumbar Fracture with Cord Compression. *Korean J Neurotrauma*. 2020 Oct 21;16(2):190-199. doi: 10.13004/kjnt.2020.16.e37
 24. Benedek TG, Nicholas JJ. Delayed traumatic vertebral body compression fracture; part II: pathologic features. *Semin Arthritis Rheum*. 1981 May;10(4):271-7. doi: 10.1016/0049-0172(81)90004-4
 25. STEEL HH. Kümmell's disease. *Am J Surg*. 1951 Feb;81(2):161-7. doi: 10.1016/0002-9610(51)90206-1
 26. Jang JS, Kim DY, Lee SH. Efficacy of percutaneous vertebroplasty in the treatment of intravertebral pseudarthrosis associated with noninfected avascular necrosis of the vertebral body. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003 Jul 15;28(14):1588-92. doi: 10.1097/01.brs.0000076824.61074.06
 27. Huang SL, Shi W, He XJ. Avascular necrosis of a vertebral body. *Chin J Traumatol*. 2009 Apr;12(2):125-8. doi: 10.3760/CMA.J.ISSN.1008-1275.2009.02.013
 28. Chou LH, Knight RQ. Idiopathic avascular necrosis of a vertebral body. Case report and literature review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997 Aug 15;22(16):1928-32. doi: 10.1097/00007632-199708150-00024
 29. Freedman BA, Heller JG. Kummel disease: a not-so-rare complication of osteoporotic vertebral compression fractures. *J Am Board Fam Med*. 2009 Jan-Feb;22(1):75-8. doi: 10.3122/jabfm.2009.01.080100
 30. Brower AC, Downey EF Jr. Kümmel disease: report of a case with serial radiographs. *Radiology*. 1981 Nov;141(2):363-4. doi: 10.1148/radiology.141.2.7291557
 31. Lee SH, Kim ES, Eoh W. Cement augmented anterior reconstruction with short posterior instrumentation: a less invasive surgical option for Kummell's disease with cord compression. *J Clin Neurosci*. 2011 Apr;18(4):509-14. doi: 10.1016/j.jocn.2010.07.139
 32. Wu AM, Chi YL, Ni WF. Vertebral compression fracture with intravertebral vacuum cleft sign: pathogenesis, image, and surgical intervention. *Asian Spine J*. 2013 Jun;7(2):148-55. doi: 10.4184/asj.2013.7.2.148
 33. Formica M, Zanirato A, Cavagnaro L, Basso M, Divano S, Formica C, Felli L. What is the Current Evidence on Vertebral Body Osteonecrosis?: A Systematic Review of the Literature. *Asian Spine J*. 2018 Jun;12(3):586-599. doi: 10.4184/asj.2018.12.3.586
 34. Campos Moraes Amato A, Groppo Stolf NA. Anatomy of spinal blood supply. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2015;14(3):248-252. doi: 10.1590/1677-5449.0004
 35. Crock HV, Yoshizawa H. The blood supply of the lumbar vertebral column. *Clin Orthop Relat Res*. 1976 Mar-Apr;(115):6-21. doi: 10.1097/00003086-197603000-00003
 36. Chiras J, Morvan G, Merland JJ, Bories J. Blood supply to the thoracic (dorsal) and lumbar spine. *Anatomia Clinica*. 1982;4(1):23-31. doi: 10.1007/BF01811186.
 37. Prakash, Prabhu LV, Saralaya VV, Pai MM, Ranade AV, Singh G, Madhyastha S. Vertebral body integrity: a review of various anatomical factors involved in the lumbar region. *Osteoporos Int*. 2007 Jul;18(7):891-903. doi: 10.1007/s00198-007-0373-5
 38. Maheshwari PR, Nagar AM, Prasad SS, Shah JR, Patkar DP. Avascular necrosis of spine: a rare appearance. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Mar 15;29(6):E119-22. doi: 10.1097/01.brs.0000115139.07685.ee
 39. Hutter CD. Dysbaric osteonecrosis: a reassessment and hypothesis. *Med Hypotheses*. 2000 Apr;54(4):585-90. doi: 10.1054/mehy.1999.0901
 40. Allen BL, Jr., Jinkins WJ, 3rd. Vertebral osteonecrosis associated with pancreatitis in a child. A case report.

- J Bone Joint Surg Am. 1978;60(7):985-987. doi: 10.2106/00004623-197860070-00020
41. Baba T, Shitoto K, Yoshioka C, Kaneko H. Pathological fracture due to vertebral osteonecrosis associated with pancreatitis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011 Jan;131(1):11-4. doi: 10.1007/s00402-010-1087-2
 42. Morita O, Ogose A, Hotta T, Kawashima H, Higuchi T, Suzuki K, Endo N. Pathological fractures due to intraosseous fat necrosis associated with pancreatitis. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Feb;42(2):394-6. doi: 10.1093/rheumatology/keg086
 43. Van Eenennaam DP, el-Khoury GY. Delayed post-traumatic vertebral collapse (Kummell's disease): case report with serial radiographs, computed tomographic scans, and bone scans. *Spine (Phila Pa 1976).* 1993 Jul;18(9):1236-41. doi: 10.1097/00007632-199307000-00019
 44. Wang F, Wang D, Tan B, Dong J, Feng R, Yuan Z, Wang N. Comparative Study of Modified Posterior Operation to Treat Kummell's Disease. *Medicine (Baltimore).* 2015 Sep;94(39):e1595. doi: 10.1097/MD.0000000000001595
 45. Saran S, Rauniyar A, Madhuri BV, Kundu P. Multilevel Vertebral Body Osteonecrosis in an Adult Patient: A Rare Case with Review of Literature. *J Assoc Physicians India.* 2024 Oct;72(10):96-98. doi: 10.59556/japi.72.0640
 46. Osterhouse MD, Kettner NW. Delayed posttraumatic vertebral collapse with intravertebral vacuum cleft. *J Manipulative Physiol Ther.* 2002 May;25(4):270-5. doi: 10.1067/mmt.2002.123164
 47. Shah KN, Racine J, Jones LC, Aaron RK. Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2015 Sep;8(3):201-9. doi: 10.1007/s12178-015-9277-8
 48. Lafforgue P. Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. *Joint Bone Spine.* 2006 Oct;73(5):500-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.01.025
 49. Javier RM, Moser T, Dietemann JL, Sparsa L, Natarajan-Ame S, Chenard MP, Kuntz JL. Multiple vertebral osteonecrosis. *Joint Bone Spine.* 2008 May;75(3):341-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.05.010
 50. Armingeat T, Pham T, Legre V, Lafforgue P. Coexistence of intravertebral vacuum and intradiscal vacuum. *Joint Bone Spine.* 2006 Jul;73(4):428-32. doi: 10.1016/j.jbspin.2005.10.011
 51. Schönmig F, Palmowski Y, Nikiforov I, Hartwig T, Pumberger M, Schwabe P, Jacobs C. Burst fractures lead to a fracture-associated intervertebral vacuum phenomenon: a case series of 305 traumatic fractures of the thoracolumbar spine. *Eur Spine J.* 2021 Oct;30(10):3068-3073. doi: 10.1007/s00586-020-06590-6
 52. Sasagawa T, Hayashi H, Takagi Y. Factors Associated with Intradiscal Vacuum Phenomenon after Traumatic Thoracolumbar Fracture. *Asian J Neurosurg.* 2023 Sep 27;18(3):621-625. doi: 10.1055/s-0043-1775551
 53. Liu Y, Chen L, Gu Y, Yang H, Tang T. [Research progress of vacuum phenomenon in spine]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2011 Jan;25(1):96-9. Chinese.
 54. Ekşi MŞ, Özcan-Ekşi EE, Akkaş A, Orhun Ö, Arslan HN, Zarbizada M, Küçüksüleymanoğlu D, Pamir MN, Benzel EC. Intradiscal vacuum phenomenon and spinal degeneration: a cross-sectional analysis of 219 subjects. *Curr Med Res Opin.* 2022 Feb;38(2):255-263. doi: 10.1080/03007995.2021.1994379
 55. Buttiens A, Simko M, Van Goethem J. Vacuum Phenomenon in the Lumbar Spine: Pilot Study for Accuracy of Magnetic Resonance Imaging. *J Belg Soc Radiol.* 2023 Nov 2;107(1):83. doi: 10.5334/jbsr.3118
 56. Cawley DT, Simpkin A, Abraham E, Doyle T, Elsheikh N, Fallon J, Habash M, Phua RJ, Langille J, Matini E, McNamee C, Mohamed F, Gabhann CN, Noorani A, Oh J, O'Reilly P, O'Sullivan D, Devitt A. Intradiscal vacuum phenomenon matches lumbar spine degeneration patterns in an ageing population. *Eur Spine J.* 2024 May;33(5):2014-2021. doi: 10.1007/s00586-024-08174-0
 57. Léduc S, Clare MP, Laflamme GY, Walling AK. Posttraumatic avascular necrosis of the talus. *Foot Ankle Clin.* 2008 Dec;13(4):753-65. doi: 10.1016/j.fcl.2008.09.004
 58. Large TM, Adams MR, Loeffler BJ, Gardner MJ. Posttraumatic Avascular Necrosis After Proximal Femur, Proximal Humerus, Talar Neck, and Scaphoid Fractures. *J Am Acad Orthop Surg.* 2019 Nov 1;27(21):794-805. doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00225
 59. Milenkovic S, Mitkovic M, Mitkovic M. Avascular necrosis of the femoral head after traumatic posterior hip dislocation with and without acetabular fracture. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2022 Feb;48(1):613-619. doi: 10.1007/s00068-020-01495-x

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(1):34-40
doi: 10.25305/unj.318715

Кокцигодинія, поєднана з попереково-крижовими больовими синдромами. Серія випадків та клінічні рекомендації

В.В. Білошицький^{1,3}, М.В. Хижняк², Ю.Є. Педаченко², О.А. Єрошкін⁴, А.М. Фурман²,
Д.М. Романуха^{1,5}

¹ Науково-організаційний відділ,
Інститут нейрохірургії імені акад.
А.П. Ромоданова НАМН України,
Київ, Україна

² Відділення малоінвазивної і
лазерної спінальної нейрохірургії,
Інститут нейрохірургії імені акад.
А.П. Ромоданова НАМН України,
Київ, Україна

³ Центр медицини болю «Spravno»,
Київ, Україна

⁴ Медичний центр «Medclinic», Київ,
Україна

⁵ Головний медичний клінічний
центр МВС України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 23.12.2024
Прийнята до публікації 05.01.2025

Адреса для листування

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

Кокцигодинія (КД) характеризується болем у ділянці куприка, іноді біль іррадіює в ділянку крижа, промежини, заднього проходу, статевих органів, сідниць, крижово-здухвинного суглоба, стегон, нижню частину поперекового відділу хребта. Асоціація КД з іншими больовими синдромами може призвести до складнощів із діагностикою та нецільового лікування, що не сприяє поліпшенню стану пацієнта.

Мета: дослідити частоту поєднання люмбоішалгії в пацієнтів із КД, які перенесли оперативні втручання на хребті, та оцінити ефективність їх лікування.

Матеріали та методи. Проаналізовано вибірку пацієнтів із КД (n=54), яким було виконано 62 інтервенції на непарному вузлі (НВ). Малоінвазивні втручання проведено на базі трьох медичних закладів м. Києва (Головний медичний клінічний центр МВС України, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України та медичний центр «Medclinic») у період з 2017 до 2024 рр.

Результати. У більшості пацієнтів (83,3%) діагностували ідіопатичну КД, в 1 випадку КД була спричинена онкологічним ураженням тазових органів, у решти – травмою куприка. Серед пацієнтів переважали жінки (33 (61,1%)). Вік пацієнтів – від 23 до 84 років (середній вік – (48,0±15,4) року). У нашій серії в 16 (29,6%) осіб був наявний люмбалгічний або люмбоішалгічний синдром. Після лікування КД усі пацієнти відзначили значне зменшення болю в попереку. У 4 (7,4%) спостереженнях інтервенція на НВ була виконана після стабілізаційної операції в попереково-крижовому відділі хребта.

Висновки. Хірургічне лікування спінальної патології в пацієнтів із КД частково зменшило інтенсивність больового синдрому. Виконання стероїдної блокади НВ забезпечило досягнення стійкого аналгетичного ефекту протягом 6 міс спостереження. Пацієнти із клінічною картиною асоціації КД та люмбалгії або іррадіації болю потребують комплексного підходу для точнішої диференційної діагностики з метою отримання найкращих результатів лікування.

Ключові слова: кокцигодинія; люмбалгія; люмбаго; ішіас; тазовий біль; непарний вузол; непарний ганглії; куприк; фіксація хребта; блокада непарного ганглія

Вступ

Кокцигодинія (КД) – це біль у ділянці куприка, який підсилюється при сидінні на твердих поверхнях. Також цей біль провокується при нахилі назад під час сидіння. Куприк є кінцевим сегментом хребта, він являє собою трикутну кістку, яка складається з трьох-п'яти зрощених сегментів (хребців), найбільший з яких з'єднується з нижнім крижовим сегментом. Незважаючи на невеликі розміри, куприк виконує декілька важливих функцій: є місцем прикріплення для багатьох м'язів, зв'язок і сухожилок, а також однією ніжкою «штатива» разом із сідничими горбами, які забезпечують підтримку ваги для людини в сидячому положенні. Нахил назад у положенні сидячи призводить до збільшення тиску на куприк.

Крім того, куприк забезпечує позиційну підтримку заднього проходу.

Ідіопатична КД домінує за поширеністю серед етіологічних чинників [1–5]. Вважається, що це пов'язано з аномально збільшеною рухливістю куприкової ділянки – гіпермобільністю куприка та крижово-куприкового суглоба, що спричиняє хронічне запалення [1, 5, 6]. Травматизація куприкової ділянки під час падіння чи пологів і вивих куприка є другою за поширеністю причиною виникнення КД, інші етіологічні чинники є набагато рідкіснішими (інфекція, пухлина, остеопіт тощо) [3, 4]. Ожиріння та жіноча стать асоціюються з підвищеним ризиком виникнення КД [4]. Жінки схильніші до ризику розвитку КД унаслідок анатомічних і фізіологічних особливостей



таза: більший за розміром куприк, більш задне розташування крижа, тиск під час вагітності та пологів на крижову й куприкову ділянки [7, 8].

Біль при КД може іррадіювати в суміжні анатомічні зони: у ділянку крижа, промежини, заднього проходу, статевих органів, сідниць, крижово-здухвинного суглоба, стегон, нижню частину поперекового відділу хребта, що маскує основне джерело болю. Це пов'язано зі значною іннервацією цієї анатомічної ділянки. На передній поверхні куприка розташований непарний вузол (НВ) – каудальне закінчення вегетативного симпатичного стовбура, що забезпечує симпатичну й ноцицептивну іннервацію промежини, куприка, дистального відділу прямої кишки, заднього проходу, дистального відділу уретри, вульви, піхви та статевого члена. Вісцеральні аференти з цих анатомічних зон і структур прямують у НВ [9]. Постгангліонарні симпатичні волокна із симпатичного стовбура проходять через сірі комунікаційні гілки в НВ для симпатичної іннервації внутрішніх органів таза [10]. Крім того, поблизу НВ проходить вентральна гілка крижових нервів [11].

Згідно з даними літератури, КД є причиною 1–3% випадків болю в попереку, хоча точна частота невідома [12]. Із 50 пацієнтів із КД, в яких вивчали вплив остеопатичних маніпуляцій, 27 (54%) мали також біль у попереку або корінцевий больовий синдром [13]. Асоціація КД з іншими больовими синдромами може призвести до складнощів із діагностикою та нецільового лікування, що не сприяє поліпшенню стану пацієнта.

Мета: дослідити частоту поєднання люмбоішалгії в пацієнтів із кокцигодинією, які перенесли оперативні втручання на хребті, та оцінити ефективність їх лікування.

Матеріали і методи

Учасники дослідження

Проаналізовано вибірку пацієнтів із КД (n=54), яким було виконано 62 інтервенції на НВ. Письмову інформовану згоду отримано від пацієнтів після детального пояснення процедури.

Критерії залучення

Наявність болю в куприку протягом ≥ 3 міс, пацієнти обох статей, вік від 23 до 84 років, відсутність реакції на анагетики, протизапальні препарати та інші консервативні методи лікування.

Критерії вилучення

Вік до 16 років, наявність місцевої шкірної інфекції в місці ін'єкції чи системної інфекції, алергія на анестетик або контрастний барвник, крижово-куприкове зрощення внаслідок будь-якої патології, кокцигектомія в анамнезі, порушення профілю коагуляції, вагітність, психічні розлади, диспансерний нагляд у психіатра, неможливість продовжувати участь у дослідженні в період спостереження.

Характеристики групи

Серед пацієнтів було 33 (61,1%) жінки та 21 (38,9%) чоловік. Середній вік пацієнтів – $(48,0 \pm 15,4)$ року.

Малоінвазивні втручання на НВ проведено за п'ятьма методиками: 44 пацієнтам виконано стероїдну блокаду НВ, у решти із резистентними формами КД після попередньо проведених стероїдних ін'єкцій

застосовано інші інтервенції на НВ: нейролізис НВ етиловим спиртом (n=2) або фенолом (n=2), радіочастотна модуляція НВ (n=4), радіочастотна абляція НВ (n=10).

Дизайн дослідження

Проспективне інтервенційне дослідження проведене на базі трьох медичних закладів м. Києва (Головний медичний клінічний центр МВС України, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України та медичний центр «Medclinic») у період з 2017 до 2024 рр.

При виконанні дослідження дотримано принципів біоетики згідно з Гельсінською декларацією прав людини 1975 р. і пізніших редакцій (1996–2013), Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину, законодавством України. Проведення дослідження було схвалено комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол №3 від 16 грудня 2020 р.). Дослідження не було пов'язане з підвищеним ризиком для суб'єктів дослідження та виконане з урахуванням біоетичних норм і наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів.

Аналізували дані оглядів пацієнтів, яких обстежували за допомогою попереднього опитування з використанням візуальної аналогової шкали (ВАШ) болю (0 см – відсутність болю, 10 см – нестерпний біль). До та після процедури оцінювали функціональний статус пацієнтів за шкалою Карновського (ШК) від 0 до 100%. За учасниками спостерігали протягом 6 міс, оцінювання проводили через 1 тиждень, 1, 3 та 6 міс.

Статистичний аналіз

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

Результати

Характеристика матеріалу дослідження

У більшості пацієнтів (83,3%) діагностували ідіопатичну КД (**Табл. 1**). В однієї жінки (1,9%) КД була спричинена онкологічним ураженням тазових органів, вона перенесла хірургічне втручання з цього приводу. В іншої жінки (1,9%) КД розвинулася після висічення куприкової кістки. Блокада НВ дала змогу досягти значного зменшення болю в цих випадках.

У нашій серії в 16 (29,6%) осіб був наявний люмбалгічний або люмбоішалгічний синдром. Після лікування КД усі пацієнти відзначили значне зменшення болю в попереку.

