МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Бородай Олена Миколаївна

УДК: 616.833-001.3-06[616.8-009.7-036.1]-073.7-076-055.1

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКО-НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ХРОНІЧНОГО НЕЙРОПАТИЧНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ З ПОСТТРАВМАТИЧНИМИ ВОГНЕПАЛЬНИМИ НЕВРОПАТІЯМИ ТА ПЛЕКСОПАТІЯМИ

Галузь знань 22 — Охорона здоров'я
Спеціальність 222 — Медицина
Спеціалізація — Нервові хвороби

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

О. М. Бородай

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Літовченко Тетяна Анатоліївна

Харків — 2024

АНОТАЦІЯ

Бородай О.М. Клініко-нейрофізіологічні та імунологічні механізми формування хронічного нейропатичного больового синдрому у хворих з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Нервові хвороби». - Харківська медична академія післядипломної освіти; Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2024.

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення актуальної наукової задачі, а саме вперше побудована математична модель прогнозування ризику збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому за показниками візуальної аналогової шкали VAS та рівнем beta-NGF периферичної крові пацієнтів, а також розроблено алгоритм діагностики та розроблені рекомендації щодо комплексного патогенетичного лікування пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом.

Метою дослідження є покращення якості діагностики та лікування у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними нейропатіями та плексопатіями на основі поглибленого вивчення особливостей клінічних проявів, нейрофізіологічних та психоемоційних змін, феномену нейропатичного болю (НБ), особливостей імунних механізмів.

Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри неврології та дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти на тему: "Анатомо-функціональні та нейрогуморальні особливості розвитку неврологічних наслідків травматичних та судинних ушкоджень нервової системи в різних вікових періодах", номер державної реєстрації 0121U000035.

Для реалізації мети та завдань дисертаційного дослідження обстежено 93 чоловіка віком від 21 до 59 років, які перебували на лікуванні з невропатіями та

плексопатіями та були розділені на три групи: до I групи увійшли 30 пацієнтів з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями, до II групи увійшли 30 пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями, до III групи увійшли 33 пацієнта з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями. I група пацієнтів слугувала групою порівняння та була без хронічного нейропатичного болю, у II групі хронічний нейропатичний біль діагностували у 16,6 %, у III групі хронічний нейропатичний біль діагностували у 84,8 % пацієнтів.

Для вирішення поставлених завдань застосовувалися клініко-неврологічний електронейрофізіологічний (електронейроміографія), рентгенологічний, ультразвуковий, імунологічний, статистичний методи дослідження, оцінювання больового синдрому проводилось з використанням візуальної аналогової шкали (VAS), опитувальників DN4, Pain Detect, MPQ, нейропсихологічне дослідження проводилось з використанням шкали депресії CES-D, шкали оцінки тривоги та депресії HADS, шкали Спілбергера-Ханіна, для оцінки якості життя використовували опитувальник MOS SF-36.

Дослідження проведено відповідно чинному в Україні та світі законодавству і галузевим регламентуючим документам щодо етики та біоетики.

За результатами дослідження пацієнти I групи з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями пред'являли скарги на порушення рухів у пошкодженій руці або нозі, слабкість відповідних м'язових груп, відчуття затерпання в кінцівці. На відсутність чутливості в ушкодженій кінцівці скаржилися 7 (23,3 %) пацієнтів. Почуття мерзлякуватості кінцівки в зоні іннервації пошкодженого нерва непокоїло 13 (43,3 %) пацієнтів. За даними електронейроміографії були виявлені зміни, що свідчать про залучення до патологічного процесу як рухових, так і чутливих волокон: відмічалося зниження амплітуди М-відповіді, збільшення латентного періоду, зниження швидкості проведення імпульсу по руховим та чутливим волокнам у порівнянні зі здоровою кінцівкою. Зниження амплітудних показників М-відповіді при стимуляційній електронейроміографії відзначалося на 26 - 81 %, зниження показників швидкості

проведення імпульсу було зафіксовано в межах 21 - 62 %, подовження латентного періоду проведення імпульсу відзначалося на 23 - 65 %. Аналіз клінічних та електрофізіологічних даних показав, що у патологічний процес були залучені як рухові, так і чутливі волокна, виявлено перебіг ураження периферичних нервів за змішаним типом (мієлінопатії та аксонопатії).

Пацієнти II групи з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями висловлювали скарги на порушення рухів у пошкодженій руці або нозі, слабкість відповідних м'язових груп, відчуття болю та затерпання в кінцівці. На відсутність чутливості у ушкодженій кінцівці скаржилися 9 (30 %) пацієнтів. Почуття мерзлякуватості кінцівки в зоні іннервації пошкодженого нерва непокоїло 13 (36,7 %) пацієнтів. У ділянці верхніх кінцівок з рівня точки Ерба було виявлено частковий блок проведення імпульсів різного ступеня виразності - від 45 до 70 %, у трьох пацієнтів за даними ЕНМГ було встановлено повний блок проведення імпульсів із рівня точки Ерба. Ушкодження по типу невротмезису та плексотмезису було діагностовано у 8 пацієнтів (26,7 %), аксонотмезису у 12 пацієнтів (40 %), ушкодження за типом невропраксії 10 пацієнтів (33,3 %).

У пацієнтів III групи з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями клінічна картина була представлена больовим синдромом, руховими, чутливими та вегетативно-трофічними розладами. Пацієнти висловлювали скарги на пекучий біль в ураженій кінцівці, неприємні відчуття по типу «пробігання струму», порушення рухів у пошкодженій руці або нозі, слабкість відповідних м'язових груп. Найчастіше біль носив пекучий характер, що супроводжувалися парестезіями в ураженій кінцівці. На почуття печіння скаржились 18 (54,5 %) пацієнтів, неприємні відчуття по типу «пробігання струму» скаржилися 6 (18,2 %) хворих. 4 (12,1 %) пацієнтів відзначали почуття мерзлякуватості кінцівки в зоні іннервації пошкоджених нервових стовбурів. У пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями ушкодження по типу невротмезису та плексотмезису було діагностовано у 10 пацієнтів (30,3 %), аксонотмезису у 14 пацієнтів (42,4 %), ушкодження за типом невропраксії 9 пацієнтів (27,3 %).

При вивченні показників кисненезалежного фагоцитозу в досліджуваних групах, кількість клітин, що вступили у фагоцитоз не перевищувала референтні значення у всіх досліджуваних групах. У пацієнтів I групи виявлено підвищення поглинаючої та достатня перетравлююча здатність фагоцитів. У пацієнтів II групи виявлено підвищення поглинаючої та зниження перетравлюючої здатності фагоцитів. У III групі виявлено статистично достовірне зниження перетравлюючої та висока поглинаюча здатність фагоцитів. Статистично значуще порушення киснезалежного фагоцитозу виявлено у всіх досліджуваних групах пацієнтів з невропатіями та плексопатіями. Концентрація циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у всіх пацієнтів трьох груп була вище за референтні значення. Максимальний вміст циркулюючих імунних комплексів виявлено у пацієнтів III групи, що поєднувалось зі зниженням константи. Отримані дані свідчать про високу патогенність циркулюючих імунних комплексів та додаткову альтернацію тканин за рахунок їх недостатнього кліренсу у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіми.

При міжгруповому порівнянні кількісного вмісту NT-3 в крові пацієнтів статистично значущих відмінностей не виявлено.

За результатами дослідження ми виявили підвищення кількісного вмісту Beta-NGF у крові пацієнтів III групи на статистично значущому рівні (ККУ, p=0,0181). При вивченні кількісного вмісту Beta-NGF у крові пацієнтів I групи з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями рівень Beta-NGF складав 83,6 [42;335,4] пг/мл, у II групі пацієнтів з посттравматичними невогнепальнимим невропатіями та плексопатіями дорівнював 64,65 [25;97,5] пг/мл, у пацієнтів III групи Beta-NGF складав 303 [35,2;504,5] пг/мл.

В результаті проведеного дослідження виявлено, що рухові та чутливі розлади достовірних відмінностей в межах досліджуваних груп не мали. У пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями відмінність була значуща ($p<0,05$) для таких порушень як каузалгічний біль (54,5 %), гіпотрофії (48,6%) та атрофії (33,3%), відсутність періостальних та сухожилкових рефлексів (66,6 %). У клінічній картині каузалгії на перший план виходили

больові відчуття по типу печіння, хворі описували це відчуття, як уражена кінцівка занурена у кип'яток, палає вогнем, а також відмічалось відчуття, як хтось здавлює кінцівку.

Виявлено, що у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями з ушкодженням по типу невротмезису та плексотмезису в 58 % випадків виявилася відсутність М-відповіді, у 42 % випадків часткового пошкодження анатомічної цілісності нервового стовбура потенціал дії ураженого нерва знижено до 5±3 мкВ. У пацієнтів з аксонотмезисом спостерігалася низькоамплітудна поліфазна М-відповідь, визначалося значне зниження амплітуди сенсорного потенціалу дії нерва до 10±5 мкВ на стороні ураження. У пацієнтів з ушкодженням по типу невропраксії швидкість розповсюдження збудження по руховим волокнам у 78 % випадків відрізнялася від норми і була в межах 52±8 м/с, а швидкість розповсюдження збудження по чутливим волокнам була на 10 % нижче за норму.

Доведено, що у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом на тлі активації регуляторної ролі Th2 субпопуляції лімфоцитів спостерігали максимальну цитотоксичність 45 [42;50] %, індекс завершеності фагоцитозу був нижче референтних значень 1,01 [0,9;1,08] ум. Од, концентрація ЦІК дорівнювала 127 [112;148] Од. Е, також був знижений кисневий резерв в кисневозалежному фагоцитозі за рахунок збільшення НАДФН-реакцій. Невідповідність пошкодження з компенсаторними можливостями гомеостазу у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями ведуть до клінічно значимих наслідків. Активація Т-хелпер 2 супроводжувалась посиленням секреції нейротрофіну Beta-NGF 303 [35,2;504,5] пг/мл. У пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями антитілоутворення також було високим за рахунок активації Т-хелпер 2, концентрація ЦІК дорівнювала 110 [88;123] Од. Е. Це свідчить про те, що при травматичних ушкодженнях нервів та сплетінь кінцівок імунні порушення мають затяжний перебіг за рахунок чого відмічається тривала підтримка пошкодження

нервових волокон, що є одним із механізмів формування хронічного нейропатичного больового синдрому.

Встановлено, що у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом є порушення регуляторної ланки імунітету, встановлено зниження показників вмісту CD4+ до 27 [22;34] %, підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів 127 [112;148] Од. Е, недостатність кисненезалежного (ФІ 87 [85;90] %, ФЧ 4,33 [3,75;4,87] ум.од, ІЗФ 1,01 [0,9;1,08] ум. од) та киснезалежного фагоцитозу (СП 43 [37;51]%, СТ 57 [52;70]%, СЦК СП 0,67 [0,63;0,74], СЦК СТ 0,96 [0,7;1,1], ІС 1,37 [1,19;1,52] ум.Од), зниження відновлювальної здатності ферментів фагоцитів, статистично значуще підвищення Beta-NGF 303 [35,2;504,5] пг/мл, що свідчить про триваючий процес хронічного запалення, стимуляцію симпатичної нервової системи та сенсорних волокон, що зумовлює підтримку та вираженість хронічного нейропатичного больового синдрому.

Доведено, що рівень Beta-NGF достовірно вищий у пацієнтів з посттравматичним вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом та тривожно-депресивним синдромом Beta-NGF 404,9 [352,1;1007] пг/мл, що свідчить про ініціацію гомеостатичної функції Beta-NGF з метою компенсації наявних патофізіологічних змін.

За результатами дослідження показано клінічну ефективність комплексного патогенетичного лікування з використанням імуномодулюючої терапії, вітамінів групи В, нуклеотидів, інгібіторів фосфодіестерази, антиоксидантної терапії, антиконвульсантів та антидепресантів у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом.

Отримано нові дані щодо взаємозв’язку змін імунологічних параметрів, вмісту нейротрофічних факторів та особливостей перебігу посттравматичних невропатій та плексопатій.

Здобуло подальшого розвитку дослідження клінічних особливостей перебігу та нейрофізіологічних змін при компресійно-ішемічних, посттравматичних невогнепальних та вогнепальних невропатіях та плексопатіях.

Отримано нові дані щодо патофізіологічних механізмів формування та збереження хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями.

Розширене уявлення про характер і роль психоемоційних порушень у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом.

Вперше розроблена математична модель прогнозування ризику збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями.

Вперше для посттравматичних вогнепальних невропатій та плексопатій, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом розроблені діагностичний алгоритм та рекомендації щодо комплексного патогенетичного лікування з використанням імуномодулюючої терапії.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що проведене дослідження дозволило встановити особливості перебігу та імунологічні механізми формування хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями. Розроблена модель прогнозування ризику збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями удосконалює можливості діагностики у пацієнтів з травматичними ушкодженнями нервів та сплетінь кінцівок. Розроблені рекомендації щодо комплексного патогенетичного лікування сприяють покращенню результатів лікування з метою корекції наявних змін та покращенню якості життя даної категорії пацієнтів.

Результати дослідження можуть бути використані в практичній діяльності лікарів неврологічних та нейрохірургічних підрозділів закладів охорони здоров'я

та сприяти удосконаленню лікувально-діагностичного процесу у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіми.

Застосування результатів дослідження в навчальному процесі вищих медичних навчальних закладів має практичне значення для підготовки майбутніх невропатологів, нейрохірургів, лікарів загальної практики сімейної медицини.

Ключові слова: біль, нейропатичний біль, нейропатія та плексопатія, вогнепальні ушкодження нервів та сплетінь кінцівок, нейрофізіологічне дослідження, електронейроміографія, імунний статус, імунні реакції, фактор росту нервів, антиоксиданти, дисфункція, психоемоційний стан, тривожно-депресивні порушення, діагностика, лікування.

SUMMARY

Olena Borodai. Clinical, neurophysiological and immunological mechanisms of formation of chronic neuropathic pain syndrome in patients with posttraumatic gunshot neuropathies and plexopathies. - Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the degree of PhD in the specialty 222 «Medicine», specialization «Nervous diseases». - Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2024.

The dissertation presents a new solution to an actual scientific problem, namely, built for the first time a mathematical model for predicting the risk of persistence and progression of the severity of chronic neuropathic pain syndrome based on visual analog scale (VAS) indexes and level beta-NGF of peripheral blood in patients, as well as developed a diagnostic algorithm and developed recommendations for complex pathogenetic treatment of patients with posttraumatic gunshot neuropathy and plexopathy accompanied by chronic neuropathic pain syndrome.

The purpose of the dissertation research is improving the quality of diagnosis and treatment patients with posttraumatic gunshot neuropathy and plexopathy based on an in-depth study of the features of clinical manifestations, neurophysiological and psychoemotional changes, the phenomenon of neuropathic pain (NP), features of immune mechanisms.

The dissertation study is a fragment of the research work of the Department of Neurology and Child Neurology of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education on the topic: "Anatomical, functional and neurohumoral features of the development of neurological consequences of traumatic and vascular injuries of the nervous system in different age periods", state registration number 0121U000035.

To implement the purpose and objectives of the dissertation research was examined 93 men aged 21 to 59 years with neuropathy and plexopathy, which were divided into three groups: group I included 30 patients with compression-ischemic neuropathy and plexopathy, group II included 30 patients with posttraumatic non-gunshot neuropathy and plexopathy, group III included 33 patients with posttraumatic gunshot neuropathy and plexopathy. Group I - comparison group included patients without chronic neuropathic pain, chronic neuropathic pain was diagnosed in group II in 16.6%, chronic neuropathic pain was diagnosed in group III in 84.8% of patients.

Clinical and neurological, electroneurophysiological (electroneuromyography), radiological, ultrasound, immunological, statistical research methods were used to solve the tasks, assessment of pain syndrome was carried out using VAS, questionnaires DN4, Pain Detect, MPQ, for neuropsychological research used scales CES-D, HADS, Spielberger-Hanin anxiety test, quality of life was determined using questionnaire MOS SF-36.

The research was conducted in accordance with the legislation in force in Ukraine and the world and the industry regulation of documents on ethics and bioethics.

As a result of the study, patients of group I with compression-ischemic neuropathy and plexopathy complained of impaired movement in the injured arm or leg, weakness of the corresponding muscle groups and a feeling of numbness in the limb. 7 (23,3%) patients complained of lack of sensitivity in the injured limb. 13 (43,3%) patients worried about the feeling of freezing in the limb in the innervation zone of the damaged nerve. According to the data of electroneuromyography, there were changes indicating the involvement of both motor and sensory fibers in the pathological process: there was a decrease in the amplitude of the M-response, an increase in the latent period, a decrease in the speed of conduction of the impulse along motor and sensory fibers in

comparison with a healthy limb decrease in the amplitude indicators of the M-response during stimulation electroneuromyography was noted by 26 - 81%, a decrease in the indicators of the speed of impulse conduction was recorded in the range of 21 - 62%, an extension of the latent period of impulse conduction was noted by 23 - 65%. The analysis of clinical and electrophysiological data showed that both motor and sensory fibers were involved in the pathological process, and the course of peripheral nerve damage was found to be of a mixed type (myelinopathy and axonopathy).

Patients of group II with posttraumatic non-gunshot neuropathy and plexopathy complained of impaired movement in the injured arm or leg, weakness of the corresponding muscle groups, pain and numbness in the limb. 9 (30%) patients complained of lack of sensitivity in the injured limb, 13 (36,7%) patients worried about the feeling of freezing in the limb in the innervation zone of the damaged nerve. In the area of the upper limbs from the level of the Erb's point was found a partial block of conduction of impulses of varying degrees of expressiveness - from 45 to 70%. According to ENMG data, a complete block of conduction of impulses from the level of Erb's point was found in three patients. Damage by the type of neurotmesis and plexotmesis was diagnosed in 8 patients (26,7%), axonotmesis in 12 patients (40%), damage by the type of neuropraxia in 10 patients (33,3%).

In group III patients with posttraumatic gunshot neuropathy and plexopathy, the clinical picture was represented by pain syndrome, motor, sensory and vegetative-trophic disorders. Most often, patients complained of burning pain in the affected limb, unpleasant sensations like a current flow, impaired movement in the injured arm or leg, weakness of the corresponding muscle groups. Most often, the pain was burning, accompanied by paresthesias in the affected limb. 18 (54,5%) patients complained of a burning sensation, 6 (18,2%) patients complained of unpleasant sensations like a current flow. 4 (12,1%) patients noted the feeling of freezing in the limb in the innervation zone of the damaged nerve trunks. In patients with posttraumatic gunshot neuropathy and plexopathy, neurotmesis and plexotmesis type injuries were diagnosed in 10 patients (30,3%), axonotmesis in 14 patients (42,4%), neuropraxia type injuries in 9 patients (27,3%).

The study of oxygen independent phagocytosis in three groups of patients demonstrated that the number of cells that entered phagocytosis did not exceed the reference values in all study groups. Group I of patients demonstrated a rise in the absorption and sufficient digestive capacity of phagocytes. Group II of patients demonstrated a rise in the absorption and lowering in the digestive capacity of phagocytes. In group III was detected a statistical significance lowering in the digestive capacity and high absorption capacity of phagocytes. Statistical significance violation of oxygen dependent phagocytosis detected in all study groups of patients. In all study groups the concentration of circulating immune complexes (CICs) was higher than the reference values. In patients of group III was detected the maximum concentration of CICs, combined with a lowering in CICs constant. The obtained data indicate high pathogenicity of CICs and additional tissue alteration due to their insufficient clearance.

In the intergroup comparison content of NT-3 in the blood of patients no statistical significance differences were found.

According to the research results, we found a rise of the quantitative content of beta NGF in the blood of patients of group III at a statistical significance level (Kruskal-Wallis test, p=0,0181). In group I patients the level of beta NGF was 83,6 [42; 335,4] pg/ml, in group II patients - 64,65 [25; 97,5] pg/ml, in patients of group III the level of beta NGF was 303 [35,2; 504,5] pg/ml.

As a result of the research, it was found that motor and sensory disorders did not have significant differences within the studied groups. In patients with posttraumatic gunshot neuropathy and plexopathy, the difference was significant ($p<0,05$) for disorders such as causalgia (54,5%), hypotrophy (48,6%) and atrophy (33,3%), absence of periosteal and tendon reflexes (66,6%). In the clinical picture of causalgia, pain sensations of the burning type came to the fore, patients described this feeling as if the affected limb was immersed in boiling water, burning with fire and also noted the feeling of someone squeezing the limb.

In patients with posttraumatic gunshot neuropathy and plexopathy with neurotmesis and plexotmesis the absence of M-response was found in 58% of cases, the action potential of the affected nerve was reduced to 5±3 μV in 42% of cases of partial damage

the anatomical integrity of the nerve trunk. In patients with neuropraxia the excitation propagation speed on motor fibers differed from the norm in 78% of cases and was within 52±8 m/s, and the excitation propagation speed on sensory fibers was 10% below the norm.

In III group was found maximum cytotoxicity 45 [42;50] % with activation of the regulatory role of the Th2 subpopulation of lymphocytes, the index of phagocytosis completion was below the reference values 1,01 [0,9;1,08], and the oxygen reserve in oxygen dependent phagocytosis was reduced by increased NADPH reactions. Nonconformity of damage and compensatory capabilities of homeostasis in patients with posttraumatic gunshot neuropathy and plexopathy leads to clinically significant consequences. Our study also found that the content of CICs 127 [112;148] OD was maximal in group III due to high antibody production and differentiation of T-helpers towards T-helper 2. Activation of T-helper 2 was accompanied by increased secretion of beta-NGF. In group II, antibody production was also high due to T-helper 2 activation. This indicates that under the traumatic injury of nerve and plexus of the limb, immune disorders have protracted course due to which there is a long-term support of nerve fiber damage, which is one of the mechanisms of formation of chronic neuropathic pain.

In patients with posttraumatic gunshot neuropathy and plexopathy was detected statistical significance violations of the regulatory link of immune system lowering of CD4+ to 27 [22;34] %, increased CICs level 127 [112;148] OD, disorders of oxygen independent phagocytosis (PI 87 [85;90] %, PN 4,33 [3,75;4,87], CIP 1,01 [0,9;1,08]) and oxygen dependent phagocytosis (percentage of positive cells in NBT test spontaneous 43 [37;51]%, percentage of positive cells in NBT test stimulated 57 [52;70]%, ASKspont 0,67 [0,63;0,74], ASKstim 0,96 [0,7;1,1], SI 1,37 [1,19;1,52]), reduced enzymatic regenerative capacity, significant increase in beta NGF 303 [35,2; 504,5] pg / ml, which indicating the ongoing process of chronic inflammation, irritation of sensory fibers and the sympathetic nervous system.

As a result of the study, it was found that in patients with posttraumatic gunshot neuropathy and plexopathy statistically higher in the presence of anxiety and depressive disorders, the level of Beta-NGF 404,9 [352,1;1007] pg/ml, which indicates the

initiation of the homeostatic function of beta NGF in order to compensate for existing pathophysiological changes.

The results of the study showed the clinical effectiveness of complex pathogenetic treatment using immunomodulatory therapy, B vitamins, nucleotides, phosphodiesterase inhibitors, antioxidant therapy, anticonvulsants and antidepressants in patients with posttraumatic gunshot neuropathy and plexopathy accompanied by chronic neuropathic pain syndrome.

New data were obtained on the relationship between changes in immune indicators, the content of neurotrophins, and features of the course of posttraumatic neuropathy and plexopathy.

The study of the clinical features of the course and neurophysiological changes in patients with neuropathy and plexopathy has gained further development.

New data were obtained on the pathophysiological mechanisms of the formation and preservation of chronic neuropathic pain syndromes in patients with posttraumatic gunshot neuropathy and plexopathy.

Expanded understanding of the nature and role of psychoemotional disorders in patients with posttraumatic neuropathy and plexopathy accompanied by chronic neuropathic pain syndromes.

For the first time, a mathematical model for predicting the risk of persistence and progression of chronic neuropathic pain syndromes was developed in patients with posttraumatic neuropathy and plexopathy.

For the first time, a diagnostic algorithm and recommendations for complex pathogenetic treatment using immunomodulatory therapy were developed for posttraumatic gunshot neuropathy and plexopathy accompanied by chronic neuropathic pain syndrome.

The practical significance of the obtained research results is that the conducted research made it possible to establish the peculiarities of the course and immunological mechanisms of the formation of chronic neuropathic pain syndrome in patients with posttraumatic gunshot neuropathy and plexopathy. The developed model for predicting the risk of persistence and progression of the severity of chronic neuropathic pain

syndrome in patients with posttraumatic neuropathy and plexopathy improves the possibilities of diagnosis in patients with traumatic injuries of nerves and plexuses. The developed recommendations for complex pathogenetic treatment contribute to the improvement of treatment results with the aim of correcting existing changes and improving the quality of life of this category of patients.

The results of the study can be used in the practice of doctors of neurological and neurosurgical departments of health care institutions and contribute to the improvement of the treatment and diagnostic process in patients with posttraumatic gunshot neuropathy and plexopathy. The research results application in the educational process of higher medical educational institutions is of practical importance for the training of future neuropathologists, neurosurgeons, general practitioners of family medicine.

Key words: pain, neuropathic pain, neuropathy and plexopathy, gunshot injuries to nerves and plexuses of the limbs, neurophysiological diagnostics, electroneuromyography, immune status, immune reactions, nerve growth factor, antioxidants, dysfunction, psychoemotional state, anxiety-depressive disorders, diagnosis, treatment.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Літовченко ТА, Бородай ОМ, Кас ЮВ. Особливості клінічних проявів посттравматичних нейропатій та плексопатій внаслідок вогнепальних та невогнепальних ушкоджень кінцівок. Міжнародний медичний журнал. 2020; 3(103): 45-48. https://doi.org/10.37436/2308-5274-2020-3-8
   (Здобувачем запропонована ідея публікації, проведено збір та обстеження хворих, статистична обробка і аналіз отриманих результатів, написано текст статті).
2. Літовченко ТА, Бородай ОМ, Тондій ОЛ. Якість життя пацієнтів з посттравматичними нейропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом. Міжнародний неврологічний журнал. 2021; 2(17): 25-28.
   https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229890
   (Здобувачем проведений літературний огляд, систематизовані власні результати досліджень, проведена їх статистична обробка, а також підготовлена до друку публікація).
3. Voitiuk AA, Litovchenko TA, Borodai ON, Rudkivska NA. Differential diagnosis of paroxysmal states: literature review and analysis of a clinical case on the example of CLOCCS-syndrome in a young man. Wiad Lek. 2022; 75(4 pt 1): 907-913. https://doi.org/10.36740/WLek202204127
   (Здобувач брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці, аналізі отриманих результатів, написанні тексту статті).
4. Borodai O, Litovchenko T. Anxiety-depressive disorders and neurotrophic control in post-traumatic gunshot neuropathies and plexopathies accompanied by chronic neuropathic pain syndrome. Am J Psychiatry Neurosci. 2022;10(3):145-153.
   doi: 10.11648/j.ajpn.20221003.18.

(Здобувачем проведений літературний огляд, систематизовані власні результати досліджень, проведена їх статистична обробка, а також підготовлена до друку публікація).

5. Borodai O, Litovchenko T, Klimova O, Drozdova L. Changes in immunological parameters and neurotrophic factors in patients with compression, post-traumatic non-gunshot and gunshot neuropathies and plexopathies. Open Neurol J. 2022;16:1-9. doi: 10.2174/1874205X-v16-e221130-2022-7, e1874205X2211240
(Здобувачем проведений літературний огляд, систематизовані власні результати досліджень, проведена їх статистична обробка, написаний текст статті).
6. Borodai O, Litovchenko T. Features of neurotrophic control and correlation with eosinophils and CD2-receptors of peripheral blood T-lymphocytes in patients with post-traumatic gunshot and non-gunshot injuries of nerves and plexuses of limbs. Neurol Res Surg. 2023;6(1):1-5. doi: 10.33425/2641-4333.1046.
(Здобувачем проведений літературний огляд, систематизовані власні результати досліджень, проведена їх статистична обробка, а також підготовлена до друку публікація).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Бородай ОМ. Особливості перебігу посттравматичних нейропатій. У: Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів.18-20 січня 2021; Харків: ХНМУ. с. 325.
8. Бородай ОМ. Динаміка клініко-електронейроміографічних показників при посттравматичних нейропатіях та плексопатіях. In: The 14th International Scientific and Practical Conference «Innovation in Science and Technology»; 25-26 Jan 2021; Boston, USA. Abstracts. p. 21-23.
9. Бородай ОМ. Хронічний больовий синдром при посттравматичних нейропатіях та плексопатіях. In: Theoretical and Practical Scientific Achievements: Research and Results of Their Implementation: Collection of Scientific Papers «SCIENTIA» with Proceedings of the I International Scientific

and Theoretical Conference (Vol. 4); 12 Feb 2021; Pisa, Italian Republic. Abstracts. p. 49-51.