У 4 (7,4%) спостереженнях інтервенція на НВ була виконана після стабілізаційної операції в попереково-крижовому відділі хребта.

Аналіз клінічних випадків

Четверо пацієнтів (двоє чоловіків і дві жінки) віком від 51 до 70 років звернулися з приводу болю

в попереково-крижовому відділі хребта та ділянці куприка (**Табл. 2 та 3**). Тривалість болю – від 3 міс до 1 року. У жодного з пацієнтів в анамнезі не було прямої травми куприка. Усім пацієнтам до операції виконано магнітно-резонансну томографію (МРТ) попереково-крижового відділу хребта з ділянкою куприка, рентгенографію з функціональними пробами попереково-крижового відділу хребта. На підставі скарг і результатів неврологічного та нейроортопедичного оглядів прийнято рішення про хірургічне лікування.

До операції в усіх пацієнтів не було значної відповіді на консервативну медикаментозну терапію або фізіотерапевтичні методи лікування. У трьох випадках виконано транспедикулярну фіксацію хребта на рівні L5/S1, в одному – на рівні L4/L5. Оперативні

втручання проведені без ускладнень, усі пацієнти виписані в задовільному стані та відзначали зменшення радикального болю в нижніх кінцівках. Однак інтенсивність болю в куприку, крижі, нижній частині попереково-крижового відділу хребта залишалася без суттєвих змін. Збереження цього больового синдрому та наявність післяопераційного болю ускладнювали швидке й повноцінне відновлення пацієнтів, а також погіршували їх функціональний статус. Тому було виконано стероїдну блокаду НВ, що сприяло тривалому зменшенню інтенсивності болю протягом 6 міс спостереження (**Табл. 4 та 5**). Усі інтервенції були успішно виконані з першої спроби. Під час процедури не виникло жодних труднощів. Випадків перфорації прямої кишки або інших структур таза не було. Після процедури жодних ускладнень не зафіксовано.

Таблиця 1. Характеристика загальної групи пацієнтів із кокцигодинією (n=54)

Показник	Кількість	
	Абс.	%
Стать:		
чоловіки	21	38,9
жінки	33	61,1
Вік, роки	48,0±15,4 (23–84)	
Етіологія болю:		
ідіопатична кокцигодинія	45	83,3
травма	8	14,8
онкологія	1	1,9

Таблиця 2. Характеристика пацієнтів із кокцигодинією, що перенесли хірургічне втручання на попереково-крижовому відділі хребта (n=4)

№	Стать	Вік, роки	Етіологія кокцигодинії	Супутня патологія	Тривалість болю
1	Ч	51	Ідіопатична	ОПКВХ*	6 міс
2	Ж	68	Ідіопатична	ОПКВХ, ГХ**	6 міс
3	Ч	70	Ідіопатична	ОПКВХ, ГХ	1 рік
4	Ж	54	Ідіопатична	ОПКВХ	3 міс

Примітка. *Остеохондроз попереково-крижового відділу хребта; **гіпертонічна хвороба.

Таблиця 3. Локалізація болю (n=4)

Локалізація болю								Радикальні (корінцеві) симптоми		
№	Куприк	ПКВХ*	Криж	ККС**	Промежина	АД***	СО****	Сідниця	Стегно	Гомілка
1	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-
2	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+
3	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+
4	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+

Примітка. *Попереково-крижовий відділ хребта; **крижово-клубовий суглоб; ***анальна ділянка; ****статеві органи.

Таблиця 4. Оцінка інтенсивності больового синдрому за ВАШ (см) у різні періоди спостереження (n=4)

№	До операції	Після операції	Після інтервенції на НВ			
			1 тиж	1 міс	3 міс	6 міс
1	8	8	3	2	1	2
2	9	5	2	0	0	1
3	9	7	1	1	2	2
4	8	6	0	1	0	0

Таблиця 5. Оцінка функціонального статусу за ШК (%) у різні періоди спостереження (n=4)

№	До операції	Після операції	Після інтервенції на НВ			
			1 тиж	1 міс	3 міс	6 міс
1	70	70	80	90	90	100
2	80	70	90	100	100	100
3	70	70	80	80	90	90
4	70	70	90	90	100	100

Клінічний приклад

Пацієнт Б., 70 років, госпіталізований зі скаргами на інтенсивний біль у попереково-крижовому відділі хребта, що іррадіює в крижово-куприкову ділянку, праву сідницю та праве стегно по задньо-бічній поверхні. Інтенсивність болю за ВАШ – 9 см. При обстеженні виявлено грижу міжхребцевого диска на рівні L4/L5, що компримує правий корінець хребця L5. За даними функціональної рентгенографії попереково-крижового відділу хребта підтверджено нестабільність на рівні L4/L5. Пацієнта прооперовано: виконано транспедикулярну фіксацію хребта на рівні L4/L5 і видалення грижі міжхребцевого диска на рівні L4/L5 (**Рис. 1**). У післяопераційний період пацієнт відзначив зменшення болю в правому стегні, але в крижово-куприковій ділянці та нижній частині поперекового відділу хребта біль зберігався, оцінка за ВАШ після хірургічного втручання – 7 см.

Через 2 тиж після оперативного втручання пацієнту проведено стероїдну блокаду НВ за такою методикою [14]. Після обробки шкіри антисептиком цільову міжсідничну ділянку огортали стерильною операційною білизною. Ін'єкції проводили під флюороскопічним контролем С-дуги. У даному випадку використовували апарат «Cios Select with FD» (Siemens, Німеччина). У підшкірну клітковину верхньої частини міжсідничної складки вводили 2 мл 2% лідокаїну як місцевий анестетик для анестезії ділянки з подальшим введенням голки 23G (0,6×30 мм) у крижово-куприковий диск. Голку просували до точки втрати опору, що вказувало на розміщення кінчика голки попереду від вентральної крижово-куприкової зв'язки. Після встановлення голки вздовж лінії крижово-куприкового диска вводили 1 мл розведеного у фізіологічному розчині в співвідношенні 1:2–1:3 радіонепрозорого барвника

«Томогексол 350» (Фармак, Україна). Розташування голки підтверджувалося зображенням «коми» або «півмісяця» в заочеревинному просторі в бічній рентгеноскопічній проєкції (**Рис. 2**). Можливе поширення контрасту в крижово-куприковому диску свідчить про необхідність подальшого просування голки вперед. Поява барвника в просвіті прямої кишки свідчить про перфорацію її задньої стінки та занадто глибоке просування кінчика голки

(небажаний варіант). Після негативної аспіраційної проби за відсутності крові чи спинномозкової рідини вводили 2-3 мл 0,5% бупівокаїну та 1 мл «Депомедролу®» (метилпреднізолон, Pfizer, США). Оцінка за ВАШ через 1 тиждень після блокади НВ становила 1 см. Пацієнт був задоволений та мав змогу повноцінно пройти відповідний курс реабілітаційного лікування після операції.

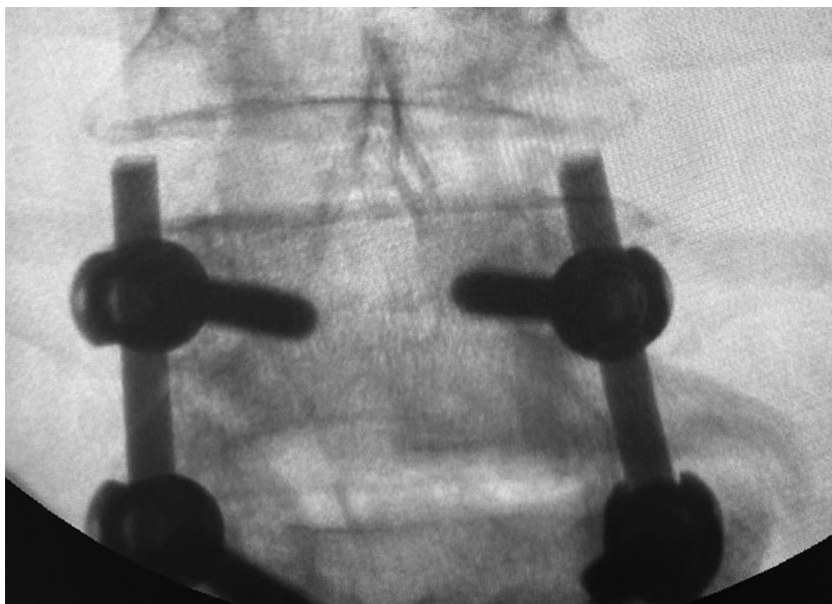


Рис. 1. Контрольний рентгеновський інтраопераційний знімок поперекового відділу хребта, передньо-задня проєкція. Установлена система транспедикулярної фіксації на рівні L4/L5



Рис. 2. Стероїдна блокада непарного вузла під рентген-контролем, транскрижово-куприковий доступ, бічна проєкція. Візуалізуються голка, проведена крізь крижово-куприковий диск, та забарвлення непарного вузла рентгенконтрастним барвником

Обговорення

У літературі описані випадки асоціації болю в попереку та КД. У представлений вибірці з чотирьох пацієнтів із КД у двох випадках вона поєднувалася із болем у нижній частині спини, який мав вторинний характер унаслідок КД. Після лікування КД (стероїдної блокади НВ) біль у куприку та попереку повністю регресував [5].

В іншому випадку 51-річна жінка звернулася по медичну допомогу з приводу болю в попереку, який тривав протягом усього життя. При клінічному огляді виникла підозра на КД. Під час функціонального рентгенівського дослідження виявлено гіпермобільний куприк із дорсальним нахилом. Проведено тотальну кокцигектомію. Після цього больовий синдром у попереку повністю регресував, що було підтверджено через 1 рік під час контрольного огляду [15].

Ми не знайшли опису випадків КД після подібних спінальних хірургічних втручань, тому сподіваємося, що ця стаття буде корисною для медичної спільноти. Мета публікації – акцентувати увагу на інших менш поширених больових синдромах у клінічній практиці (КД, сакроілеїт, пудендальна невралгія, синдром Рота тощо), які можуть імітувати таку поширену проблему, як біль у попереку.

Поняття асоціації та іррадіації болю часто ототожнюють. Хоча асоціація – це поєднання декількох видів болю. Наприклад, поєднання різних джерел болю в одного пацієнта (КД і болю в попереку), що потребують окремого лікування. Іррадіація – це поширення відчуття болю від місця виникнення (безпосередньо враженого місця чи органа) на певну відстань. Наприклад, іррадіація болю з ділянки куприка при КД у крижово-здухвинний суглоб чи нижню частину поперекового відділу хребта. У нашій серії частина пацієнтів мали радикальну симптоматику, спровоковану дегенеративними змінами хребта. Хоча операція сприяла поліпшенню стану, повноцінний регрес больового синдрому зареєстровано саме після блокади НВ. Це свідчить про те, що мало місце основне джерело болю з відповідною іррадіацією та маскуванням симптомів іншого захворювання.

Чітко визначені критерії КД відсутні [1, 12]. Установлення діагнозу ґрунтується на скаргах, ретельному зборі анамнезу, фізикальному огляді, діагностичній візуалізації. Зазвичай пацієнти легко ідентифікують болючу локалізовану ділянку над куприком або повідомляють про болючість при його пальпації. Скаржаться на гострий біль у куприку під час сидіння, особливо на твердих поверхнях, або в напівлежачому положенні, що створює прями тиск на куприк. Багато пацієнтів повідомляють про біль під час переходу з положення сидячи в положення стоячи, диспареунію (біль під час статевого акту в жінок), під час дефекації. Біль часто полегшується нахилом вперед або частим перенесенням ваги на ту чи іншу сідницю [16].

Ретельний огляд і пальпація куприкової ділянки дають змогу визначити рухливість, флуктуацію, місцеву болючість й утворення куприка. Наявність болючості, еритеми, набряку може спостерігатися при запальних процесах (целюліті, остеомієліті тощо). Висипка, виділення та фістула можуть вказувати на пілонідальну кісту, точкова чутливість на дистальному кінчику куприка – про наявність дегенеративних

остеофітів (кісткових шпор) [16]. За допомогою ректального дослідження, охопивши куприк вказівним і великим пальцями можна оцінити місцеву чутливість, гіпомобільність та гіпермобільність крижово-куприкового суглоба [6]. До інших причин, які можуть спричинити біль у куприку, належать внутрішній геморой, абсцес промежини, утворення прямої кишки та гіпертрофія простати [17]. Під час фізикального огляду слід провести оцінку поперекового відділу хребта на предмет болю, спричиненого фасетковим артритом, дегенерацією міжхребцевого диска L5-S1 та дисфункцією крижово-клубового суглоба [12]. Коли КД поєднується або імітує біль при дегенеративних змінах попереково-крижового відділу хребта це значно ускладнює діагностику.

Зазвичай куприк не входить до стандарту рентгенографії поперекового відділу хребта або таза, тому лікар-рентгенолог має бути попереджений про залучення ділянки куприка в обстеження. Найважливішим зображенням є бічна рентгенограма куприка в положенні стоячи та сидячи (з навантаженням) [16]. Ідеальний протокол передбачає знімання стоячи після того, як пацієнт перебував у вертикальному положенні протягом 5–10 хв, щоб переконатися, що куприк перебуває в нейтральному положенні [18]. Потім роблять знімки сидячи на твердій поверхні зі злегка витягнутою спиною, пацієнт спирається на куприк під кутом, який провокує біль. Бажано, щоб пацієнт сидів протягом однієї хвилини на твердій поверхні перед отриманням зображень [18]. Ці динамічні зображення дають змогу оцінити наявність переломів, вивихів, гіпермобільності та гіпомобільності. Гіпермобільність визначається як зміна міжкуприкового кута $>25^\circ$ між зображеннями сидячи та стоячи, а гіпомобільність – як зміна $<5^\circ$ [12]. У ситуаціях, коли динамічні функціональні знімки виконати складно через больовий синдром, рекомендований час для стояння та сидіння може бути скорочений. При сильному або нестерпному болю слід відмовитися від проєкції з навантаженнями та призначити бічні проєкції лежачи на спині [12].

Можуть знадобитися додаткові рентгенограми, зокрема передньо-задні/бічні проєкції поперекового відділу хребта й таза, для виявлення патології куприка. Якщо будь-який спондилолітез або інша нестабільність помічена на передньо-задньому/бічному знімку поперекового відділу, то слід провести подальше обстеження за допомогою функціональних знімків згинання та розгинання [12].

Комп'ютерну томографію куприка проводять, якщо є підозра на перелом після прямої травми або для повнішої оцінки анатомії кістки після отримання рентгенограм, МРТ куприка з контрастом або без нього – якщо є підозра щодо пухлин цієї ділянки (хордома, тератома тощо), абсцесів, інфекції тощо [12, 16]. В Україні при виконанні МРТ попереково-крижового відділу хребта дослідження куприка є необов'язковим, але куприкова ділянка найчастіше також охоплюється зоною обстеження. Для приципільнішого вивчення змін призначають МРТ куприка.

Клінічні рекомендації

1. При з'ясуванні скарг, анамнезу захворювання, фізикальному огляді пацієнтів зі спінальною патологією

та больовим синдромом слід звернути увагу на можливість наявності болю іншого походження, який може іррадіювати за типом люмбоішалгії та маскувати основне джерело болю.

2. Заслужують на особливу увагу пацієнти з нетиповим характером болю для люмбалгії чи ішіасу, його поєднанням із болем у куприку, крижі, промежині, анальній ділянці, статевих органах.

3. При підозрі на діагноз КД проводять ретельний огляд і пальпацію куприкової ділянки, визначають місцеву чутливість, гіпомобільність чи гіпермобільність куприка та крижово-куприкового суглоба.

4. При підозрі на діагноз КД, що поєднується із клінікою нестабільності хребта, слід виконати не лише рентгенографію з функціональними пробами попереково-крижового відділу хребта, а й функціональну рентгенографію куприка в бічній проекції в положенні стоячи та сидячи (з навантаженням).

5. У випадку поєднання виявів больових синдромів КД і люмбоішалгії спочатку слід оцінити ефективність малоінвазивного методу лікування – стероїдної блокади НВ, а потім визначити потребу в проведенні інших втручань.

6. Виконання блокади НВ значно зменшує інтенсивність болю в пацієнтів із КД, які перенесли хірургічне лікування хребта, що дає змогу швидко та повноцінно пройти післяопераційну реабілітацію.

Висновки

1. Із 54 пацієнтів із КД 16 (29,6%) мали люмбалгічний або люмбоішалгічний синдром, із них 4 (7,4%) була виконана стабілізаційна операція в попереково-крижовому відділі хребта.

2. Хірургічне лікування спінальної патології в пацієнтів із КД частково зменшило інтенсивність больового синдрому. Виконання стероїдної блокади НВ забезпечило досягнення стійкого аналгетичного ефекту протягом 6 міс спостереження.

3. Пацієнти з клінічною картиною асоціації КД і люмбалгії або іррадіації болю потребують комплексного підходу для точнішої диференційної діагностики з метою отримання найкращих результатів лікування.

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 і Гельсінській 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.

Список літератури

- Gonnade N, Mehta N, Khera PS, Kumar D, Rajagopal R, Sharma PK. Ganglion impar block in patients with chronic coccydynia. *Indian J Radiol Imaging*. 2017 Jul-Sep;27(3):324-328. doi: 10.4103/ijri.IJRI_294_16
- Ghai A, Jangra P, Wadhwa S, Kad N, Karwasra RK, Sahu A, Jaiswal R. A prospective study to evaluate the efficacy of ultrasound-guided ganglion impar block in patients with chronic perineal pain. *Saudi J Anaesth*. 2019 Apr-Jun;13(2):126-130. doi: 10.4103/sja.SJA_667_18
- Pennekamp PH, Kraft CN, Stütz A, Wallny T, Schmitt O, Diedrich O. Coccygectomy for coccydynia: does pathogenesis matter? *J Trauma*. 2005 Dec;59(6):1414-9. doi: 10.1097/01.ta.0000195878.50928.3c
- Choudhary R, Kunal K, Kumar D, Nagaraju V, Verma S. Improvement in Pain Following Ganglion Impar Blocks and Radiofrequency Ablation in Coccygodynia Patients: A Systematic Review. *Rev Bras Ortop*. 2021 Oct 28;56(5):558-566. doi: 10.1055/s-0041-1735829
- Swain BP, Vidhya S, Kumar S. Ganglion Impar Block: A Magic Bullet to Fix Idiopathic Coccygodynia. *Cureus*. 2023 Jan 18;15(1):e33911. doi: 10.7759/cureus.33911
- Lirette LS, Chaiban G, Tolba R, Eissa H. Coccydynia: an overview of the anatomy, etiology, and treatment of coccyx pain. *Ochsner J*. 2014 Spring;14(1):84-7
- Malik SH, Ahmad K, Ali L. Ganglion Impar Block For Chronic Coccydynia. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2023 Feb-Mar;35(1):123-126. doi: 10.55519/JAMC-01-11092
- Patijn J, Janssen M, Hayek S, Mekhail N, Van Zundert J, van Kleef M. 14. Coccygodynia. *Pain Pract*. 2010 Nov-Dec;10(6):554-9. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00404.x
- Walters A, Muhleman M, Osiro S, Bubb K, Snosek M, Shoja MM, Tubbs RS, Loukas M. One is the loneliest number: a review of the ganglion impar and its relation to pelvic pain syndromes. *Clin Anat*. 2013 Oct;26(7):855-61. doi: 10.1002/ca.22193
- Agarwal-Kozlowski K, Lorke DE, Habermann CR, Am Esch JS, Beck H. CT-guided blocks and neuroablation of the ganglion impar (Walther) in perineal pain: anatomy, technique, safety, and efficacy. *Clin J Pain*. 2009 Sep;25(7):570-6. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181a5f5c7
- Oh CS, Chung IH, Ji HJ, Yoon DM. Clinical implications of topographic anatomy on the ganglion impar. *Anesthesiology*. 2004 Jul;101(1):249-50. doi: 10.1097/00000542-200407000-00039
- Gufeld L, Vossen JA, Urquia DA. Coccydynia: diagnostic and management guidance. *J Nurse Pract*. 2020;16:735-743. doi: 10.1016/j.nurpra.2020.08.008
- Origo D, Tarantino AG, Nonis A, Vismara L. Osteopathic manipulative treatment in chronic coccydynia: A case series. *J Bodyw Mov Ther*. 2018 Apr;22(2):261-265. doi: 10.1016/j.jbmt.2017.06.010
- Romanukha DM, Biloshytsky VV. Minimally Invasive Interventions on Ganglion Impar in Treatment of Patients with Coccygodynia. *Ukr Neurosurg J*. 2024 Mar 30(1):43-52. doi: 10.25305/unj.201779
- Benditz A, König MA. Therapieresistente Kokzygodynie sollte nicht länger als Mythos angesehen werden: Der chirurgische Zugang [Therapy-resistant coccygodynia should no longer be considered a myth: The surgical approach]. *Orthopade*. 2019 Jan;48(1):92-95. German. doi: 10.1007/s00132-018-03665-7
- Foye PM. Coccydynia: Tailbone Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017 Aug;28(3):539-549. doi: 10.1016/j.pmr.2017.03.006
- Elkhashab Y, Ng A. A Review of Current Treatment Options for Coccygodynia. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Mar 19;22(4):28. doi: 10.1007/s11916-018-0683-7
- Maigne JY, Tamalet B. Standardized radiologic protocol for the study of common coccygodynia and characteristics of the lesions observed in the sitting position. *Clinical elements differentiating luxation, hypermobility, and normal mobility. Spine (Phila Pa 1976)*. 1996 Nov 15;21(22):2588-93. doi: 10.1097/00007632-199611150-00008

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(1):41-54
doi: 10.25305/unj.319903

Функціональні та морфологічні показники стану сідничого нерва щура у віддалений період після його травми: кореляційний аналіз

З.К. Меліков^{1,2}, О.А. Рибачук^{3,4}, С.І. Савосько⁵, В.В. Ліходієвський⁶, Ю.Г. Серьожкін⁷, А.І. Клімовська⁸, В.В. Медведєв¹

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

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

³ Відділ фізико-хімічної біології клітинних мембран, Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, Київ, Україна

⁴ Лабораторія клітинних та тканинних культур, Інститут генетичної та регенеративної медицини, ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені М.Д. Стражеска НАМН України», Київ, Україна

⁵ Кафедра гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

⁶ Кафедра патофізіології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

⁷ Відділ сенсорних систем, Інститут фізики напівпровідників імені В. Є. Лашкарьова НАН України, Київ, Україна

⁸ Відділ іонно-променевої інженерії і структурного аналізу, Інститут фізики напівпровідників імені В. Є. Лашкарьова НАН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 31.12.2024
Прийнята до публікації 27.01.2025

Адреса для листування:

Меліков Зія Камілі огли, Кафедра нейрохірургії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: melikov_ziya@ukr.net

Травма периферичного нерва (ТПН) — типова патологія воєнного часу, яка значно ускладнює перебіг і лікування ушкоджень кінцівок. Відновне лікування ТПН потребує суттєвого вдосконалення, що неможливе поза методологією експериментальної нейрохірургії. Найчастіше використовуваною моделлю ТПН є перетин сідничого нерва щура з подальшим спостереженням протягом 9–12 тиж і верифікацією результатів функціонально-анатомічним, електронейроміографічним і морфометричним методами. Ключове патофізіологічне питання — існування кореляції між результатами цих трьох класів дослідницьких засобів залишається предметом тривалої дискусії.

Мета: визначити кореляцію між індивідуальними значеннями функціонального індексу сідничого нерва (sciatic functional index (SFI)), амплітуди й латентності М-відповіді, а також щільності нервових волокон травмованого сідничого нерва через 12 тиж після його перетину та нейрорафії.

Матеріали і методи. Роботу виконано на дорослих білих безпородних щурах-самцях, відібраних із проаналізованих у попередній публікації груп, яким проведено електронейроміографічне і морфологічне дослідження. У несправжньооперованих тварин виконували хірургічний доступ до сідничого нерва (Sham; n=6), у тварин вибірки Sect (n=7) перетинали сідничий нерв у середній третині, у тварин вибірки Raph (n=6) кукси перетнутого сідничого нерва відразу з'єднували за типом торець-у-торець кількома вузловими швами. Через 12 тиж після хірургічного втручання визначали SFI за формулою Bain–MacKinnon–Hunter, амплітуду та латентний період М-відповіді, а також спеціально розраховували щільність нервових волокон у трьох основних частинах стовбура сідничого нерва на імпрегнованих азотнокислим сріблом поздовжніх зрізах (Sham — n=4, Sect — n=7, Raph — n=6). Опрацювання кількісних даних і визначення статистичних зв'язків проводили засобами математичної статистики.

Результати. На тлі значущих відмінностей між середніми величинами SFI усіх вибірок статистично значущу різницю виявили також для показників амплітуди М-відповіді при трьох парах порівняння вибірок між собою, латентного періоду М-відповіді (при порівнянні значень вибірок Sham і Sect, Sham та Raph) та щільності нервових волокон (для проксимальної частини, центральної частини чи неврови й дистальної частини нерва при трьох парах порівняння). У кожній вибірці статистично значущу кореляцію (сильну негативну) виявлено лише між індивідуальними значеннями латентного періоду М-відповіді та щільності нервових волокон у дистальній частині нерва у вибірці Raph. При об'єднанні результатів трьох вибірок в одну когорту статистично значущу кореляцію виявлено для індивідуальних значень амплітуди та латентного періоду М-відповіді, SFI і амплітуди М-відповіді, SFI та латентного періоду М-відповіді, SFI і щільності нервових волокон у трьох досліджуваних частинах нерва, амплітуди М-відповіді та щільності нервових волокон у трьох досліджуваних частинах нерва, а також для латентного періоду М-відповіді й щільності нервових волокон у центральній частині нерва чи неврові.

Висновки. Між функціональним індексом, амплітудою та латентним періодом М-відповіді й щільністю нервових волокон сідничого нерва існує кореляція, статистичну значущість якої можна виявити лише при достатній кількості спостережень із широким діапазоном індивідуальних значень згаданих параметрів.

Ключові слова: травма периферичного нерва; нейрорафія; функціональний індекс сідничого нерва; амплітуда М-відповіді; латентний період М-відповіді; щільність нервових волокон; кореляція



Вступ

Травма периферичного нерва (ТПН) з очевидних причин вважається найпростішою та прогностично сприятливою порівняно з іншими видами травми нервової системи. Однак вона також характеризується тривалими, нерідко пожиттєвими розладами рухової функції, чутливості та хронічним боєм [1–5]. У мирний час захворюваність на цей вид патології невелика [6–9], але на тлі збройних конфліктів, імовірно, збільшується, що зумовлено високою частотою бойових травм кінцівок [10, 11], за яких ТПН зазвичай поєднана з травмами магістральних судин і трубчастих кісток [12–16]. У таких випадках низка чинників істотно погіршують результати лікування ТПН [10, 17, 18].

Низка чинників визначають суттєвий соціально-економічний вплив ТПН: 1) більшість осіб, які отримують ТПН, – чоловіки основного працездатного віку [6–9, 19, 13], 2) найчастішими є ураження нервів верхніх кінцівок, зокрема зап'ястка та кисті [6–8, 13, 19, 20], 3) базове лікування ТПН у більшості випадків хірургічне [3–5, 7–9, 21], 4) у подальшому такі пацієнти потребують тривалого реабілітаційного лікування [5]. Усе це спричинює значні фінансові витрати [6, 20, 22–24].

Незважаючи на здатність нервової системи до істотного самовідновлення на тлі ТПН і прогрес у лікуванні цієї патології [4, 21, 25–30], його ефективність залишається обмеженою [4, 31]. Це пояснюється декількома причинами: відсутністю задовільних умов для росту нервових волокон крізь зону травми [28], загибеллю нейронів, волокна яких були пошкоджені під час ТПН, зокрема нейронів мозку [32–34], обмеженістю компенсаторної пластичності нейронних мереж мозку [35–37], швидкою атрофією м'язів, позбавлених іннервації внаслідок ТПН [31, 38–40]. Отже, результати лікування ТПН можна було б поліпшити шляхом оптимізації умов для росту нервових волокон у зоні ТПН [28, 41], підтримання життєздатності травмованих нейронів [32–34] і стимулювання пластичності їхніх мереж [35–37], а також шляхом обмеження атрофії денервованих м'язів [31, 40].

Розробка будь-якого із зазначених напрямів неможлива поза методологією експериментальної нейрохірургії. Оптимальний дизайн дослідження ТПН зазвичай передбачає моделювання перетину сідничного нерва щура із його негайним шовним з'єднанням, подальше спостереження протягом 9–12 тиж та верифікацію результату за допомогою клініко-функціональних тестів, електронейроміографічно та морфометрично [42]. Імовірно, найпоширенішим комплексним інструментом оцінки рухової спроможності та макроскопічної морфології паретичної кінцівки є функціональний індекс сідничного нерва (sciatic functional index (SFI)) [43]. Нині інформація щодо кореляції результатів цих трьох класів дослідницьких інструментів при травмі сідничного нерва в умовах експерименту залишається суперечливою [44–48].

Мета: визначити кореляцію між індивідуальними значеннями SFI, амплітуди й латентності М-відповіді, а також щільності нервових волокон травмованого

сідничного нерва через 12 тиж після його перетину та нейрорафії.

Матеріали і методи

Експериментальні тварини та експериментальні групи

Дослідження виконано на 19 білих безпородних щурах-самцях віком 4–6 міс масою 280–380 г виводка віварію Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, утримуваних у звичних умовах. Дизайн дослідження схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол № 155 від 31.01.2022 р.) і комітетом із біоетики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол № 39 від 18.05.2022 р.). Тварин вибрано із загальної сукупності (n=42), результати дослідження SFI якої наведено в попередній публікації [49].

Сформовано три вибірки: 1) несправжньооперованих (sham-operated) тварин, яким виконували хірургічний доступ до сідничного нерва (Sham; n=6), 2) тварин, яким виконували повний перетин (sectio) сідничного нерва в середній третині (Sect; n=7), 3) тварин, яким відразу після повного перетину сідничного нерва виконували шовне з'єднання (neurorrhaphia, або neurorrhaphia) його кукс (Raph; n=6).

Моделювання ТПН

Детально техніку хірургічних втручань в експериментальних групах описано в попередній публікації [49]. Втручання здійснювали на тлі загальної анестезії та глибокої міорелаксації тварини, забезпечуваної внутрішньоочеревинним введенням суміші розчинів ксилазину гідрохлориду (15 мг/кг, «Biowet», Польща) і кетаміну гідрохлориду (75 мг/кг, «Фармак», Україна), у помірних аспептичних умовах. У зафіксованій черевцем донизу тварини формували доступ до стовбура сідничного нерва через лінійний розріз шкіри вздовж зовнішньої поверхні стегнової кістки та через розтин сухожилка короткої головки двоголового м'яза стегна. Після виділення цільного стовбура сідничного нерва у тварин вибірки Sham втручання завершували. У тварин інших двох вибірок виділений стовбур перетинали. У щурів вибірки Raph кукси з'єднували за типом торець-у-торець 3–6 епіневральними вузловими швами монофіламентними нитками 8,0–10,0 («Eticon», США) під 14-разовим збільшенням. У всіх групах хірургічну рану закривали двома шарами вузлових швів, рану шкіри обробляли розчином повідон-йоду (Бетадин, «EGIS», Угорщина). Як системну протибольову та протизапальну терапію в задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5 («Артеріум», Україна) у дозі 1 млн ОД/кг живої маси, а внутрішньоочеревинно — розчин дексаметазону («KRKA», Словенія) у дозі 6 мг/кг живої маси. До відновлення задовільної поведінкової активності тварин утримували при підвищеній температурі повітря, у подальшому — у клітках по 3–6 особини.

Критерії виключення

Тварин з ознаками гнійно-запальних ускладнень і трофічних виразок паретичної кінцівки чи прилеглих

Стаття містить рисунки, які відображаються в друкованій версії у відтінках сірого, в електронній — у кольорі.

ділянок і/або з ознаками автофагії у досліджуваній сукупності не виявлено. З інших, спеціально не з'ясовуваних причин за весь період спостереження у межах цього дослідження загинули 2 тварини з вибірки Sect; загибель констатовано на першому тижні, однак у період після двох діб після втручання. Ці тварини не включали до заявленої вище сукупності (n=19); дані отримані в цих тварин, до аналізу не долучали.

Визначення функціонального індексу сідничого нерва

SFI визначали звичайною методикою [45, 50, 51] із власними технічними модифікаціями [49] у тварин усіх експериментальних груп і вибірок через 12 тиж після моделювання ТПН (Рис. 1). Відмінності в реальних термінах тестування експериментальних тварин не перевищували 5% від відповідних термінів

спостереження та стосувалися 5 тварин вибірки Raph. Відбитки стоп отримували на паперовій стрічці, що вкривала дно тунельованої горизонтальної доріжки, SFI розраховували за вимірами з відбитків за формулою Bain–Mackinnon–Hunter [45]:

$$SFI = -38,3 \times \frac{EPL-NPL}{NPL} + 109,5 \times \frac{ETS-NTS}{NTS} + 13,3 \times \frac{EIT-NIT}{NIT} - 8,8, \quad (1)$$

де SFI – функціональний індекс сідничого нерва;

E – травмована кінцівка;

N – інтактна кінцівка;

PL – відстань між відбитками п'ятки та найдовшого пальця стопи;

TS – відстань між відбитками 1-го і 5-го пальців стопи;

IT – відстань між відбитками 2-го та 4-го пальців стопи.

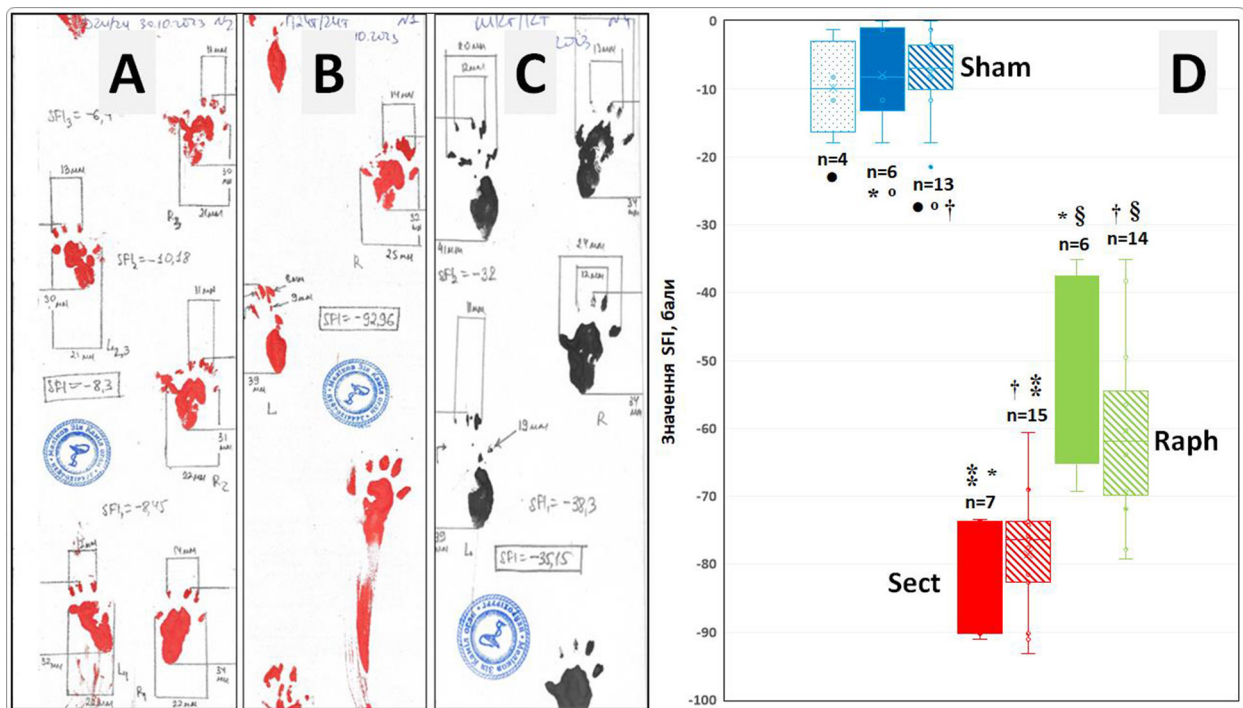


Рис. 1. Приклади відбитків стоп і вимірювання їх геометричних показників для розрахунку SFI тварини із груп і вибірок Sham (A), Sect (B) та Raph (C); D – фактичні значення SFI (точки), їх медіани (горизонтальні риски в межах прямокутників), межі I та III квартилей (частини прямокутників, розташовані, відповідно, нижче та вище за медіани), середні значення (x), стандартні відхилення (відстань між позначкою середнього значення та нижнім або верхнім краєм кожного прямокутника) і ступені розкиду (дисперсії) за межами верхнього та нижнього квартилів (горизонтальні планки вертикальних вусиків) у вибірках, досліджуваних у цій роботі (Sham – n=6 і n=4, Sect – n=7, Raph – n=6), а також у відповідних загальних групах (Sham – n=13, Sect – n=15, Raph – n=14), досліджених у попередній роботі [49]

Примітки:

* відмінності значень SFI при попарному порівнянні вибірок статистично значущі ($p < 0,001$, ANOVA-тест і критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);

† відмінності значень SFI при порівнянні загальних груп статистично значущі ($p < 0,001$, критерій Крускала–Уолліса та Стіла–Двасса для апостеріорних порівнянь);

°, •, *, § – відмінності значень SFI при порівнянні пар «загальна група – вибірка із загальної групи» статистично незначущі ($p > 0,05$, t-критерій Стьюдента для непов'язаних груп).