10. Бородай ОМ. Двобічна плечова плексопатія по типу Дежерін-Клюмке внаслідок вогнепальних поранень шиї, грудної клітини, плечового поясу. У: Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених. 6-9 квітня 2021;Чернівці:БДМУ. с. 141.
11. Borodai O. Features of electroneuromyographic patterns in neuropathies and plexopathies due to gunshot wounds of the extremities. In: Abstracts of the 7th Congress of the European Academy of Neurology; 19-22 Jun 2021; Vienna, Austria. ePoster session. p. 745.
12. Borodai O, Litovchenko T, Selyukov G, Kalashnikova J. Features of phagocytic activity in patients with post-traumatic gunshot neuropathies and plexopathies. In: 16th World Congress on Controversies in Neurology; 23-24 Mar 2022; Virtual. Poster contribution No. 58.
https://cony2022.comtecmed.com/cony-eposters-2022/
13. Borodai O. The role of nerve growth factor in the maintenance of chronic neuropathic pain syndrome in patients with post-traumatic neuropathies and plexopathies due to gunshot wounds of the extremities. In: Abstracts of the 8th Congress of the European Academy of Neurology; 25-28 Jun 2022; Vienna, Austria. ePoster session. p. 915.
14. Borodai O. Change in the level of expression of CD2-receptors in patients with post-traumatic gunshot neuropathies and plexopathies. In: Abstracts of the 9th Congress of the European Academy of Neurology; 1-4 Jul 2023; Budapest, Hungary. ePoster session. p. 833.

Наукові праці, які додатково відображають матеріали дисертації:

15. Borodai O. Psycho-emotional disorders in patients with post-traumatic neuropathies and plexopathies accompanied by neuropathic pain. Collection of Scientific Papers «ΛΌГОΣ». Theoretical and Empirical Scientific Research: Concept and Trends. 2021;2:128-130. doi: 10.36074/logos-28.05.2021.v2.39.

16. Borodai O. Aspects of the formation of chronic pain in patients with gunshot wounds to the nerves of the extremities. Міжнародний науковий журнал «Грааль науки». 2021;(5):329-332.
doi: 10.36074/grail-of-science.04.06.2021.065.
17. Бородай О. Комплексне патогенетичне лікування пацієнтів з посттравматичними вогнепальними нейропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом. Міжнародний науковий журнал «Грааль науки».2023;(25):440-442.
doi: 10.36074/grail-of-science.17.03.2023.077.

ЗМІСТ

Стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ…….. **22**

ВСТУП…….…… **24**

РОЗДІЛ 1. Аналітичний огляд літератури…… **31**

1.1. Етіологія, патогенетичні механізми, клінічні прояви невропатій та плексопатій…….. **31**

1.2. Посттравматичні імунні порушення та зміни нейротрофічних факторів…….. **42**

1.3. Роль інструментальних методів дослідження ушкоджень периферичних нервів та сплетінь кінцівок…… **49**

1.4. Лікування нейропатичного болю у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями…….. **54**

РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження…….. **61**

2.1. Клініко-неврологічне дослідження…… **62**

2.2. Нейропсихологічне дослідження…… **64**

2.3. Кількісна оцінка якості життя……. **66**

2.4. Електронейроміографія…… **66**

2.5. Рентгенологічне та ультразвукове дослідження…… **67**

2.6. Імунологічне дослідження…….. **68**

2.7. Статистичний аналіз…… **78**

РОЗДІЛ 3. Клініко-нейрофізіологічні зміни у пацієнтів з компресійно-ішемічними, посттравматичними невогнепальними і вогнепальними невропатіями та плексопатіями……... **79**

РОЗДІЛ 4. Імунологічні показники у пацієнтів з компресійно-ішемічними, посттравматичними невогнепальними та вогнепальними невропатіями та плексопатіями……. …… **102**

РОЗДІЛ 5. Психоемоційні порушення та якість життя у пацієнтів з невропатіями та плексопатіями…… **119**
5.1. Психоемоційні порушення у пацієнтів з невропатіями та плексопатіями……... **119**
4.3. Якість життя у пацієнтів з невропатіями та плексопатіями…… **132**
РОЗДІЛ 6. Рекомендації щодо діагностики та комплексного патогенетичного лікування пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями……... **136**
6.1. Математична модель прогнозування ризику збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями…….. …… **136**
6.2. Алгоритм діагностики хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями……..……. **139**
6.3. Рекомендації щодо комплексного патогенетичного лікування пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом……. **142**
РОЗДІЛ 7. Аналіз та узагальнення результатів дослідження……... **150**
ВИСНОВКИ……... **156**
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……. **160**
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…….. **161**
ДОДАТКИ…….. **179**
Додаток А…… **180**
Додаток Б……..... **183**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ПНС - периферична нервова система

ЦНС - центральна нервова система

ЕНМГ (ENMG) - електронейроміографія

М-відповідь - м'язова відповідь (викликаний руховий потенціал)

ШРЗ - швидкість розповсюдження збудження

ШПІ - швидкість проведення імпульсу

СПД - сенсорний потенціал дії

МРТ - магнітно-резонансна томографія

КТ - комп'ютерна томографія

УЗД - ультразвукове дослідження

Beta-NGF - бета субодиниця людського фактора росту нервів

NT-3 - нейротрофін-3

ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay) - ферментний імуносорбентний аналіз

НБ (NP) - нейропатичний біль

ІЛ (IL) - інтерлейкін

NMDA - N-метил-D-аспартат

ГАМК - гамма-аміномасляна кислота

ФІ - фагоцитарний індекс

ФЧ - фагоцитарне число

ІЗФ - індекс завершенності фагоцитозу

СЦК - середній цитохімічний коефіцієнт

НСТ-тест - тест з нітросинім тетразолієм

СП - спонтанний фагоцитоз

СТ - стимульований зимозаном киснезалежний фагоцитоз

ІС - індекс стимуляції

АП - акридиновий помаранчевий

акрФЧ - акридинове фагоцитарне число

акрФІ - акридинове фагоцитарне число

ІП - індекс перетравлення

МКАТ - моноклональні антитіла

FITC - флуоресцеїн-5-ізотіоцианат

ПЕГ - поліетиленгліколь

МСМ - молекули середньої маси

КР - коефіцієнт розподілу

НАДФ-Н-оксидаза (NADPH oxidase) - нікотинамідаденіндинуклеотидфосфатоксидаза

ЦІК (CICs) - циркулюючі імунні комплекси

CD - кластери диференціювання

VAS - візуальна аналогова шкала

MPQ - опитувач болю Макгілла

CES-D - шкала депресії центру епідеміологічних досліджень

HADS - госпітальна шкала тривоги та депресії

ТЦА - трициклічні антидепресанти

СІЗЗСН - селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну та норадреналіну

КМУ - U-критерію Манна-Уітні

ККУ - критерій Краскела-Уолліса

ВВ - критерій Вальда-Вольфовиця

ВСТУП

Актуальність теми дослідження

Частота травматичних невропатій та плексопатій неухильно збільшується як у нашій країні у зв'язку з бойовими діями, так і у всьому світі, у зв'язку з безперервними військовими конфліктами, терористичними актами, природними та техногенними катастрофами. На даний час вогнепальні пошкодження периферичної нервової системи займають провідне місце в структурі травматичних невропатій та плексопатій по частоті, тривалості лікування та інвалідизації постраждалих. Висока розповсюдженість травм ПНС в мирний час та особливо у воєнний час, тривалий срок стаціонарного лікування у медичних закладах різного профілю, часта інвалідизація (більш ніж 50%) хворих з обмеженими можливостями відновлення втрачених функцій визначають медико-соціальне значення проблеми травматичних нейропатій. Вогнепальні ушкодження периферичної нервової системи, отримані при проведенні бойових дій відрізняються значною важкістю виникаючих психоневрологічних розладів, а також більш тривалим відновленням функції травмованої кінцівки та соціальної адаптації постраждалих. Використання високошвидкісної малокаліберної вогнепальної зброї, потужних вибухових пристроїв в екстремальних умовах (психоемоційне перенавантаження, незбалансоване харчування, соціальна дезадаптація) призводить до стійких глубоких розладів функції кінцівки при травматичних нейропатіях та плексопатіях, зниженню ефективності терапії постраждалих, збереженню хронічного больового синдрому. Результати хірургічної та терапевтичної корекції травм периферичної нервової системи залишаються достатньо скромними, незважаючи на удосконалення мікрохірургічної техніки, появу нових лікувальних препаратів та розвитку стимуляційних методів лікування. У зв'язку з чим дослідження травм периферичної нервової системи має незаперечне теоретичне та практичне значення. Удосконалення лікування поранених та хворих з травматичними ураженнями нервів та сплетінь кінцівок можливе тільки на основі системного

вивчення супутніх змін функціонального стану та патоморфологічних порушень структурних елементів нервової системи на різних рівнях, нейрометаболічних, клітинних та імунних змін. При цьому стрижневою проблемою є виявлення ознак дизрегуляційної патології, котра проявляється на різних рівнях структурно-функціональної організації нервової системи різними відповідними рівню механізмами. На сьогодні біль розглядається переважно як явище попереджувально-захисного характеру, яке за певних умов набуває ознак патологічної реакції організму і, врешті-решт, призводить до формування болю як хвороби у вигляді стійких больових синдромів. Дослідження механізмів формування хронічного больового синдрому є полідисциплінарною проблемою, яка потребує вивчення від субмолекулярного рівня формування ноцицептивної та антиноцицептивної активності до рівня реалізації реакції на больові подразники інтегративними системами головного мозку.

Подальше вивчення механізмів розвитку імунологічних порушень у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями, які супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом, своєчасне їх виявлення та пошук оптимальних шляхів корекції, впливу імунологічних реакцій на формування та перебіг хвороби являє собою актуальне питання, що створило передумови для теперішнього дослідження.

Зв'язок роботи з науково-дослідними роботами, програмами, планами, темами кафедри

Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри неврології та дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти на тему: "Анатомо-функціональні та нейрогуморальні особливості розвитку неврологічних наслідків травматичних та судинних ушкоджень нервової системи в різних вікових періодах", номер державної реєстрації 0121U000035.

(ХНМУ є правонаступником ХМАПО відповідно до наказу МОЗ України від 15.03.2021 р. №452).

Мета дослідження - покращення якості діагностики та лікування у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями на основі поглибленого вивчення особливостей формування захворювання, клінічних проявів, нейрофізіологічних та психоемоційних змін, феномену нейропатичного больового синдрому, особливостей імунних механізмів.

Завдання дослідження:

1. На основі комплексного обстеження уточнити особливості клінічних проявів і нейрофізіологічних змін (за даними електронейроміографії) у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями.
2. Вивчити особливості імунних механізмів у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями.
3. Визначити вміст бета субодиниці людського фактора росту нервів (Beta-NGF) у сироватці крові пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичний больовим синдромом.
4. Уточнити психоемоційні зміни та особливості формування хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями.
5. Розробити математичну модель прогнозування ризику збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями.
6. Розробити рекомендації щодо діагностики та комплексного патогенетичного лікування пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом враховуючи виявлені імунні та психоемоційні зміни.

Об’єкт дослідження: посттравматичні вогнепальні невропатії та плексопатії.

Предмет дослідження: клінічні прояви, психоемоційний статус, нейрофізіологічні та імунологічні зміни, нейротрофічні фактори у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями.

Методи дослідження: клініко-неврологічний, електронейрофізіологічний (електронейроміографія), рентгенологічний, ультразвуковий, імунологічний, статистичний методи дослідження, оцінювання больового синдрому проводилось з використанням візуальної аналогової шкали (VAS), опитувальників DN4, Pain Detect, MPQ, нейропсихологічне дослідження проводилось з використанням шкали депресії CES-D, шкали оцінки тривоги та депресії HADS, шкали Спілбергера-Ханіна, для оцінки якості життя використовували опитувальник MOS SF-36.

Наукова новизна отриманих результатів

Отримано нові дані щодо взаємозв'язку змін імунологічних параметрів, вмісту нейротрофічних факторів та особливостей перебігу посттравматичних невропатій та плексопатій.

Здобуло подальшого розвитку дослідження клінічних особливостей перебігу та нейрофізіологічних змін при компресійно-ішемічних, посттравматичних невогнепальних та вогнепальних невропатіях та плексопатіях.

Отримано нові дані щодо патофізіологічних механізмів формування та збереження хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями.

Розширене уявлення про характер і роль психоемоційних порушень у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом.

Вперше розроблена математична модель прогнозування ризику збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями.

Вперше для посттравматичних вогнепальних невропатій та плексопатій, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом розроблені діагностичний алгоритм та рекомендації щодо комплексного патогенетичного лікування з використанням імуномодулюючої терапії.

Теоретичне і практичне значення одержаних результатів дослідження

Проведене дослідження дозволило встановити особливості перебігу та імунологічні механізми формування хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями.

Розроблена модель прогнозування ризику збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями удосконалює можливості діагностики у пацієнтів з травматичними ушкодженнями нервів та сплетінь кінцівок. Розроблені рекомендації щодо комплексного патогенетичного лікування сприяють покращенню результатів лікування з метою корекції наявних змін та покращенню якості життя даної категорії пацієнтів.

Результати дослідження можуть бути використані в практичній діяльності лікарів неврологічних та нейрохірургічних підрозділів закладів охорони здоров'я та сприяти вдосконаленню лікувально-діагностичного процесу у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіми.

Застосування результатів дослідження в навчальному процесі вищих медичних навчальних закладів має практичне значення для підготовки майбутніх невропатологів, нейрохірургів, лікарів загальної практики сімейної медицини.

Питання біоетики

При виконанні дисертаційної роботи дотримувались принципів Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964-2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законів України.

Впровадження результатів дослідження в практику

Результати дослідження впроваджено у лікувально-діагностичний процес «Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1» філії «Центру охорони здоров’я» АТ «Укрзалізниця»; у роботу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології» НАМН України; у лікувально-діагностичний процес

медичного центру «Лорітом» (м. Харків); у роботу медичного центру «Нейрон» (м. Харків); у лікувально-діагностичний процес КНП «Міська клінічна лікарня №7» Харківської міської ради; у навчальний процес кафедри неврології та дитячої неврології Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням.

За консультативного супроводу наукового керівника сформульовані актуальність, мета та завдання дослідження. Здобувачем самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук, розроблено дизайн дисертаційного дослідження, проведено клініко - практичну частину роботи, статистичний аналіз результатів, впровадження висновків і практичних рекомендацій. Усі розділи дисертаційної роботи написані здобувачем особисто.

Апробація результатів дисертації

Основний зміст дисертаційної роботи було представлено на таких Українських та Міжнародних конференціях: Міжвузівській конференції молодих учених та студентів «Медицина третього тисячоліття» м. Харків, 18-20 січня 2021 року: «Особливості перебігу посттравматичних нейропатій»; XIV International scientific and practical internet conference «Innovation in Science and Technology», м. Бостон, США, 25-26 січня 2021 року: «Dynamics of clinical and electronemyographic parameters in posttraumatic neuropathies and plexopathies»; I International Scientific and Theoretical Conference «Theoretical and practical scientific achievements: research and results of their implementation», м. Піза, Італія, 12 лютого 2021 року: «Хронічний больовий синдром при посттравматичних нейропатіях та плексопатіях»; Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених BIMCO 2021, м. Чернівці, 6-9 квітня 2021 року: «Двобічна плечова плексопатія по типу Дежерін-Клюмке внаслідок вогнепальних поранень шиї, грудної клітини, плечового поясу»; 7th Congress of the European Academy of Neurology: «Features of electroneuromyographic patterns in neuropathies and plexopathies due to gunshot wounds of the extremities»19-22 June 2021 Vienna, Austria**;** 16th World Congress on Controversies in Neurology: «Features of phagocytic

activity in patients with post-traumatic gunshot neuropathies and plexopathies» 23-24 March 2022 Virtual; 8th Congress of the European Academy of Neurology: «The role of nerve growth factor in the maintenance of chronic neuropathic pain syndrome in patients with post-traumatic neuropathies and plexopathies due to gunshot wounds of the extremities» 25-28 June 2022 Vienna, Austria. 9th Congress of the European Academy of Neurology: «Change in the level of expression of CD2-receptors in patients with post-traumatic gunshot neuropathies and plexopathies» 1-4 July 2023 Budapest, Hungary.

Публікації

За результатами дисертації опубліковано 17 наукових робіт з них: 6 статей (2 статті у наукових фахових журналах України, 2 статті у зарубіжних журналах, які індексуються міжнародною наукометричною базою Scopus, 2 статті у наукових періодичних виданнях інших держав), 8 тез доповідей у матеріалах Всеукраїнських та Міжнародних науково-практичних конференцій та 3 наукові праці, які додатково відображають матеріали дисертації.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 184 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається з вступу, аналітичного огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку 177 використаних літературних джерел, двох додатків. Дисертаційна робота ілюстрована 15 таблицями та 39 рисунками.

РОЗДІЛ 1
АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Травма є однією з найбільш частих причин патології периферичної нервової системи. Кількість травматичних уражень нервових стволів та сплетінь неухильно збільшується у мирний час при збройних конфліктах, терористичних актах. У воєнний час травми периферичних нервів зустрічаються набагато частіше, і значна частина знань про пошкодження та відновлення периферичних нервів заснована на досвіді, отриманому в ході Першої та Другої світових війн, Громадянської війни в США, бойових дій у Афганістані та наступних війн. Досвід війн показав виняткову частоту травм периферичної нервової системи, важливість ранньої діагностики та своєчасного лікування.

Пирогов М. І. вважав, що хто має діло з пошкодженнями нервових стовбурів, знає, як повільно вони відновлюються, з якими муками буває поєднане утворення рубця і як часто поранені на ціле життя лишаються мучениками від травми лише одного нерва. Травматичне ураження периферичних нервів часто зустрічається як ізольоване пошкодження нервової системи, але також може супроводжуватися травмою центральної нервової системи, не тільки збільшуючи інвалідність, але й ускладнюючи розпізнавання пошкодження периферичних нервів [1].

1.1. Етіологія, патогенетичні механізми, клінічні прояви невропатій та плексопатій

У сучасній дійсності вогнепальні ушкодження периферичної нервової системи займають провідне місце у структурі посттравматичних невропатій по показникам частоти зустрічаємості, тривалості лікування та інвалідизації постраждалих (більше 50 %) [2]. При політравмі ушкодження периферичних нервів поєднується з переломами кісток та вивихами у 50 - 79 % потерпілих, ушкодженням судин - у 23 %, пошкодженням м’язів та сухожиль - у 20 - 22 % [3]. На даний час недостатньо досліджень для повної статистики про травматичне пошкодження периферичних нервів. За даними різних авторів, у мирний час частота поранень

периферичних нервів кінцівок варіює від 3 до 10 %, а у воєнний час досягає 12 - 14 %. У воєнний час частіше за інші нервові стовбури пошкоджуються променевий, серединний, ліктьовий і сідничний нерви, кожен окремо в 13 - 28 % випадків. В мирний час найбільш часто травмуються ліктьовий, серединний і променевий нерви - у 9 - 20 % випадків [4, 5]. В Україні у зв’язку зі збройною агресією з 2014 року відмічається значний приріст травматичних ушкоджень периферичної нервової системи. Досвід війн показав виняткову частоту травм периферичної нервової системи, важливість ранньої діагностики та своєчасного лікування.

Дорожньо-транспортні пригоди, побутовий і виробничий травматизм, вогнепальні поранення є основними причинами травматизації периферичної нервової системи у мирний та воєнний час [6]. Часто пошкодження нервів поєднуються з ураженням судин, сухожиль та кісток, що значно знижує якість життя хворих і погіршує прогноз для лікування [7]. Хронічний біль, який зазвичай виникає після травматичного ушкодження нервів і сплетінь, є додатковим навантаженням на якість життя пацієнтів, яке вже порушене внаслідок моторного, сенсорного та вегетативного дефіциту [8].

Етіологічні та статистичні відомості про частоту та зустрічаємість ушкоджень периферичних нервів висвітлено у дослідженні Miranda G. (2016). Згідно з цими даними, травми нервів частіше зустрічалися у чоловіків, ніж у жінок, в співвідношенні 4:1. Середній вік при цьому склав близько 33 років. Ліктьовий, сідничний, серединний та променевий нерви частіше були пошкоджені внаслідок вогнепальних поранень. Що стосується тяжкості травматизму, то у 84 % пацієнтів пошкодження були з повним анатомічним переривом [9].

Класифікація ушкодження периферичних нервів за Seddon та Sunderland, об'єднує як морфологічні зміни при пошкодженні нерва, так і пов'язані з цим особливості процесу відновлення, часто застосовується у клінічній практиці неврологами та нейрохірургами [10]. Mackinnon та Dellon (1988) модифікували класифікацію Sunderland, щоб включити змішану модель травми, яка краще відображає клінічну картину [11]. Класифікація представлена у Таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Класифікація ушкодження периферичних нервів за Seddon та Sunderland

Тип ушкодження (за Seddon)	Тип ушкодження (за Sunderland)	Патологічний процес
Невропраксія	1	Локальна демієлінізація, «блок» проведення збудження, аксони інтактні
Аксонотмезис	2	Дегенерація аксонів; ендоневрій, периневрій та епіневрій інтактні
Аксонотмезис	3	Дегенерація аксонів, ендоневрій ушкоджений, периневрій та епіневрій інтактні
Аксонотмезис	4	Дегенерація аксонів, ендоневрій та периневрій ушкоджені, епіневрій інтактний
Невротмезис	5	Дегенерація аксонів, ушкодження всіх сполучнотканинних елементів нерва
Змішаний	6*	Комбінація типів 2-4

* Модифікація Mackinnon та Dellon критеріїв Sunderland

Структура ушкоджень периферичних нервів неоднорідна та в залежності від ступеня порушення цілісності складових його структур виділяють такі форми [12]:

1. Невропраксія - збереження цілісності аксона (або дендриту) від тіла клітини до органу чи ефектора. Причиною цього виду пошкодження зазвичай є тракція або компресія, з розвитком локальної демієлінізації в зоні пошкодження та тимчасового блоку проведення. Розлади поверхневої та больової чутливості, а також порушення симпатичної іннервації тимчасові. Однак в окремих випадках при збереженні дії пошкоджуючого агента (наприклад, компресуючий рубець), може виникнути необхідність виконання невролізу [13].

2. Аксонотмезис – порушення цілісності нервових волокон, при збереження цілісності оболонок нерва. Причиною зазвичай є компресія, тракція, ішемія (переломи, інтраневральні ін'єкції, обмороження). При аксонотмезисі нервове волокно піддається валерівській дегенерації дистальніше місця пошкодження, проте збереження цілісності сполучно-тканинного футляра забезпечує оптимальні умови репаративного нейрогенезу. Клінічно даний вид ушкодження проявляється повним порушенням моторної, сенсорної та вегетативної функцій, однак відновлення зазвичай повне, але залежить від дистанції, яку необхідно подолати регенеруючим волокнам [14].

3. Невротмезис - повне порушення цілісності всіх структур периферичного нерва, причиною чого є поранення, переломи кісток, ятрогенні ушкодження або онкологічні захворювання. При даній формі пошкодження спонтанне відновлення функції відзначається вкрай рідко і у більшості випадків вимагає хірургічного лікування, ефективність якого залежить від хірургічної техніки, протяжності діастазу між кінцями пересіченого нерва, а також відстанню, яку необхідно подолати волокнам, що регенерують. Як правило, травма периферичного нерва супроводжується формуванням дефекту різної довжини, внаслідок чого такий підхід неможливий. У цій ситуації «золотим стандартом» відновлення цілісності нерва є використання аутонервної вставки для усунення протяжного дефекту. Як аутовставки може бути використаний функціонально менше значущий нерв. У зв’язку з чим при невротмезисі умови для репаративного нейрогенезу найменш сприятливі [15, 16].

Основними клінічними проявами невропатій та плексопатій є рухові, чутливі та вегето-трофічні розлади. Клінічна картина нейрогенної болі характеризується поліморфізмом больових відчуттів, які визначаються характером, ступенем, місцем пошкодження. Пацієнти можуть відчувати постійний чи пароксизмальний біль. Основною причиною рухових, чутливих і вегетативно-трофічних розладів при травмах периферичної нервової системи є припинення аксонального транспорту та блокада невральної провідності збудження, викликані порушенням анатомічної цілісності осьових циліндрів (аксонів) на макро- і мікроскопічному

рівні. Патоморфологічним паттерном травматичних невропатій та плексопатій є валлерівська дегенерація. Закрита чи відкрита травма нерву або сплетіння в рідких випадках є ізольованою, в абсолютній більшості досліджень нервові утворення пошкоджуються разом з іншими тканинами кінцівок, що дає свій відбиток на характер розвитку неврологічного симптомокомплексу. Відкриті пошкодження нервів, при яких пошкоджується цілісність епіневрію, визиваються безпосередньою дією пошкоджуючого агенту на структурне утворення периферичної нервової системи та діляться на колоті, рубані, вогнепальні та інші. При вогнепальних пораненнях кінцівок нервовий стовбур або сплетіння пошкоджується або безпосередньо вогнепальним снарядом - напряму або за рахунок бокового удару раньової пульсуючої порожнини чи залучається в рубцево-спайковий процес. Струс, забій нерву, міліарні крововиливи в ньому, периневрални спайки є найбільш частими причинами паралічу, ніж невротмезис. Виявлено, що ударна хвиля здатна розірвати нервові волокна та судини всередині нерву у віддаленні від рани, хоча сам нервовий стовбур може зовні здаватися непошкодженим. При опосередкованих пошкодженнях ПНС субепіневральні крововиливи іноді виникають на деякій відстані від лінії польоту кулі, при чому не тільки відразу, але і на другу добу після поранення, а гематоми, навіть незначні викликають периаксональні зміни нервових волокон і розсмоктуються через 2-3 місяці, залишаючи після себе мікроскопічні внутрішньостовбурові рубці. Зміни в нерві в зоні 2-4 см від осі раньового каналу характеризується потужними вогнищевими крововиливами в субпериневральний простір та в ендоневрій, різким набряком та запальними інфільтратами в усіх його тканинах. Мієлінові волокна різко гіпертрофовані, частина з них знаходиться у стані валлеровської дегенерації, мієлінові сегменти більшості нервових волокон містять дуже велику кількість вакуолей. На віддаленні 5-6 см набрякові явища в нерві слабшають, рідше зустрічаються запальні елементи та крововиливи. Якщо різні види травматичних ушкоджень кінцівок висвітлені у літературі в достатній мірі, то механізми пошкоджуючої дії вогнепальних снарядів на нерви та сплетіння різні автори до сих пір пояснюють по різному. Таким чином, очевидна доцільність виділення в

окремі групи механічних факторів вогнепальних та невогнепальних пошкоджень ПНС, внаслідок принципової різниці обсягів пошкоджуючої дії [17].

Біль може бути результатом етіологічно різноманітних розладів, що впливають на периферичну або центральну нервову систему. Причиною може бути метаболічна патологія, нейродегенеративні, судинні, спадкові або аутоімунні захворювання, пухлини, травматичні ушкодження, інфекції, вплив токсинів. Хронічний біль також виникає при неврологічних станах невідомої етіології, наприклад, ідіопатичних нейропатіях [18, 19, 20].

За даними Maguire M. et al. (2006) існує чіткий зв'язок між ризиком пошкодження нерва, під час оперативного втручання, та ризиком розвитку хронічного нейропатичного болю, але немає чіткого зв'язку між тяжкістю травми та типом (перетин, розтягування, здавлення) пошкодження нерва та розвитком нейропатичного болю [21]. Загалом залишається незрозумілим, чому в одних пацієнтів із пошкодженням нервів виникає біль, а в інших - ні, що також потребує проведення подальших досліджень. Petersen P. et al. (2019) повідомляють, що висока інтраіндивідуальна конкордантність нейропатичного болю у пацієнтів з двобічною ампутацією або торакотомією свідчить про те, що певну роль відіграють фактори, пов'язані з пацієнтом, а механізми, що лежать в основі, ймовірно, включають взаємодію змін периферичної та центральної нервової системи, а також генетичних і психологічних факторів [22].