Електронейроміографічне дослідження

Електронейроміографічне дослідження

виконували усім тваринам усіх вибірок через 12 тиж після моделювання травми та невдовзі після отримання матеріалу для визначення SFI. Тварину наркотизували внутрішньоперитонеальною ін'єкцією 1% розчину (10 мг/мл) тіопенталу натрію («Київмедпрепарат», Україна), у деяких випадках за передчасного зменшення глибини наркозу використовували внутрішньоперитонеальне введення розчину кетаміну та ксилазину (див. вище). З аналогічного доступу звільняли сідничний нерв із рубцевих тканин. Електрод заземлення, змочений 0,9% розчином натрію хлориду, розміщували під черевцем. Проксимальніше від ділянки травми нерв охоплювали двома контактами стимуляційного електрода власної конструкції (Рис. 2, А, В), уникаючи дотику до навколишніх тканин. Кожен контакт виготовляли із голки шприца ємністю 5 мл, зовнішній діаметр голки становив 0,7 мм, довжина — 38 мм, електричний опір — до 0,1 Ом (див. Рис. 2, А). Стимуляційний струм генерували чотирьохканальним електронейроміографом «М-Тест» (ТЗОВ НВП «ДХ-СИСТЕМИ», Харків) пакетами по 10 імпульсів, з тривалістю кожного імпульсу 0,2 мс і його величиною 6 мА, з частотою імпульсів у пакеті 1 Гц. Реєстраційний електрод виготовлений із голки шприца з аналогічними геометричними та електротехнічними характеристиками, вводили в товщу триголового м'яза литки (*m. triceps surae*), стиснутого між великим

і вказівним пальцями дослідника, паралельно основній осі гомілки в місце найоб'ємнішої частини м'яза (див. Рис. 2, В). Відстань між стимуляційним та реєстраційним електродами становила близько 25 мм. Імпульси реєстрували й обробляли за допомогою електронейроміографа з використанням програмного пакета «М-тест» (ТЗОВ НВП «ДХ-СИСТЕМИ», Харків).

Оцінювали два показники: 1) амплітуду М-відповіді (мВ) — модуль різниці між піковим негативним і піковим позитивним значеннями реєстрованого електричного потенціалу (М-відповіді) на тлі збудження литкового м'яза, викликаного електричною стимуляцією сідничного нерва; 2) латентний період М-відповіді (мс) — час від моменту електричної стимуляції сідничного нерва до початкового негативного відхилення реєстрованого електричного потенціалу литкового м'яза.

Прижиттєва фіксація біологічного матеріалу, виведення тварин з експерименту й подальша фіксація матеріалу

Відразу після завершення електронейроміографії тварину в стані глибокого знеболення фіксували на операційному столику черевцем догори, широко розкривали грудну клітку, оголювали верхівку серця, яку перфоровали голкою, під'єднують до ємності з охолодженим фізіологічним розчином, встановленої на висоті, достатній для створення необхідного для інфузії тиску. Витискувану таким чином із системи кровообігу кров випускали крізь сформовану перфорацію стінки

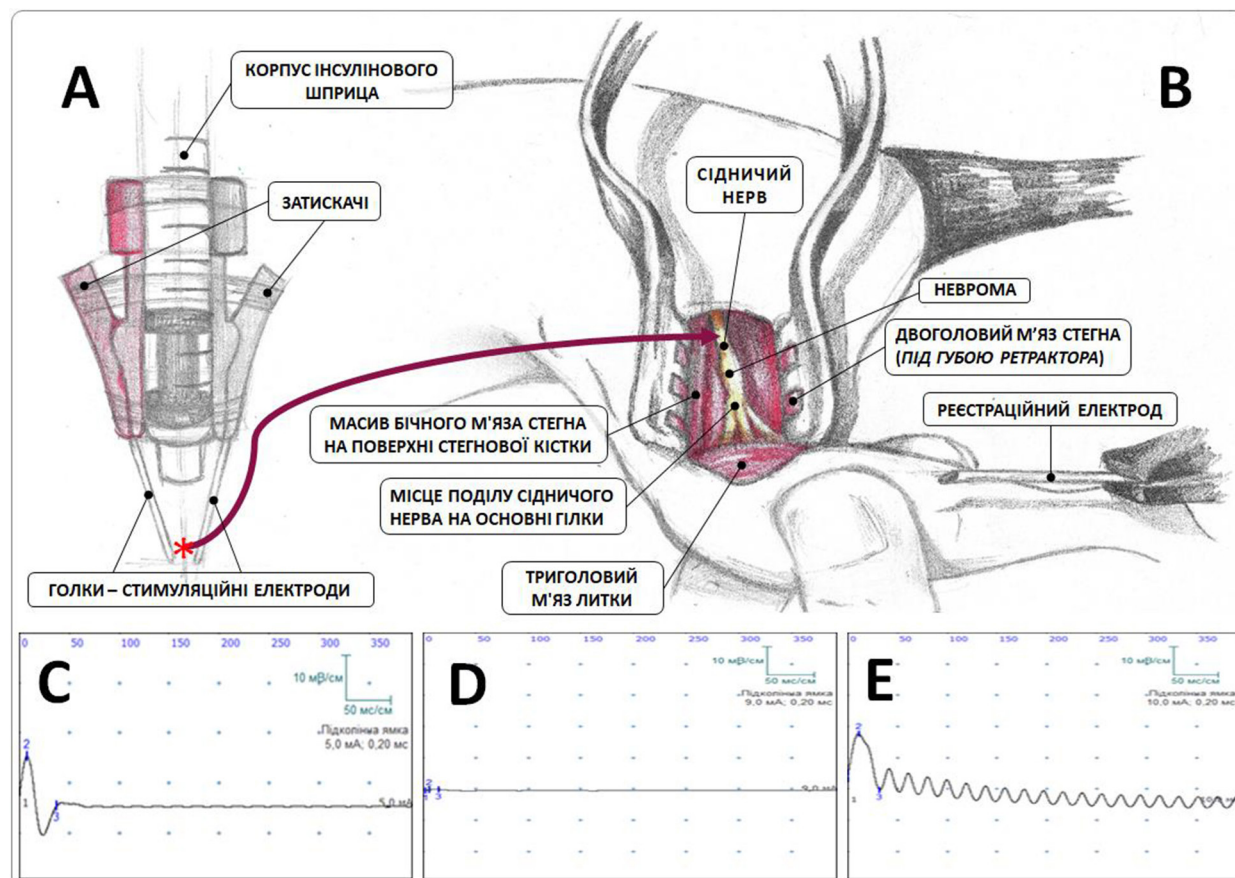


Рис. 2. Електронейроміографічне дослідження (схема): А — конструкція стимуляційного електрода; В — ділянка виконання електронейроміографії; С–Е — приклади електронейроміограм у вибірках Sham (С), Sect (D) та Raph (E); * — місце охоплення голками стимуляційного електрода стовбура сідничного нерва

правого передсердя. На працюючому серці систему кровообігу тварини заповнювали та промивали охолодженим фізіологічним розчином (~50 мл), далі — 4% розчином параформальдегіду (~50 мл) до появи фібриляцій м'язів кінцівок, тулуба та хвоста. Розчин параформальдегіду готували *ex tempore* з 37% розчину формаліну («Інтер-синтез», Україна) та дистильованої води в необхідній кількості.

У тварини, тканини якої було префіксовано в такий спосіб, вилучали сідничий нерв із ділянкою травми (у щурів із вибірок Sham і Raph) або частинами обох кукс, довжиною 0,5–1,0 см кожна (вибірка Sect; дистальна частина — драматично атрофована, напівпрозора, часто містила кілька стовбурів, прилеглих один до одного) і поміщали в 4% розчин параформальдегіду на 5–7 днів, потім відмивали в розчині фосфатного буфера впродовж 1–2 днів, очищали від залишків прилеглих тканин і поміщали в 10% нейтральний розчин параформальдегіду для патогістологічного дослідження. Розчин фосфатного буфера отримували шляхом розчинення 1 таблетки концентрованої висушеної речовини аналогічного хімічного складу (Phosphate buffered saline; Sigma-Aldrich, США) у 200 мл дистильованої води. Увесь час після вилучення та первинної фіксації зразки зберігали за температури від 0 до +5°C.

Патоморфологічне дослідження сідничого нерва виконували в 4 тварин із вибірки Sham, 7 із вибірки Sect і 6 із вибірки Raph. Отримані у тварин із вибірок Sect і Raph нерви гостро сегментували на три фрагменти — центральний (вибірка Sect), або регенераційної невроми (вибірка Raph), проксимальний та дистальний (вибірки Sect і Raph). У вибірці Sham з очевидних причин фіксований стовбур нерва на три фрагменти не розділяли. Зазвичай проксимальний фрагмент у тварин із вибірок Sect і Raph являв собою цільний стовбур, дистальний містив початкові ділянки маломілкового та великомілкового нервів, прилегли один до одного. Центральний фрагмент у тварин із вибірки Sect був розвинений слабо, отже між проксимальним і дистальним фрагментами виявляли діастаз.

Для подальшого дослідження було відібрано зразки не усіх тварин (див. далі). Під час гістологічної обробки матеріал розміщували на поверхні металевого робочого блока мікротома-криостата (МК-25, СРСР), заморожували до близько -20°C і формували поздовжні зрізи товщиною 20 мкм, які поміщали у водопровідну воду кімнатної температури. Зрізи відбирали і скляним гачком переносили для зберігання в 1% розчин кислого формаліну. Приблизно через добу зрізи поміщали в органічний розчинник піридин, ще через добу — тричі по ~10 хв витримували у водопровідній воді, тричі по ~5 хв — у дистильованій воді та поміщали в 30% розчин азотнокислого срібла. Через добу зрізи поміщали у дистильовану воду менш ніж на 1 хв, далі — тричі по ~4 хв витримували в 1% розчині кислого формаліну, згодом протягом ~2 хв — у свіжоприготовленому розчині аміачного срібла. Потім зрізи поміщали в 1% розчин кислого формаліну до набуття ними коричневого забарвлення, далі протягом 15–20 с — витримували в 0,5% розчині кислого формаліну з вмістом глюкози ~1–2%, протягом ~30 с — у слабкому розчині аміаку, протягом ~10–15 хв — у дистильованій воді. Далі зрізи на кілька хвилин поміщали в 99,8% розчин ізопропілового спирту, з якого підхоплювали предметним скельцем.

Після висушування на зріз наносили 1–2 краплини канадського бальзаму та накривали тонким скельцем. Фотофіксацію здійснювали не раніше ніж через добу за допомогою мікроскопа Olympus BX51 із використанням цифрової камери Olympus C3040ZOOM та програмного забезпечення Olympus DP-Soft 3.2 (Olympus, Токіо, Японія). Мікрофотографії при збільшенні в 200 разів мали розраховану висоту 440 мкм при цифровому розмірі 2272×1704 пікселів. Для кожної з трьох частин нерва отримували щонайменше 6 мікрофотографій, зазвичай з різних поздовжніх зрізів цієї частини нерва. За допомогою програмного забезпечення ImageJ (Wayne Rasband, США) вимірювали висоту цифрового зображення. Накреслювали лінію, перпендикулярну основній осі нерва і підраховували кількість нервових волокон, які перетинали цю лінію. Процедуру повторювали кілька разів, переміщуючи лінію в мікрофотограмі вздовж основної осі нерва. У ділянці невроми для більшої об'єктивності кількість вимірювань збільшували до 5–6. Із отриманих під час кожного вимірювання значень кількості волокон формували варіативні ряди для статистичного дослідження. Результати виражали як щільність нервових волокон — кількість волокон, підраховану на 440 мкм фактичної довжини зазначеної вище лінії, перпендикулярної основній осі нерва.

Статистична обробка даних

Статистичну обробку кількісних даних проводили з використанням пакета EZR (R-STATISTICS). У випадку, коли розподіл значень досліджуваного показника у вибірках не відрізнявся від нормального, усереднений його рівень представляли у вигляді $M \pm SD$, де M — середнє арифметичне значення, SD — стандартна похибка середнього арифметичного значення. Якщо розподіл значень показника відрізнявся від нормального, усереднений його рівень представляли у вигляді $Me (Q_I-Q_{III})$, де Me — медіана, Q_I-Q_{III} — перший та третій квартилі. Характер розподілу значень досліджуваних показників визначали за критерієм Шапіро-Уїлка. У разі, якщо хоча б в одній із порівнюваних вибірок розподіл індивідуальних значень відрізнявся від нормального, значущість відмінності між вибірками визначали з використанням критерію Крускала-Уолліса, для апостеріорних порівнянь — з використанням критерію Стіла-Двассса. У разі нормального розподілу значень досліджуваних показників порівнювали гомогенність (рівність) дисперсій вибірок за допомогою тесту Бартлєта і якщо розподіл значень дисперсії відрізнявся від нормального, то для порівняння використовували критерій Крускала-Уолліса в поєднанні з критерієм Стіла-Двассса для апостеріорних порівнянь. При нормальному ж розподілі значень дисперсії застосовували ANOVA (ANOVA — analysis of variance) із критерієм Тьюкі для апостеріорних порівнянь.

Для з'ясування значущості відмінностей за значеннями SFI між аналізованими вибірками та загальними групами у відповідний термін спостереження [49] використовували t-критерій Стюдента для непов'язаних груп.

Значущість кореляції між індивідуальними значеннями SFI, амплітуди і латентного періоду М-відповіді та щільності нервових волокон у всіх вибірках з'ясовували тестом рангової кореляції Спірмена (у разі, якщо розподіл значень для обох досліджуваних величин відрізнявся від нормального)

або за критерієм Пірсона (за нормального розподілу хоча б одного із досліджуваних показників).

У всіх випадках припущення щодо статистичної значущості отриманого результату вважали вірним, якщо ймовірність протилежного припущення була меншою ніж 0,05 ($p < 0,05$).

Результати

Функціональний індекс сідничного нерва (SFI)

За попередніми даними [49], у загальній групі Sham ($n=13$) середнє значення SFI через 12 тиж після моделювання травми становило $-(7,6 \pm 6,3)$ бала, у загальній групі Sect ($n=15$) $-(78,5 \pm 8,6)$ бала, у загальній групі Raph ($n=14$) $-(60,4 \pm 13,0)$ бала. Статистично значущу різницю виявлено для всіх трьох пар порівнянь загальних груп – Sham і Sect, Sham та Raph, Sect і Raph [49] (**Табл. 1, Рис. 1**).

У досліджених у цій роботі вибірках із згаданих груп значення SFI становили $-(7,9 \pm 6,7)$ бала (вбірка Sham), $-(80,6 \pm 7,5)$ бала (вбірка Sect) і $-(52,1 \pm 13,7)$ бала (вбірка Raph) (**див. Табл. 1, Рис. 1**). Значення

SFI кожної із вибірок відрізнялось від значень відповідної загальної групи статистично незначущо. Як і у випадку загальних груп значення SFI у досліджуваних вибірках істотно відрізнялися при усіх варіантах попарного їх порівняння (**див. Табл. 1**). Обидва результати свідчать про репрезентативність аналізованих вибірок принаймні за функціонально-анатомічним показником SFI.

Амплітуда та латентний період М-відповіді

У вибірці Sham середнє значення амплітуди М-відповіді становило 9,5 (8,2; 9,5) мВ, середнє значення латентного періоду – $(0,9 \pm 0,1)$ мс (**Табл. 2, Рис. 3**), у вибірці Sect – відповідно 0,3 (0,3; 0,4) мВ і $(3,9 \pm 3,1)$ мс, у вибірці Raph – 4,4 (3,7; 4,9) мВ і $(3,3 \pm 1,7)$ мс. Статистично значущу відмінність амплітуди М-відповіді виявили для всіх пар порівнянь між вибірками (Sham і Sect, Sham та Raph, Sect і Raph). Латентний період М-відповіді статистично значущо відрізнявся лише при порівнянні значень вибірок Sham і Sect та Sham і Raph.

Таблиця 1. Середні значення SFI у загальних експериментальних групах [49] та досліджуваних вибірках ($M \pm SD$)

Сукупність тварин	Сукупності експериментальних тварин		
	Sham	Sect	Raph
Досліджувані вибірки	$n=6$; $-7,9 \pm 6,7$ * ^o	$n=7$; $-80,6 \pm 7,5$ * ¹	$n=6$; $-52,1 \pm 13,7$ * ²
Загальні групи [49]	$n=13$; $-7,6 \pm 6,3$ * ^o	$n=15$; $-78,5 \pm 8,6$ * ¹	$n=14$; $-60,4 \pm 13,0$ * ²

Примітки.

* відмінність значень SFI статистично значуща ($p < 0,001$, ANOVA-тест і критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);

¹ відмінність значень SFI статистично значуща ($p < 0,001$, критерій Крускала-Уолліса і Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь);

^o, ¹, ² відмінності значень SFI статистично незначущі ($p > 0,05$, t-критерій Стюдента для непов'язаних груп).

Таблиця 2. Середні значення амплітуди (мВ) та латентного періоду М-відповіді (мс) в експериментальних вибірках

Експериментальні вибірки					
Sham ($n=6$)		Sect ($n=7$)		Raph ($n=6$)	
Амплітуда М-відповіді, Ме (Q_I-Q_{III})	Латентний період М-відповіді, $M \pm SD$	Амплітуда М-відповіді, Ме (Q_I-Q_{III})	Латентний період М-відповіді, $M \pm SD$	Амплітуда М-відповіді, Ме (Q_I-Q_{III})	Латентний період М-відповіді, $M \pm SD$
9,5 (8,2; 9,5) * [†]	$0,9 \pm 0,1$ * ^{х,у}	0,3 (0,3; 0,4) * ^o	$3,9 \pm 3,1$ * ^х	4,4 (3,7; 4,9) * ^o	$3,3 \pm 1,7$ * ^у

Примітки.

* відмінність значень амплітуди М-відповіді у вибірках Sham та Sect статистично значуща ($p < 0,01$, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь);

[†] відмінність значень амплітуди М-відповіді у вибірках Sham та Raph статистично значуща ($p < 0,05$, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь);

^o відмінність значень амплітуди М-відповіді у вибірках Sect та Raph статистично значуща ($p < 0,01$, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь);

^х відмінність значень латентного періоду у вибірках Sham та Sect статистично значуща ($p < 0,01$, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь);

^у відмінність значень латентного періоду у вибірках Sham та Raph статистично значуща ($p < 0,05$, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь).