Згідно дослідження Dworkin R. et al. (2007) незалежно від етіологічних факторів та рівня ушкодження нервової системи, клінічні прояви нейропатичного болю багато в чому схожі. Больовий синдром, як правило, представлений найрізноманітнішою больовою симптоматикою, у тому числі спонтанним болем (тривалим або нападоподібним) та різними типами індукованого болю (аллодинією, гіпералгезією, дизестезією, гіперпатією). Пароксизмальний характер болю відзначають, як правило, при частковому пошкодженні периферичних нервів, сплетінь або дорсальних спинномозкових корінців. Постійний біль як оніміння, печіння виникає у разі великого чи повного ушкодження нервових провідників. Частим симптомом є парестезії у вигляді відчуттів, що спонтанно

виникають, поколювання, оніміння або повзання мурашок у зоні пошкодження. Під дизестезією розуміють перекручене сприйняття подразнень, коли тактильні чи теплові стимули відчуваються як болючі чи холодові. Підвищену інтенсивність сприйняття звичайних стимулів, що супроводжується неприємними болючими відчуттями, що тривало зберігаються після припинення подразнення, відносять до гіперпатії. Алодинію визначають як варіант індукованого болю у відповідь на легке механічне подразнення ділянок шкіри пензликом, а також на вплив холодом або тиском - холодова та механічна (статична та динамічна) алодинія [23]. При фізикальному огляді у зоні больових відчуттів можна виявити атрофічні зміни шкіри, підшкірної клітковини, волосся, нігтів, зміну м'язового тонусу, і навіть локальні вегетативні порушення як припухлості тканин, зміни дермографізму, кольору і температури шкіри. Клінічне обстеження хворого, у тому числі ретельне дослідження сенсорних функцій (тактильної, вібраційної, температурної та больової чутливості) - основа правильної діагностики нейропатичного болю. Treede R. et al. (2008) рекомендують для більш точної оцінки сенсорного профілю в окремих клінічних випадках, а також з науковою метою проведення кількісних сенсорних тестів [24]. Травми периферичних нервів та плечового сплетіння, як правило, викликають серйозні порушення в ураженій кінцівці. Частота нейропатичного болю висока, досягаючи 95% випадків [25]. Нейропатичний біль може з’являтися відразу або через кілька місяців після травматичного пошкодження, його інтенсивність, як правило, збільшується з часом та пов’язана з механізмами пластичності симпатичної нервової системи [26, 27, 28, 29]. Відчуття болю формується в ЦНС у відповідь на сильні або надсильні подразники. У нормальних умовах біль відіграє роль важливого фізіологічного механізму захисту, запобігаючи можливим важким пошкодженням, які можуть виникати у людей, позбавлених больової чутливості при різних патологічних станах нервової системи. У цих умовах болюче подразнення викликає розвиток комплексу адаптивних реакцій, спрямованих на усунення ноцицептивних впливів. Поряд з фізіологічним існує і патологічний біль, що має дезадаптивне та патогенне значення для організму. Хронічні нейропатичні больові синдроми відносяться до

патологічного болю. Згідно визначення експертів Міжнародної асоціації по вивченню болі (IASP) хронічний біль - це біль, який зберігається більше 3 місяців та пов'язаний зі значним емоційним стресом і/або функціональною неспроможністю, та біль краще не можна пояснити якимось іншим станом [30].

Під нейропатичним болем мають на увазі біль, що виникає при органічному ураженні різних відділів нервової системи, відповідальних за контроль і проведення больових відчуттів [31]. Ряд досліджень показав, що больова інформація сприймається через термо- (при тривалому впливі) і механоноцицептори (компресія, розтягнення нервових волокон, травма тканин), проводиться по А-дельта тонким мієлінізованим волокнам діаметром 1,0-5,0 μ, зі швидкістю проведення 20 м/с. А-дельта («швидкі») волокна проводять імпульси через задні корінці в задні роги спинного мозку та далі по латеральному спіноталамічному тракту через ядра вентробазального комплексу таламуса по таламокортикальному шляху в соматосенсорную кору. Там формується відчуття «швидкого», «первинного», коротколатентного болю, що має чітку локалізацію, адекватну інтенсивність та тривалість. Він має частіше гострий, різкий характер, виконуючи функцію захисту в умовах агресивного навколишнього середовища [32, 33]. При тканинному пошкодженні розвивається каскад патофізіологічних реакцій. Вмикаються так звані «мовчазні» або «сплячі» ноцицептори (С-ноцицептори). Вони мають більш обширні рецептивні поля, сприймають температурні, механічні та хімічні впливи, можуть бути полімодальні - активуючись при впливі двох і більше різних за своєю природою подразників. Активовані С-волокна секретують зі своїх периферичних закінчень в тканини нейрокинин, в тому числі субстанцію Р, нейрокінін А, які сприяють вивільненню з тучних клітин і лейкоцитів медіаторів запалення - простагландину Е2, цитокінів і біогенних амінів, у результаті чого розвивається «нейрогенне запалення» з ще більшим підвищенням збудливості ноцицептивних волокон. Особливістю ноцицепторів є здатність до сенсибілізації (периферичної сенситизації), при якій знижується поріг чутливості [34, 35]. Але якщо у А-дельта механоноцицепторів повторні стимули не викликають сенсибілізацію, а у А-дельта термоноцицепторів

поріг знижується тільки при тривалому термічному впливі, то С-ноцицептори сенсибілізуються вже після повторних подразнень. Механізм сенсибілізації обумовлений впливом алгогенов, що виробляються при пошкодженні тканин. Це тканинні і плазматичні субстанції, які продукують ендотелієм судин і пошкодженими нервовими структурами, що виділяють нейрогенні хімічні активні речовини [32].

До алгогених сполук відносяться брадикінін, каллидин, продукти метаболізму арахідонової кислоти, гістамін, серотонін, цитокіни (інтерлейкін-1), іони калію, водню, ацетилхолін, субстанція Р та інші. Вони мають різні точки впливу: потенціювання дії або вироблення інших активних речовин, активація вільних закінчень, розвиток «нейрогенного запалення» за рахунок формування набряку та вазодилятації. В результаті підвищення концентрації алгогенних з'єднань в тканинах, зміни їх співвідношень - збільшується тривалість периферичної імпульсації, підпорогового подразнення (в тому числі небольового характеру) сприймаються як больові, розвивається первинна гіпералгезія в місці пошкодження. Крім того, після ушкодження нервових структур підвищується експресія натрієвих і потенціалозалежних кальцієвих каналів, що призводить до гіперзбудливості нейронів [34, 36]. При проходженні кальцію по потенціал залежним кальцієвим каналам вивільняється субстанція Р і глутамат, додатково включаючись в патофізіологічний ланцюжок. Пошкоджені нейрони можуть генерувати спонтанну ектопічну активність по ходу волокна. Норадреналін, що вивільняється в синаптичних терміналях в умовах порушення периферичної вегетативної нервової системи (переважно симпатичного відділу), стимулює закінчення чутливих нервів, викликаючи больові відчуття [32, 33]. В результаті сумації всіх зазначених реакцій формується надпороговий сигнал, що надходить в задні роги спинного мозку, де розвивається феномен «wind-up» - «заведення» (посилення чутливості нейронів до подальших імпульсів), збільшення амплітуди і тривалості відповіді, зниження порога збудження, в тому числі що виходить за межі іннервуємих ураженими нервами зон (так звана вторинна гіпералгезія) [37, 38]. У патофізіологічної основі феномена “wind-up” лежить активація рецепторів

N-метил-D-аспартату (NMDA), збуджуючим медіатором глутаматом, що призводить до спонтанного порушення в С-волокнах, сенситизації і гіперзбудливості нейронів задніх рогів. В задніх рогах присутній один з важливих компонентів висхідної антиноцицептивної системи - желатинозна субстанція. Вона регулює проведення чутливості, бере участь у формуванні ноцицептивного потоку на сегментарному рівні, скорочує потік висхідної ноцицептивної інформації, при порушенні надаючи інгібуючий вплив на релейні нейрони «воротний контроль болю» [39, 33]. На даному рівні також значна роль гальмівних нейромедіаторів - ендогенні енкефаліни, гамма-аміномасляна кислота. Від нейронів заднього рогу імпульси від С-ноцицепторов надходять по спіноретикулоталамічному, спіномезенцефалічному трактах в ретикулярну формацію, гіпоталамус, лімбічну систему, ядра таламуса (медіальні, інтраламінарні та задні), а далі - дифузно поширюються по всіх відділах кори. До моделюючих низхідних систем відносяться середній мозок, міст (дорсолатеральний відділ), довгастий мозок (ростровентральна частина, ядро шва), соматичні ділянки кори, таламус, ядра ретикулярної формації. Стимуляція зазначених структур може знижувати біль або викликати аналгезію.

Основними модулюючими нейротрансміттерами, що мають антиноцицептивний ефект, внаслідок їх пригнічувальної дії на ноцицептивні нейрони задніх рогів, є норадреналін, серотонін; аналгетичний ефект ендогенних опіоїдів здійснюється завдяки їх впливу на опіатні рецептори головного мозку - а саме сірої речовини перивентрикулярної та періакведуктальної областей, довгастого мозку [40]. Дефіцит антиноцицептивних систем у літературі позначається терміном «дезінгібіції». Особливе значення надається зазначеним вище низхідним антиноцицептивним впливам: недостатність опіатної, норадренергічної, серотонінергічної систем призводить до збільшення тривалості, інтенсивності, зміни характеру больового синдрому [41, 39, 35].

Патофізіологічне розуміння болю включає в себе формування детермінованої «станції відправлення» як функціонуючого генератора патологічного посилення збудження, при якому больовий синдром представляється особливою формою

патології аферентного входу. Основні положення теорії генераторних механізмів больових синдромів полягають в тому, що під впливом тих чи інших ендогенних або екзогенних факторів у певних відділах ЦНС, що становлять ноцицептивну систему, виникають генератори патологічно посиленого збудження. Генератор збудження, навіть в тому випадку, коли він виникає у зв'язку з ірритацією периферії, після свого формування або не потребує подальшого підкріплення стимуляції, або залежить від неї у незначній мірі. Розростаючі невроми, дегенеруючі та регенеруючі нервові волокна в певних умовах стають периферійними генераторами патологічно посиленого збудження. Недостатність гальмівних механізмів і гіперактивація розгальмованих ноцицептивних нейронів є умовами створення та діяльності генератора патологічно посиленого збудження. Окремої уваги заслуговує феномен деаферентації: при перерві шляхів, які проводять ноцицептивні сигнали (дисфункція нейронів 1 і 2 порядку), провокується спонтанна генерація больових імпульсів у вищих відділах. Вищевказані периферичні та центральні механізми ноцицепції в нормі чи патології нерозривно пов'язані та взаємообтяжують один одного, формуючи своєрідне замкнуте коло. Однак переважаючими для нейропатичного болю є периферична та центральна сенситизація, ектопічні розряди в пошкоджених волокнах. Теорія «воротного контролю» має важливе значення для розуміння механізмів фізіологічного болю, однак не може пояснити багато закономірностей патологічного (хронічного) болю: його тривалість, персистування, можливість спонтанних нападів та іншого. До особливостей патогенезу патологічного болю відносяться просторова та тимчасова сумація збудження, наростаюча та тривала потенціація, центральна сенситизація нейронів, тим не менш, ці нейрофізіологічні феномени не пояснюють до кінця багато характеристик патологічного болю [42, 43].

Тому вивчення патофізіологічних мехінізмів формування та збереження хронічного нейропатичного больового синдрому є актуальним питанням сучасної неврології та потребує проведення подальших досліджень.

1.2. Постравматичні імунні порушення та зміни нейротрофічних факторів

У моделях хронічного запалення на тваринах аферентні ноцицептори та постгангліонарні симпатичні волокна демонструють нейропатичний фенотип із посиленим проростанням уражених ділянок на периферії [44]. На додаток до процесів, описаних вище, хронічний ноцицептивний вплив також може призвести до стійкої периферичної та центральної сенсибілізації, індукуючи зміни у залученні вроджених та адаптивних імунних зв'язків у межах ноцицепторів [45]. Така адаптивна імунна сигналізація може бути причиною різноманітних аномальних больових станів, починаючи від незапальних захворювань суглобів і закінчуючи фіброміалгією, яку можна вважати аутоімунним фенотипом [46].

Згідно досліджень Ji R. et al. (2016) та Moehring F. et al. (2018) виявлено основоположний внесок різних типів імунних клітин, включаючи тучні клітини, нейтрофіли, макрофаги та Т-лімфоцити, у периферичну та центральну сенсибілізацію [47, 48].

Спочатку вважалося, що зміни імунних параметрів стосуються переважно запальних больових розладів, тепер зрозуміло, що нейропатичні больові стани також пов'язані зі значною інфільтрацією різних типів імунних клітин поблизу або всередині периферичних нервів. Згідно дослідження Vicuña L. et al. (2015) дуже важливим класом у цьому відношенні є Т-клітини, які формують розвиток нейропатичного болю. У дослідженні виявлено, що миші, у яких відсутні Т-клітини, повністю позбавлені здатності розвивати нейропатичну механічну аллодинію після пошкодження нерва. Після пошкодження нерва Т-клітини інфільтрують і вивільняють проалгетичний медіатор лейкоцитарну еластазу, що призводить до механічної аллодинії. Відповідно, Т-клітинна специфічна абляція або блокада лейкоцитарної еластази антитілами зменшує аллодинію, спричинену пошкодженням нерва. Таким чином Т-клітини є критично важливими елементами адаптивного імунітету, а також у дослідженнях були причетні до болю, з найбільшою кількістю доказів для ролі в нейропатичному болю [49]. Слід зазначити, що різні типи Т-клітин відіграють різну роль у хронічному болю. Так, у дослідженні Liu X. et al. (2014) встановлено, що адаптивне перенесення токсичних

Т-клітин (CD8+ Т-клітин) шляхом інтратекальної ін’єкції посилює нейропатичний біль, тоді як ін’єкція регуляторних Т-клітин зменшує нейропатичний біль після хіміотерапії [50].

Фагоцитоз є важливою ланкою неспецифічної резистентності організму. Фагоцитоз необхідний для підтримки гомеостазу тканин при багатьох запальних та аутоімунних захворюваннях, але його роль у патогенезі захворювань периферичної та центральної нервової системи недостатньо вивчена. Фагоцити здійснюють імуногенетичний контроль, забезпечують кілінг антигенів, сприяють генеруванню гуморальної та клітинної імунної відповіді, продукують біологічно активні речовини. Фагоцити - універсальні ефектори гомеостазу, які реагують на множинні сигнали, що провокуються дестабілізацією внутрішнього середовища. За ступенем зміни фагоцитарних реакцій можливо оцінювати резерви імунної відповіді та визначати інтенсивність і динаміку інфекційних чи неінфекційних патологічних процесів. Процес фагоцитозу здійснюється за участю наступних клітин: поліморфноядерні фагоцити (в основному нейтрофіли); система мононуклеарних фагоцитів (моноцити і клітини, які є їх похідними - макрофаги сполучної тканини, клітини Купфера в печінці, альвеолярні макрофаги легенів, макрофаги червоного кісткового мозку, вільні і фіксовані макрофаги селезінки, макрофаги серозних порожнин, остеокласти, мікрогліальні клітини центральної нервової системи); еозинофіли та базофіли, тромбоцити (цей вид діяльності не є основним) [51, 52].

Нейтрофіли - імунні клітини людини, які більшу частину свого життя циркулюють по організму. При зустрічі з патогенним агентом нейтрофіли поглинають і перетравлюють його, проте згодом гинуть. Базофіли, еозинофіли та опасисті клітини виділяють у навколишню тканину вміст своїх гранул, таким чином реалізують хімічний захист проти великих патогенів. Багаточисельні дослідження на молекулярному, генетичному та імунологічному рівнях виявили наявність в еозинофілах великої кількості морфологічних і функціональних систем. Універсальний вплив еозинофілів на нормальні та патологічні процеси в організмі пов’язаний з наявністю на їх поверхні та в гранулах різноманітних

рецепторів для біологічно активних речовин, особливо Н1 і Н2, ферментів, агрегованих IgE та IgG, накопичення яких у гранулах призводить до виділення з них таких різноманітних лімфо- та хемокінів, як лейкотрієни, інтерлейкіни, простагландини, а також мікроелементи і ферменти. Утворення еозинофілів, ймовірно, регулюється Т-клетками через секрецію таких гемопоетичних ростових факторів, як гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор, інтерлейкін-3 та інтерлейкін-5. Хоча гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор та інтерлейкін-3 підвищують виробництво інших мієлоїдних клітин, інтерлейкін-5 стимулює утворення тільки еозинофілів. Еозинофільні гранули містять основний білок і еозинофільний катіонний білок, які є токсичними для ряду паразитів і клітин ссавців. Еозинофільний нейротоксин може викликати важке пошкодження мієлінової оболонки нейронів, що було виявлено на тваринних моделях. Важливу роль для збільшення в тканинах кількості еозинофілів, що ведуть до розвитку еозинофільного запалення і некрозу покривного епітелію слизової оболонки, грає вміст таких білків, як великий основний білок, катіонний білок, нейротоксин, еозинофільний Х-білок. Більшість еозинофільних лейкоцитів в організмі людини локалізується в тканинах слизової, проте роль еозинофілів у захворюваннях людини на даний час повністю не вивчена. При еозинопенії може формуватися стан імунної недостатності [53].

Посттравматичний період супроводжується як патофізіологічними змінами в життєдіяльності організму, які викликані травматичним шоком, так і виникненням компенсаторно-пристосувальних механізмів. Комплекс патологічних порушень на системному і місцевому рівні, в кінцевому підсумку призводить до дезінтеграції природних фізіологічних механізмів і, як наслідок, до значних змін метаболізму (як в пошкоджених тканинах і органах, так і не порушених травмою), а також до суттєвих імунних та гемостатичних порушень у пацієнтів з наслідками травм різної тяжкості та генезу [54, 55].

Пошкодження периферичних нервів ведуть за собою вторинну деградацію дистальних аксональних ділянок за допомогою механізму антеградної дегенерації. Зазначене призводить до активації генетичної програми аксонального росту, що

дозволяє реіннервувати пошкоджені ділянки тканин в пермісивному середовищі за рахунок інфільтрації імунними клітинами. З огляду на це принципи активації нейроіммунних сигнальних механізмів підвищеної чутливості в результаті пошкодження периферичних нервових структур є предметом новітніх досліджень.

У дослідженні, проведеному у 2020 році науковцями Дитячої лікарні Бостона і Гарвардської медичної школи (Children's Hospital Boston and Harvard Medical School), США, були уточнені молекулярні механізми імунореактивності у відповідь на пошкодження аксонів. Виявлено, що NK-клітини, що представляють неспецифічні механізми імунітету, беруть активну участь в процесах аксональной сепарації. In vitro моделювали активацію природних клітин-кілерів в організмі лабораторних тварин, після чого частково пошкоджували n. ischiadicus. У процесі спостереження встановлено, що нейрони ініціюють експресію рецепторів, які формують сприйнятливість до атак природних клітин-кілерів. Виявлено, що інфільтрація цитотоксичних NK-клітин сідничного нерву шляхом екстравазації відбувалася протягом 3 днів після пошкодження нерва. Таким чином, NK-клітини виконували функцію елімінації пошкоджених аксональних ділянок. Протягом декількох днів після пошкодження нерва у тварин, яких піддавали імуностимуляції, спостерігалося значуще зниження чутливості в ураженій кінцівці. Однак завершення елімінації ушкоджених структур сприяло активації процесів репарації аксонів. Так, через 2 тижні після пошкодження периферичного нерва у лабораторних мишей основної групи спостерігали відновлення чутливості ураженої кінцівки. Поряд з цим в контрольній групі тварин тимчасові терміни відновлення чутливості не відрізнялися від експериментальної групи. Однак з урахуванням низького рівня елімінації від пошкоджених аксональних структур тести продовжували демонструвати у тварин високий рівень больових відчуттів, що викликаються дотиком до пошкодженої кінцівки через 30 і більше днів після травми [56].

Було визнано, що взаємодія між нервовою та імунною системами відіграє важливу роль у ініціації та підтримці болю. На додаток до змін у функціонуванні нейронів, теперішні дані свідчать про двонаправлений зв’язок з імунною

системою в ініціації та підтримці хронічного болю [57]. Взаємна передача сигналів між імунокомпетентними клітинами в центральній нервовій системі стала ключовим феноменом, що лежить в основі механізмів хронічного болю. Нейронна збудливість може бути потужно посилена як класичними нейромедіаторами, нейронального генезу, так і імунними медіаторами, що вивільняються з ЦНС-резидентної мікроглії та астроцитів, а також із інфільтруючих клітин, таких як Т-клітини [58].

Недавнє дослідження Ydens E. et al. (2020) детально охарактеризувало макрофаги сідничного нерва у мишей. За допомогою картування автори показали, що макрофаги сідничного нерва не походять від ранніх ембріональних попередників, що колонізують ЦНС, а походять в основному від пізніх ембріональних попередників і з часом замінюються макрофагами кісткового мозку. Нарешті, на відміну від ЦНС, після пошкодження пул макрофагів ПНС поповнюється макрофагами моноцитарного походження [59].

Зміни судинної проникності в контексті захворювань периферичних нервів не зовсім зрозумілі. Насправді, з одного боку, підвищена проникність гематоневрального бар’єру передбачає посилену інфільтрацію моноцитів, отже, загострену імунну реакцію. З іншого боку, виділення макрофагів можуть діяти як поляризуючі агенти, які допомагають у регенераційному процесі після пошкодження нерва. Дійсно, їх внесок у нервові розлади набуває все більшого інтересу, і розглядаються як цільові для терапії патологій, пов’язаних з макрофагами, включаючи периферичні нейропатії. Згідно дослідження De Logu F. et al. (2017) виявлено, що різні класи макрофагів беруть участь у сприянні сенсибілізації (класично, тип M1) та інгібуванні сенсибілізації та сприянні загоєнню (тип M2). З’являється все більше доказів ролі макрофагів у патофізіології нейропатичного болю [60]. Нещодавно активація макрофагів була тісно пов’язана з клінічними спостереженнями периферичних аналгетичних ефектів, пов’язаних з антагоністами рецептора ангіотензину-2, що було несподіванкою, враховуючи відсутність експресії рецептора в сенсорних нейронах. У дослідженні Shepherd A. et al. (2018) встановлено, що експресія

рецептора ангіотензину-2 на макрофагах, що проникають у місце ушкодження нерва, опосередковує ослаблення нейропатичної аллодинії [61].

Дійсно, дослідження нервово-асоційованих макрофагів є дуже актуальною сферою досліджень зі значними проблемами. Нещодавно опубліковані дослідження, хоча їх небагато, зробили великий внесок у розуміння вражаючої функціональної пластичності макрофагів та їх потенційної ролі в периферичних нейропатіях. У сукупності існує величезний терапевтичний потенціал у націленні на імунні клітини та їхні медіатори при нейропатичному болю, принаймні для його периферичних компонентів [62]. Тому дослідження різних видів фагоцитів та розуміння їх ролі в периферичних нейропатіях являє собою дуже актуальне питання.

З кожним роком з’являється все більше даних про внесок нейротрофічних факторів в фізіологію та патологію нервової системи. Нейротрофічні фактори стимулюють виживання, міграцію, проліферацію, регенерацію нейронів, впливають на механізми нейропластичності, регулюючи формування та пластичність нових синапсів, спрутинг (зростання аксонів) та арборизацію (розгалуження дендритів) у напрямку клітин мішеней, активність іонних каналів та рецепторів нейромедіаторів, впливають на процеси мієлінізації та ремієлінізалізації [63]. Властивості нейротрофінів пов'язані зі здатністю запобігати утворенню вільних радикалів, перешкоджати окисному стресу та впливати на процеси апоптозу, а також брати участь у контролі збереження структурної та функціональної цілісності нейронів та процесів їх фізіологічного розвитку [64].

Значну роль в інгібуванні апоптозу відіграють трофічні та ростові чинники [65, 66]. Нейротрофіни діють локально у місці вивільнення та особливо інтенсивно індукують розгалуження дендритів (арборизацію) та зростання аксонів (спрутинг) у напрямку клітин-мішеней. Синаптичний спрутинг, що забезпечує "підсилення" існуючих нейрональних струмів [67] та утворення нових полісинаптичних зв'язків [68], обумовлює пластичність нейрональної тканини та формує механізми, що беруть участь у відновленні порушених неврологічних функцій.

Основним методичним підходом, який дозволив поглибити наші знання про функції нейротрофінів, стало вивчення здатності нейронів виживати у первинних дисоційованих культурах у присутності рекомбінантних нейротрофінів [69, 70]. Більшість висновків, зроблених на підставі експериментів з первинними культурами нейронів, що отримала підтвердження при аналізі нейронних популяцій у тварин спрямовано інактивованими генами нейротрофінів та їх рецепторів [71].

Фактор росту нервів (NGF) є димером, що містить дві ідентичні субодиниці по 118 амінокислотних залишків, з молекулярною масою близько 26 кДа. NGF став першим відомим нейротрофічним фактором [72].

У дослідженнях Smeyne R. et al. (1994) та Crowley C. et al. (1994) було показано, що NGF є вирішальним фактором у виживанні та підтримці розвитку периферичних симпатичних та ембріональних сенсорних нейронів та холінергічних нейронів основи переднього мозку [73, 74]. Крім того, NGF впливає на виділення медіаторів (ацетилхоліну, глутамату та ін.) у нервово-м'язових синапсах та синаптосомах гіпокампа [75].

Зв'язок між підвищеними рівнями NGF та запальними станами спостерігався у хворих людей, а також на кількох експериментальних моделях у тварин при таких захворюваннях, як розсіяний склероз у дослідженні Bracci-Laudiero L. et al. (1992), системний червоний вовчак Bracci-Laudiero L. et al. (1993), артрит Falcimi F. et al. (1996) та бронхіальну астму Braun A. et al. (1998) [76, 77, 78, 79].

Williams K. et al. (2015) дослідили, що макрофаги, периферійні аналоги мікроглії, є мішенню як для зрілого, так і для про-NGF [80]. De Simone R. et al. (2007) виявили, що NGF діє шляхом модуляції міграційної активності мікроглії in vitro [81]. Однак, до якої міри NGF може впливати на фізіологічні функції мікроглії і як зміни в цій модуляції можуть вступати в дію при нейродегенеративних та нейроімунних розладах - систематично ще не досліджено.

NT-3 відіграє роль, подібну до NGF, у виживанні сенсорних аферентів, але в цьому випадку це аферентні волокна м’язового веретена. NT-3 - це фактор росту з

молекулярною масою 13,6 кДа. NT-3 відіграє роль у розвитку симпатичної нервової системи. Мішенями для NT-3 є холінергічні нейрони лобної долі, холінергічні нейрони гіпоталамуса, нейрони кори головного мозку, система пропріорецепторів, м'язові волокна, нейрони слухових ядер, клітини нейроглії [82].

Згідно дослідження Keefe K. et al. (2017) поєднання нейротрофінів, таких як нейротрофічний фактор мозку (BDNF), нейротрофін-3 (NT-3) і нейротрофін-4/5 (NT-4/5) з експресією NGF змінює проростання первинних сенсорних шляхів in vivo. Проведені дослідження демонструють покращений ріст аксонів і деяке функціональне відновлення ноцицепції або рухової функції задніх кінцівок на моделях пошкодження спинного мозку [83].

Таким чином, подальше вивчення змін нейротрофічних факторів є актуальним питанням, що може поглибити знання патогенезу, перебігу захворювання та нейрорегенераторних процесів пошкоджених нервів та сплетінь, тим самим надати можливість впливу на механізми відновлення порушених функцій. З’ясування того, як нейрони та імунні клітини безпосередньо впливають один на одного, може дозволити розробити раціональний комплексний терапевтичний підхід для полегшення хронічного болю та усунення невідповідного запалення [84]. Виявлення зв’язку з динамікою патологічного процесу дозволить встановити прогностичну роль імунологічних порушень в об’єктивізації больового статусу пацієнтів.

1.3. Роль інструментальних методів дослідження ушкоджень периферичних нервів та сплетінь кінцівок

Для оцінки ступеня пошкодження нервової системи застосовується неврологічний огляд, дані нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних методів. Для оцінки хронічного больового синдрому необхідна безпосередньо об'єктивізація болю та психоемоційного стану. Біль - це суб'єктивне явище, тому на сьогоднішній день не існує уніфікованих об'єктивних засобів його діагностики. У клінічній практиці для оцінки інтенсивності та гостроти болю широко

застосовуються шкали та тести, що ґрунтуються на суб'єктивних відчуттях самого хворого: описові шкали визначення та інтенсивності болю, кількісні шкали болю.