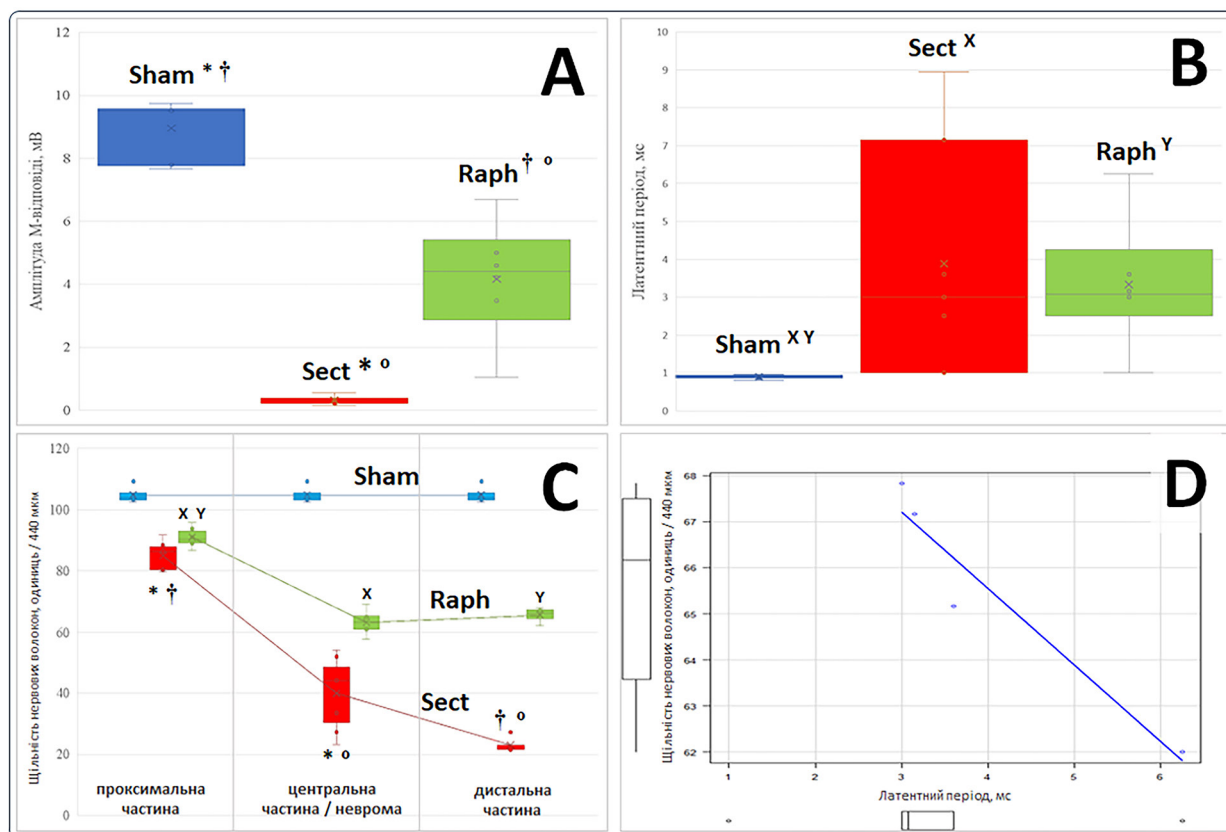


Рис. 3. Фактичні значення (точки) амплітуди М-відповіді (мВ, А), латентного періоду (мс, В), щільності нервових волокон (од/440 мкм, С), їх медіани (горизонтальні риси в межах вертикальних прямокутників), межі I та III кватилей (частини прямокутників, розташовані, відповідно, нижче та вище за медіану в кожний термін), середні значення (х), стандартні відхилення (відстань між позначкою середнього значення та нижнім або верхнім краєм кожного прямокутника) і ступені розкиду (дисперсії) за межами верхнього та нижнього кватилей (горизонтальні планки вертикальних вусиків) для трьох вибірок; D – значуща сильна негативна кореляція між індивідуальними значеннями латентного періоду М-відповіді та щільністю нервових волокон у дистальній частині вилученого стовбура сидничого нерва у вибірці Raph ($r = -0,96$, 95% довірчий інтервал $-1,00 \dots -0,01$, $p < 0,05$).

Примітки.

До блоку А (амплітуда М-відповіді):

- * відмінність значень при порівнянні вибірок Sham та Sect статистично значуща ($p < 0,01$, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь);
- † відмінність значень при порівнянні вибірок Sham та Raph статистично значуща ($p < 0,05$, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь);
- ° відмінність значень при порівнянні вибірок Sect та Raph статистично значуща ($p < 0,01$, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь).

До блоку В (латентний період М-відповіді):

- ^x відмінність значень при порівнянні вибірок Sham та Sect статистично значуща ($p < 0,01$, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь);
- ^y відмінність значень при порівнянні вибірок Sham та Raph статистично значуща ($p < 0,05$, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь).

До блоку С (щільність нервових волокон; результати для трьох частин нерва в кожній із вибірок з'єднані умовною лінією; у вибірці Sham з очевидних причин у трьох місцях наведено результати, отримані для однієї і тієї самої частини нерва):

- * відмінність значень щільності в проксимальній та центральній частині нерва у вибірці Sect статистично значуща ($p < 0,01$, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь);
- † відмінність значень щільності в проксимальній і дистальній частинах нерва у вибірці Sect статистично значуща ($p < 0,05$, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь);
- ° відмінність значень щільності в центральній і дистальній частині нерва у вибірці Sect статистично значуща ($p < 0,05$, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь);
- ^x відмінність значень щільності в проксимальній частині нерва та невромі у вибірці Raph статистично значуща ($p < 0,001$, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);
- ^y відмінність значень щільності в проксимальній і дистальній частинах нерва у вибірці Raph статистично значуща ($p < 0,001$, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь).

Щільність нервових волокон

Оглядове патогістологічне дослідження виявило якісні візуальні відмінності за щільністю, ходом і взаємним розташуванням мієлінізованих нервових волокон у досліджуваних частинах сідничного нерва тварин різних вибірок (**Рис. 4**).

Значення SFI вибірки Sham ($n=4$), використаної для визначення щільності нервових волокон, відрізнялися від значень SFI загальної групи Sham ($n=13$) [49] статистично незначущо ($p=0,56$, t -критерій Стюдента для непов'язаних груп) (**Рис. 1,D**) і в середньому становили $-(9,8 \pm 6,9)$ бала. Щільність нервових волокон у цій вибірці становила $(104,9 \pm 3,1)$ одиниць/440 мкм (**Табл. 3**).

У вибірці Sect ($n=7$) щільність нервових волокон для проксимальної частини нерва ($n=7$) становила $86,5 (80,4; 87,9)$ одиниць/440 мкм, для центральної частини ($n=7$) – $44,2 (30,4; 48,7)$ одиниць/440 мкм, для дистальної частини нерва ($n=4$) – $21,6 (21,5; 23,1)$ одиниць/440 мкм. Ці значення суттєво відрізнялись (**Табл. 3**).

У вибірці Raph ($n=6$) усереднене значення щільності для проксимальної частини нерва ($n=6$) становило $(91,1 \pm 3,3)$ одиниць/440 мкм, для ділянки невроми ($n=6$) – $(63,2 \pm 4,1)$ одиниць/440 мкм, для дистальної частини нерва ($n=4$) – $(65,5 \pm 2,6)$ одиниць/440 мкм. Статистично значущі відмінності в межах вибірки виявлено лише при порівнянні

значень проксимальної частини й невроми, а також при порівнянні значень проксимальної та дистальної частини ($p<0,001$, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь; **Табл. 3**).

При порівнянні значень щільності нервових волокон різних вибірок між собою статистично значущі відмінності виявлено для всіх частин нерва (**Табл. 4**). Через невелику кількість зразків для кожної вибірки ($n=4$) статистично значущу різницю щодо показника для дистальної частини нерва при порівнянні трьох пар вибірок вдалося виявити лише за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні (**Табл. 4**).

Кореляція між значеннями досліджуваних величин

У межах кожної з трьох вибірок не виявлено статистично значущої кореляції між індивідуальними значеннями амплітуди М-відповіді й латентного періоду М-відповіді, SFI й обох електро-нейроміографічних показників, SFI та щільності нервових волокон (для трьох досліджуваних частин нерва), щільності нервових волокон для трьох досліджуваних частин нерва та латентним періодом чи амплітудою М-відповіді, за винятком індивідуальних значень щільності нервових волокон дистальної частини нерва і значень латентного періоду у вибірці Raph, для яких виявлено сильну негативну кореляцію (**Рис. 3,D**).

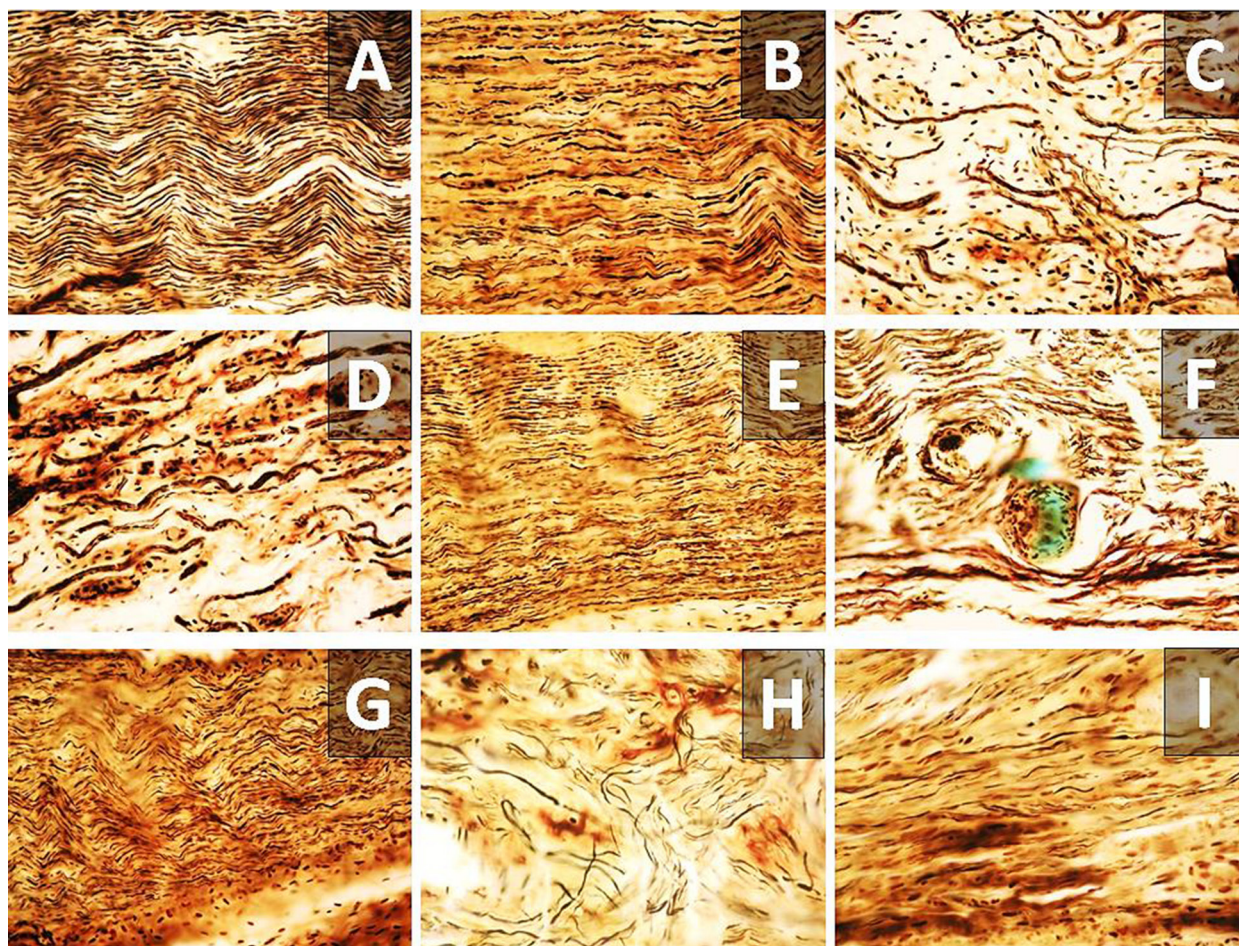


Рис. 4. Тканина досліджуваної ділянки сідничного нерва в групах Sham (A), Sect (B – проксимальна частина; C, H – центральна частина; D – дистальна частина) і Raph (E – проксимальна частина; F, I – неврома; G – дистальна частина). A–G – $\times 200$; H, I – $\times 400$

Таблиця 3. Щільність нервових волокон (од/440 мкм) у проксимальній, центральній і дистальній частинах нерва

Експериментальна вибірка	Досліджуваний фрагмент нерва		
	Проксимальна частина	Центральна частина / неврома	Дистальна частина
Sham	Mean±SD, n=4		
	104,9±3,1		
Sect	Me (Q _I -Q _{III}), n=7	Me (Q _I -Q _{III}), n=7	Me (Q _I -Q _{III}), n=4
	86,5 (80,4; 87,9) * [†]	44,2 (30,4; 48,7) * [°]	21,6 (21,5; 23,1) ^{†°}
Raph	Mean±SD, n=6	Mean±SD, n=6	Mean±SD, n=4
	91,1±3,3 ^{x, y}	63,2±4,1 ^x	65,5±2,6 ^y

Примітки.

* відмінність значень щільності нервових волокон для проксимальної та центральної частини нерва у вибірці Sect статистично значуща (p<0,01, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь);

[†] відмінність значень щільності нервових волокон для проксимальної та дистальної частини нерва у вибірці Sect статистично значуща (p<0,05, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь);

[°] відмінність значень щільності нервових волокон для центральної та дистальної частини нерва у вибірці Sect статистично значуща (p<0,05, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь);

^x відмінність значень щільності нервових волокон для проксимальної частини нерва та неврони у вибірці Raph статистично значуща (p<0,001, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);

^y відмінність значень щільності нервових волокон для проксимальної та дистальної частини нерва у вибірці Raph статистично значуща (p<0,001, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь).

Таблиця 4. Міжгрупові відмінності за величиною щільності нервових волокон (од/440 мкм) у досліджуваних фрагментах нерва

Експериментальна вибірка	Досліджуваний фрагмент нерва		
	Проксимальна частина, Mean±SD	Центральна частина / неврома, Me (Q _I -Q _{III})	Дистальна частина, Me (Q _I -Q _{III})
Sham	n=4		
	103,8 (103,1; 105,6) ^{x, y, 1, 2} АБО 104,9±3,1 * [†]		
Sect	n=7	n=7	n=4
	84,9±4,7 * [°]	44,2 (30,4; 48,7) ^{x, z}	21,6 (21,5; 23,1) ^{1, 3}
Raph	n=6	n=6	n=4
	91,1±3,3 ^{†°}	63,1 (60,9; 65,2) ^{y, z}	66,2 (64,4; 67,3) ^{2, 3}

Примітки.

Для показників проксимальної частини нерва:

* відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках Sham і Sect статистично значуща (p<0,001, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);

[†] відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках Sham і Raph статистично значуща (p<0,001, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь);

[°] відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках Sect і Raph статистично значуща (p<0,05, критерій Тьюкі для апостеріорних порівнянь).

Для показників центральної частини нерва:

^x відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках Sham і Sect статистично значуща (p<0,05, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь);

^y відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках Sham і Raph статистично значуща (p<0,05, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь);

^z відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках Sect і Raph статистично значуща (p<0,01, критерій Стіла-Двасса для апостеріорних порівнянь).

Для показників дистальної частини нерва:

¹ відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках Sham і Sect статистично значуща (p<0,05, критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні);

² відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках Sham і Raph статистично значуща (p<0,05, критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні);

³ відмінність значень щільності нервових волокон у вибірках Sect і Raph статистично значуща (p<0,05, критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні).

При об'єднанні результатів трьох вибірок в одну когорту, статистично значущу кореляцію виявлено (**Рис. 5**) між індивідуальними значеннями амплітуди та латентного періоду М-відповіді, SFI й амплітуди М-відповіді, SFI та латентного періоду М-відповіді, SFI й щільності нервових волокон у проксимальній частині, центральній частині

(чи невромі) та дистальній частині нерва, між індивідуальними значеннями амплітуди М-відповіді й щільності нервових волокон у проксимальній частині, центральній частині (чи невромі) та дистальній частині нерва, а також між індивідуальними значеннями латентного періоду М-відповіді та щільності нервових волокон у центральній частині нерва (чи невромі).

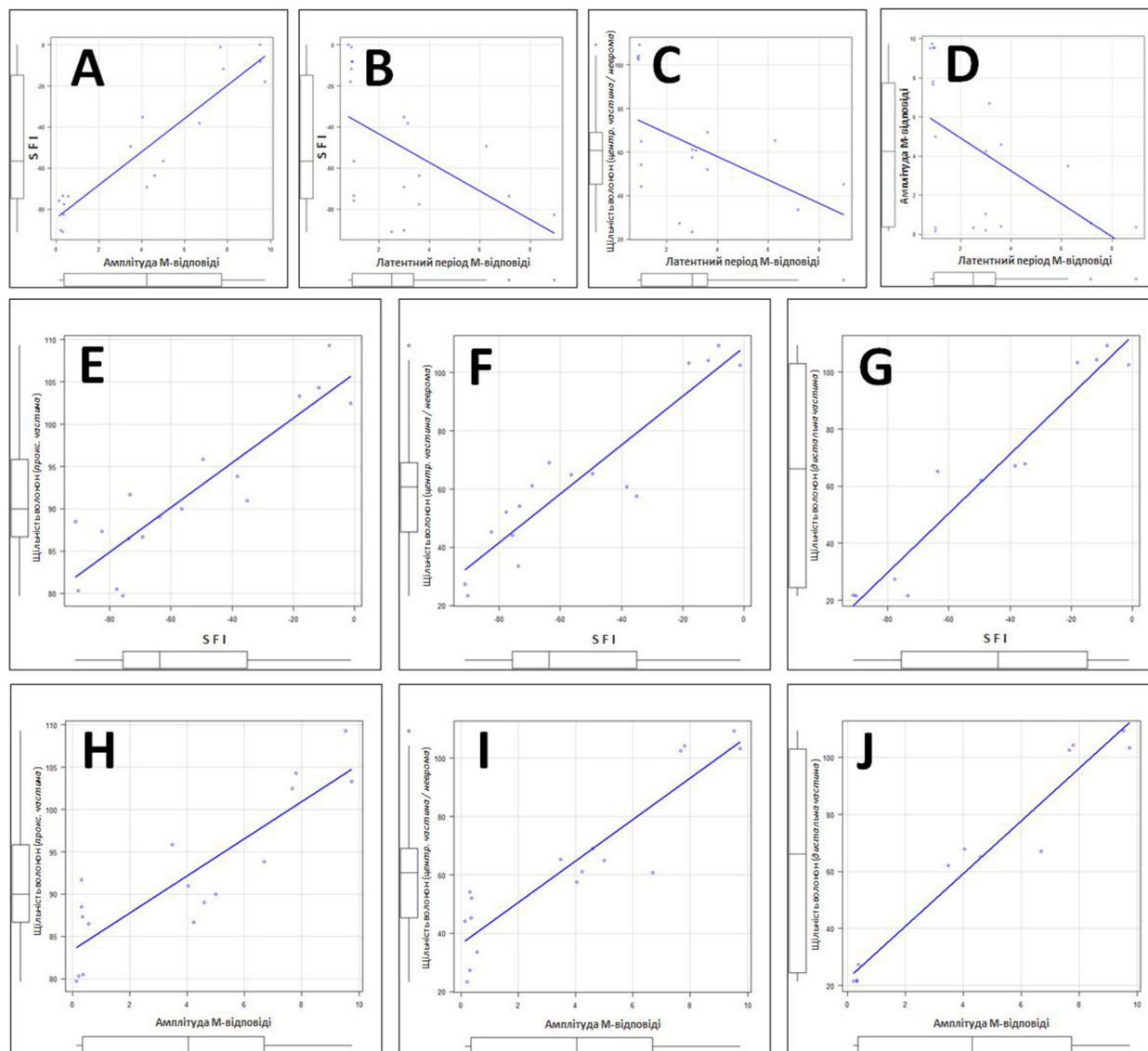


Рис. 5. Приклади статистично значущої кореляції між індивідуальними значеннями аналізованих величин (наведених у одиницях, використовуваних у цій статті) у межах когорти, сформованої з тварин усіх вибірок:

- A – між індивідуальними значеннями амплітуди М-відповіді та SFI ($r_s = +0,88$, $p < 0,001$);
- B – між індивідуальними значеннями латентного періоду М-відповіді й SFI ($r_s = -0,66$, $p < 0,01$);
- C – між індивідуальними значеннями латентного періоду М-відповіді та щільності нервових волокон у центральній частині нерва чи невромі ($r_s = -0,50$, $p < 0,05$);
- D – між індивідуальними значеннями латентного періоду й амплітуди М-відповіді ($r_s = -0,57$, $p < 0,05$);
- E, F і G – між індивідуальними значеннями SFI та щільності нервових волокон у проксимальній частині (E, $r = 0,90$, 95% ДІ 0,73–0,96, $p < 0,001$), центральній частині чи невромі (F, $r = 0,92$, 95% ДІ 0,80–0,97, $p < 0,001$) та дистальній частині нерва (G, $r = 0,97$, 95% ДІ 0,88–0,99, $p < 0,001$);
- H, I і J – між індивідуальними значеннями амплітуди М-відповіді та щільності нервових волокон у проксимальній частині (H, $r = 0,87$, 95% ДІ 0,67–0,95, $p < 0,001$), центральній частині чи невромі (I, $r = 0,92$, 95% ДІ 0,78–0,97, $p < 0,001$) та дистальній частині нерва (J, $r = 0,97$, 95% ДІ 0,90–0,99, $p < 0,001$).

Обговорення

Травма периферичного нерва – частий вид травми воєнного часу [10, 11], для якої характерний комплекс розладів рухової сфери, чутливості та хронічного болю [1–5]. Ефективність лікування ТПН залишається обмеженою [4, 31]. Як перспективні напрями її поліпшення розглядають розробку багатокомпонентних біоінженерних з'єднувачів кінців травмованого нерва [26, 28, 52–54] і засобів стимулювання пластичності нейронних мереж мозку [36, 37], зокрема за участю стовбурових клітин [26, 55, 56]. Пошук і апробацію нових методів лікування ТПН зазвичай здійснюють в умовах експерименту. Визнають, хоч і не позбавленою недоліків, моделлю ТПН є перетин сідничного нерва щура [42, 57] із наступним спостереженням протягом 9–12 тиж [42] та оцінкою результатів відновного процесу за допомогою функціонально-анатомічного (визначення SFI) [43], електронейроміографічного і гістологічного дослідження [42, 58].

Питання щодо зв'язку між трьома класами показників стану сідничного нерва – так званих функціональних (SFI, локомоторна активність і екстероцепція), електрофізіологічних та морфометричних – залишається невирішеним. У частині досліджень не виявлено кореляцію між значеннями SFI та морфометричними чи електронейроміографічними показниками сідничного нерва на деяких моделях його травми ([44], див. також [45, 59]), тоді як інші нібито демонструють такий зв'язок для деяких із трьох класів показників [46, 47, 60] чи окремих величин у певні терміни спостереження [48, 61]. Крім того, у низці робіт із використанням схожих моделей травми сідничного нерва (і різних експериментальних тварин), окремо не досліджували наявності статистично значущих кореляцій між електронейроміографічними та функціонально-анатомічними чи морфометричними показниками (див., наприклад, [62]). Наприклад, F. Canaya та співавт. (1996) [61] на моделі перетину чи висічення фрагмента сідничного нерва щура й негайної автопластики або нейрорафії через 12 тиж спостереження виявили, що при попарному порівнянні індивідуальних значень 14 показників із трьох класів (функціонально-анатомічні, електронейроміографічні та гістоморфометричні) статистично значуща кореляція наявна лише між SFI, розрахованого за первинною формулою L. de Medinaceli та співавт. (1982) [63], та величиною співвідношення діаметрів волокна й аксона, а також між цим видом SFI та величиною співвідношення товщини мієлінової оболонки й діаметра аксона. C.A. Munro та співавт. (1998) [44], не виявивши на великій вибірці тварин жодної кореляції між функціонально-анатомічними, електрофізіологічними та морфометричними показниками, отриманими в різні терміни після висічення двосантиметрового фрагмента великогомілкового нерва щура і негайної алонейропластики дефекта [64], стверджують, що гіпотезу про такий математичний зв'язок слід відкинути.

У цій роботі нами досліджено значення SFI, латентного періоду й амплітуди М-відповіді, а також щільності нервових волокон через 12 тиж після моделювання ТПН. Такий набір показників стану сідничного нерва і термін їх визначення фігурує і в інших працях, присвячених експериментальній ТПН [65–67]. Основним результатом нашого дослідження є

виявлення кореляції між зазначеними показниками в умовах, коли в межах однієї когорті наявний широкий спектр значень кожного з них. Такий спектр можна отримати і в межах однієї експериментальної групи, але у випадку залучення в аналіз індивідуальних показників експериментальних тварин у різні терміни спостереження, тобто в різних точках відновного процесу, що ми плануємо здійснити в майбутньому.

Технічні обмеження роботи

Крім описаних у попередній праці обмежень методу визначення функції паретичної кінцівки шляхом розрахунку SFI [49], є недоліки і в електронейроміографічному методу. По-перше, виявлення найкращої точки реєстрації М-відповіді (рухової точки) у межах невеликого трикутного м'яза литки щура й тим більше на тлі його паретичної атрофії неможливе. По-друге, в умовах експерименту на невеликих ссавцях міжіндивідуальні варіації показника латентності М-відповіді можуть бути пов'язані не лише з мінливістю волоконного складу травмованого нерва, а й з відмінностями довжини траєкторії проходження викликаного електричного збудження від стимуляційного до реєстраційного електрода, зумовленими як різними розмірами тварин, так і нетотожністю розташування точки введення реєстраційного електрода. Більш того, точне визначення довжини цієї траєкторії неможливе через її складну геометрію. За таких умов, навіть неймовірно для дослідів на щурах похибка у визначенні довжини траєкторії поширення імпульсу 5 мм при найбільшій швидкості його проведення ~ 110 м/с (див. [68]) призводитиме до відмінності за величиною латентного періоду на $\sim 0,05$ мс, а при найбільшій швидкості ~ 50 м/с — на 0,1 мс, що співставно з SD у вибірці Sham ($\sim 0,1$ мс), та значно менше, ніж SD у вибірках Sect i Raph ($\sim 3,1$ і $\sim 1,7$ мс, відповідно) (Табл. 2). З огляду на це, інтерпретувати величину латентного періоду М-відповіді необхідно з обережністю, а вимірювання швидкості проведення викликаного електричного збудження в таких експериментальних умовах слід вважати недоцільним. У цьому контексті цікаво відмітити, що, наприклад, Т.І. Петрів та співавт. (2023) [69], пояснюють недостовірність швидкості проведення збудження в дрібних експериментальних тварин невеликою відстанню між стимуляційним і реєстраційним електродами. Ці автори, імовірно, для зменшення варіативності міжіндивідуальних значень, аналізували не абсолютні величини амплітуди та латентного періоду М-відповіді паретичної кінцівки, а їхні відповідники, нормовані щодо аналогічних величин контралатеральної кінцівки [69]. А втім, у деяких працях можна знайти розрахунок швидкості проведення збудження сідничним нервом із використанням середнього значення довжини його траєкторії [48, 70].

Таким чином, очевидно, що майбутнє – за технікою прижиттєвого моніторингу спонтанної електричної активності паретичного м'яза [71–73] і прижиттєвої стимуляційної нейроміографії [72–74], розробка яких ускладнена через велику кількість технічних проблем [75].

Висновки

На 12-й тиждень спостереження значення SFI в усіх досліджуваних вибірках статистично значущо відрізнялися: найбільше значення було характерне для вибірки несправжньооперованих

тварин, найменше – для вибірки тварин, яким моделювали перетин сідничного нерва, проміжне – для вибірки тварин, яким відразу після перетину нерва відновлювали його анатомічну цілісність шовним з'єднанням.

Значення латентного періоду М-відповіді відрізнялися при порівнянні вибірок несправжньооперованих тварин і тварин, яким виконували перетин нерва, а також несправжньооперованих тварин та тварин, яким виконували шовне з'єднання кукс нерва.

Значення щільності нервових волокон проксимальної частини, центральної частини чи неврони і дистальної частини нерва істотно відрізнялися при порівнянні трьох вибірок між собою.

У межах кожної з вибірок суттєву кореляцію (*сильну негативну*) виявлено лише між індивідуальними значеннями латентного періоду М-відповіді та щільності волокон у дистальній частині нерва тварин, яким виконували шовне з'єднання його кукс. При об'єднанні результатів трьох вибірок в одну когорту статистично значущу кореляцію виявлено для індивідуальних значень більшості з досліджуваних показників.

Отже, між індивідуальними значеннями SFI, амплітуди й латентного періоду М-відповіді та щільності нервових волокон існує статистично значущий зв'язок, який виявляється при достатній кількості спостережень із широким діапазоном індивідуальних значень згаданих параметрів.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні норми

Усі процедури, виконані піддослідним тваринам під час експерименту, відповідають етичним нормам і схвалені комісією з етики наукової установи, в якій проводили дослідження.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Список літератури

- Campbell WW. Evaluation and management of peripheral nerve injury. Clin Neurophysiol. 2008 Sep;119(9):1951-65. doi: 10.1016/j.clinph.2008.03.018
- Houdek MT, Shin AY. Management and complications of traumatic peripheral nerve injuries. Hand Clin. 2015 May;31(2):151-63. doi: 10.1016/j.hcl.2015.01.007
- Bhandari PS. Management of peripheral nerve injury. J Clin Orthop Trauma. 2019 Sep-Oct;10(5):862-866. doi: 10.1016/j.jcot.2019.08.003
- Barnes SL, Miller TA, Simon NG. Traumatic peripheral nerve injuries: diagnosis and management. Curr Opin Neurol. 2022 Dec 1;35(6):718-727. doi: 10.1097/WCO.0000000000001116
- Bateman EA, Pripotnev S, Larocerie-Salgado J, Ross DC, Miller TA. Assessment, management, and rehabilitation of traumatic peripheral nerve injuries for non-surgeons. Muscle Nerve. 2024 Jun 21. doi: 10.1002/mus.28185
- Tapp M, Wenzinger E, Tarabishy S, Ricci J, Herrera FA. The Epidemiology of Upper Extremity Nerve Injuries and Associated Cost in the US Emergency Departments. Ann Plast Surg. 2019 Dec;83(6):676-680. doi: 10.1097/SAP.0000000000002083
- Kim SJ, Kwon YM, Ahn SM, Lee JH, Lee CH. Epidemiology of upper extremity peripheral nerve injury in South Korea, 2008 to 2018. Medicine (Baltimore). 2022 Dec 2;101(48):e31655. doi: 10.1097/MD.00000000000031655
- Murphy RNA, de Schoulepnikoff C, Chen JHC, Columb MO, Bedford J, Wong JK, Reid AJ. The incidence and management of peripheral nerve injury in England (2005-2020). J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2023 May;80:75-85. doi: 10.1016/j.bjps.2023.02.017
- Zaidman M, Novak CB, Midha R, Dengler J. Epidemiology of peripheral nerve and brachial plexus injuries in a trauma population. Can J Surg. 2024 Jun 26;67(3):E261-E268. doi: 10.1503/cjs.002424
- Tsymbaliuk V, Luzan B, Tsymbaliuk I. Diagnostics and Treatment of Traumatic Injuries of Peripheral Nerves in Combat Conditions. TRAUMA. 2015 Jul. 7;16(3):13-8. doi: 10.22141/1608-1706.3.16.2015.80206
- Цимбалюк В, Лузан Б, Цимбалюк Я. Діагностика й лікування хворих із травматичними ушкодженнями периферичних нервів в умовах бойових дій. TRAUMA. 07, Липень 2015;16(3):13-8. doi: 10.22141/1608-1706.3.16.2015.80206
- Strafun S, Kurinnyi I, Borzykh N, Tsymbaliuk Y, Shypunov V. Tactics of Surgical Treatment of Wounded with Gunshot Injuries of the Upper Limb in Modern Conditions. TERRA ORTHOPAEDICA. 2021 Oct. 12;(2(109):10-7. doi: 10.37647/0132-2486-2021-109-2-10-17
- Страфун С, Курінний І, Борзих Н, Цимбалюк Я, Шипунов В. Тактика хірургічного лікування поранених із вогнепальними травмами верхньої кінцівки в сучасних умовах. TERRA ORTHOPAEDICA. 12, Жовтень 2021;(2(109):10-7. doi: 10.37647/0132-2486-2021-109-2-10-17
- Omid R, Stone MA, Zalavras CG, Marecek GS. Gunshot Wounds to the Upper Extremity. J Am Acad Orthop Surg. 2019 Apr 1;27(7):e301-e310. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00676
- Aman M, Zimmermann KS, Thielen M, Thomas B, Daeschler S, Boecker AH, Stolle A, Bigdeli AK, Kneser U, Harhaus L. An Epidemiological and Etiological Analysis of 5026 Peripheral Nerve Lesions from a European Level I Trauma Center. J Pers Med. 2022 Oct 8;12(10):1673. doi: 10.3390/jpm12101673
- Baker HP, Straszewski AJ, Dahm JS, Dickherber JL, Krishnan P, Dillman DB, Strelzow JA. Gunshot-related lower extremity nerve injuries. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2023 May;33(4):851-856. doi: 10.1007/s00590-022-03220-3
- Dugom PM, Jester MP, Archie WH, Huynh DM, Scarcella JF, Guo Y. Outcomes in Ballistic Injuries to the Hand: Fractures and Nerve/Tendon Damage as Predictors of Poor Outcomes. Hand (N Y). 2024 May;19(3):382-386. doi: 10.1177/15589447221092111
- Muss TE, Hu S, Bauder AR, Lin IC. The Epidemiology, Management, and Outcomes of Civilian Gunshot Wounds to the Upper Extremity at an Urban Trauma Center. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2024 Apr 17;12(4):e5753. doi: 10.1097/GOX.00000000000005753
- Strafun S, Borzykh N, Haiko O, Borzykh O, Gayovich V, Tsymbaliuk Y. Priority directions of surgical treatment of patients with damage to the peripheral nerves of the upper limb in polystructural injuries. TRAUMA. 2018;19(3):75-80. doi: 10.22141/1608-1706.3.19.2018.136410
- Страфун С, Борзих Н, Гайко О, Борзих О, Гайович В, Цимбалюк Я. Пріоритетні напрями хірургічного лікування поранених з ушкодженням периферичних нервів верхньої кінцівки при поліструктурних травмах. TRAUMA. 2018;19(3):75-80. doi: 10.22141/1608-1706.3.19.2018.136410
- Tsymbaliuk VI, Strafun SS, Tretyak IB, Tsymbaliuk IV, Gatskiy AA, Tsymbaliuk YV, Tatarchuk MM. Surgical treatment of peripheral nerves combat wounds of the extremities. Wiad Lek. 2021;74(3 cz 2):619-624
- Karsy M, Watkins R, Jensen MR, Guan J, Brock AA, Mahan MA. Trends and Cost Analysis of Upper Extremity Nerve Injury Using the National (Nationwide) Inpatient Sample. World Neurosurg. 2019 Mar;123:e488-e500. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.192
- Bergmeister KD, Große-Hartlage L, Daeschler SC, Rhodius P, Böcker A, Beyersdorff M, Kern AO, Kneser U, Harhaus L. Acute and long-term costs of 268 peripheral nerve injuries in the upper extremity. PLoS One. 2020 Apr 6;15(4):e0229530. doi: 10.1371/journal.pone.0229530