Електрофізіологічні дослідження доповнюють клініко-неврологічне обстеження пацієнта та дозволяють визначити рівень пошкодження нерва, оцінити ступінь і тип ураження нервового стовбура, а також виявити ранні ознаки денервaційно-реінервaційних змін [85].

Basiri K. et al. (2015) прийшли до висновку, що електрофізіологічні дослідження часто необхідні для виключення інших можливих причин виявленої неврологічної симптоматики, таких як радикулопатія, диференційної діагностики плексопатій та нейропатій [86].

У дослідженні Чеботарьової Л. (1998) визначені такі електрофізіологічні критерії ушкодження за типом невротмезису структур плечового сплетення: відсутність проведення збудження до м’яза та потенціалу дії м’яза при стимуляції плечового сплетення, відсутність потенціалів рухових одиниць при спробі довільного скорочення м’яза, спонтанна активність м’язових волокон у вигляді потенціалів фібріляцій, позитивних гострих хвиль - електроміографічні ознаки денервації [87].

Електрозбудливість м'язів при частковому пошкодженні периферичного нерва в перший час може бути відсутньою, але потім в тій чи іншій мірі відновлюється, виявляються біопотенціали дії м'язів, які реєструються за рахунок функції збережених аксонів нервового стовбура [88].

ЕНМГ в найгостріший період пошкодження нерва не застосовується, у зв’язку з тим, що при повному анатомічному розриві нерва М-відповідь зниженою амплітуди може зберігатися протягом 5-7 днів при дистальній стимуляції, а точніша діагностика можлива не раніше, ніж через 1 місяць після травми [85].

У той же час деякі дослідники відзначають, що відсутня кореляція між результатами електронейроміографії та даними клініко-неврологічного обстеження. У гострий період травми периферичного нерва повна відсутність провідності нервових волокон може відповідати як I ступеню (невропраксія), так і V ступеню пошкодження (невротмезис), в той час як тактика лікування

принципово різниться. Обмежена кількість досліджень з клінічної електронейроміографії присвячена аналізу електронейроміографічних показників при травмах периферичних нервів та сплетінь, особливо вогнепального генезу. Що також стало передумовою для проведення даного дослідження.

Padua L. et al. (2013) стверджують, що ультразвукове дослідження є ефективним інструментом для обстеження захворювань периферичних нервів і доповнює нейрофізіологічну оцінку [89]. За даними дослідження Claes F. et al. (2013) УЗД не може замінити електрофізіологічне дослідження для підтвердження клінічного діагнозу карпального тунельного синдрому. Проте патологічний результат УЗД має високу позитивну прогностичну цінність для патологічного результату ЕНМГ при клінічно визначеному карпальному тунельному синдромі [90].

Дослідження проведене Fornage B. et al. (1988) допомогло у диференціації між нормальними та патологічними станами периферичних нервів. Було показано, що у нормі нерв має ехогенну фібрилярну зовнішню структуру, в той час як патологічні зміни коливалися від пухлин до запальних станів і були пов’язані з гіпоехогенністю з дистальним посиленням звуку, а також потовщенням нерва [91]. Silvestri E. et al. (1995) використовували ту саму концепцію та виявили, що в досліджуваних периферичних нервах гіпоехогенні ділянки були розділені гіперехогенними смугами. При гістологічному дослідженні вони показали, що гіпоехогенні ділянки відповідають пучкам нейронів. Ця картина була важливою для диференціації нервів від навколишніх сухожиль [92].

У дослідженні Filippou G. et al. (2010) було виявлено, що ультразвукове дослідження високої роздільної здатності є більш корисним, ніж дослідження нервової провідності, для локалізації ліктьової нейропатії, незалежно від того, локалізується вона в ліктьовому суглобі чи поза ліктьовим суглобом [93]. На думку багатьох авторів, сучасні можливості ультразвукової діагностики дозволяють не тільки візуалізувати периферичні нерви та сплетіння, а й оцінювати їх анатомо-морфологічні зміни [94, 95, 96]. Bodner G. et al. (2001) цей метод порівнювали з іншими методами візуалізації, де було показано переваги

ультразвукового дослідження над МРТ у діагностиці пошкодження променевого нерва після перелому плечової кістки [97]. Просторова роздільна здатність і контрастність зображень при ультразвуковому скануванні за даними літератури значно вище, ніж при магнітно-резонансній томографії [98, 99].

Згідно досліджень Liu F. et al. (2012) застосування датчиків з частотою 22 МГц, дозволили розпізнати внутрішню структуру литкового нерва, діаметр якого не перевищував 1-2 мм [100].

Іншою перевагою ультразвукової діагностики є безперервне формування зображення на моніторі, що дозволяє аналізувати анатомічні структури. Під час ультразвукового дослідження периферичних нервів також можуть бути виявлені пошкодження різних структур: м'язи, сухожилля, судини [101, 102].

Ряд авторів наводять результати робіт, в яких чутливість і специфічність ультразвукового дослідження при травматичних ушкодженнях периферичних нервів становлять 96,7 % і 99,5 %, відповідно. Однак інші дослідники вважають, що результати доопераційного ультразвукового дослідження розходяться з інтраопераційними знахідками в 6-15 % випадків [103, 104, 105].

Результати аналізу робіт показують, що УЗД є ефективним методом візуалізації, а також прекрасно доповнює інші види діагностики, однак потрібні подальші розробки в цій галузі для повної оцінки ролі ультрасонографії при ушкодженнях периферичних нервів та сплетінь кінцівок.

Рентгенологічне дослідження при діагностиці ушкоджень периферичної нервової системи застосовується для виявлення посттравматичних змін кісток, суглобових та параартикулярних тканин.

Як стверджують Floch H. et al. (2003) великі нервові стовбури часто добре видно при проведенні комп’ютерної томографії, проте її контрастна роздільна здатність є недостатньою для детального дослідження та ідентифікації патологічних змін у мікроструктурі нейронів [106, 107].

У дослідженні Hörmann M. et al. (2003) встановили гарну відповідність між МРТ-зображенням і відповідними гістологічними зрізами. На гістологічному зрізі оболонка (епі- та периневрій) нервів виглядала як однорідна волокниста

структура, яку легко розпізнати. У цих волокнистих структурах пучки зазвичай були овальними з невеликими нерівностями меж і незначною неоднорідною структурою [108].

У випадках використання 3 Тл МРТ при пошкодженнях плечового сплетення Zhang L. et al. (2018) показали високу чутливість (>90%), але низьку специфічність [109].

У дослідженні Acharya A. et al. (2019) дійшли висновку, що МРТ є корисним інструментом візуалізації в діагностиці травматичних уражень плечового сплетення. Його результати добре корелюють з авульсійними пошкодженнями нижніх корінців, особливо з наявністю псевдоменінгоцеле [110].

До переваг МРТ слід віднести неінвазивність дослідження та відсутність променевого навантаження, проте протипоказанням до виконання є наявність у постраждалих металоконструкцій, кардіостимуляторів, металевих осколків, що унеможливлює використання у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними нейропатіями та плексопатіями.

Таким чином, застосування МРТ у постраждалих з травмою плечового сплетіння сумісно з клінічними проявами дозволяє оцінити рівень, ступінь і протяжність анатомічних порушень у нервових структурах, а також вираженість рубцево-спайкового процесу. Результати МРТ, об'єктивізуючи факт ушкодження нерву, часто не дозволяють зробити висновок про зворотність пошкодження нервових волокон. Периферичні нерви невеликого діаметру при магнітно-резонансній томографії практично не диференціюються від навколишніх тканин [111, 112]. Для кращої візуалізації пошкоджень периферичних нервів кінцівок невогнепального генезу необхідно використовувати томографи з індукцією магнітного поля 3 Тл, які на даний час не мають широкого розповсюдження. У зв’язку з чим широке застосування КТ і МРТ в щоденній клінічній практиці при невропатіях та плексопатіях обмежене.

1.4. Лікування нейропатичного болю у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями

У більшості випадків при відкритих травмах кінцівок постраждалі потребують первинної хірургічної обробки рани. У рідкісних випадках під час ревізії рани вдається встановити факт пошкодження нервового стовбура, при якому необхідне виконання спеціальної операції на нерві. Тому такі пацієнти потрапляють в спеціалізований заклад, де виконуються нейрохірургічні операції на периферичних нервах в більш пізні терміни.

Залежно від динаміки відновлення функцій нерва протягом 3-4 місяців або продовжують консервативне лікування, або приступають до оперативного втручання.

За даними Colloca L. et al. (2017) нейропатичний біль є наслідком патологічної дезадаптивної відповіді нервової системи на «пошкодження» від різноманітних потенційних причин [113].

Kalso E. et al. (2013) повідомляє, що нейропатичний біль важко піддається ефективному лікуванню, і лише невелика кількість пацієнтів відчуває клінічно значущу користь від будь-якого втручання [114]. Загалом за даними Finnerup N. et al. (2015) лікування нейропатичного болю, навіть найефективнішими з доступних ліків, є скромними, а надійна класифікація нейропатичного болю поки що недоступна [26].

Дослідження Berger A. et al. (2012) у Великій Британії та Німеччині показали у два-три рази вищий рівень використання медичних послуг людьми з нейропатичним болем, ніж тими, хто не має [115].

На думку Helfert S. et al. (2015) нейропатичний біль пов’язаний із різноманітними клінічними явищами втрати чутливості (оніміння) та посилення чутливості (аллодинія), точні моделі яких відрізняються між пацієнтами та захворюваннями, можливо, відображаючи різні механізми болю, що діють у окремої людини, і, отже, потенційно передбачають реакцію на лікування [116].

Yekkirala A. et al. (2017) вважають, що в той час як опіоїди дуже ефективні при багатьох формах ноцицептивного болю, за даними Patel R. et al. (2018)

еквівалентна панацея для лікування нейропатичного болю ще не з'явилася [117]. На думку Kohno T. et al. (2015) втрата ефективності опіоїдів після пошкодження нерва може відображати зниження регуляції або ослаблену передачу сигналів через μ-опіоїдні рецептори [118].

Так, Häuser W. et al. (2017) стверджує, що незважаючи на широке дослідження сигнальних механізмів, пов'язаних з нейропатичним болем, і нові доступні дані, за винятком, можливо, канабіноїдів, по суті, жоден новий терапевтичний підхід, заснований на доказах, не набув широкого поширення [119]. Це підкреслює нагальну потребу в розробці нових ліків.

Доклінічні дослідження висувають приголомшливу низку можливих механізмів болю, які можуть діяти в людей з нейропатичним болем, які значною мірою відображають патофізіологічні реакції як у центральній, так і в периферичній нервовій системі, включаючи взаємодію нейронів з імунними клітинами [120, 121].

Лікування хронічного болю повинно бути направлене на місцевий, спінальний та супраспінальний рівні. З метою впливу на місцевий рівень застосовують невральні блокади. Для усунення больового синдрому при компресійно-ішемічних невропатіях ефективним є введення місцевих анестетиків (новокаїн, лідокаїн) та стероїдних препаратів (гідрокортизон, метилпреднізолон, бетаметазон) в область тунелю, периневрально або параневрально.

У огляді Wiffen P. et al. (2016) зазначають, що звичайні анальгетики, такі як парацетамол і нестероїдні протизапальні препарати, вважаються неефективними, але немає доказів, які підтверджують або спростовують цю думку [122].

Згідно рекомендацій Європейської федерації неврологічних товариств (European Federation of Neurological Societies) препаратами вибору при лікуванні пацієнтів з нейропатичним болем є антиконвульсанти та антидепресанти. Дані препарати забезпечують патогенетичну терапію при нейропатичному больовому синдромі, усуваючи надмірну збудливість структур ПНС та ЦНС. Результати багатьох систематичних оглядів демонструють, що найефективнішими з позиції

клініцистів та безпеки пацієнтів є прегабалін та габапентин, що робить їх препаратами вибору у лікуванні пацієнтів з нейропатичним болем [123,124].

Група спеціальних інтересів з нейропатичного болю (NeuPSIG) запропонувала габапентиноїди, трициклічні антидепресанти (ТЦА) і селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну як препарати першої лінії для лікування нейропатичного болю. Лідокаїн, капсаїцин і трамадол були запропоновані в якості лікування другої лінії, тоді як сильні опіоїди (морфін і оксикодон) і ботулінічний токсин-А були включені в якості третьої лінії лікування периферичного нейропатичного болю [125].

Тіамін (вітамін В1) задіяний в енергетичних процесах в нервових клітинах і в регенерації пошкоджених нервових волокон, є модулятором нейром'язової передачі і має антиоксидантну активність. Рибофлавін (В2) сприяє відновленню синтезу нейромедіаторів (серотоніну, норадреналіну, ГАМК), активації низхідних гальмівних серотонінергічних шляхів (що призводить до зниження больової чутливості), прискоренню регенерації уражених нервів за рахунок активації синтезу. Піридоксин (В6) виступає кофактором понад 100 ферментів, що впливають на структуру та функцію нервової тканини. При дефіциті піридоксину порушується синтез сфінгомієліну з розвитком демієлінізації нервових волокон. Крім того, піридоксин збільшує внутрішньоклітинні запаси магнію, що грає важливу роль в обмінних процесах та в діяльності нервової системи. Ціанокобаламін (В12) відновлює структуру мієлінової оболонки, зменшує вивільнення збудливих нейротрансмітерів (насамперед глутамату) [126, 127]. Згідно гайдлайну Болгарського товариства неврологів (2018) при лікуванні мононевритів та мононевропатій рекомендовано призначення комплексу вітамінів групи В [128]. У дослідженні Ehmedah A. et al. (2019) виявлено, що лікування комплексом вітамінів групи В може ефективно сприяти індукованій пошкодженням периферичного нерву поляризації макрофагів прозапального (М1) типу до протизапального (М2) типу і пригнічувати запальну реакцію шляхом зниження експресії прозапальних та посилючи регуляцію протизапальних цитокінів. Крім того, результати вказують на потенційну участь субодиниці

кальцієвого каналу CaV1.2 I-типу у процесах запалення після пошкодження периферичного нерву. Лікування вітамінами групи В збільшує кількість CaV1.2 у макрофагах протизапального типу, що свідчить про їхню посередницьку роль у покращенні відновлення пошкодженого нерва. Таким чином, дослідження показало, що вітаміни групи В, завдяки своїм плейотропним ефектам, мають потенціал для лікування нейрозапалення та сприяють нейрорегенерації, і їх можна розглядати як багатообіцяючу допоміжну терапію при пошкодженні периферичних нервів [129, 130, 131].

З антиконвульсантів, які підсилюють ГАМК-ергічне гальмування, при лікуванні неврогенних больових синдромів використовують габапентин та прегабалін. Bannister K. et al. (2017) згідно проведених досліджень зазначають, що незважаючи на те, що габапентиноїди, включаючи прегабалін та габапентин, є препаратами першої лінії для лікування нейропатичного болю, їх механізм і місце дії залишаються не повністю вивченими, хоча габапентин може діяти безпосередньо в спинному мозку, пригнічуючи ноцицепцію та відчуття болю [132]. В основі механізму дії габапентину лежить взаємодія з α2δ-субодиницями потенціалзалежних Ca 2+-каналів та гальмування входу іонів Ca 2+ у нейрони, збільшення синтезу ГАМК, стимуляція активності глутаматдекарбоксилази, зниження кількості глутамату – збуджуючого нейромедіатора та модулювання активності NMDA-рецепторів. Прегабалін, як і габапентин, має високу афінність до α2δ-субодиниці потенціалзалежних Ca 2+-каналів у центральній нервовій системі, зв'язування з якими призводить до зменшення вивільнення ряду нейротрансмітерів болю (включаючи глутамат і субстанцію Р) у нейронах-мішенях [133, 134, 135].

У дослідженні на щурячих моделях нейропатії Hunter J. et al. (1997) виявили, що габапентиноїди усувають тактильну та теплову аллодинію [136]. У подальшому Patel R. et al. (2013) встановили, що цей антиалодинічний ефект вимагає присутності субодиниці α2δ-1 потенціалзалежних кальцієвих каналів [137]. У моделях нейропатичного болю на тваринах Alles S. et al. (2017) відзначили, що габапентиноїди постійно виробляють антиаллодинічний ефект

протягом 30 хвилин після введення [138]. В результаті проведеного дослідження Juarez-Salinas D. et al. (2018) виявили, що клінічна ефективність габапентиноїдів, ймовірно, відображає комбінацію спінальної та надспинальної дії, оскільки ефекти опосередковані в стовбурі мозку та вищих центрах мозку, і загальний клінічно позитивний ефект виникає щодо модуляції різних аспектів реакції на біль. Ймовірна взаємодія з низхідними модуляторними системами [139]. Attal N. (2019) відзначено порівняльну ефективність та переносимість двох антиконвульсантів – габапентину та прегабаліну. Для цих препаратів реєструють достовірний сприятливий ефект щодо поліпшення якості життя хворих і нормалізації їх сну, при цьому застосування габапентину асоціювалося з позитивним впливом на психоемоційний статус пацієнтів [140].

На думку Watson C. et al. (2013) антидепресанти зменшують хронічний біль як у пацієнтів з депресією, так і в пацієнтів без депресії, що свідчить про незалежні анальгетичні механізми. Однак додаткові переваги цих препаратів можуть включати лікування коморбідної депресії та порушення сну, пов’язаного з болем [141].

В експериментальних моделях нейропатичного болю на тваринах було встановлено, що інгібітори зворотного захоплення серотоніну та селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну мають властивість зменшувати нейропатичний біль. Препарати подвійної дії - селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну, а саме дулоксетин, венлафаксин, а також група трициклічних антидепресантів (амітриптилін, нортриптилін) зменшують нейропатичний біль та вважаються препаратами І класу, рівень доказовості А [142].

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) – сертралін, флуоксетин, пароксетин – не викликають настільки виражених побічних явищ, як ТЦА, але й їх аналгетична активність істотно нижча, оскільки серотонін не є основним медіатором антиноцицептивної системи, тому і селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну для лікування нейропатичного болю практично не використовують. Діаметрально протилежна ситуація з антидепресантами

подвійної дії - селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗСН): венлафаксин і дулоксетин показали високу аналгетичну активність, порівнянну з такою у ТЦА, при цьому спектр побічних ефектів СІЗЗСН значно нижчий, аніж у ТЦА, за рахунок відсутності в них антихолінергічної дії. Внаслідок підвищення зворотного захоплення норадреналіну - основного нейромедіатора в синапсах антиноцицептивних структур - аналгетичний ефект антидепресантів подвійного впливу перевищує такий СІЗЗС при нейропатичних больових синдромах різної етіології. Хронічний нейропатичний больовий синдром негативно позначається на емоційному стані пацієнта - знижується настрій, з'являється дратівливість, невмотивована тривога. На тлі такого стану нерідко виникають депресивні розлади. Своєчасне виявлення і корекція тривожних і депресивних розладів у пацієнтів з хронічним больовим синдромом могли б прискорити процеси реабілітації даних пацієнтів [143].

Деякі опіоїди, зокрема, метадон і кетобемідон крім того, що є агоністами μ-опіоїдних рецепторів, мають властивості антагоністів NMDA-рецепторів, що викликає інтерес науковців для подальшого вивчення впливу на механізми нейропатичного болю [144].

Таким чином, проблеми діагностики та лікування ушкоджень нервових стовбурів мають важливе як медичне, так і соціально-економічне значення, які обумовлені високою частотою зустрічаємості травм нервів та сплетінь поряд з тривалою втратою працездатності та високим рівнем інвалідизації пацієнтів, збільшенням частоти травматичного ураження периферичних нервів у зв’язку зі збройною агресією. Аналізуючи дані сучасної літератури, можна сказати, що наразі немає єдиного підходу в лікуванні хронічного больового синдрому при захворюваннях та травмах периферичної нервової системи. Різноманіття медикаментів та фізіотерапевтичних процедур для лікування ушкоджень периферичної нервової системи нерідко ставить практичних лікарів у скрутне становище під час вибору тактики лікування. Недостатня вивченість механізмів формування та особливостей перебігу хронічного нейропатичного больового

синдрому на різних стадіях патологічного процесу призводить до того, що сучасні методи лікування недостатньо ефективні та потребують оптимізації.

Все викладене вище за результатами аналізу літератури свідчить про ряд нерозв'язаних питань щодо цієї проблеми та підкреслює її актуальність. В якості перспективних напрямків дослідження слід визнати теоретичне обґрунтування та практичне застосування засобів удосконалення діагностичних підходів та підвищення ефективності лікування хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями і розробку прогностичних критеріїв збереження та прогресування хронічного нейропатичного больового синдрому.

Існують різноманітні точки зору щодо патогенетичних механізмів розвитку хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з нейропатіями та плексопатіями. Досі не уточненими є такі аспекти проблеми, як імунологічні механізми формування хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями. Згідно проведеного аналітичного огляду літератури кількість досліджень з приводу внеску імунних клітин при вогнепальних ушкодженнях нервів та сплетінь кінцівок, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом обмежена, що потребує подальшого дослідження.

Нагальним є дослідження клініко-нейрофізіологічних особливостей перебігу посттравматичних вогнепальних та невогнепальних нейропатій та плексопатій, з метою покращення діагностики та проведення своєчасного лікування, кращого відновлення порушених функцій пацієнтів, що зумовлено зростанням кількості бойових травм ПНС у зв'язку з війною у нашій державі, збройних конфліктів та природних катаклізмів у світі. Нагальною проблемою прикладної неврології є наукове обґрунтування та розробка комплексної патогенетичної терапії, прогнозування збереження та прогресування хронічного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями, диференційованого вибору терапевтичної тактики щодо них.

Саме зазначене вище й стало передумовою проведення даного дослідження.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження тематичних пацієнтів проведене у Військово-медичному клінічному центрі Північного регіону м. Харкова з 2019 по 2021 роки. Імунологічне дослідження проведене на базі діагностичної лабораторії з імуноферментним та імунофлюоресцентним аналізом ДУ “Інституту загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України”. Обстежено 93 чоловіка, що знаходились на стаціонарному лікуванні у Військово-медичному клінічному центрі Північного регіону м. Харкова віком від 21 до 59 років з невропатіями та плексопатіями травматичного та нетравматичного генезу, які були розділені на 3 групи. До І групи увійшли 30 пацієнтів з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями, з яких невропатій - 25, плексопатій - 5. До ІІ групи увійшли 30 пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями, внаслідок переломів кісток верхніх та нижніх кінцівок, вивихів суглобів, пошкоджень завданих ножем, склом, ріжучими та колючими інструментами, внаслідок забою м’яких тканин, з яких невропатій - 26, плексопатій - 4. До ІІІ групи увійшли 33 пацієнта з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями (11 кульових та 22 осколкових поранень кінцівок), з яких невропатій - 27, плексопатій - 6. І група пацієнтів слугувала групою порівняння та була без хронічного нейропатичного болю, у ІІ групі хронічний нейропатичний біль діагностували у 16,6 %, у ІІІ групі хронічний нейропатичний біль діагностували у 84,8 % пацієнтів.

Критеріями виключення з дослідження вважалось: якщо у пацієнта діагностовано хронічні вірусні та бактеріальні інфекції, аутоімунні, онкологічні та гематологічні захворювання.

Усі пацієнти, які приймали участь в дослідженні, дали на те інформовану згоду. Дослідження проведено відповідно чинному в Україні та світі законодавству і галузевим регламентуючим документам щодо етики та біоетики.

Для вирішення поставлених завдань застосовувалися клініко-неврологічний електронейрофізіологічний (електронейроміографія), рентгенологічний, ультразвуковий, імунологічний, статистичний методи дослідження, оцінювання больового синдрому проводилось з використанням візуальної аналогової шкали (VAS), опитувальників DN4, Pain Detect, MPQ, нейропсихологічне дослідження проводилось з використанням шкали депресії CES-D, шкали оцінки тривоги та депресії HADS, шкали Спілбергера-Ханіна, для оцінки якості життя використовували опитувальник MOS SF-36..

2.1. Клініко-неврологічне дослідження

При надходженні пацієнтів до стаціонару ми аналізували клінічні прояви, пов’язані з пошкодженнями периферичних нервів та сплетінь. Пацієнти скаржились на слабкість у кінцівці, відчуття затерпання, біль.

Основним методом було клініко-неврологічне дослідження, яке виконувалось у всіх випадках. Чутливі розлади виявлялись в зоні іннервації пошкодженого нерву у вигляді анестезії, гіпестезії, гіперестезії, гіперпатії та парестезії.

Ступінь парезу (скорочення та сила м'язів) оцінювали за шестибальною шкалою (R. L. Braddom, 1996):

5 балів - нормальна сила м'язів, повний обсяг рухів;

4 бали - легке зниження сили м'язів при повному обсязі рухів;

3 бали - значне скорочення обсягу рухів у суглобі, м'язи здатні подолати силу тяжкості, тертя (фактично це означає можливість відриву кінцівки від поверхні);

2 бали - обсяг рухів у суглобі значно знижений, рухи можливі без подолання сили тяжіння (по площині);

1 бал - ледь помітні скорочення м'язів, без рухів у суглобах;

0 балів - немає довільних рухів, параліч.

Наявність у пацієнтів м'язової гіпотрофії або атрофії вивчали за даними неврологічного обстеження та за результатами електронейроміографії.

Метою клініко-неврологічного дослідження було встановлення наявності ушкодження нерва та ступеня порушення функції. При зборі анамнезу

з'ясовувалася наявність травми та її характер (поранення, падіння, переломи та ін.), уточнювався час прояву симптоматики та її розвиток у процесі лікування, збирався анамнез перенесених супутніх захворювань та інші. Загальне клінічне дослідження дозволило оцінити соматичний і неврологічний статус, наявність супутньої патології. При загальному огляді зверталася увага на стан і колір слизових оболонок, шкіри, наявність збільшених лімфовузлів, стан внутрішніх органів, пульсацію периферичних судин. При неврологічному огляді виявляли чутливі, рухові і вегетативні порушення в кінцівці, стан м'язового тонусу, наявність гіпотрофій, атрофії м'язів, фасцикулярних або фібрилярних посмикувань, ступінь і характер рухових порушень, трофічні зміни шкіри. Досліджувалася поверхнева і глибока чутливість, визначався стан сухожильних і періостальних рефлексів. Пальпаторно визначалася наявність болючості, гіпертрофічно змінених тканин, деформації суглобів, зв'язок в проекції нерва. Проводилися спеціальні провокаційні тести, які допомагали виявити рівень компресії для пацієнтів з компресійно-ішемічними нейропатіями: тест пальцевого здавлення, визначався симптом Тінеля, Фалена, елеваційний та турнікетний тести.

Для кількісної оцінки сприйняття болю використовували візуальну аналогову шкалу (Visual analogue scale) [145]. Для цього просили пацієнта на відрізку прямої лінії довжиною 100 мм (градуйованою в міліметрах від 0 до 100) зобразити силу болю, яку він відчуває на час обстеження. Нуль відповідав відсутності болю, а кінцева цифра шкали - максимально вираженого болю, який він відчував коли-небудь в житті. При оцінці співставляли відстані від початку прямої до відповідних відміток.

Для оцінки нейропатичного болю ми використовували зручний для скринінгового дослідження опитувальник DN4. Він був створений як інструмент для діагностики та диференційної діагностики нейропатичного болю. Опитувальник складається з двох блоків: перший блок дозволяє оцінити позитивні сенсорні симптоми - спонтанний біль, парестезію, дизестезію; другий блок дозволяє виявити негативні сенсорні симптоми. Валідність опитувальника DN4 підтверджена відповідними дослідженнями. Крім зручності в клінічній практиці,

опитувальник DN4 є високоінформативним - при відповіді «так» на 4 і більше питань - діагностується нейропатичний біль. DN4 правильно ідентифікує нейропатичний біль у 86 % пацієнтів, а також має високий рівень чутливості (82,9 %) та специфічності (89,9 %) [146].

Для виявлення спонтанних та викликаних симптомів, характеру перебігу болю: постійний, нападоподібний, постійний з нападами нейропатичного болю використовували опитувальник Pain Detect. Опитувальник найбільш повно відображає всі можливі параметри болю і дозволяє наочно відстежувати картину больового синдрому в динаміці. Його чутливість дорівнює 83 % [147].

Для якісного та кількісного визначення больового відчуття, оцінювання психоемоційної складової використовували - опитувач болю Макгілла (McGill University Pain Questionnaire – MPQ). Макгіллівський опитувач направлений на оцінку інтенсивності болю та сприйняття пацієнтом характеру больового синдрому. Математична обробка даних зводиться до отримання в основному двох показників: рангового індексу болю, що є сумою рангів відзначених дескрипторів та числа обраних дескрипторів болю [148].

2.2. Нейропсихологічне дослідження

Для оцінки та виявлення психоемоційних розладів застосовувались - шкала депресії CES-D (Center of Epidimiological Studies of USA Depression), госпітальна шкала оцінки тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS), визначення тривожності проводили за шкалою реактивної та особистісної тривожності Спілбергера-Ханіна.

Шкала CES-D (Center of Epidimiological Studies of USA Depression) застосовувалась для виявлення депресії. Шкала розроблена на основі пунктів, які раніше використовувалися у затверджених шкалах визначення депресії – опитувальник депресії Бека та шкала депресії Зунга. Було відібрано пункти, які б представляли шість головних компонентів депресії. Шкала використовується для швидкого діагностування тестування пацієнтів, так само як і для епідеміологічних досліджень. Шкала включає 20 пунктів, кожен з яких визначає суб'єктивну частоту

симптомів депресії та проранжований від 0 (симптом виявляється дуже рідко або взагалі ніколи) до 3 (симптом присутній постійно) [149]. Якщо пацієнт набирає 19 і більше балів, з дуже високою достовірністю можна говорити про наявність у нього депресивного розладу: 19 - 26 балів відповідає легкій депресії; 27 - 36 балів помірній депресії; 37 балів і більше говорить про наявність важкої депресії.

Госпітальна шкала тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) відображає психогенний компонент больового синдрому, ступінь наявних у пацієнтів ознак тривоги та депресії, дозволяє їх виявити як на клінічному, так і на субклінічному рівні [150]. Шкала розділена на 2 частини, які описують прояви тривоги та депресії. Результати інтерпретуються згідно сумарної кількості балів, яку набирає пацієнт окремо за двома частинами. Виділяють наступні параметри значень: 0-7 балів — норма; 8-10 балів — субклінічно виражена тривога/депресія; ≥11 балів — клінічно виражена тривога/депресія.

Визначення тривожності проводили за шкалою реактивної та особистісної тривожності Спілбергера-Ханіна [151], яка є єдиною методикою, що дозволяє диференційовано визначати тривожність як особистісну властивість та як стан. Ця шкала є опитувальником із 40 питань. Перша частина опитувальника складається з 20 висловлювань (1-20), які стосуються до реактивної (ситуативної) тривожності - це стан суб'єкта даний момент часу, що характеризується суб'єктивно переживаними емоціями: занепокоєнням, напругою, стурбованістю у цій конкретній обстановці. Друга частина представлена 20-ма твердженнями (21-40), характеризуючими особистісну тривожність – стійку індивідуальну характеристику, що відображає схильність суб'єкта до тривоги. Чим вищий підсумковий показник, тим вищий рівень тривожності (ситуативної чи особистісної). Результати тесту інтерпретували наступним чином: низький рівень тривожності - до 30 балів, помірний рівень тяжкості 31-45 балів, високий рівень тривожності – вище 46 балів.

2.3. Кількісна оцінка якості життя

Для оцінки якості життя нами використано опитувальник Medical Outcomes Study Short Form-36 (MOS SF-36) [152]. Він відноситься до неспецифічних опитувальникам для оцінки якості життя, широко поширений у США та країнах Європи під час проведення досліджень якості життя. 36 пунктів опитувальника згруповано в вісім шкал: фізична функціонування, рольова діяльність, інтенсивність болю, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан та психічне здоров'я. Показники кожної шкали варіюють між 0 і 100, де 100 становить повне здоров'я, все шкали формують два показники: душевний та фізичний добробут [153]. Результати подаються у вигляді оцінок у балах за 8 шкалами, складені таким чином, що більш висока оцінка вказує на більш високий рівень якості життя. Шкали можна згрупувати у два інтегральні показники «фізичний компонент здоров'я» та «психологічний компонент здоров'я»:

1. Фізичний компонент здоров'я (Physical health – PH)
   Складові шкали: фізичне функціонування (PF), рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (RP), інтенсивність болю (P), загальний стан здоров'я (GH).
2. Психологічний компонент здоров'я (Mental Health – MH)
   Складові шкали: психічне здоров'я (PH), рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE), соціальне функціонування (SF), життєздатність (VT).

2.4. Електронейроміографія

Для уточнення локалізації, ступеня та характеру пошкодження нервів та сплетінь кінцівок пацієнтам було проведено електронейроміографію (ЕНМГ).

Електронейроміографія - метод дослідження викликаних потенціалів м'язів і нервів при електричному подразненні нервових стовбурів [154]. ЕНМГ дозволяє оцінити швидкість проведення збудження по рухових і чутливих волокнах

периферичних нервів, потенціал дії нерва, потенціал дії м'яза, стан нервово-м'язової передачі.

ЕНМГ застосовувалася для оцінки функціонального стану нервів та сплетінь кінцівок. Електронейроміографічне дослідження проводилося на аналізаторах біопотенціалів «Нейро-МВП-4» та «Нейро-МВП-мікро» («Neurosoft»).

Біоелектричну активність м'язів реєстрували у спокої і при максимальному активному скороченні. Застосовували стандартні нашкірні електроди 5х10 мм з міжелектродною відстанню 20 мм. Поверхня шкіри за 3-5 хвилин до накладання електродів оброблялася спиртом. Електронейроміографічні дослідження проводилися в ізольованому та екранованому приміщенні з температурою повітря 20-26°С. Пацієнт при обстеженні знаходився в положенні лежачи на спині. Використовувалися методики стимуляційної електронейроміографії, основаною на аналізі викликаних електричних відповідей м'яза, отриманих шляхом електричної стимуляції периферичного нерва. Електронейроміографія полягала у стимуляції нервів кінцівок у проксимальних та дистальних точках прямокутним імпульсним струмом тривалістю 1 мс і частотою 1 Гц з подальшою реєстрацією та аналізом параметрів м'язових відповідей, потенціалів дії нервів та ШПІ. Нервові стовбури кінцівок стимулювали у місцях найбільш близько розташованих до шкірних покривів біполярним електродом. Тривалість стимулу становила 0,5-1 мс, а амплітуда підбиралася вище за порогову для м'язової відповіді. Інтенсивність стимулу регулювалась по струму від 20 до 100 мА.

Всі параметри М-відповіді досліджувалися при супрамаксимальній інтенсивності електричного подразнення. При оцінці М-відповіді увагу звертали на інтенсивність порогового подразнення, форму викликаного потенціалу, його амплітуду та тривалість.

2.5. Рентгенологічне та ультразвукове дослідження

Рентгенологічне дослідження проводились пацієнтам з посттравматичними нейропатіями та плексопатіями вогнепального та невогнепального генезу, з метою діагностики переломів кісток, пошкоджень суглобів та зв'язкового апарату

кінцівок. Рентгенологічне дослідження проводилися пацієнтам з компресійно-ішемічними нейропатіями та плексопатіями для виявлення змін (артрозу, артриту та інших) області променевозап'ясткового (при карпальному тунельному синдромі) та ліктьового (при кубітальному тунельному синдромі) суглобів.

Дослідження проводили на ультразвукових системах (Toshiba Xario, Tokyo, Japan; Philips IU22, Best, Netherlands). У залежності від локалізації ушкодження на верхніх чи на нижніх кінцівках проводилось дослідження відповідного нерву, судин. Інші анатомічні структури також оглядалися в звичайному режимі для того, щоб виключити поєднану чи супутню патологію.

2.6. Імунологічне дослідження

Фагоцитарну активність гранулоцитарних нейтрофілів [155, 156] визначали у лейкоцитарній суспензії, отриманій з гепаринізованої крові. Для досліджень змішували рівні обсяги лейкоцитарної суспензії з відмитою суспензією штаму дріжджів Saccharomyces cerevisiae. Отримані зразки інкубували 60 хвилин при 37° С, періодично помішуючи. Після інкубації готували мазки, які забарвлювали барвником Романовського-Гімза. Мікроскопію проводили під імерсійною системою. Шляхом підрахунку відсотка клітин, які вступили у фагоцитоз, розраховували фагоцитарний індекс. Середня кількість дріжджових клітин, що знаходяться в нейтрофілах крові, становила фагоцитарне число:

ФЧ = Nдр. / N фаг., де N др. - кількість поглинутих дріжджових клітин;

N фаг. - кількість клітин, які вступили в фагоцитоз.

По відновленню поглиненого фагоцитом розчинного барвника нітросинього тетразолію в нерозчинний диформазан під впливом супероксид-аніону, що утворюється в НАДФ-Н-оксидазній реакції, судили про активність ферментативної системи фагоцитуючих клітин. Відкладення синьо-фіолетових гранул диформазана у клітині, що фагоцитує, відповідає локалізації НАДФ-Н-оксидази.

При цьому розміри диформазанових відкладень є показником сумарної активності НАДФ-Н-оксидази, що ініціює процес стимуляції фагоцитозу. НСТ-тест, таким чином, інтегрально характеризує киснезалежні антиінфекційні системи фагоцитозу [157, 158].

Ступінь антигенної активності неактивованих нейтрофілів розраховували шляхом обчислення відсотка позитивних клітин, що спонтанно поглинули барвник НСТ (НСТ СП) і поглинули барвник після стимуляції зимозаном (НСТ СТ). Розраховували індекс стимуляції (ІС), як відношення поглинувших клітин у спонтанному тесті до кількості поглинувших барвник клітин у стимульованому зимозаному НСТ-тесті.

Функціональний окислювально-відновний резерв фагоцитуючих нейтрофілів оцінювали за співвідношенням кількості стимульованих зимозаном і спонтанно окислюючих диформазан позитивних клітин. Підраховували кількість фагоцитів, які містили різну кількість окислених гранул диформазана та поділяли їх на 4 групи: а – кількість клітин з нульовою активністю, в – зі слабкопозитивною активностю, с - з позитивною активністю, d – з різкопозитивною активністю.

Сума (Σ – а+в+с+d=100) всіх проаналізованих клітин, складала 100 одиниць. Кількість диформазанпозитивних клітин у спонтанному (СП, %) та стимульованому (СТ, %) НСТ-тесті становила: (в+с+d=100-а) % відповідно для кожного. Інтенсивність енергетичних процесів ферментних систем фагоцитів оцінювали за середнім цитохімічним коефіцієнтом (СЦК) у спонтанній та стимульованій реакції за формулою:

СЦК = (1 · в + 2 · с + 3 · d) / 100.

Визначення функціонального стану фагоцитуючих нейтрофілів флуоресцентним методом з використанням барвника акридинового помаранчевого (АП) дозволяє оцінити завершеність фагоцитозу за ступенем денатурації ДНК мікроорганізмів при інкубації in vitro у динаміці [159]. До 100 мкл крові з антикоагулянтом додавали 100 мкл суспензії мікроорганізмів, інкубували при 37°С. Через 45 хв готували препарати: на предметне скло наносили 5 мкл гепаринізованої крові із суспензією мікроорганізмів та 5 мкл розчину

акридинового помаранчевого. Підраховували в 100 нейтрофілах число мікробних тіл з денатурованою ДНК, поглинених фагоцитом, про що судили по зміні забарвлення антигену з зеленого на помаранчево-червоне та червоне забарвлення (λmax = 640 нм) щодо дріжджових клітин, що не піддалися перетравленню (λmax = 530 нм). Оцінювали препарат під люмінесцентним мікроскопом (Olympus BX53: об'єктив х100, окуляр х10).

Загальну абсолютну кількість лімфоцитів визначали шляхом підрахунку лейкоцитів уніфікованим методом (під мікроскопом у камері Горяєва у певній кількості квадратів лічильної сітки з перерахунком на 1 л за системою СІ, виходячи з об'єму квадратів і розведення крові) з подальшим множенням на процентний вміст лімфоцитів дослідження формених елементів крові (з диференційованим підрахунком лейкоцитарної формули при мікроскопії сухих фіксованих та пофарбованих мазків крові з диференціюванням різних форм лейкоцитів). Оцінювали препарат під мікроскопом ERGAVAL CARL ZEISS JENA.

Визначення вмісту мембранотропних цитотоксичних факторів проводили за допомогою тесту на лімфоцитотоксичність за методом Терасакі. Для проведення тесту використовували лейкоцитарну суспензію, яку готували з гепаринізованої крові та інкубували з гомологічною сироваткою при 37° С протягом 30 хвилин. Для утворення комплексу антиген-комплемент-антитіло по краплях вносили комплемент. Після інкубації при 37° С протягом 15 хвилин до суспензії додавали барвник еозин і метиленовий синій, забарвлюючи клітини з пошкодженою клітинною мембраною [160]. Підрахунок клітин робили за допомогою світлового мікроскопа ERGAVAL CARL ZEISS JENA за диференціальним фарбуванням. Про рівень мембранотропних цитотоксичних факторів судили за відсотковим співвідношенням живих та мертвих клітин.

Для оцінки експресії кластерів диференціювання CD2+, CD3+, CD4+, CD8+ на субпопуляціях Т-лімфоцитів застосовували імунофлуоресцентний метод з використанням моноклональних антитіл (МКАТ), мічених FITC - барвником. Використовували набір специфічних МКАТ, Інститут експериментальної

патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Оцінювали препарат під люмінесцентним мікроскопом (Olympus BX53).

Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові оцінювали спектрофотометрично після інкубації зразків у боратному буфері та поліетиленгліколі (ПЕГ) при кімнатній температурі. При інкубації відбувалася преципітація ЦІК на ПЕГ, що позначалося на зміні оптичної щільності зразків [161]. Вимірювання оптичної щільності проводилося на спектрофотометрі Shimadzu UV-2600 (Японія) при довжині хвилі 450 нм проти боратного буфера.

Принцип методу визначення константи ЦІК [161, 162, 163] ґрунтується на селективній преципітації ЦІК у градієнті щільності ПЕГ. Проби після внесення різної кількості (1,5 мл і 2,0 мл) 5% розчину ПЕГ 6000 (проба 1 і проба 2 відповідно) інкубували 18 годин при 4° С для утворення імунних комплексів. Після центрифугування при 2200 об/хв протягом 17 хвилин відділяли надосадову рідину. Надосадову рідину розводили 0,1 N гідроксидом натрію і спектрофотометрично визначали оптичну щільність при довжині хвилі λ= 280 нм проти гідроксиду натрію. Вимірювання оптичної щільності проводилося спектрофотометрично на спектрофотометрі Shimadzu UV-2600 (Японія) при довжині хвилі 450 нм проти боратного буфера. Константу ЦІК розраховували за формулою:

ЦІК к = D2 / D1, де D1 - оптична щільність в пробі 1;

D2 - оптична щільність в пробі 2.

Вміст молекул середньої маси (МСМ) визначали на спектрофотометрі Shimadzu UV-2600 (Японія) за екстинцією при довжинах хвиль 238 нм, 254 нм, 260 нм і 280 нм за методикою Габріелян Н.І. [162]. Концентрацію МСМ виражали показниками в оптичних одиницях оптичної густини центрифугату, отриманого після осадження білків плазми 10% розчином трихлороцтової кислоти.

При довжині хвилі 238 нм визначали фракцію, що містить біологічно активні олігопептиди, при довжині хвилі 254 нм - фракцію МСМ254, яка відображає рівень проміжних продуктів інтенсивного протеолізу (з'єднань нормального та

аномального метаболізму) нуклеотидну фракцію при довжині хвилі 280 нм - фракцію МСМ280, що містить ароматичні хроматофори.

Розраховували інтегральні показники: пептидно-нуклеотидний коефіцієнт, коефіцієнт розподілу та коефіцієнт ароматичності.

Кількісне визначення бета субодиниці людського фактору росту нервів (Beta-NGF) у сироватці проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою набору Ray Bio Human Beta-NGF ELISA Kit. Дослідження проводилося на імуноферментному аналізаторі STATFAX 3200 (USA).Для дослідження використовували негепаринізовану периферичну кров, взяту натще з ліктьової вени в стерильних умовах у кількості 5 мл. Для отримання сироватки зразки центрифугували при 3000 об./хв при кімнатній температурі, а потім заморожували при температурі не менше -20 градусів та зберігали до 3-6 місяців.

Принцип методу. Метод заснований на використанні специфічних антитіл до Beta-NGF людини, сорбованих у лунках мікропланшету. Стандарти та зразки вносили у лунки мікропланшета, та Beta-NGF, присутній у зразку, зв'язувався з антитілами, іммобілізованими у лунках. Після інкубації лунки промивали і вносили біотинільовані антитіла до людського Beta-NGF. Після інкубації видаляли біотинільовані антитіла шляхом промивання, в лунки додавали кон'югат стрептавідин – HRP. Після інкубації і промивання в лунки вносили субстрат TMB, при цьому забарвлення розвивалось пропорційно до кількості зв'язаного Beta-NGF. При внесенні стоп-розчину забарвлення розчину змінювалось з блакитного на жовте, та інтенсивність забарвлення, що змінювалось, вимірювали при довжині хвилі 450 нм.

Підготовка зразків до аналізу. Для розведення зразків сироватки використовували робочий буфер (компонент Е). Робочий буфер перед використанням розводили у 5 разів деіонізованою водою. Приготування стандарту: центрифугували флакон зі стандартом (компонент С), вносили 400 мкл готового робочого буфера (компонент Е) у флакон з компонентом для приготування вихідного стандартного розчину з концентрацією 50 нг/мл. Ретельно перемішували до повного розчинення порошку. Вносили 100 мкл стандарту

Beta-NGF із флакона з компонентом С у пробірку, що містить 400 мкл готового робочого буфера, для приготування розчину стандарту з концентрацією 10000 пг/мл. Вносили по 400 мкл готового робочого буфера до чистих пробірок. Вихідний розчин стандарту використовували для приготування серій розведень. Готовий робочий буфер служив стандартом "0" (0 пг/мл). Для приготування 400 мл готового буфера для промивання розводили 20 мл концентрату буфера для промивань деіонізованою водою. Центрифугували флакон із біотинільованими антитілами (компонент F) перед розкриттям. Вносили 100 мкл готового робочого буфера у флакон для приготування концентрату біотинільованих антитіл (концентрат може зберігатися протягом 5 днів при температурі 4° С). Перед використанням концентрат біотинільованих антитіл розчиняли у 80 разів готовим робочим буфером. Коротко центрифугували флакон із концентратом кон'югату HRP – стрептавідина (компонент G) перед розкриттям. Концентрат кон'югату HRP– стрептавідин розводили у 40000 разів готовим буфером.

Протокол аналізу. Перед використанням усі реагенти витримували 30 хвилин для досягнення температури до 18 - 25° С. У відповідні лунки вносили по 100 мкл кожного стандарту та зразків. Закривали лунки та інкубували 2,5 години при кімнатній температурі або протягом ночі при 4° С, при акуратному шейкуванні. Потім видаляли розчин з лунок і промивали усі лунки 4 рази готовим буфером для промивання, використовуючи 300 мкл буфера на лунку на один цикл промивання, за допомогою автоматичного промивального пристрою з мікропроцесором для промивання мікропланшетів STAT FAX 2600. Повне видалення рідини на кожному етапі промивання дуже важливе для отримання достовірних результатів. Після останнього промивання видаляли всю рідину, що залишилася, аспірацією або декантуванням. Потім акуратно постукали перевернутим мікропланшетом по чистому фільтрувальному паперу. Вносили по 100 мкл приготовленого розчину біотинільованих антитіл у всі лунки. Інкубували 1 годину за кімнатної температури на шейкері. Видаляли розчин із лунок і промивали всі лунки. Вносили 100 мкл приготовленого розчину кон'югату HRP-стрептавідин у всі лунки. Інкубували 45 хв за кімнатної температури. Знову видаляли розчин з лунок

і промивали всі лунки. Вносили по 100 мкл розчину субстрату ТМВ (компонент Н) у всі лунки. Інкубували 30 хвилин при кімнатній температурі у темряві на шейкері. Потім вносили 50 мкл стоп-розчину (компонент І) у всі лунки та негайно зчитували абсорбцію при довжині хвилі 450 нм. Проводили побудову калібрувальної кривої, відкладаючи концентрацію стандартів по осі Х (абсцис) та абсорбцію по осі Y (ординат), що представлено на Рисунку 2.1.

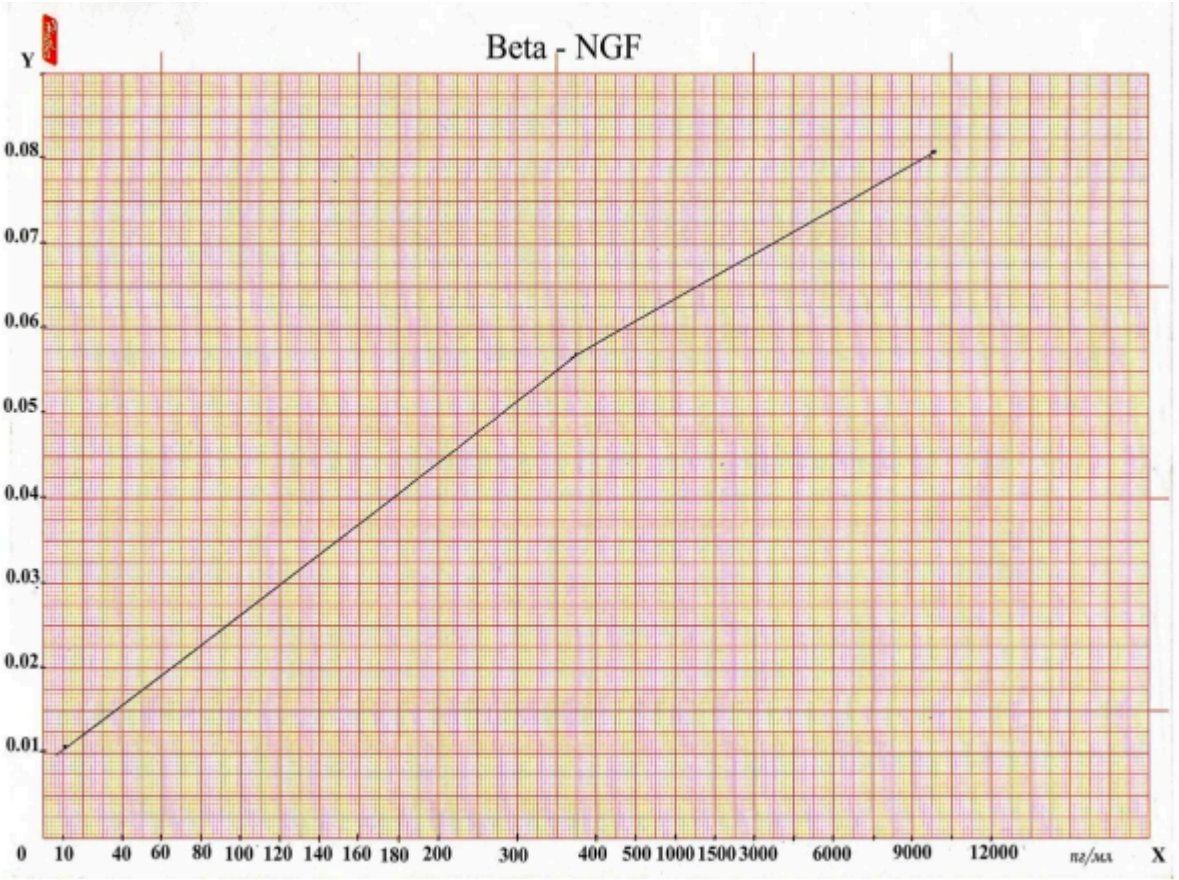


Рис. 2.1. Калібрувальний графік визначення концентрації Beta-NGF за значеннями оптичної щільності

Розрахунок результатів проводили за середнім значенням абсорбції для кожного дубля стандартів і зразків та віднімання середнього значення стандарту "0".

Чутливість: мінімально визначувана концентрація Beta-NGF становить менше 14 пг/мл.

Кількісне визначення нейротропіну-3 (NT-3) у сироватці проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою набору Ray Bio Human NT-3 ELISA Kit.

Дослідження проводилося на імуноферментному аналізаторі STATFAX 3200 (USA).

Принцип методу. Метод заснований на використанні специфічних антитіл до NT-3 людини, сорбованих у лунках мікропланшету. Стандарти і зразки вносили у лунки планшета, NT-3, який присутній у зразку, зв'язувався з антитілами іммобілізованими у лунках. Після інкубації та промивання вносили біотинільовані антитіла до людського NT-3. Після інкубації, видаляли біотинільовані антитіла, що не зв'язалися, шляхом промивання, і в лунки вносили кон'югат стрептавідин – HRP. Після інкубації та промивання в лунки вносили субстрат TMB, і забарвлення, що розвивалось, було пропорційним кількості зв'язаного людського NT-3. Для зупинки реакції використовували стоп-реагент, що змінює забарвлення розчину із синього на жовтий. Вимірювання концентрації проводили за довжини хвилі 450 нм. Підготовка зразків до аналізу. Перед використанням усі реагенти та зразки доводили до кімнатної температури. Для розведення зразків сироватки використовували розріджувач «А» (30 мл). Робочий буфер розводили в 2 рази дистильованою водою перед використанням. Приготування стандарту: центрифугували флакон зі стандартом (реагент С – рекомбінантний людський (NT-3), додавали 400 мкл реагенту «D» (розріджувач) для отримання стандарту з концентрацією 50 нг/мл. Ретельно перемішували до повного розчинення порошку. Потім до пробірки з 940 мкл розріджувача "В" додавали 60 мкл розведеного стандарту (реагент "С") для одержання вихідного розчину стандарту з концентрацією 3000 пг/мл. Вносили 400 мкл розчину для розведення А в кожну пробірку. За допомогою вихідного розчину стандарту готували серію розведень. Ретельно перемішували розчин у кожній пробірці перед наступним перенесенням. Готовий робочий буфер служив стандартом "0" (0 пг/мл). В результаті отримували розчини з концентрацією:

- 1 стандарт - 3000 пкг/мл (60 мкл вихідного розчину стандарту + 940 мкл «А»)
- 2 стандарт - 1000 пкг/мл (200 мкл 1 стандарту + 400 мкл «А»)
- 3 стандарт - 333,3 пкг/мл (200 мкл 2 стандарту + 400 мкл «А»)
- 4 стандарт - 111,1 пкг/мл (200 мкл 3 стандарту + 400 мкл «А»)

- 5 стандарт - 37,04 пкг/мл (200 мкл 4 стандарту + 400 мкл «А»)
- 6 стандарт - 12,35 пкг/мл (200 мкл 5 стандарту + 400 мкл «А»)
- 7 стандарт - 4,12 пкг/мл (200 мкл 6 стандарту + 400 мкл «А»)
- 8 стандарт (готовий робочий буфер «А»)

Коротко центрифугували флакон з біотинільованими антитілами NT-3 (компонент F). Перед використанням додавали 100 мкл готового розріджувача "В" у флакон. Акуратно перемішували (концентрат може зберігатись протягом 5 днів при температурі 4° С). Перед використанням концентрат біотинільованих антитіл розводили у 80 разів концентрованим розріджувачем «В». Центрифугували флакон з концентратом HRP – стрептавідина (реагент G) перед використанням. Розводили необхідну кількість HRP – стрептавідину у 300 разів розріджувачем «В» (наприклад: 40 мкл концентрату HRP – стрептавидина додавали до пробірки з 12 мл концентрованого розріджувача "В", який може зберігатися протягом дня).

Протокол аналізу. Перед використанням усі реагенти мали досягти кімнатної температури (18-25° С). Додавали 100 мкл кожного стандарту та зразків у відповідні лунки. Закривали лунки та інкубували 2,5 години при кімнатній температурі або протягом ночі при 4° С, при акуратному струшуванні. Видаляли розчин з лунок і промивали усі лунки 4 рази промивним розчином, використовуючи 300 мкл розчину на лунку на один цикл промивання, за допомогою автоматичного промивального пристрою з мікропроцесором для промивання мікропланшетів STAT FAX 2600 (США). Додавали 100 мкл приготовленого розчину біотинілованих антитіл у кожну лунку. Інкубували 1 годину за кімнатної температури на шейкері. Видаляли розчин із лунок і промивали всі лунки. Вносили 100 мкл приготовленого розчину HRP-стрептавідину в усі лунки. Інкубували 45 хвилин при кімнатній температурі. Знову видаляли розчин з лунок і промивали всі лунки. Вносили по 100 мкл розчину субстрату ТМВ (компонент Н) у всі лунки. Експозицію виконували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі у темряві на шейкері. Потім вносили 50 мкл стоп-розчину (компонент І) у кожну лунку та негайно фотометрували при довжині хвилі 450 нм. Розрахунок результатів проводили за

середнім значенням абсорбції для кожного набору стандартів, зразків та контролю й віднімання середнього значення стандарту "0". Проводили побудову калібрувальної кривої, відкладаючи концентрацію стандартів по осі X (абсцис) та абсорбцію по осі Y (ординат), що представлено на Рисунку 2.2.