21. Tan RES, Jeyaratnam S, Lim AYT. Updates in peripheral nerve surgery of the upper extremity: diagnosis and treatment options. *Ann Transl Med.* 2023 Oct 25;11(11):391. doi: 10.21037/atm-23-1500
22. Foster CH, Karsy M, Jensen MR, Guan J, Eli I, Mahan MA. Trends and Cost-Analysis of Lower Extremity Nerve Injury Using the National Inpatient Sample. *Neurosurgery.* 2019 Aug 1;85(2):250-256. doi: 10.1093/neuros/nyy265
23. Khalifeh JM, Dibble CF, Dy CJ, Ray WZ. Cost-Effectiveness Analysis of Combined Dual Motor Nerve Transfers versus Alternative Surgical and Nonsurgical Management Strategies to Restore Shoulder Function Following Upper Brachial Plexus Injury. *Neurosurgery.* 2019 Feb 1;84(2):362-377. doi: 10.1093/neuros/nyy015
24. Raizman NM, Endress RD, Styron JF, Emont SL, Cao Z, Park LI, Greenberg JA. Procedure Costs of Peripheral Nerve Graft Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2023 Apr 10;11(4):e4908. doi: 10.1097/GOX.0000000000004908
25. Narayan SK, Arumugam M, Chittoria R. Outcome of human peripheral nerve repair interventions using conduits: a systematic review. *J Neurol Sci.* 2019 Jan 15;396:18-24. doi: 10.1016/j.jns.2018.10.012
26. Lopes B, Sousa P, Alvites R, Branquinho M, Sousa AC, Mendonça C, Atayde LM, Luís AL, Varejão ASP, Maurício AC. Peripheral Nerve Injury Treatments and Advances: One Health Perspective. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 14;23(2):918. doi: 10.3390/ijms23020918
27. Frostadottir D, Chemnitz A, Johansson Ot LJ, Holst J, Dahlin LB. Evaluation of Processed Nerve Allograft in Peripheral Nerve Surgery: A Systematic Review and Critical Appraisal. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2023 Jun 27;11(6):e5088. doi: 10.1097/GOX.0000000000005088
28. Harley-Troxell ME, Steiner R, Advincula RC, Anderson DE, Dhar M. Interactions of Cells and Biomaterials for Nerve Tissue Engineering: Polymers and Fabrication. *Polymers (Basel).* 2023 Sep 7;15(18):3685. doi: 10.3390/polym15183685
29. Pereira CT, Hill EE, Stasyuk A, Parikh N, Dhillon J, Wang A, Li A. Molecular Basis of Surgical Coaptation Techniques in Peripheral Nerve Injuries. *J Clin Med.* 2023 Feb 16;12(4):1555. doi: 10.3390/jcm12041555
30. Thamm OC, Eschborn J, Schäfer RC, Schmidt J. Advances in Modern Microsurgery. *J Clin Med.* 2024 Sep 6;13(17):5284. doi: 10.3390/jcm13175284
31. Gordon T. Peripheral Nerve Regeneration and Muscle Reinnervation. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 17;21(22):8652. doi: 10.3390/ijms21228652
32. Terenghi G, Hart A, Wiberg M. The nerve injury and the dying neurons: diagnosis and prevention. *J Hand Surg Eur Vol.* 2011 Nov;36(9):730-4. doi: 10.1177/1753193411422202
33. Liu Y, Wang H. Peripheral nerve injury induced changes in the spinal cord and strategies to counteract/enhance the changes to promote nerve regeneration. *Neural Regen Res.* 2020 Feb;15(2):189-198. doi: 10.4103/1673-5374.265540
34. Pottorf TS, Rotterman TM, McCallum WM, Haley-Johnson ZA, Alvarez FJ. The Role of Microglia in Neuroinflammation of the Spinal Cord after Peripheral Nerve Injury. *Cells.* 2022 Jun 30;11(13):2083. doi: 10.3390/cells11132083
35. Li C, Liu SY, Pi W, Zhang PX. Cortical plasticity and nerve regeneration after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res.* 2021 Aug;16(8):1518-1523. doi: 10.4103/1673-5374.303008
36. Shen J. Plasticity of the Central Nervous System Involving Peripheral Nerve Transfer. *Neural Plast.* 2022 Mar 18;2022:5345269. doi: 10.1155/2022/5345269
37. Xiang YT, Wu JJ, Ma J, Xing XX, Zhang JP, Hua XY, Zheng MX, Xu JG. Peripheral nerve transfers for dysfunctions in central nervous system injuries: a systematic review. *Int J Surg.* 2024 Jun 1;110(6):3814-3826. doi: 10.1097/JS9.0000000000001267
38. Goncharuk O, Savosko S, Petriv T, Medvediev V, Tsybaliuk V. Quantitative histological assessment of skeletal muscle hypotrophy after neurotomy and sciatic nerve repair in rats. *Georgian Med News.* 2021 Apr;(313):169-172. <https://www.geomednews.com/v313i4.html>
39. Goncharuk O, Savosko S, Tykhomyrov A, Guzyk M, Medvediev V, Tsybaliuk V, Chaikovskiy Y. Matrix Metalloproteinase-9 is Involved in the Fibrotic Process in Denervated Muscles after Sciatic Nerve Trauma and Recovery. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2023 Mar;84(2):116-122. doi: 10.1055/s-0041-1731750
40. Lysak A, Farnebo S, Geuna S, Dahlin LB. Muscle preservation in proximal nerve injuries: a current update. *J Hand Surg Eur Vol.* 2024 Jun;49(6):773-782. doi: 10.1177/17531934231216646
41. Supra R, Agrawal DK. Peripheral Nerve Regeneration: Opportunities and Challenges. *J Spine Res Surg.* 2023;5(1):10-18. doi: 10.26502/fjsrs0052
42. Vela FJ, Martínez-Chacón G, Ballestín A, Campos JL, Sánchez-Margallo FM, Abellán E. Animal models used to study direct peripheral nerve repair: a systematic review. *Neural Regen Res.* 2020 Mar;15(3):491-502. doi: 10.4103/1673-5374.266068
43. DeLeonibus A, Rezaei M, Fahradyan V, Silver J, Rampazzo A, Bassiri Gharb B. A meta-analysis of functional outcomes in rat sciatic nerve injury models. *Microsurgery.* 2021 Mar;41(3):286-295. doi: 10.1002/micr.30713
44. Munro CA, Szalai JP, Mackinnon SE, Midha R. Lack of association between outcome measures of nerve regeneration. *Muscle Nerve.* 1998 Aug;21(8):1095-7. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(199808)21:8<1095::aid-mus20>3.0.co;2-s
45. Varejão AS, Meek MF, Ferreira AJ, Patrício JA, Cabrita AM. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *J Neurosci Methods.* 2001 Jul 15;108(1):1-9. doi: 10.1016/s0165-0270(01)00378-8
46. Monte-Raso VV, Barbieri CH, Mazzer N, Yamasita AC, Barbieri G. Is the Sciatic Functional Index always reliable and reproducible? *J Neurosci Methods.* 2008 May 30;170(2):255-61. doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.01.022
47. Wang T, Ito A, Aoyama T, Nakahara R, Nakahata A, Ji X, Zhang J, Kawai H, Kuroki H. Functional evaluation outcomes correlate with histomorphometric changes in the rat sciatic nerve crush injury model: A comparison between sciatic functional index and kinematic analysis. *PLoS One.* 2018 Dec 12;13(12):e0208985. doi: 10.1371/journal.pone.0208985
48. Goncharuk OO, Savosko SI, Petriv TI, Tatarchuk MM, Medvediev VV, Tsybaliuk VI. Correlation analysis of electroneuromyographic, functional-anatomical and morphometric indicators of regeneration of the injured sciatic nerve. *Ukr Neurosurg J.* 2021 Jun. 27; 27(2): 34-40. doi: 10.25305/unj.227615
- Гончарук ОО, Савосько СІ, Петрів ТІ, Татарчук ММ, Медведєв ВВ, Цимбалюк ВІ. Кореляційний аналіз електронейроміографічних, функціонально-анатомічних і морфометричних показників регенерації травмованого сідничого нерва. *Ukr Neurosurg J.* 27, Червень 2021; 27(2): 34-40. doi: 10.25305/unj.227615
49. Melikov ZK, Medvediev VV. The rat's sciatic nerve functional index dynamics after its transection and recovery by means of epineural neurorrhaphy. *Ukr Neurosurg J.* 2024; 30(4):30-42. doi: 10.25305/unj.310430
- Меліков ЗК, Медведєв ВВ. Динаміка функціонального індексу сідничого нерва щура після його перетину і після відновлення шляхом епіневральної нейрорафії: власні результати та аналіз літературних даних. *Ukr Neurosurg J.* 2024;30(4):30-42. doi: 10.25305/unj.310430
50. Dellon ES, Dellon AL. Functional assessment of neurologic impairment: track analysis in diabetic and compression neuropathies. *Plast Reconstr Surg.* 1991 Oct;88(4):686-94. doi: 10.1097/00006534-199110000-00020
51. Цимбалюк ВІ, Молотковець ВЮ, Петрів ТІ, Медведєв ВВ, Лузан БМ, винахідники; Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, власник. Спосіб визначення функціонального індексу сідничого нерва у щура. Патент України 118156. 2017 Липень 25. Tsybalyuk VI, Molotkovets VY, Petriv TI, Medvedev VV, Luzan BM, inventors; O.O. Bogomolets National Medical University, assignee. Method for determining the functional index of the sciatic nerve in a rat. Patent of Ukraine 118156. 2017 July 25.
52. Петрів ТІ, Цимбалюк ЮВ, Потапов ОО, Квасницький МВ, Гончарук ОО, Татарчук ММ. Клітинні технології у відновленні периферичних нервів. *East. Ukr. Med. J.* 2020; 8(2): 210-29. doi: 10.21272/eumj.2020;8(2):210-2

- Petriv TI, Tsybalyuk YV, Potapov OO, Kvasnits'kyy MV, Honcharuk OO, Tatarchuk MM. Stem cell technology in peripheral nerve restoration. *East. Ukr. Med. J.* 2020; 8(2): 210-29. doi: 10.21272/eumj.2020;8(2):210-229.
53. Lischer M, di Summa PG, Petrou IG, Schaefer DJ, Guzman R, Kalbermatten DF, Madduri S. Mesenchymal Stem Cells in Nerve Tissue Engineering: Bridging Nerve Gap Injuries in Large Animals. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 25;24(9):7800. doi: 10.3390/ijms24097800
 54. Stocco E, Barbon S, Emmi A, Tiengo C, Macchi V, De Caro R, Porzionato A. Bridging Gaps in Peripheral Nerves: From Current Strategies to Future Perspectives in Conduit Design. *Int J Mol Sci.* 2023 May 24;24(11):9170. doi: 10.3390/ijms24119170
 55. Khaled MM, Ibrahim AM, Abdelgalil AI, El-Saied MA, El-Bably SH. Regenerative Strategies in Treatment of Peripheral Nerve Injuries in Different Animal Models. *Tissue Eng Regen Med.* 2023 Oct;20(6):839-877. doi: 10.1007/s13770-023-00559-4
 56. Aisaiti A, Aierxidong S, Shoukeer K, Muheremu A. Mesenchymal stem cells for peripheral nerve injury and regeneration: a bibliometric and visualization study. *Front Neurol.* 2024 Aug 5;15:1420402. doi: 10.3389/fneur.2024.1420402
 57. Li A, Pereira C, Hill EE, Vukcevic O, Wang A. In Vitro, In Vivo and Ex Vivo Models for Peripheral Nerve Injury and Regeneration. *Curr Neuropharmacol.* 2022;20(2):344-361. doi: 10.2174/1570159X19666210407155543
 58. Cui S, Li K, Xu M, Yu W. Effect of Renuorrhaphy of Distal Coaptation on Nerve Regeneration After Nerve Grafting: Animal Experimental Study. *World Neurosurg.* 2019 Feb;122:e1365-e1373. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.049
 59. Shenaq JM, Shenaq SM, Spira M. Reliability of sciatic function index in assessing nerve regeneration across a 1 cm gap. *Microsurgery.* 1989;10(3):214-9. doi: 10.1002/micr.1920100315
 60. Oliveira EF, Mazzer N, Barbieri CH, Selli M. Correlation between functional index and morphometry to evaluate recovery of the rat sciatic nerve following crush injury: experimental study. *J Reconstr Microsurg.* 2001 Jan;17(1):69-75. doi: 10.1055/s-2001-12691
 61. Kanaya F, Firrell JC, Breidenbach WC. Sciatic function index, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphometry as indicators of regeneration. *Plast Reconstr Surg.* 1996 Dec;98(7):1264-71, discussion 1272-4. doi: 10.1097/00006534-199612000-00023
 62. Likhodiievskiy V, Korsak A, Skopets D, Olefir S, Chukhray S, Shamalo S, Chaikovskiy Y. Long-term outcomes of rat sciatic nerve injury and its grafting with silicon wires-based conduit: Distal nerve stump histology and electromyography results. *Medical Science of Ukraine.* 2019Dec.26;15(3-4):3-9. doi: 10.32345/2664-4738.3-4.2019.01
 63. de Medinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Exp Neurol.* 1982 Sep;77(3):634-43. doi: 10.1016/0014-4886(82)90234-5
 64. Midha R, Mackinnon SE, Evans PJ, Best TJ, Hare GM, Hunter DA, Falk-Wade JA. Comparison of regeneration across nerve allografts with temporary or continuous cyclosporin A immunosuppression. *J Neurosurg.* 1993 Jan;78(1):90-100. doi: 10.3171/jns.1993.78.1.0090
 65. Li Y, Yao D, Zhang J, Liu B, Zhang L, Feng H, Li B. The Effects of Epidermal Neural Crest Stem Cells on Local Inflammation Microenvironment in the Defected Sciatic Nerve of Rats. *Front Mol Neurosci.* 2017 May 22;10:133. doi: 10.3389/fnmol.2017.00133
 66. Moattari M, Moattari F, Kaka G, Mohseni Kouchesfehiani H, Sadraie SH, Naghdi M, Mansouri K. Evaluation of dexamethasone treated mesenchymal stem cells for recovery in neurotmesis model of peripheral nerve injury. *Neurol Res.* 2018 Dec;40(12):1060-1070. doi: 10.1080/01616412.2018.1517859
 67. Shen X, Qu F, Pei Y, Lei S, Xia S, Liang J, Li S, Sun X, Liu L. Repairing sciatic nerve injury with self-assembling peptide nanofiber scaffold-containing chitosan conduit. *Front Neurol.* 2022 Oct 13;13:867711. doi: 10.3389/fneur.2022.867711
 68. Hursh JB. Conduction velocity and diameter of nerve fibers. *Am J Physiol.* 1939;127:131-9. doi: 10.1152/ajplegacy.1939.127.1.131
 69. Petriv T, Daoud Almhairat RM, Tatarchuk M, Luzan B, Tsybaliuk J, Tsybaliuk V. Long-term invasive electrical stimulation of peripheral nerve in the functional recovery of neuromuscular complex in experiment. *INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL.* 2023 Sep. 8; 19(4): 109-15. doi: 10.22141/2224-0713.19.4.2023.1008
 - Петрів ТІ, Рафт Мохаммад Дауд Альмхайрат, Татарчук ММ, Лузан БМ, Цимбалюк ЮВ, Цимбалюк ВІ. Довготривала інвазивна електростимуляція периферичного нерва у функціональному відновленні нервово-м'язового апарату в експерименті. *INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL.* 08, Вересень 2023; 19(4): 109-15. doi: 10.22141/2224-0713.19.4.2023.1008
 70. Tsybaliuk VI, Molotkovets VY, Medvediev VV, Luzan BM, Turuk LS, Tatarchuk MM, Draguntsova NG. Electroneuromyographic correlates of sciatic nerve function restoration after its resection and welded epineural coaptation in the experiment. *Ukr Neurosurg J.* 2017 Jun. 17; (2): 44-9. doi: 10.25305/unj.104503
 - Цимбалюк ВІ, Молотковець ВЮ, Медведєв ВВ, Лузан БМ, Турук ЛС, Татарчук ММ, Драгунцова НГ. Електронейромиографічні кореляти відновлення функції сидничого нерва після його пересічення та зварного епіневального з'єднання в експерименті. *Ukr Neurosurg J.* 17, Червень 2017; (2): 44-9. doi: 10.25305/unj.104503
 71. Gramsbergen A, IJkema-Paassen J, Meek MF. Sciatic nerve transection in the adult rat: abnormal EMG patterns during locomotion by aberrant innervation of hindleg muscles. *Exp Neurol.* 2000 Jan;161(1):183-93. doi: 10.1006/exnr.1999.7233
 72. English AW, Chen Y, Carp JS, Wolpaw JR, Chen XY. Recovery of electromyographic activity after transection and surgical repair of the rat sciatic nerve. *J Neurophysiol.* 2007 Feb;97(2):1127-34. doi: 10.1152/jn.01035.2006
 73. Chen Y, Wang Y, Chen L, Sun C, English AW, Wolpaw JR, Chen XY. H-reflex up-conditioning encourages recovery of EMG activity and H-reflexes after sciatic nerve transection and repair in rats. *J Neurosci.* 2010 Dec 1;30(48):16128-36. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4578-10.2010
 74. Lee B, Koripalli MK, Jia Y, Acosta J, Sendi MSE, Choi Y, Ghovanloo M. An Implantable Peripheral Nerve Recording and Stimulation System for Experiments on Freely Moving Animal Subjects. *Sci Rep.* 2018 Apr 17;8(1):6115. doi: 10.1038/s41598-018-24465-1
 75. Restaino SM, Abliz E, Wachrathit K, Krauthamer V, Shah SB. Biomechanical and functional variation in rat sciatic nerve following cuff electrode implantation. *J Neuroeng Rehabil.* 2014 Apr 23;11:73. doi: 10.1186/1743-0003-11-73

Case Report

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(1):55-60
doi: 10.25305/unj.319976

Intermittent neurogenic claudication-induced gait disturbance treated with Ayurveda: A case report

Satyajit P Kulkarni^{1,2}, Pallavi S Kulkarni³

¹ Panchakarma, Manjushree Research Institute of Ayurvedic Science, Gandhinagar, India

² Panchakarma, Datta Meghe Institute of Higher Education and Research Wardha, Maharashtra, India

³ Agadtantra, Manjushree Research Institute of Ayurvedic Science, Gandhinagar, India affiliated to Gujarat Ayurved University, Jamnagar, India

Received: 01 January 2025

Accepted: 14 January 2025

Address for correspondence:

Satyajit P. Kulkarni, Manjushree Research Institute of Ayurvedic Science, Gandhinagar, 382610, India, e-mail: satyajitkulkarni2001@gmail.com

This case report details the Ayurvedic treatment of a 49-year-old male with gait difficulties and pain due to lumbar canal stenosis. A three-week course of Ayurvedic therapies, including massage and oral medications, resulted in significant pain reduction (low back pain VAS from 5 to 2; leg pain from 6 to 2) and improvement in the straight leg raise test (40 to 60 degrees). While some gait parameters showed minimal change (step length 0.70m to 0.69m; stride length unchanged; step time 0.48s to 0.49s; stride time unchanged), walking speed increased (1.24 m/s to 1.39 m/s) and gait asymmetry decreased (22% to 20%). While suggesting potential benefits of Ayurveda for pain management in lumbar canal stenosis, the limited impact on gait parameters underscores the need for further research, including objective gait analysis and controlled studies, to confirm efficacy.

Keywords: sciatica; lumbar spinal stenosis; intermittent neurogenic claudication; gait disorder; case report; Ayurveda

Introduction

Gait disorders significantly impact an individual's quality of life, affecting daily activities and increasing fall risk [1]. Intermittent Neurogenic Claudication (INC), a common symptom of Degenerative Lumbar Spinal Stenosis (DLSS), often manifests as leg pain, numbness, and lower back pain, contributing to gait disturbances [2]. While the exact pathophysiology of INC in DLSS remains unclear, it is postulated that reduced intervertebral disc nutrition plays a critical role. This impaired gait can significantly diminish an individual's mobility and overall well-being [3].

Ayurveda, the traditional Indian system of medicine, offers a holistic approach to managing such conditions by emphasizing the restoration of balance and harmony within the body [4-5]. Although, conventional treatments for DLSS and associated gait disorders exist, some individuals seek complementary or alternative therapies like Ayurveda. However, there is limited research specifically exploring the efficacy of Ayurvedic interventions for gait disorders secondary to INC. This case report presents the Ayurvedic management of a patient experiencing gait disturbance due to INC, aiming to contribute to the existing literature on this topic [6-7].

The patient, a 49-year-old male, presented with difficulty walking and an unsteady gait. Initial evaluation revealed no apparent neurological deficits; however, the

patient reported imbalance and decreased confidence in ambulating. An Ayurvedic assessment identified an imbalance in the patient's *Vata* dosha, the principle governing movement and nervous system function. The treatment plan incorporated herbal remedies, lifestyle modifications, and targeted *Panchakarma* therapy. The patient's progress was closely monitored, with adjustments to the treatment plan as needed. Over time, the patient demonstrated significant improvements in gait and balance, regaining confidence in performing daily activities.

Case Presentation

A 49-year-old male presented with unsteady gait and instability following episodes of lower back pain and leg cramps. Initial neurological examination was unremarkable, however, the patient reported subjective imbalance and decreased confidence in ambulation. The patient's pain was assessed using a numerical rating scale (NRS), with reported pain intensity of 6/10 in the lower back and 5/10 in the left leg.