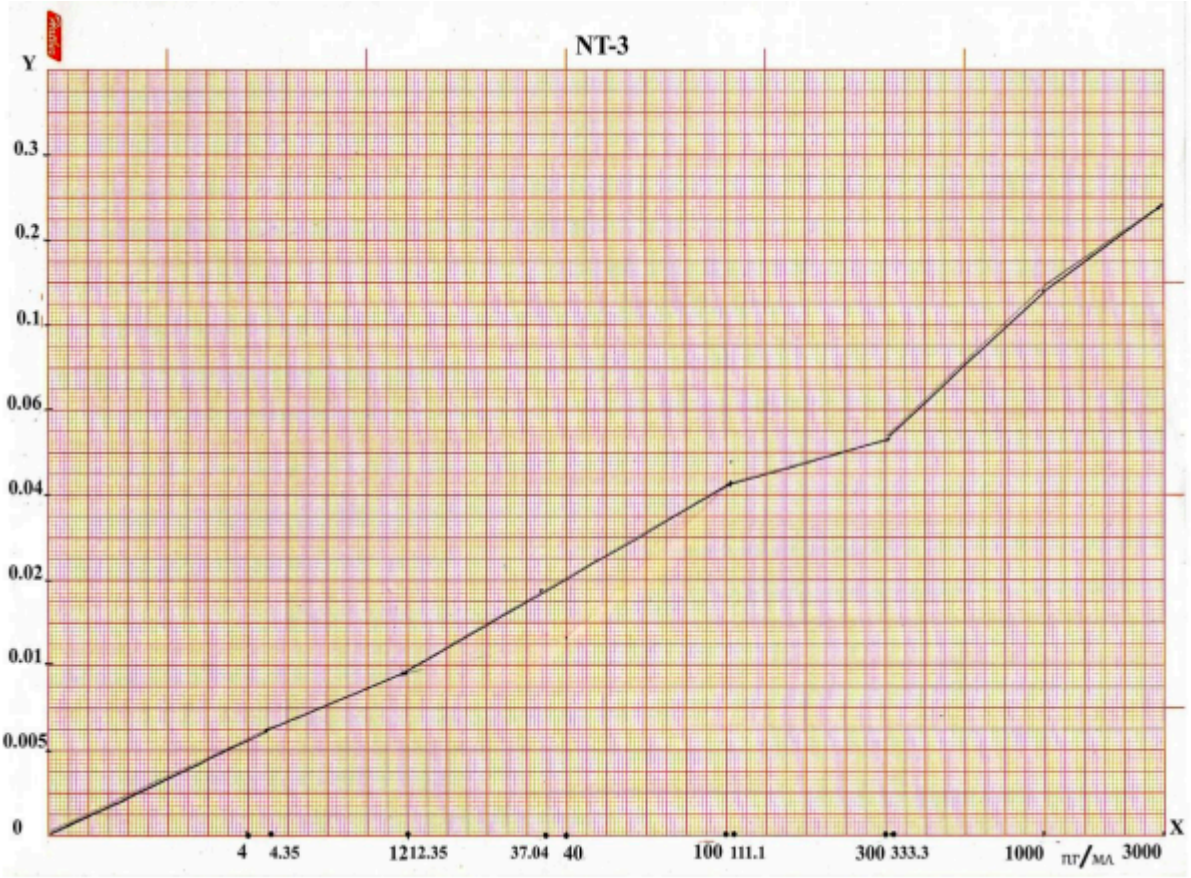


Рис. 2.2. Калібрувальний графік для визначення концентрації NT-3 за значеннями оптичної щільності

Чутливість: мінімальна доза, що визначається NT-3, становить менше 4 пг/мл.

Дослідження проводили одномоментно у всіх серіях. До дослідження сироватки зберігали при температурі - 20° С. Температурний режим не порушувався. Відхилень від інструкцій щодо проведення досліджень не було. У ході дослідження використовували термостатуючий шейкер (Stat Fax-2200) за допомогою автоматичного промивального пристрою з мікропроцесором для промивання мікропланшетів STAT FAX 2600.

Імунологічне дослідження проведене на базі діагностичної лабораторії з імуноферментним та імунофлюоресцентним аналізом ДУ “Інституту загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України” за безпосередньої технічної

та консультативної допомоги завідувача лабораторії, доктора біологічних наук, професора Климової Олени Михайлівни, якій ми висловлюємо щиру вдячність.

2.7. Статистичний аналіз

Отримані дані піддавалися статистичній обробці за допомогою програми STATISTICA 6.0. Кількісні показники представлені у вигляді Me [LQ; UQ] , де Me – медіана, LQ – нижній квартіль, UQ – верхній квартіль.

Для показників, що характеризують якісні ознаки, вказувалося абсолютне число і відносну величину у відсотках (%). Для перевірки відповідності розподілу кількісних показників, що досліджувалися з нормальним розподілом в групах користувалися критерієм згоди Колмогорова-Смирнова. Оскільки закон розподілу досліджуваних числових показників відрізнявся від нормального, статистичну значущість відмінностей перевіряли за допомогою U-критерію Манна-Уітні (КМУ), критерія Краскела-Уолліса (ККУ) та критерія Вальда-Вольфовиця (ВВ). Якісні ознаки порівнювалися за допомогою критерію $\chi 2$ Пірсона. Відмінності вважали статистично значущими при $p<0,05$. Взаємозв’язок між показниками оцінювався за допомогою рангової кореляції Спірмана (R). Для створення моделі прогнозування застосовували багатовимірний дискримінантний аналіз.

РОЗДІЛ 3
КЛІНІКО-НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ПАЦІЄНТІВ З КОМПРЕСІЙНО-ІШЕМІЧНИМИ, ПОСТТРАВМАТИЧНИМИ НЕВОГНЕПАЛЬНИМИ І ВОГНЕПАЛЬНИМИ НЕВРОПАТІЯМИ ТА ПЛЕКСОПАТІЯМИ

Вік пацієнтів І групи 44 [37;49] років, пошкодження нервів та сплетінь верхніх кінцівок відмічалось у 23 пацієнтів (76,7 %), нижніх кінцівок у 7 (23,3 %) випадків. Причиною захворювання у пацієнтів було тривале надмірне навантаження на кінцівку (одноманітні рухи, знаходження в нефізіологічному положенні). З яких невропатій - 25 (83,3 %), плексопатій - 5 (16,7%).

У ІІ групі вік пацієнтів складав 38,5 [32;46] років, пошкодження нервів та сплетінь верхніх кінцівок відмічалось у 19 (63,3 %), нижніх кінцівок у 11 (36,7 %) випадків. Причиною ушкодження ПНС були травми, що виникли внаслідок переломів кісток верхніх та нижніх кінцівок, вивихів суглобів, пошкоджень завданих ножем, склом, ріжучими та колючими інструментами, внаслідок забою м’яких тканин. З яких невропатій - 25 (83,3 %), плексопатій - 5 (16,7%).

Вік пацієнтів ІІІ групи 42 [36;47] років, пошкодження нервів та сплетінь верхніх кінцівок відмічалось у 20 (60,6 %), нижніх кінцівок у 13 (39,4 %) випадків. Причиною ушкодження ПНС були - 11 кульових (33,3 %) та 22 осколкових поранень (66,7 %) кінцівок. З яких невропатій - 27 (81,8 %), плексопатій - 6 (18,2 %).

У пацієнтів І групи найбільша кількість компресійно-ішемічних невропатій та плексопатій виникла при компресії нервових структур у ділянці ліктьового суглобу (кубітальний канал) (23,4 %), надключичній та підключичній ділянках (16,6 %), середній третині плеча (спіральний канал) (16,6 %), нижній (13,3 %) третини передпліччя, верхній третині плеча (6,7 %). На нижніх кінцівках у ділянці підколінної ямки (10 %) та гомілково-стопного суглобу (6,6 %), верхній (3,4 %) та середній третині гомілки (3,4 %), що представлено на Рисунку 3.1.

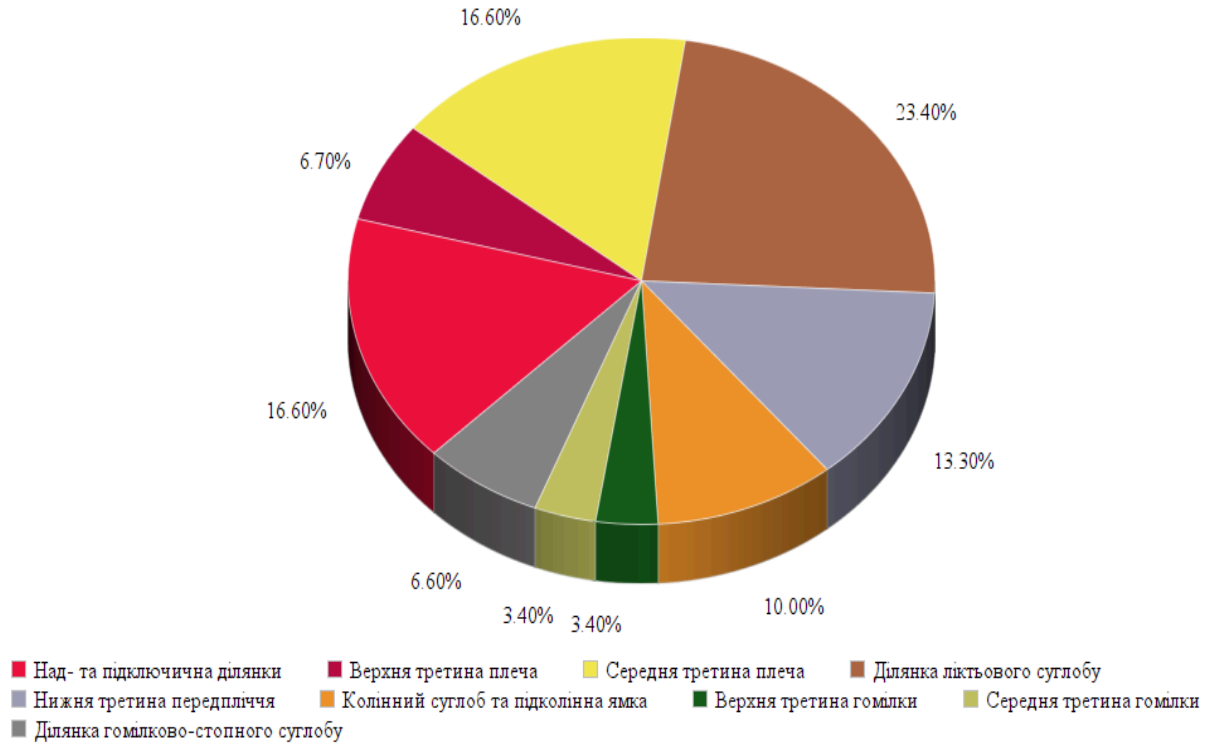


Рис. 3.1. Локалізація ушкоджень периферичних нервів та сплетінь у I групі пацієнтів з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями

Найчастіше пацієнти з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями пред'являли скарги на порушення рухів у пошкодженій руці або нозі, слабкість відповідних м'язових груп, відчуття затерпання в кінцівці. На відсутність чутливості в ушкодженій кінцівці скаржилися 7 (23,3 %) пацієнтів. Почуття мерзлякуватості кінцівки в зоні іннервації пошкодженого нерва непокоїло 13 (43,3 %) пацієнтів.

Таблиця 3.1 показує розподіл хворих за етіологією та топографією уражених нервів та сплетінь.

Таблиця 3.1

Розподіл хворих І групи за етіологією та топографією уражених нервів/сплетінь

Пошкоджений нерв/сплетіння	Механізм компресійного пошкодження тривале надмірне навантаження на кінцівку (одноманітні рухи, знаходження в нефізіологічному положенні)
променевий	7 (23,3 %)
ліктьовий	8 (26,7 %)
серединний	3 (10 %)
малогомілковий	7 (23,3 %)
плечове сплетіння	5 (16,7 %)
Всього:	30 (100 %)

Дослідження поверхневих видів чутливості виявило об'єктивні порушення. Зміни больової чутливості у зоні компримованого нерву по типу випадіння (63,3 %) такі як: анестезія виявлялися у 9 (30 %) пацієнтів, гіпестезію виявлено у 10 (33,3 %). Зміни больової чутливості у зоні компримованого нерва по типу іритації (36,7 %) такі як: гіперестезія 7 (23,3 %), рідше гіперпатія у 4 (13,4 %) пацієнтів. Усім хворим проводили провокаційні тести. Найчастіше позитивні результати виявлялися при тесті пальцевого здавлення – у 26 (86,7 %) хворих та тесті Тінеля у 23 (76,7 %) пацієнтів. Рідше позитивні результати виявлялися при проведенні тестів: турнікетного – у 19 (63,3 %) та елеваційного – у 7 (23,3 %) хворих. Тест Фалена був позитивним у 11 (36,7 %) хворих з невропатіями серединного та ліктьового нервів.

Рухові порушення у вигляді периферичного парезу м'язів, що іннервуються ураженим нервом – визначалися у 20 (66,7 %) пацієнтів, відсутність рухів у 10 (33,3 %) пацієнтів з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями. При дослідженні періостальних рефлексів: арефлексія була виявлена у 12 (40 %), гіпорефлексія – у 18 (60 %) хворих. Гіпотрофія м'язів пошкодженої кінцівки спостерігалася у 10 (33,3 %) хворих. Атрофія м'язів кінцівки спостерігалася у 7

(23,3 %) хворих. При об'єктивному огляді ціаноз шкірних покривів у зоні дистальніше ураження був відзначений у 8 (26,7 %) хворих. Набряклість ураженої кінцівки була виявлена у 7 (23,3 %) хворих. Секреторні порушення за типом гіпогідрозу були виявлені у 13 (43,3 %) хворих, гіпергідроз відзначався у 4 (13,3 %) хворих.

УЗД дослідження судин та нервів кінцівок було проведене 10 (33,3 %) хворим, рентгенологічне дослідження - 19 (63,3 %) пацієнтам, кісткових або органічних ушкоджень, що викликають компресію периферичного нерва виявлено не було.

Зміни показників електронейроміографічного дослідження у пацієнтів з нейропатіями та плексопатіями представлені у Таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Зміни показників електронейроміографічного дослідження у пацієнтів з нейропатіями та плексопатіями

Показники	Відхилення амплітуди М-відповіді,%	Зниження ШРЗ по моторним волокнам,%	Зниження ШРЗ по сенсорним волокнам,%
I група	26-81%	21-62%	25-61%
II група	29-86%	23-67%	30-65%
III група	32-96%	28-71%	33-69%

В результаті проведення електронейроміографії у I групі були виявлені зміни, що свідчать про залучення до патологічного процесу як рухових, так і чутливих волокон: відмічалося зниження амплітуди М-відповіді, збільшення латентного періоду, зниження швидкості проведення імпульсу по руховим та чутливим волокнам у порівнянні зі здоровою кінцівкою. Зниження амплітудних показників М-відповіді при стимуляційній електронейроміографії відзначалося на 26 - 81 %, зниження показників швидкості проведення імпульсу було зафіксовано в межах 21 - 62 %, подовження латентного періоду проведення імпульсу відзначалося на 23 - 65 %. Аналіз клінічних та електрофізіологічних даних показав, що у патологічний процес були залучені як рухові, так і чутливі волокна, виявлено перебіг ураження периферичних нервів за змішаним типом (мієлінопатії та аксонопатії).

У пацієнтів ІІ групи з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями найбільша кількість ушкоджень спостерігалась у середній третині плеча (20 %), що пов’язано з анатомічною особливістю проходження променевого нерву в ділянці спірального каналу, а також при травмах надключичної та підключичної ділянок (16,7 %), верхньої (6,7 %) та середньої (6,7 %) третини передпліччя, верхньої (3,3 %) та нижньої (3,3 %) третини плеча, ділянки ліктьового суглобу (3,3 %), кисті (3,3 %). У ІІ групі найбільша кількість ушкоджень структур периферичної нервової системи нижнії кінцівок спостерігались при травмах кульшового суглобу та верхньої третини стегна (16,7 %), середньої (3,4 %) та нижньої (3,4 %) третини стегна, колінного суглобу та підколінної ямки (3,3 %), верхньої (3,3 %) та середньої (3,3 %) третини гомілки, гомілково-стопного суглобу (3,3 %), що показано на Рисунку 3.2.

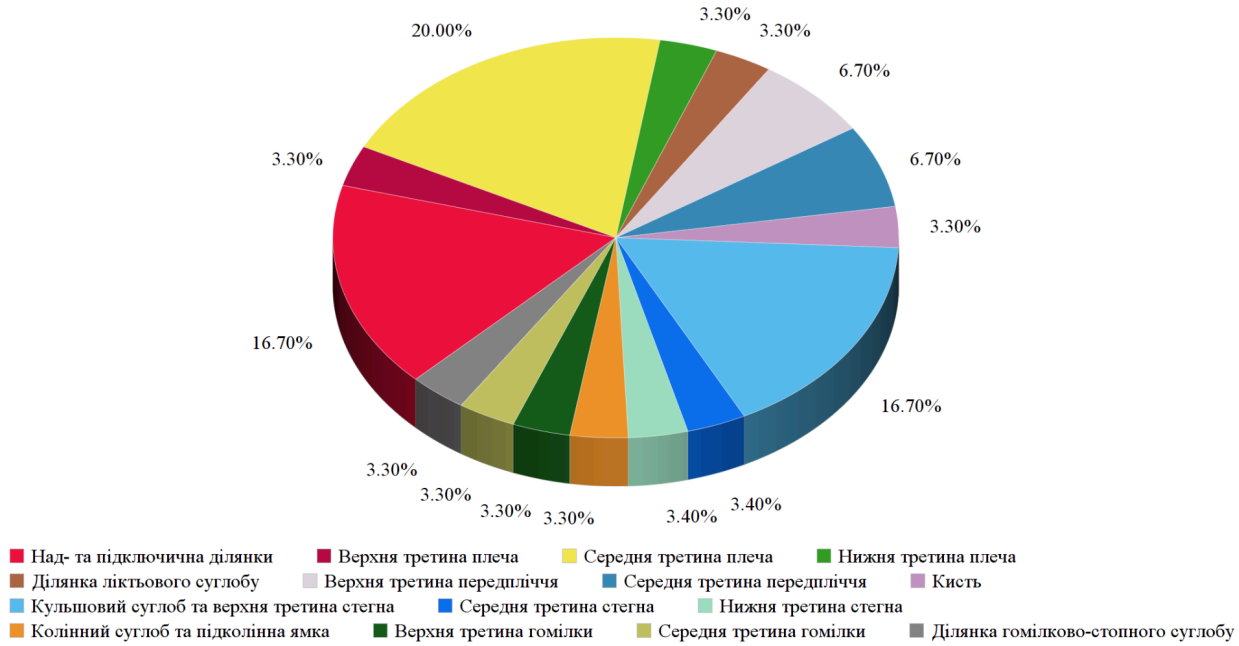


Рис. 3.2. Локалізація ушкоджень периферичних нервів та сплетінь у ІІ групі пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями

Найчастіше пацієнти з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями висловлювали скарги на порушення рухів у пошкодженій руці або нозі, слабкість відповідних м'язових груп, відчуття болю та затерпання в кінцівці. На відсутність чутливості у ушкодженій кінцівці скаржилися 9 (30 %) пацієнтів. Почуття мерзлякуватості кінцівки в зоні іннервації пошкодженого нерва непокоїло 13 (36,7 %) пацієнтів.

Причиною ураження пучків плечового сплетення у 2 пацієнтів було їх тривале помірне здавлення в результаті компресії милицями та гіпсовими лонгетами; у 3 пацієнтів - в результаті тракції нервових стовбурів внаслідок падіння на руку або вивиху плечової кістки.

Таблиця 3.3 демонструє розподіл пацієнтів за етіологією та топографією уражених нервів та сплетінь.

Таблиця 3.3

Розподіл пацієнтів II групи за етіологією та топографією уражених нервів/сплетінь

Пошкоджений нерв/сплетіння	Пошкодження внаслідок травмування кінцівки
променевий	7 (23,3%)
ліктьовий	5 (16,7%)
серединний	2 (6,7%)
сідничний	2 (6,7%)
стегновий	2 (6,7%)
великогомілковий	2 (6,7%)
малогомілковий	5 (16,6%)
плечове сплетіння	5 (16,6%)
Всього:	30 (100%)

Зміни больової чутливості у зоні пошкодженого нерва по типу випадіння (66,7 %) такі як: анестезія виявлялися у 10 (33,3 %) пацієнтів, гіпестезію виявлено у 10

(33,4 %). Зміни больової чутливості по типу іритації виявили у 10 пацієнтів (33,3%) такі як: гіперестезія 5 (16,6 %), а також гіперпатія у 5 (16,7 %) пацієнтів.

Рухові порушення у вигляді периферичного парезу м'язів, що іннервуються ураженим нервом – визначалися у 19 (63,3 %) пацієнтів, відсутність рухів у 11 (36,7 %) пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями. При дослідженні періостальних рефлексів: арефлексія була виявлена у 11 (36,7 %), гіпорефлексія – у 19 (63,3 %) травмованих. Гіпотрофія м'язів пошкодженої кінцівки спостерігалася у 11 (36,7 %) пацієнтів. Атрофія м'язів кінцівки спостерігалася у 7 (23,3 %) пацієнтів. Трофічні розлади були відсутні у 12 (40 %) випадків. При об'єктивному огляді ціаноз шкірних покривів у зоні дистальніше ураження був відзначений у 12 (43,3 %) пацієнтів. Набряклість ураженої кінцівки була виявлена у 16 (53,3 %) пацієнтів. Секреторні порушення за типом гіпогідрозу були виявлені у 14 (46,6 %), гіпергідроз відзначався у 6 (20 %) випадках.

УЗД дослідження судин та нервів кінцівок було проведене 10 (33,3 %) пацієнтам, рентгенологічне дослідження - 30 (100 %) пацієнтам, у яких була виявлена різноманітна травматологічна патологія - переломи кісток, пошкодження суглобів кінцівок та інші.

За даними ЕНМГ, у пацієнтів відзначалися ознаки змішаної невропатії (мієліно- та аксонопатії, переважно аксонопатії). У ділянці верхніх кінцівок з рівня точки Ерба з частковим блоком проведення імпульсів різного ступеня виразності - від 45 до 70 %, у трьох хворих за даними ЕНМГ було виявлено повний блок проведення імпульсів із рівня точки Ерба.

Ушкодження по типу невротмезису та плексотмезису було діагностовано у 8 пацієнтів (26,7 %), аксонотмезису у 12 пацієнтів (40 %), ушкодження за типом невропраксії 10 пацієнтів (33,3 %).

Повний аксональний перерив відмічався при анатомічному розриві нерву (невротмезис) або внутрішньостовбуровому пошкодженні нерву (аксонотмезис). Частковий аксональний перерив характеризувався збереженням частини аксонів нерву, інервуючих відповідну групу м’язів. При оцінюванні М-відповіді в

паретичному м’язі в точці, де проходить 2 нерви, мало місце виникнення М-відповіді за рахунок функціонуючого нерву, у таких випадках М-відповідь мала неправильну форму, була інвертована, сенсорна відповідь була відсутньою. Реєстрація потенціалу рухових одиниць у м’язі, який інервується пошкодженим нервом є позитивною ознакою, вказуючи на збереження частини аксонів. При повній денервації потенціали рухових одиниць не реєструвалися, зберігалась виражена спонтанна активність, при яких виявлялись різні потенціали фібриляції та позитивні гострі хвилі у кожній точці м’язу. У хворих з частковою денервацією не спостерігалось вираженої спонтанної активності, як у хворих з повною денервацією. У початковій стадії денервації превалювали потенціали фібриляції, в кінцевій стадії - позитивні гострі хвилі, які замінюють потенціали фібриляції, сроки збереження потенціалу фібриляції залежали від ступеню денервації. З появою перших потенціалів рухових одиниць з’являлась і рухова функція.

Найбільша кількість пошкоджень нервових структур верхніх кінцівок спостерігалась у ІІІ групі при пораненні надключичної та підключичної ділянок (18,2 %), а також нижньої (12,1 %) та середньої (9,1 %) третини плеча, у ділянці ліктьового суглобу (9,1 %) та нижньої третині передпліччя (9,1 %), верхньої третини плеча (3 %).

На нижніх кінцівках ушкодження нервів у пацієнтів ІІІ групи спостерігались при пораненнях колінного суглобу та ділянки підколінної ямки (12,1 %), середньої третини стегна (9,1 %), середньої (6,1 %) та нижньої третини гомілки (6,1 %), кульшового суглобу та верхньої третини стегна (3 %), гомілково-стопного суглобу (3 %), що представлено на Рисунку 3.3.

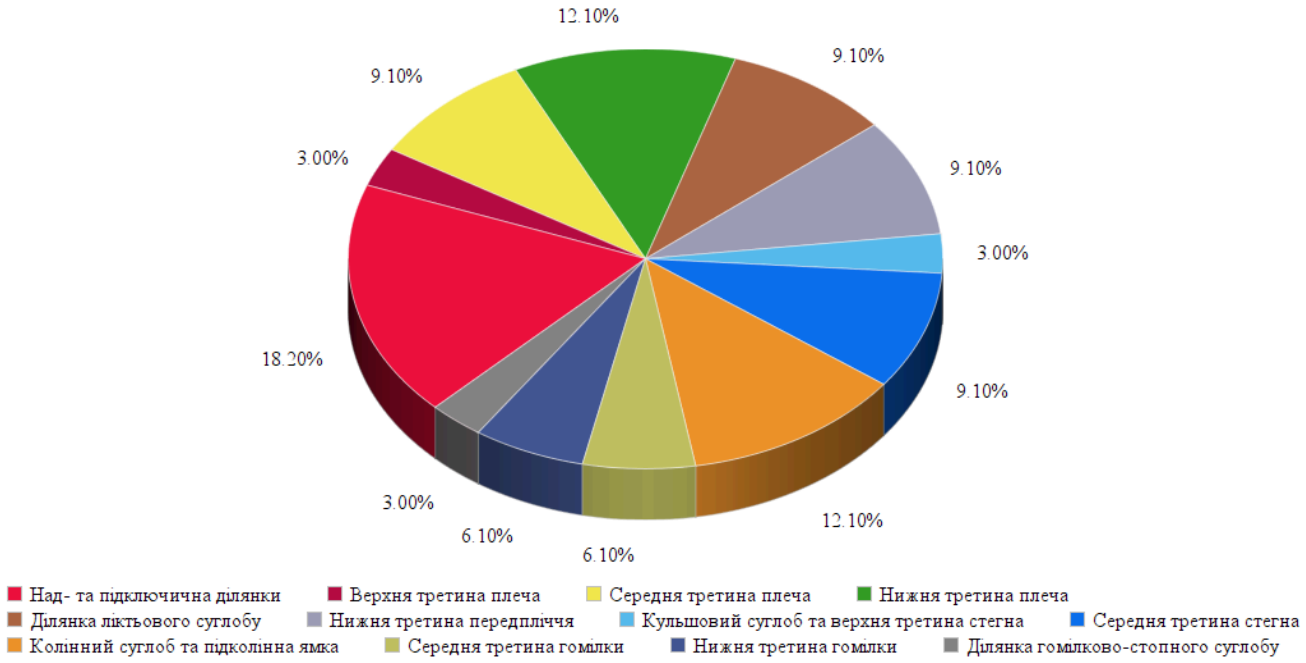


Рис. 3.3. Локалізація ушкоджень периферичних нервів та сплетінь у III групі пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями

Клінічна картина була представлена больовим синдромом, руховими, чутливими та вегетативно-трофічними розладами. Найчастіше хворі висловлювали скарги на пекучий біль в ураженій кінцівці, неприємні відчуття по типу «пробігання струму», порушення рухів у пошкодженій руці або нозі, слабкість відповідних м'язових груп. Найчастіше біль носив пекучий характер, що супроводжувалися парестезіями в ураженій кінцівці. На почуття печіння скаржились 18 (54,5 %) пацієнтів, неприємні відчуття по типу «пробігання струму» скаржилися 6 (18,2 %) хворих. 4 (12,1 %) пацієнтів відзначали почуття мерзлякуватість кінцівки в зоні іннервації пошкоджених нервових стовбурів. Нейропатичний характер больового синдрому був виявлений у 28 (84,8 %) пацієнтів.

Таблиця 3.4 демонструє розподіл пацієнтів за етіологією та топографією уражених нервів та сплетінь.

Таблиця 3.4

Розподіл пацієнтів ІІІ групи за етіологією та топографією уражених нервів/сплетінь

Пошкоджений нерв/сплетіння	Пошкодження внаслідок вогнепального поранення кінцівки
променевий	4 (12,1%)
ліктьовий	5 (15,1%)
серединний	5 (15,1%)
сідничний	2 (6,1%)
стегновий	2 (6,1%)
великогомілковий	4 (12,1%)
малогомілковий	5 (15,1%)
плечове сплетіння	6 (18,2%)
Всього:	33 (100%)

Зміни больової чутливості у зоні пошкодженого нерва по типу випадіння (69,7 %) такі як: анестезія виявлялися у 11 (33,3 %) пацієнтів, гіпестезію виявлено у 12 (36,4 %). Зміни больової чутливості по типу іритації виявили у 10 пацієнтів (30,3 %) такі як: гіперестезія 2 (6,1 %), а також гіперпатія у 8 (24,2 %) пацієнтів.

Рухові порушення у вигляді периферичного парезу м'язів, що іннервуються ураженим нервом – визначалися у 21 (60,6 %), відсутність рухів у 12 (39,4 %) пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями. При дослідженні періостальних рефлексів: арефлексія була виявлена у 22 (66,6 %), гіпорефлексія – у 11 (33,4 %) поранених. Гіпотрофія м'язів пошкодженої кінцівки спостерігалася у 16 (48,6 %) пацієнтів. Атрофія м'язів кінцівки спостерігалася у 11 (33,3%) пацієнтів. Трофічні розлади були відсутні у 6 (18,1%) випадків. Блідість та сухість шкіри, ламкості нігтів, гіпертрихоз у зоні іннервації уражених нервів відзначалося у 12 (41,9 %) пацієнтів. При об'єктивному огляді ціаноз шкірних

покривів у зоні дистальніше ураження був відзначений у 10 (30,3 %) пацієнтів. Набряклість ураженої кінцівки була виявлена у 15 (45,5 %) пацієнтів. Секреторні порушення за типом гіпогідрозу були виявлені у 13 (39,4 %), гіпергідроз відзначався у 7 (21,2 %) випадках.

УЗД дослідження судин та нервів кінцівок було проведене 20 (60,6 %) пацієнтам, рентгенологічне дослідження - 33 (100 %) пацієнтам, у яких були виявлені вогнепальні переломи кісток, пошкодження суглобів та судин кінцівок, множинні осколкові поранення м'яких тканин кінцівок.

Електронейроміографічне дослідження було проведено всім хворим. У пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями ушкодження по типу невротмезису та плексотмезису було діагностовано у 10 пацієнтів (30,3 %), аксонотмезису у 14 пацієнтів (42,4 %), ушкодження за типом невропраксії 9 пацієнтів (27,3 %). У пацієнтів з ушкодженням по типу невротмезису та плексотмезису в 42 % випадків часткового пошкодження анатомічної цілісності нервового стовбура потенціал дії ураженого нерва знижено до 5±3 мкВ. У 58 % пацієнтів виявилася відсутність М-відповіді. У пацієнтів з аксонотмезисом спостерігалася низькоамплітудна поліфазна М-відповідь, визначалося значне зниження амплітуди сенсорного потенціалу дії нерва до 10±5 мкВ на стороні ураження. У пацієнтів з ушкодженням по типу невропраксії ШРЗ по руховим волокнам у 78 % випадків відрізнялася від норми і була в межах 52±8 м/с, а ШРЗ по чутливим волокнам була на 10 % нижче за норму.

У всіх групах характерними клінічними розладами були рухові порушення, які проявлялись периферичним парезом або плегією відповідної групи м'язів та супроводжувались зниженням або втратою сухожильних і періостальних рефлексів. Рухові розлади охоплювали м'язи, які іннервуються гілками пошкодженого нерву, що відходять від нього з рівня травми, компресії, поранення та дистальніше, в той час як м'яз, який іннервується гілками, що відходить вище місця пошкодження, зберігає свою функцію.

Порушення чутливості полягали у поєднанні явищ випадіння (анестезія, гіпестезія) та іритації (парестезія, гіперпатія, гіперестезія). Ділянка випадіння

больової чутливості зразу після ушкодження нерву була найбільшою і в цей час приблизно відповідала зоні іннервації гілок данного нерву. Проте в найближчі дні після повного розриву нерву розміри анестезованої ділянки зменшувались внаслідок того, що лише невеликі ділянки шкіри інервуються лише одним нервом, в той час як інші перекриваються гілками сусідніх нервів. Біль частіше відмічався при часткових ушкодженнях нервів з неповним переривом нервових волокон, що також спостерігалось за даними інших досліджень [164, 165, 166].

Вегетативні розлади (судинні, секреторні та трофічні) при травматичних нейропатіях різні в залежності від клінічної індивідуальності периферичних нервів. Згідно отриманих результатів по частоті вегетативних порушень на першому місці стоять серединний, сідничний та великогомілковий нерви, які мають відмінне кровопостачання та більшу кількість вегетативних волокон у своєму складі, що також відповідає даним досліджень інших авторів [165, 166]. Судинорухові розлади частіше відмічались при частковому пошкодженні нервових структур та супроводжувались місцевими набряками. Із секреторних розладів найбільш постійною ознакою порушення провідності нерва були розлади потовиділення. Ангідроз частіше спостерігався при повному розриві нервового стовбура, підвищення потовиділення спостерігалось при частковому пошкодженні, у зв’язку з іритацією нерва. Трофічні порушення проявляються у вигляді трофічних змін шкіри та її детриватів (волосся, нігтів), вони відмічались у більш пізні терміни поранення. Шкіра набувала блідого кольору, відмічалось її стоншення, згладженість складок, у рідких випадках шкіра ставала блискучою, напруженою, з багряним відтінком. У всіх групах характерними клінічними розладами були рухові порушення, які проявлялись периферичним парезом або плегією відповідної групи м’язів та супроводжувались зниженням або втратою сухожильних і періостальних рефлексів. Рухові розлади охоплювали м’язи, які іннервуються гілками пошкодженого нерву, що відходять від нього з рівня травми, компресії, поранення та дистальніше, в той час як м’яз, який іннервується гілками, що відходить вище місця пошкодження, зберігає свою функцію.

Порушення чутливості полягали у поєднанні явищ випадіння (анестезія, гіпестезія) та іритації (парестезія, гіперпатія, гіперестезія). Ділянка випадіння больової чутливості зразу після ушкодження нерву була найбільшою і в цей час приблизно відповідала зоні іннервації гілок данного нерву. Проте в найближчі дні після повного розриву нерву розміри анестезованої ділянки зменшувались внаслідок того, що лише невеликі ділянки шкіри інервуються лише одним нервом, в той час як інші перекриваються гілками сусідніх нервів. Біль частіше відмічався при часткових ушкодженнях нервів з неповним переривом нервових волокон, що також спостерігалось за даними інших досліджень [164, 165, 166].

Вегетативні розлади (судинні, секреторні та трофічні) при травматичних нейропатіях різні в залежності від клінічної індивідуальності периферичних нервів. Згідно отриманих результатів по частоті вегетативних порушень на першому місці стоять серединний, сідничний та великогомілковий нерви, які мають відмінне кровопостачання та більшу кількість вегетативних волокон у своєму складі, що також відповідає даним досліджень інших авторів [165, 166]. Судинорухові розлади частіше відмічались при частковому пошкодженні нервових структур та супроводжувались місцевими набряками. Із секреторних розладів найбільш постійною ознакою порушення провідності нерва були розлади потовиділення. Ангідроз частіше спостерігався при повному розриві нервового стовбура, підвищення потовиділення спостерігалось при частковому пошкодженні, у зв’язку з іритацією нерва. Трофічні порушення проявляються у вигляді трофічних змін шкіри та її детриватів (волосся, нігтів), вони відмічались у більш пізні терміни поранення. Шкіра набувала блідого кольору, відмічалось її стоншення, згладженість складок, у рідких випадках шкіра ставала блискучою, напруженою, з багряним відтінком.

І група пацієнтів з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями слугувала групою порівняння та була без нейропатичного больового синдрому. У ІІ групі було діагностовано хронічний нейропатичний больовий синдром у 5 пацієнтів (16,6 %). У ІІІ групі було діагностовано хронічний нейропатичний больовий синдром у 28 пацієнтів (84,8 %).

Основні неврологічні симптоми у пацієнтів з невропатіями та плексопатіями представлені у Таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Основні неврологічні симптоми у пацієнтів з невропатіями та плексопатіями

Симптоми	I група (n=30)	II група (n=30)	III група (n=33)
Рухові розлади: - відсутність рухів	10 (33,3%)	11 (36,7%)	12 (39,4%)
- зниження м'язової сили	20 (66,7%)	19 (63,3%)	21 (60,6%)
Чутливі розлади: - по типу іритації	11 (36,7%)	10 (33,3%)	10 (30,3%)
- по типу випадіння	19 (63,3%)	20 (66,7%)	23 (69,7%)
Біль: - іррадіюючий	0	2 (6,7%)*	6 (18,2%)*
- проекційний	0	1 (3,3%)*	4 (12,1%)*
- каузалгічний	0	2 (6,7%)*	18 (54,5%)*
Рефлекторні розлади: - періостальні та сухожилкові рефлекси знижені	18 (60%)*	19 (63,3%)*	11 (33,4%)*
- відсутні	12 (40%)*	11 (36,7%)*	22 (66,6%)*
Трофічні розлади: - гіпотрофії	10 (33,3%)	11 (36,7%)	16 (48,6%)*
- атрофії	7 (23,3%)	7 (23,3%)	11 (33,3%)*
- відсутні	13 (43,4%)	12 (40%)	6 (18,1%)*

*відмінності при міжгруповому порівнянні значущі при $p<0,05$

Так рухові та чутливі розлади достовірних відмінностей в межах досліджуваних груп не мали ($p>0,05$).

У III групі пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями відмінність була значуща ($p<0,05$) для таких порушень як

каузалгічний біль (54,5 %), гіпотрофії (48,6 %) та атрофії (33,3 %), відсутність періостальних та сухожилкових рефлексів (66,6 %). У клінічній картині каузалгії на перший план виходили больові відчуття по типу печіння, хворі описували це відчуття, як уражена кінцівка занурена у кип’яток, палає вогнем, а також відмічалось відчуття, як хтось здавлює кінцівку. Інтенсивність больового синдрому у важких випадках була дуже великою, в деяких випадках біль посилювався від подразнення органів відчуття. Для клінічної картини каузалгії характерне посилення болю при зігріванні ушкодженої кінцівки та зменшення при її охолодженні “симптом мокрої ганчірки”.

Клінічний приклад 1. Пацієнт С., 38 років, історія хвороби №8676, під час бойових дій отримав вогнепальне кульове наскрізне поранення передньо-бокової поверхні шиї праворуч з вогнепальним багатоуламковим переломом поперечного відростку Th I хребця праворуч, лінійним переломом голівки I ребра праворуч та вогнепальне кульове наскрізне поранення передньої поверхні верхньої третини лівого плеча та лівої надлопаткової ділянки з вогнепальним крайовим переломом акроміального кінця лівої ключиці. Після поранення хворий відмітив появу вираженої слабкості, затерпання правої та лівої кистей, неможливість утримувати предмети в руках.

В неврологічному статусі: Черепні нерви без особливостей. Гіпотонія м'язів тенара, міжкісткових м'язів обох кистей. М'язова сила в кистях знижена до 2 балів. Рефлекси з верхніх кінцівок: згинально-ліктьові D=S, середньої жвавості, розгинально-ліктьові D<S, карпорадіальні D<S, знижені. Глибокі сухожилкові рефлекси з нижніх кінцівок D=S, середньої жвавості. Гіпестезія у зоні іннервації n.ulnaris та n.medianus двобічно. Позитивний симптоми "мокрої ганчірки". Патологічні стопні знаки та координаторні розлади відсутні.

Виконано КТ шийного відділу хребта, грудної клітини, ультразвукове дослідження. Пацієнту були проведені повторні хірургічні обробки ран шиї, лівого плеча, надлопаткової ділянки. Призначена консервативна терапія: вітаміни групи В, судинні препарати, антибактеріальні та нестероїдні протизапальні препарати,

кортикостероїди, нуклеотиди, антиконвульсанти, антихолінестеразні препарати, антидепресанти, ЛФК, фізіотерапевтичне лікування.

У пацієнта діагностовано двобічну плечову плексопатію по типу Дежерін-Клюмпке з вираженими руховими та чутливими розладами, каузалгічним синдромом.

Через 1 місяць після поранення та загоєння ран пацієнту проведено ЕНМГ, де виявлено зниження амплітуди М-відповіді, швидкості розповсюдження збудження по нервовим волокнам.

Параметри М-відповіді Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 Th1 праворуч (Рисунок 3.4): на рівні зап'ястя амплітуда 2,68 мВ (-73,2 %), ліктьового згину 1,5 мВ (-85 %), нижньої третини плеча 1,59 мВ (-84,1 %), точки Ерба 0,364 мВ (-96,4 %), ШРЗ на рівні ліктьового згину 45,8 м/с (-23,7 %), нижньої третини плеча 46,2 (-23,1 %) м/с.

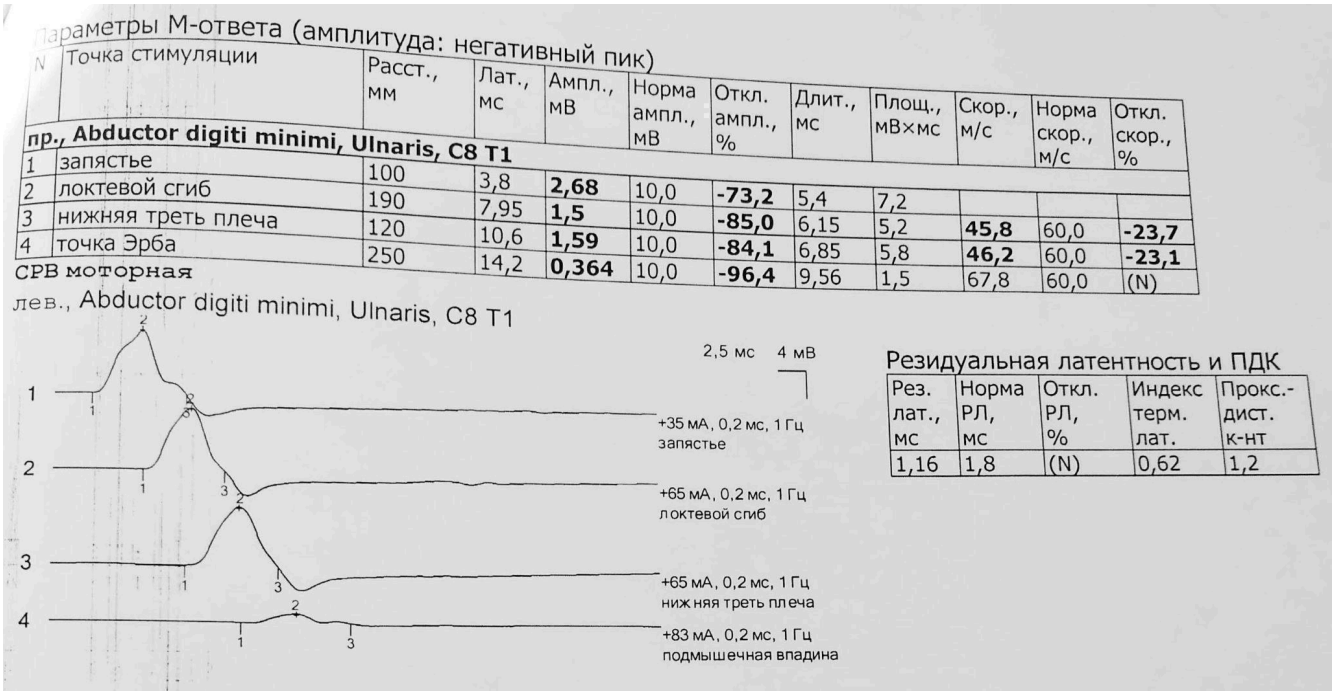
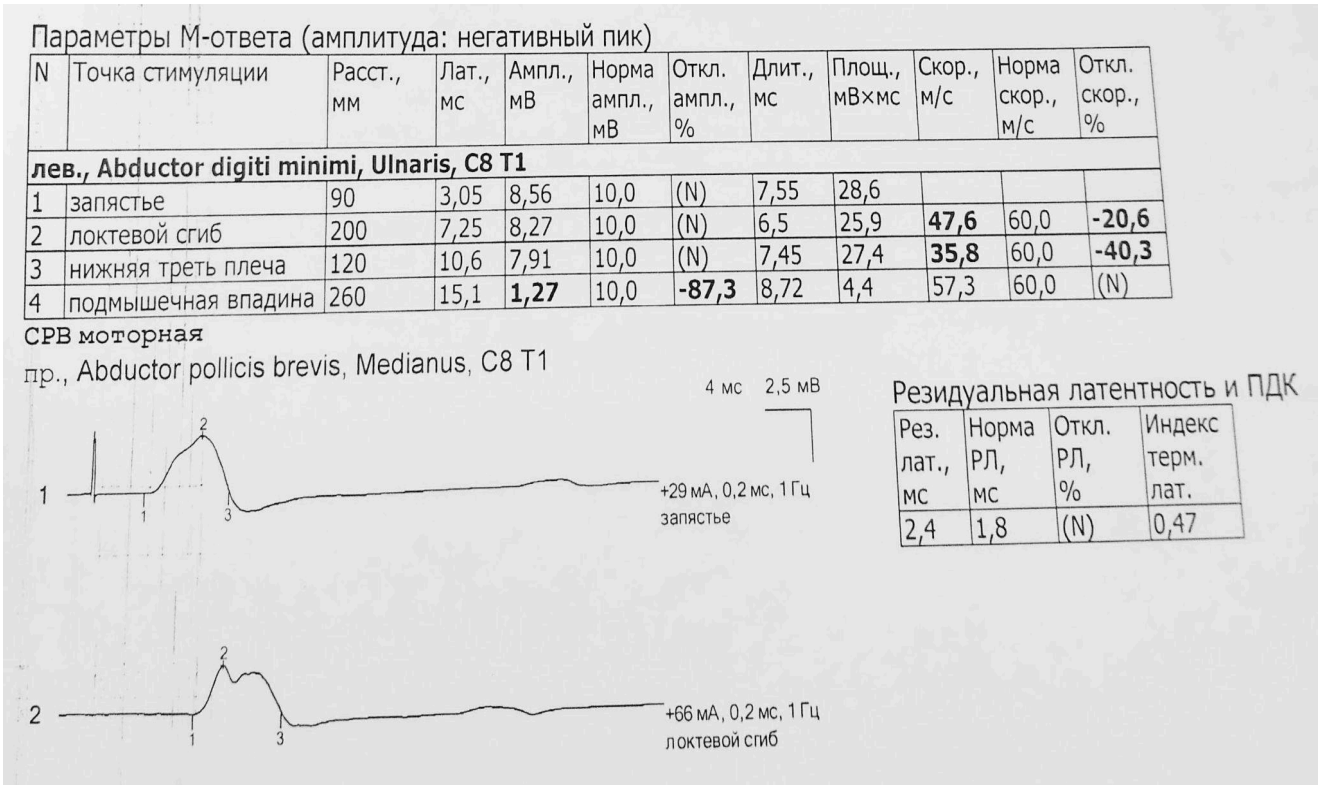


Рис. 3.4. Параметри М-відповіді Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 Th1 праворуч

Параметри М-відповіді Abductor digiti minimi, C8 Th1 ліворуч (Рисунок 3.5): на рівні зап'ястя амплітуда 8,56 мВ, ліктьового згину 8,27 мВ, нижньої третини плеча 7,91 мВ, підпахвової западини 1,27 мВ (-87,3 %), ШРЗ на рівні ліктьового згину 47,6 м/с (-20,6 %), нижньої третини плеча 35,8 м/с (-40,3 %).



Параметры М-ответа (амплитуда: негативный пик)

N	Точка стимуляции	Расст., мм	Лат., мс	Ампл., мВ	Норма ампл., мВ	Откл. ампл., %	Длит., мс	Площ., мВ×мс	Скор., м/с	Норма скор., м/с	Откл. скор., %
лев., Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1											
1	запястье	90	3,05	8,56	10,0	(N)	7,55	28,6			
2	локтевой сгиб	200	7,25	8,27	10,0	(N)	6,5	25,9	**47,6**	60,0	**-20,6**
3	нижняя треть плеча	120	10,6	7,91	10,0	(N)	7,45	27,4	**35,8**	60,0	**-40,3**
4	подмышечная впадина	260	15,1	**1,27**	10,0	**-87,3**	8,72	4,4	57,3	60,0	(N)

СРВ моторная

пр., Abductor pollicis brevis, Medianus, C8 T1

4 мс 2,5 мВ

+29 мА, 0,2 мс, 1 Гц
запястье

+66 мА, 0,2 мс, 1 Гц
локтевой сгиб

Резидуальная латентность и ПДК

Рез. лат., мс	Норма РЛ, мс	Откл. РЛ, %	Индекс терм. лат.
2,4	1,8	(N)	0,47

Рис. 3.5. Параметри М-відповіді Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 Th1 ліворуч

При первинному стаціонарному лікуванні за результатами КТ у пацієнта встановлено вогнепальний багатоуламковий перелом поперечного відростку Th I хребця праворуч, лінійним переломом голівки I ребра праворуч та вогнепальне кульове наскрізне поранення передньої поверхні верхньої третини лівого плеча та лівої надлопаткової ділянки з вогнепальним крайовим переломом акроміального кінця лівої ключиці.

За даними проведеного ультразвукового дослідження плечових сплетінь ознак розриву плечових сплетінь та периферичних нервів не виявлено. На Рисунку 3.6. представлене ультразвукове дослідження лівого плечового сплетіння у пацієнта С. з двобічною посттравматичною вогнепальною плексопатією по типу Дежерін-Клюмпке.

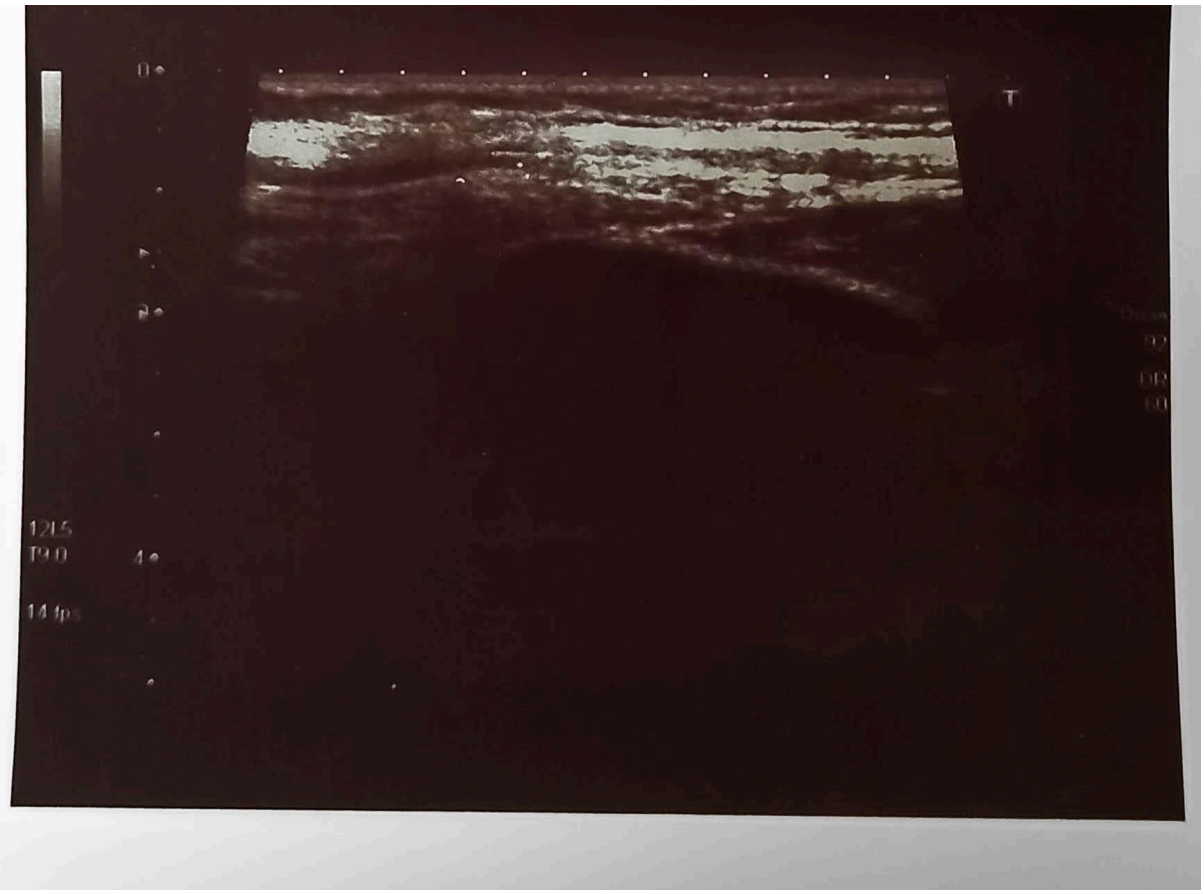


Рис. 3.6. Ультразвукове дослідження лівого плечового сплетіння у пацієнта С. з двобічною посттравматичною вогнепальною плексопатією по типу Дежерін-Клюмпке.

На фоні проведеного лікування при огляді пацієнта в динаміці через 3 місяці наросла м'язова сила в кистях до 4 балів, зменшились чутливі розлади, через 6 місяців у пацієнта залишаються зниження м’язової сили в кистях до 4 балів, незначні чутливі розлади та хронічний нейропатичний больовий синдром. Продовжує прийом рекомендованих препаратів: антиконвульсантів, вітамінів групи В, нуклеотидів.

Враховуючи дані клініко-неврологічного огляду, додаткових методів дослідження та ступінь відновлення функції верхніх кінцівок даних за плексотмезіс у пацієнта не виявлено, що покращує прогноз для відновлення функцій верхніх кінцівок.

Клінічний приклад 2. Пацієнт К., 28 років, історія хвороби №10487, отримав вогнепальне кульове наскрізне поранення правого передпліччя з вогнепальним

переломом ліктьової та променевої кісток у верхній третині зі зміщенням уламків, пошкодженням ліктьової артерії, ліктьового нерву, дефектом м’яких тканин. Після поранення відмітив появу слабкості та затерпання правої кисті, передпліччя, обмеження рухів у правому ліктьовому суглобі.

В неврологічному статусі: Черепні нерви без особливостей. Гіпотонія м'язів тенара, гіпотенара правої кисті. М'язова сила в правій кисті знижена до 3 балів. Рефлекси з верхніх кінцівок: згинально-ліктьові D=S, середньої жвавості, розгинально-ліктьові D<S, карпорадіальні D<S, знижені. Глибокі сухожилкові рефлекси з нижніх кінцівок D=S, середньої жвавості. Анестезія у зоні інервації n.ulnaris. Патологічні стопні знаки та координаторні розлади відсутні.

Виконано рентгенографію правого передпліччя, ліктьового суглобу, УЗД судин верхніх кінцівок.

У пацієнта діагностовано посттравматичну вогнепальну невропатію правого ліктьового нерву з руховими, чутливими та вегето-трофічними розладами.

Пацієнту були проведені повторні хірургічні обробки ран правого передліччя, остеосинтез уламків апаратом зовнішньої фіксації. Призначена консервативна терапія: вітаміни групи В, кортикостероїди, судинні препарати, антибактеріальні та нестероїдні протизапальні препарати, нуклеотиди, антиконвульсанти, антихолінестеразні препарати, ЛФК.

Через 1 місяць виконана ЕНМГ - ШРЗ моторна Abductor digiti minimi, n. Ulnaris, C8 Th1 праворуч на рівні ліктьового згину та зап’ястя 0мВ (Рисунок 3.7). Амплітуда М-відповіді Abductor digiti minimi, C8 Th1 праворуч: на рівні зап'ястя 0 мВ (-100 %). Амплітуда М-відповіді Flexor carpi ulnaris, n. Ulnaris, C7-C8-Th1: на рівні ліктьового згибу 0 мкВ, на рівні нижньої третини плеча 0 мкВ.