The patient also exhibited difficulty maintaining an erect posture while standing and walking. The pain intensified after ambulating approximately 50 meters and was relieved by assuming a seated position.

Additionally, the patient experienced paraesthesia in the left lower extremity. Symptom exacerbation was noted during the winter months. The patient's primary



concerns were the onset of leg pain after ambulating short distances and postural instability.

The patient, of low socioeconomic status, is the primary provider and sole wage earner for his family. His occupation involves driving a private passenger van between Gandhinagar and neighbouring towns, often under overcrowded conditions requiring prolonged driving in an uncomfortable posture. In addition to this occupation, he engages in various forms of manual labour in his rural community. The patient has a history of tobacco use including tobacco products for over 10 years. The patient's medical history is unremarkable for trauma, hypertension, diabetes, psychiatric illness, vascular disease, Pott's disease, or arthritis.

He initially sought treatment at a government hospital orthopaedic clinic, where he received nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and physiotherapy for 15 days. Four months later, upon recurrence of symptoms, spinal decompression surgery was recommended. However, due to financial constraints and inability to take leave from work for postoperative recovery, the patient opted to manage pain exacerbations with NSAIDs (**Table 1**).

The patient presented to our hospital accompanied by a relative and agreed to Ayurvedic treatment after being assured of affordable care. Physical examination revealed a medium-built individual (height 162.56 cm, weight 57 kg) with normal vital signs. The straight leg raise (SLR) test was positive at 45 degrees for the left leg, accompanied by hyperreflexia in the left foot. The SLR and reflexes were normal in the right leg. Dorsalis pedis and posterior tibial pulses were palpable and normal bilaterally. The patient demonstrated an abnormal gait and experienced leg cramps after ambulating for 10-15 minutes. The pain was absent during spinal flexion and while seated.

Based on accompanying medical records, the patient had been diagnosed with lumbar spinal stenosis with intermittent neurogenic claudication by an orthopedic consultant, attributed as the cause of the patient's pain and gait abnormalities. While the records indicated prior analgesic medication and a recommendation for spinal surgery, imaging studies were not available for review. The initial pain episode occurred six years prior. Subsequent gait abnormalities and progressive restriction of movement developed over the following 2-3 years, with the current condition remaining stable for the past year.

An Ayurvedic assessment identified a *Vata dosha* imbalance. *Vata* is the principle governing movement and nervous system function. The patient's pain radiated from the gluteal region to the upper and lower back, knee, and sole of the left foot, consistent with the Ayurvedic diagnosis of *Ghriddhrasi*. Furthermore, the patient's gait exhibited a vulture-like limp, further supporting this diagnosis with a *Vata*-dominant subtype (**Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3**).

Based on the Ayurvedic diagnosis, a treatment plan was implemented consisting of *Panchakarma* therapies, oral Ayurvedic medications, and dietary modifications. Informed consent was obtained prior to the initiation of *Panchakarma* procedure.

Abhyanga (oil massage) was performed to the whole body by two practitioners for 30-45 minutes using lukewarm sesame oil.

Swedana (heat therapy) was administered following massage. The patient was seated in a wooden cabinet connected to a steam generator containing vaporized Ayurvedic decoctions. This treatment was administered for 10 minutes to induce full-body sweating. Ayurvedic management involved a comprehensive assessment of the patient's prakriti (constitutional type) and *Dosha* imbalance. The treatment plan incorporated herbal remedies, lifestyle modifications, and targeted physical therapy.

Oral Ayurvedic medicines

Trayodashang Guggulu, a classical Ayurvedic polyherbal formulation officially listed in the *Ayurvedic Formulary of India* and *Ayurvedic Pharmacopoeia of India*, was prescribed. Traditionally indicated for conditions such as arthritis, lumbar-sacral and knee stiffness, sciatica, arm pain, ligament injuries, and fractures. This formulation contains 13 herbs in addition to *Guggul*, *Babula*, *Ashwagandha*, *Hapusa*, *Guduchi*, *Shatavari*, *Gokshuara*, *Vradadaru*, *Rasana*, *Satavha*, *Sati*, *Yavani*, *Sunthi*, and *Goghrat* (ghee). The patient was prescribed 250 mg three times daily with warm water before breakfast and after lunch and dinner.

Sinhanad Guggulu, containing *Trifala* (a combination of *Emblia officinalis*, *Terminalia chebula*, and *Terminalia bellirica*), *guggul*, *Gandhak* (sulfur), and *Erandamool*, was also prescribed for lower back pain, disability, and leg pain, following the same dosage regimen as *Trayodashang Guggulu*.

Table 1. Timeline of symptoms

Year	Symptoms
2017	The patient initially presented with lower back pain and leg pain, which responded to NSAIDs prescribed by an orthopaedic specialist.
2019	Symptom severity increased, with the patient experiencing postural instability during walking and standing. Spinal surgery was recommended but deferred due to financial constraints.
2023	The patient, referred by a relative, sought alternative treatment at our facility.

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

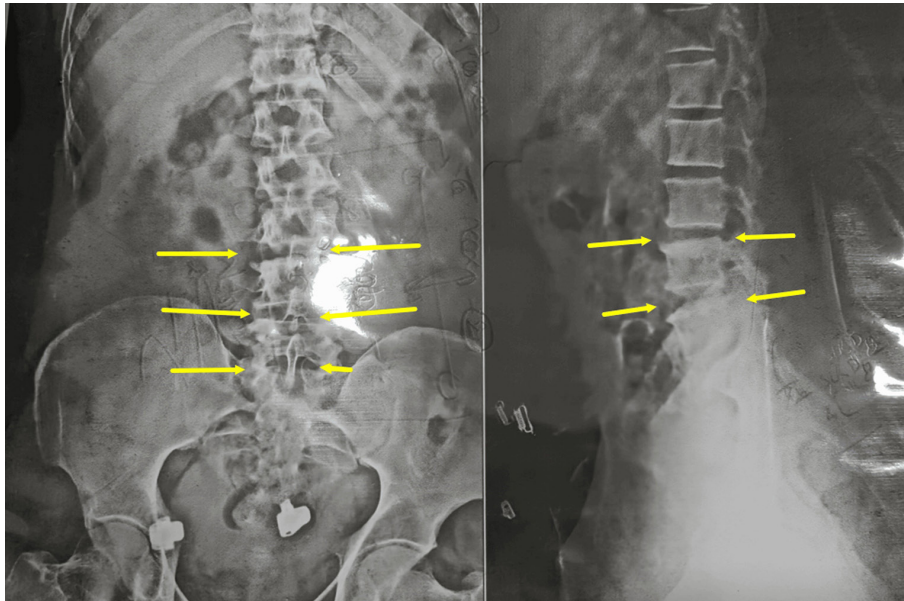


Fig. 1. X-ray of the Lumbar spine (AP view) showing degenerative changes from L3 to S1



Fig. 2. Gait view anteriorly before treatment



Fig. 3. Gait view posteriorly before treatment

Dashmool Kwatha, a decoction prepared from ten herbs, was also administered. A freshly prepared decoction was provided by the hospital pharmacy.

Duration of the treatment lasted 3 weeks.

An Ayurvedic diet was prescribed. The patient was instructed to ambulate each morning within the hospital premises under nursing staff supervision, recording the distance covered. The patient was instructed to ambulate to the limit of his comfort level.

The patient's progress was monitored closely, and adjustments were made to the treatment plan as needed. Over time, the patient's gait and balance improved significantly, and he regained his confidence in performing daily activities.

The patient was assessed according to the following parameters:

Pain intensity for both low back pain and leg pain was assessed using the Visual Analogue Scale (VAS). Patients rated their pain on a 0-10 scale (0 = no pain, 10 = worst imaginable pain). VAS scores were recorded before and after the treatment periods.

Lumbar radiculopathy was assessed using the Extended Straight Leg Raise (ESLR) Test. A positive test,

indicated by radiating pain down the affected leg during passive hip flexion with knee extension (particularly at angles less than 45 degrees), suggests L5 or S1 nerve root involvement. ESLR was assessed before and after the treatment periods.

Ambulation distance, measured as a functional outcome, was assessed by instructing the patient to walk at a comfortable pace to the limit of their tolerance. Walking distance was recorded before and after the treatment periods.

Gait examination - A stride, or gait cycle, is defined as two consecutive steps, completing a full cycle of foot movement. Each gait cycle consists of stance phase (foot in contact with the ground) and swing phase (foot off the ground, moving forward). Gait analysis can further evaluate double support time (both feet in contact with the ground) and single support time (one foot in contact with the ground). These phases can be expressed as percentages of the gait cycle and compared to normative values: stance (60%), swing (40%), and double support time (20%) [8] (**Fig. 4, Fig. 5**).

Spatial and temporal gait parameters were collected. [9]

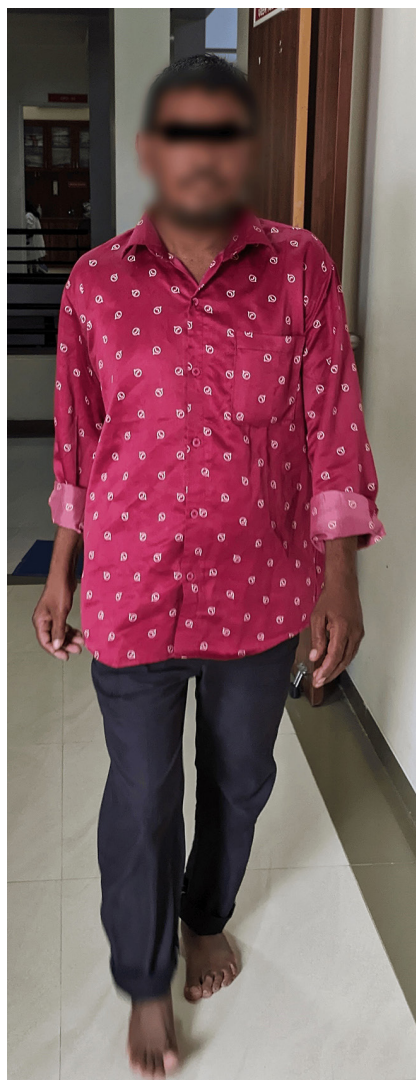


Fig. 4. Gait view anteriorly after treatment



Fig. 5. Gait view posteriorly after treatment

Spatial Parameters

Step Length: Average distance between consecutive foot contacts (meters).

Stride Length: Average distance between consecutive contacts of the same foot (meters).

Temporal Parameters

Step Time: Average time between consecutive foot contacts (seconds).

Stride Time: Average time between consecutive contacts of the same foot (seconds).

Walking Speed: Average distance traveled per second (meters/second).

Cadence: Average number of steps per minute.

Step Time Asymmetry: Average difference in step time between left and right feet (seconds) (**Table 2**).

No changes were made to the patient's medications or procedures due to reported tolerance and the absence of adverse drug reactions.

Discussion

This case report describes the Ayurvedic management of a 49-year-old male patient with lumbar spinal stenosis and intermittent neurogenic claudication, presenting with abnormal gait, moderate lumbar pain, leg cramps, and severely limited walking distance. The patient received Ayurvedic massage and hot fomentation with herbal decoction daily for three weeks, without the use of conventional analgesics. The treatment resulted in marked improvement in pain and lumbar disability, with slight improvement in gait abnormalities.

Significant improvements were observed in both low back pain (reduced from 5 to 2) and leg pain (reduced from 6 to 2), likely attributable to the combined effects of Ayurvedic medications and *Panchakarma* therapies. The increased range of motion in the Straight Leg Raise Test (from 40 to 60 degrees) further suggests substantial relief from pain and muscle spasm following treatment.

Minimal changes were observed in most gait parameters with pre- and post-treatment values were as follows: step length (0.70 m to 0.69 m), stride length (72 cm to 72 cm), step time (0.48 sec to 0.49 sec), stride time (0.98 sec to 0.98 sec), walking speed (1.24 m/s to

1.39 m/s), cadence (172/min to 180/min), and step time asymmetry (22% to 20%). Improvements were noted in walking speed and step time asymmetry, potentially attributable to pain and spasm reduction facilitated by the Ayurvedic treatment.

While lumbar spinal stenosis with intermittent neurogenic claudication is typically managed with conventional medical interventions, including pharmacotherapy, physical therapy, and in some cases, surgery [10], this case highlights the potential of Ayurvedic approaches. The observed improvements in pain and function suggest that Ayurvedic massage and fomentation may offer a complementary or alternative approach for managing symptoms associated with lumbar spinal stenosis. The mechanisms by which these therapies exert their effects are not fully understood but may involve improved circulation, reduced muscle tension, and modulation of inflammatory processes [10].

It is important to note the limitations of this case report, including the small sample size (n=1) and the lack of a control group. These limitations preclude definitive conclusions about the efficacy of Ayurvedic treatment for lumbar spinal stenosis. Further research, including randomized controlled trials, is needed to rigorously evaluate the effectiveness and safety of these therapies. Additionally, the specific details of the Ayurvedic interventions, including the composition of the herbal decoction, could be further elaborated in future studies.

Conclusion

This case study suggests that a three-week course of Ayurvedic treatment may reduce pain and disability associated with lumbar spinal stenosis and intermittent neurogenic claudication, while also potentially improving gait disturbances. While prior research has explored the use of Ayurveda for spinal conditions like LSS, its impact on gait abnormalities stemming from INC in LSS patients remained to be investigated. Though Ayurveda may offer benefits for pain associated with lumbar canal stenosis, its limited effect on gait necessitates further investigation with objective gait analysis and controlled trials to establish clinical efficacy.

Table 2. Observations before and after treatment

Parameter	BT	AT
Low back pain (VAS)	5	2
Leg pain (VAS)	6	2
SLR Test positive	40 degrees	60 degrees
Step length	0.70 m	0.69 m
Stride length	72 cm	72 cm
Step Time	0.48 sec	0.49 sec
Stride Time	0.98 sec	0.98 sec
Walking speed	1.24 m/s	1.39 m/s
Cadence	172/min	180/min
Step Time Asymmetry	22%	20%

Disclosures

Human subjects

Consent was obtained or waived by all participants in this study.

Conflicts of interest

In compliance with the International Committee of Medical Journal Editors uniform disclosure form, all authors declare the following:

Payment/services info

All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work.

Financial relationships

All authors have declared that they have no financial relationships at present or within the previous three years with any organizations that might have an interest in the submitted work.

Other relationships

All authors have declared that there are no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Acknowledgements

Authors acknowledges the interns, teaching staff and hospital staff of Manjushree Research Institute of Ayurvedic Science, Piplaj for their support in treating this patient.

References

1. Axer H, Axer M, Sauer H, Witte OW, Hagemann G. Falls and gait disorders in geriatric neurology. Clin Neurol Neurosurg. 2010 May;112(4):265-74. doi: 10.1016/j.clineuro.2009.12.015
2. Park JS, Koo SM, Kim CH. Classification of Standing and Walking States Using Ground Reaction Forces. Sensors (Basel). 2021 Mar 18;21(6):2145. doi: 10.3390/s21062145
3. Ronthal M. Gait Disorders and Falls in the Elderly. Med Clin North Am. 2019 Mar;103(2):203-213. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.010
4. Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. Lancet Neurol. 2007 Jan;6(1):63-74. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70678-0
5. Viswanathan A, Sudarsky L. Balance and gait problems in the elderly. Handb Clin Neurol. 2012;103:623-34. doi: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00045-0
6. Wasedar V, Pangam B, Shete S, Belaval V. Complete resolution of lumbar disc sequestration with Ayurveda management: A case report. J Ayurveda Integr Med. 2023 Nov-Dec;14(6):100826. doi: 10.1016/j.jaim.2023.100826
7. Pandey VY, Kaushik N. Ayurvedic Management of Lumbar Disc disease-A Case Report. Ancient Science of Life. 2018 Jul 1;38(1):26-31. doi: 10.4103/asl.ASL_197_17
8. Natarajan P, Fonseka RD, Kim S, Betteridge C, Maharaj M, Mobbs RJ. Analysing gait patterns in degenerative lumbar spine diseases: a literature review. J Spine Surg. 2022 Mar;8(1):139-148. doi: 10.21037/jss-21-91
9. Haber CK, Sacco M. Scoliosis: lower limb asymmetries during the gait cycle. Arch Physiother. 2015 Jul 8;5:4. doi: 10.1186/s40945-015-0001-1
10. Bussi res A, Cancelliere C, Ammendolia C, Comer CM, Zoubi FA, Ch tillon CE, Chernish G, Cox JM, Gliedt JA, Haskett D, Jensen RK, Marchand AA, Tomkins-Lane C, O'Shaughnessy J, Passmore S, Schneider MJ, Shipka P, Stewart G, Stuber K, Yee A, Ornelas J. Non-Surgical Interventions for Lumbar Spinal Stenosis Leading To Neurogenic Claudication: A Clinical Practice Guideline. J Pain. 2021 Sep;22(9):1015-1039. doi: 10.1016/j.jpain.2021.03.147

Лікування порушення ходи, спричиненого переміжною нейрогенною кульгавістю, за допомогою Аюрведи. Клінічний випадок

Сатьяжит П. Кулкарні ^{1,2}, Паллаві С. Кулкарні ³

¹ Панчакарма, Інститут аюрведичних досліджень Манджушрі, Гандінагар, Індія

² Панчакарма, Інститут вищої освіти та досліджень Датта Меге, Варда, Махараштра, Індія

³ Агадтантра, Інститут аюрведичних наук Манджушрі, Гандінагар, Індія, є філією Гуджаратського аюрведичного університету, Джамнагар, Індія

Надійшла до редакції 01.01.2025

Прийнята до публікації 14.01.2025

Адреса для листування:

Сатьяжит П. Кулкарні, Інститут аюрведичних наук Манджушрі, Гандінагар, 382610, Індія, e-mail: satyajitkulkarni2001@gmail.com

Описано випадок аюрведичного лікування 49-річного чоловіка з порушеннями ходи та болем через стеноз каналу в поперековому відділі. Тритижневий курс аюрведичної терапії, включаючи масаж і пероральні препарати, сприяв значному зменшенню болю (біль у попереку – з 5 до 2 за візуальною аналоговою шкалою, біль у ногах – з 6 до 2) та поліпшенню тесту з підняттям прямої ноги (з 40 до 60°).

Хоча деякі параметри ходьби мінімально змінилися (довжина кроку – з 0,70 до 0,69 м, час кроку – з 0,48 до 0,49 с), швидкість ходи зросла (з 1,24 до 1,39 м/с), асиметрія ходи зменшилася (з 22 до 20%). Необхідно провести додаткові дослідження, зокрема об'єктивний аналіз ходи та контрольовані дослідження, для підтвердження ефективності Аюрведи для лікування болю при стенозі каналу в поперековому відділі.

Ключові слова: радикуліт; стеноз каналу в поперековому відділі; переміжна нейрогенна кульгавість; порушення ходи; клінічний випадок; Аюрведа