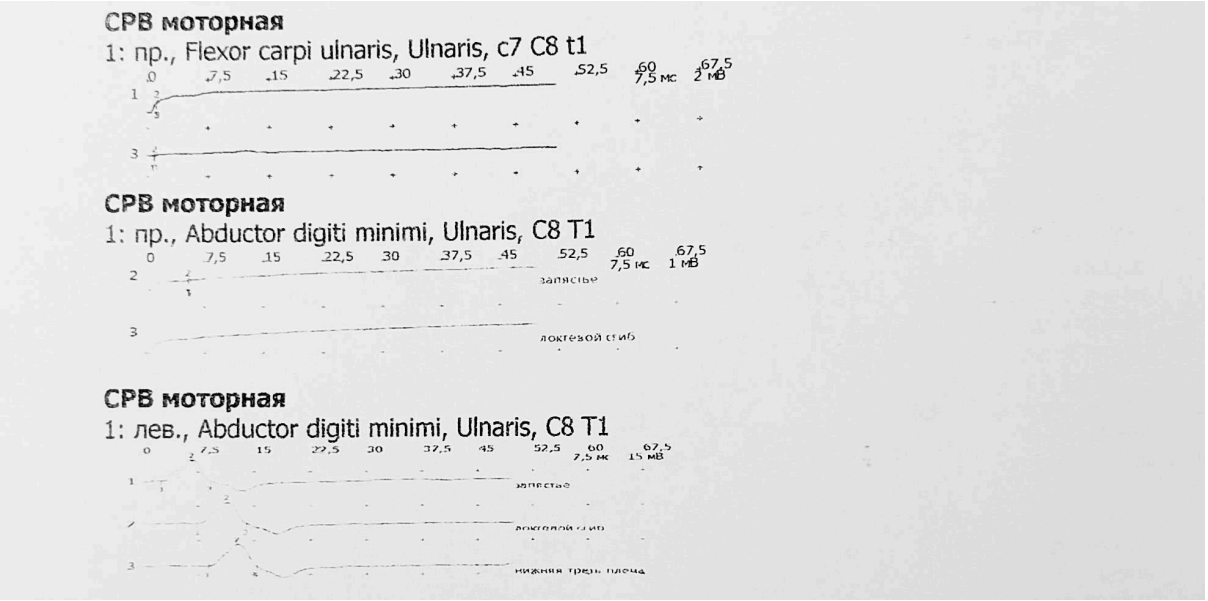


Рис. 3.7. Результати стимуляції моторних волокон ліктьового нерву у пацієнта з посттравматичною вогнепальною невропатією правого ліктьового нерву

ШРЗ сенсорна n. Ulnaris C8 Th1 (Рисунок 3.8), на рівні зап'ястя 0 мкВ. Дані ЕНМГ свідчать про грубу мотосенсорну невропатію правого ліктьового нерву.

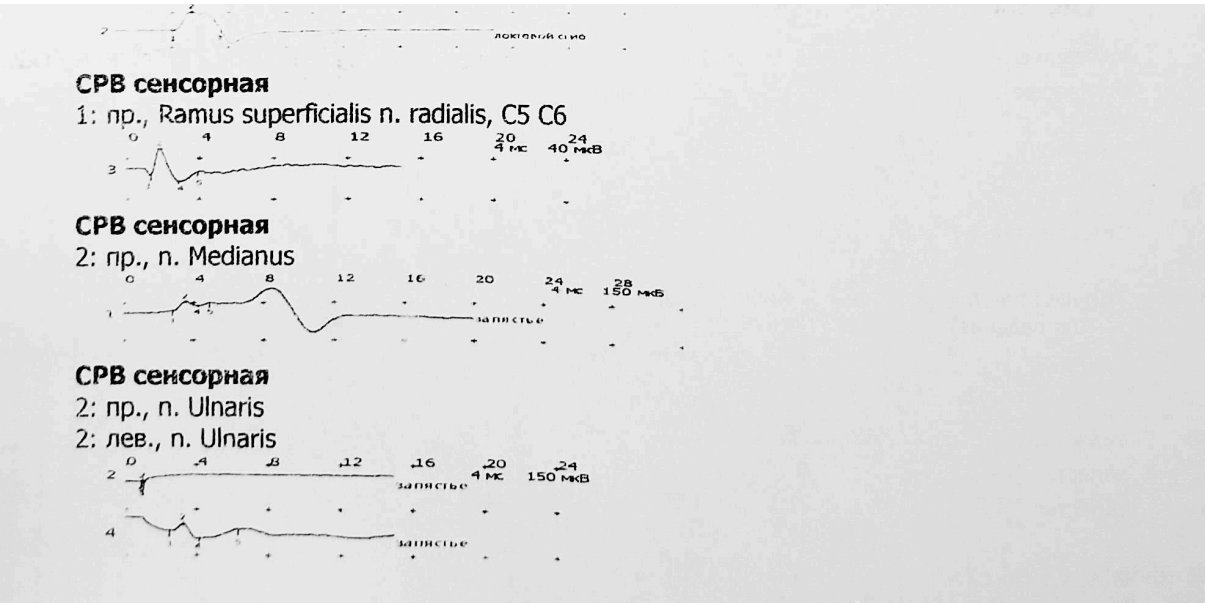


Рис. 3.8. Результати стимуляції сенсорних волокон ліктьового нерву у пацієнта з посттравматичною вогнепальною невропатією правого ліктьового нерву

За даними УЗД правого ліктьового нерву: на рівні плеча, зап'ястка нерв не змінений з площею поперечного зрізу 0,06-0,07 см². На рівні передпліччя структура ліктьового нерву змінена. На рівні середньої та верхньої третини помірна компресія нерву. Товщина нерву в ділянці компресії 0,04 см². В проксимальній третині нерв нерівномірно потовщений, зниженої ехогенності з

ознаками рубцьових та проліферативних змін волокон. Ознаки підвищення гідрофільності нерву з ознаками набряку запального характеру протягом 5,0-5,5 см. Ознак діастазу нервових волокон не виявлено.

На Рисунку 3.9 представлене ультразвукове дослідження правого ліктьового нерву у пацієнта К., штриховою лінією виділені зони зміни структури правого ліктьового нерву в 2-х проекціях.

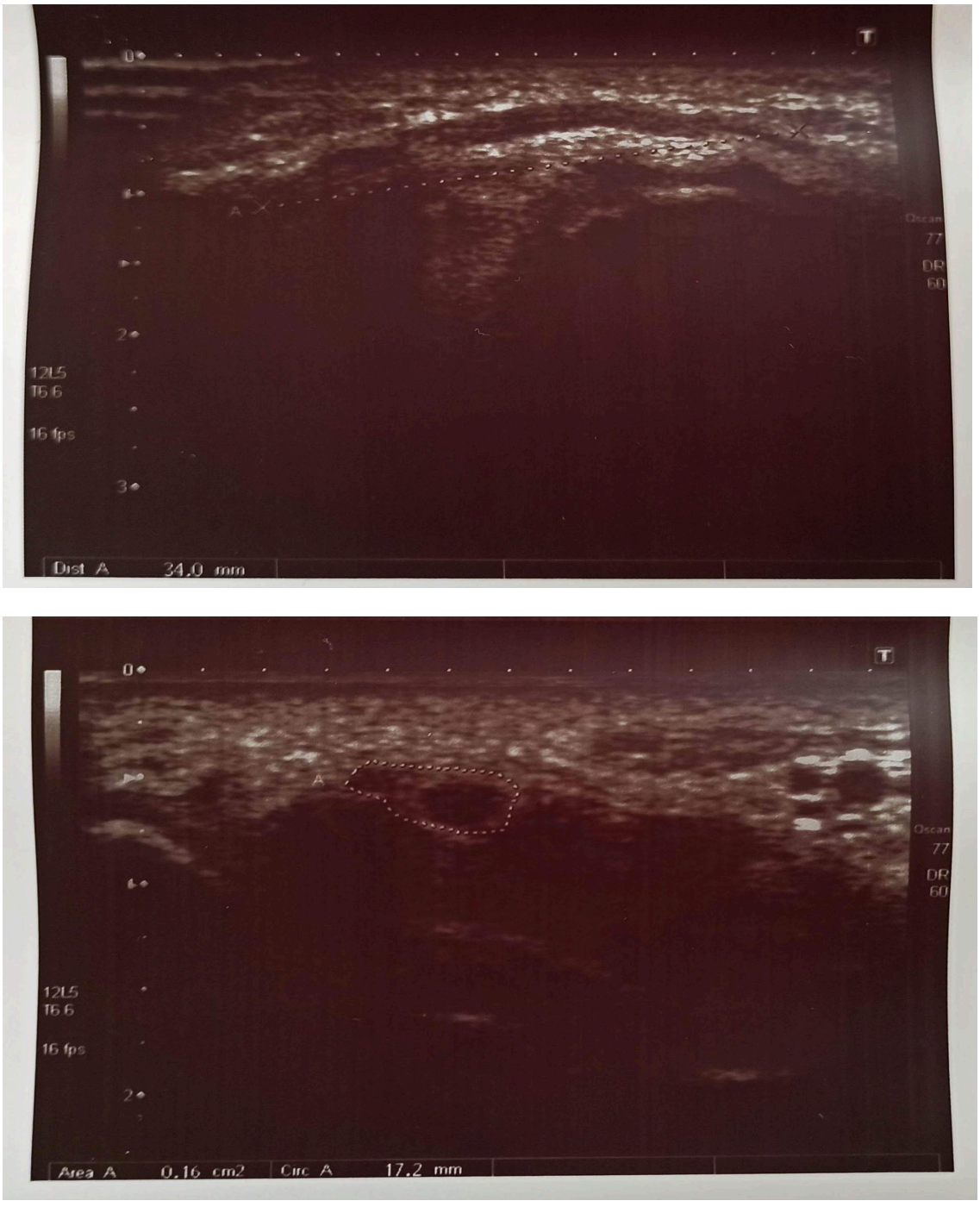


Рис. 3.9. Ультразвукове дослідження ліктьового нерву у пацієнта К. з посттравматичною вогнепальною невропатією правого ліктьового нерву

Отже враховуючи клініко-неврологічні прояви, дані додаткових методів дослідження у пацієнта вогнепальне ушкодження правого ліктьового нерву по типу аксонотмезису.

На фоні проведеного лікування та при оглядах у динаміці у пацієнта незначно наросла м’язова сила у правій верхній кінцівці, зменшились чутливі розлади, визначаються та зберігаються гіпотрофія м’язів тенара, гіпотенара, міжкісткових м’язів правої кисті.

Клінічний приклад 3. Пацієнт К., 43 роки, історія хвороби №188, отримав вогнепальне осколкове поранення м’яких тканин обох стегон. Після поранення відмітив появу слабкості та затерпання в ділянці правої стопи, гомілки.

В неврологічному статусі: Черепні нерви без особливостей. М'язова сила в правій стопі знижена до 4 балів. Рефлекси з верхніх кінцівок D=S, середньої жвавості. Колінні D=S, ахілові D=S, торпідні. Гіпестезія з гіперпатичним відтінком в зоні іннервації правого малогомілкового нерву. Патологічні стопні знаки та координаторні розлади відсутні.

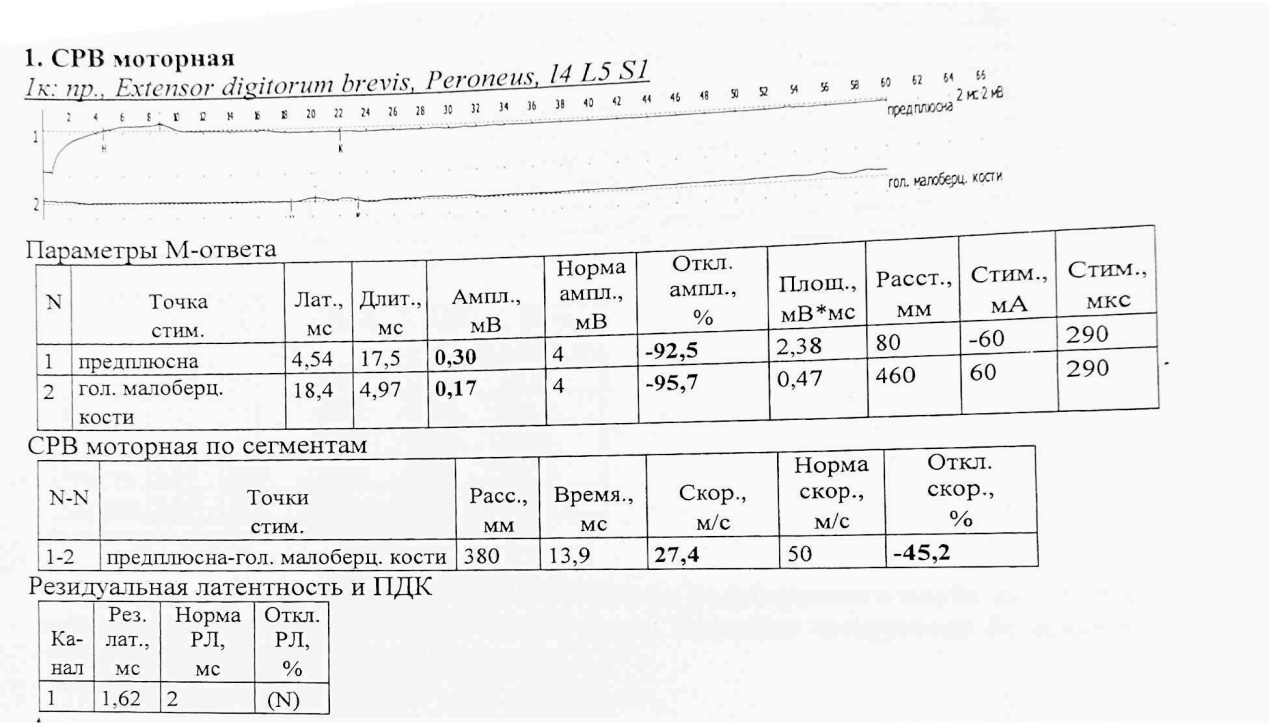
У пацієнта діагностовано посттравматичну вогнепальну невропатію правого малогомілкового нерву з руховими та чутливими розладами, нейропатичним больовим синдромом.

Пацієнту були проведені хірургічні обробки вогнепальних поранень обох стегон. У неврологічному відділенні отримував консервативне лікування: вітаміни групи В, судинні препарати, нестероїдні протизапальні препарати, нуклеотиди, антиконвульсанти, антихолінестеразні препарати, ЛФК, фізіотерапевтичне лікування.

За даними УЗД дослідження виявлені ознаки множинної компресії малогомілкового нерву на рівні підколінної ямки та середньої третини гомілки праворуч.

Амплітуда М-відповіді Extensor digitorum brevis, Peroneus L4 L5 S1 праворуч (Рисунок 3.10): на рівні передплюсна 0,3 мВ (-92,5 %), на рівні голівки

малогомілкової кістки 0,17 мВ (-95,7 %), ШРЗ моторна на рівні передплюсна-голівка малогомілкової кістки 27,4 м/с (-45,2 %).



1. СРВ моторная

1к: пр., Extensor digitorum brevis, Peroneus, l4 L5 S1

Параметры М-ответа

N	Точка стим.	Лат., мс	Длит., мс	Ампл., мВ	Норма ампл., мВ	Откл. ампл., %	Площ., мВ*мс	Расст., мм	Стим., мА	Стим., мкс
1	предплюсна	4,54	17,5	**0,30**	4	**-92,5**	2,38	80	-60	290
2	гол. малоберц. кости	18,4	4,97	**0,17**	4	**-95,7**	0,47	460	60	290

СРВ моторная по сегментам

N-N	Точки стим.	Расс., мм	Время., мс	Скор., м/с	Норма скор., м/с	Откл. скор., %
1-2	предплюсна-гол. малоберц. кости	380	13,9	**27,4**	50	**-45,2**

Резидуальная латентность и ПДК

Ка-нал	Рез. лат., мс	Норма РЛ, мс	Откл. РЛ, %
1	1,62	2	(N)

Рис. 3.10. Параметри М-відповіді Extensor digitorum brevis, Peroneus L4 L5 S1

Враховуючи клініко-неврологічні прояви, дані додаткових методів дослідження у пацієнта вогнепальне ушкодження правого малогомілкового нерву по типу аксонотмезису.

На фоні проведеного лікування зменшились чутливі розлади та вираженість нейропатичного больового синдрому.

РОЗДІЛ 4
ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ПАЦІЄНТІВ З КОМПРЕСІЙНО-ІШЕМІЧНИМИ, ПОСТТРАВМАТИЧНИМИ НЕВОГНЕПАЛЬНИМИ ТА ВОГНЕПАЛЬНИМИ НЕВРОПАТІЯМИ ТА ПЛЕКСОПАТІЯМИ

При вивченні показників кисненезалежного фагоцитозу в досліджуваних групах, що вказано в Таблиці 4.1, кількість клітин, які вступили у фагоцитоз не перевищувала референтні значення у всіх досліджуваних групах.

Таблиця 4.1

Показники кисненезалежного фагоцитозу в досліджуваних групах у пацієнтів з невропатіями та плексопатіями

Показники	ФІ, %	ФЧ, ум. од.	ІЗФ, ум. од.
Референтні значення	70-90	2,5-4	1,1-1,22
I група	85 [82;90]	4,18 [3,88;4,85]	1,15 [0,95;1,25]*
II група	87 [85;92]	4,175 [3,98;4,53]	1,05 [0,92;1,15]*
III група	87 [85;90]	4,33 [3,75;4,87]	1,01 [0,9;1,08]*

*відмінності при міжгруповому порівнянні значущі при $p<0,05$

У пацієнтів I групи з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями виявлено підвищення поглинаючої та достатня перетравлююча здатність фагоцитів, що свідчить про відсутність дефекту лізосомальних ферментів зумовлених генетичними вадами. У пацієнтів II групи з посттравматичним невогнепальними невропатіями та плексопатіями, виявлено підвищення поглинаючої та зниження перетравлюючої здатності фагоцитів. Найбільше зниження перетравлюючої здатності фагоцитів відмічалось у пацієнтів III групи, що в міжгруповому порівнянні мало статистичну значимість ($p<0,05$), в цій групі також відмічається висока поглинаюча здатність, що свідчить про недостатність фагоцитозу пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом.

В отриманих показниках НСТ-тесту, що характеризує різницю між спонтанним (СП,%) та стимульованим (СТ,%) зимозаном киснезалежним фагоцитозом, виявили, що клітини окислювали гранули барвника нітросинього тетразолію з різним ступенем інтенсивності, залежно від відновлювальної здатності ферментів. Спонтанний рівень окислювальної здатності ферментів у всіх групах перевищував референтні значення та мав статистичну значимість у міжгруповому порівнянні, з найбільшою вираженістю у пацієнтів ІІІ групи. Через відсутність достатньої різниці між спонтанним та стимульованим тестом, індекс стимуляції був значно нижче референтних значень, що викладено в Таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Показники киснезалежного фагоцитозу в досліджуваних групах у пацієнтів з невропатіями та плексопатіями

Показники	СП,%	СТ,%	СЦК СП	СЦК СТ	ІС, ум.од.
Референтні значення	10,1	65,2	1,3	1,3	7,1
І група	41 [30;48]*	42 [32;46]*	0,6 [0,4;0,72]*	0,6 [0,52;0,68]*	1,1 [0,83;1,29]*
ІІ група	39 [29;42]*	58 [41;68]*	0,57 [0,44;0,63]*	0,87 [0,64;1,09]*	1,67 [1,08;2,08]*
ІІІ група	43 [37;51]*	57 [52;70]*	0,67 [0,63;0,74]*	0,96 [0,7;1,1]*	1,37 [1,19;1,52]*

*відмінності при міжгруповому порівнянні значущі при $p<0,05$

У ІІ та ІІІ групі відмічається вища різниця між спонтанним та стимульованим окисленням антигенів за рахунок активних форм кисню, ніж у І групі. Отже статистично значуще порушення киснезалежного фагоцитозу виявлено у всіх досліджуваних групах пацієнтів з невропатіями та плексопатіями, що свідчить про недостатність НАДФ-Н-оксидазної системи за рахунок виснаження окисного резерву нейтрофілів. Індекс стимуляції свідчить про інтегральну бактерицидну активність фагоцитів був значно знижений у всіх обстежуваних, з найбільшою вираженністю в І групі, що свідчить про хронічне антигенне навантаження.

У всіх пацієнтів визначили функціональний стан фагоцитуючих нейтрофілів флуоресцентним методом з використанням барвника акридинового помаранчевого, що дозволило оцінити завершеність фагоцитозу по ступеню денатурації ДНК мікроорганізмів при інкубації in vitro.

Як представлено у Таблиці 4.3, в результаті проведеного дослідження виявлено порушення фагоцитозу з акридиновим помаранчевим у всіх досліджуваних групах пацієнтів з невропатіями та плексопатіями.

Таблиця 4.3

Показники фагоцитозу з акридиновим помаранчевим в досліджуваних групах у пацієнтів з невропатіями та плексопатіями

Показники	акрФІ,%	акрФЧ, ум. од.	Акт Фаг,%	ІП,%
Референтні значення	60-80	2,0-4,0	80-100	70-90
I група	85 [82;89]*	4,7 [4,2;4,9]*	74 [59;83]*	60,5 [49;63]*
II група	86 [84;89]*	4 [3,9;4,3]*	69 [64;78]*	63 [52;69]*
III група	88 [85;91]*	4,4 [3,9;4,9]*	64 [60;73]*	56 [48;64]*

*відмінності при міжгруповому порівнянні значущі при $p<0,05$

У III групі пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями відмітили найбільш виражене зниження активності фагоцитів 64 [60;73] % та зниження індексу перетравлення 56 [48;64] %. Представлені знімки на Рисунку 4.1 отримані під час проведення імунофлюоресцентної мікроскопії з визначенням фагоцитарної активності нейтрофілів з акридиновим помаранчевим.

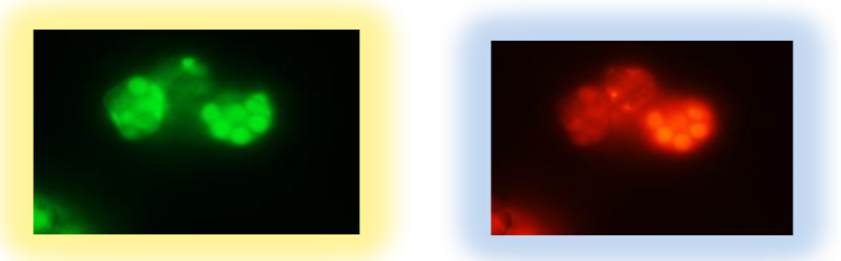


Рис. 4.1. Імунофлюоресцентна мікроскопія з визначенням фагоцитарної активності нейтрофілів з акридиновим помаранчевим

Як показано у Таблиці 4.4 концентрація циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у всіх пацієнтів трьох груп була вище за референтні значення.

Таблиця 4.4

Вміст циркулюючих імунних комплексів та показники лімфоцитотоксичності в досліджуваних групах

Показники	Концентрація ЦІК, од. Е	Константа ЦІК, ум. од.	Лімфоцитотоксичність, %
Референтні значення	50-100	1,1-1,5	10-30
I група	123 [109;138]*	1,0 [0,95;1,1]	47 [42;50]*
II група	110 [88;123]*	1,0 [0,9;1,1]	42 [40;43]*
III група	127 [112;148]*	1,0 [0,95;1,1]	45 [42;50]*

*відмінності при міжгруповому порівнянні значущі при $p<0,05$

Відмінності між досліджуваними групами у концентрації ЦІК та лімфоцитотоксичності мали статистично значущі показники. Максимальний вміст циркулюючих імунних комплексів виявлено у пацієнтів III групи, що поєднувались зі зниженням константи. Отримані дані свідчать про високу патогенність циркулюючих імунних комплексів та додаткову альтернацію тканин за рахунок їх недостатнього кліренсу у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіми, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом. Вміст цитотоксичних факторів, був достовірно підвищений у всіх групах обстежених з найвищим показником у пацієнтів I групи лімфоцитотоксичність 47 [42;50] %, у II групі 42 [40;43] % та у III групі лімфоцитотоксичність складала 45 [42;50] %, що пов’язано з тривалим запальним процесом.

На Рисунку 4.2 зображені показники вмісту CD4+ лімфоцитів в досліджуваних групах.

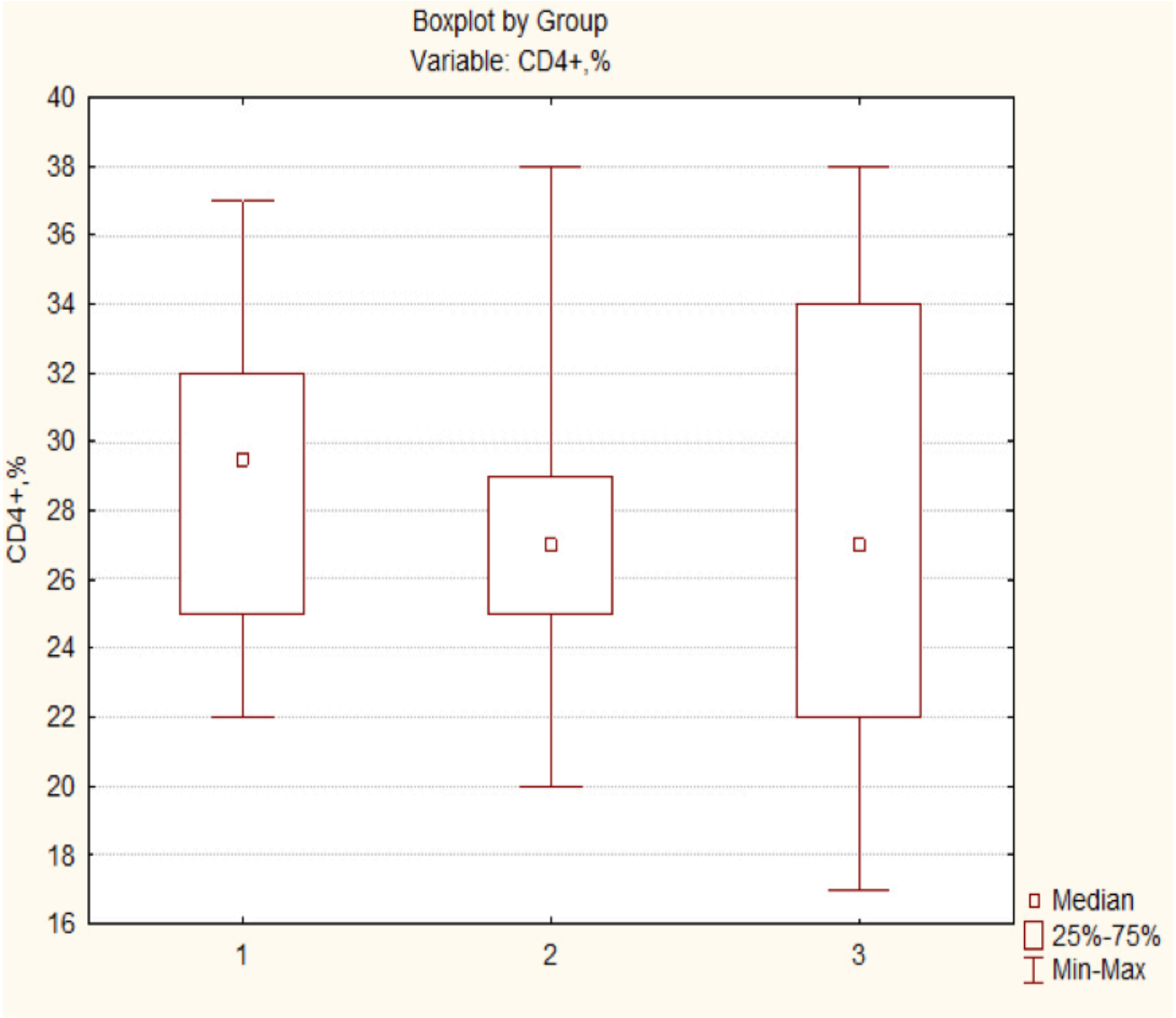


Рис. 4.2. Показники вмісту CD4+ лімфоцитів в досліджуваних групах (%)

При вивченні особливостей клітинного імунітету у всіх пацієнтів з невропатіями та плексопатіями відмічається зниження CD4+ лімфоцитів порівняно з референтними значеннями, при міжгруповому порівнянні відмічається статистично значуща різниця (p=0,0205), у I групі - 29,5 [25;32] %, у II групі - 27 [25;29] % та III групі - 27 [22;34] %, що свідчить про більш виражені порушення регуляторної ланки імунітету у пацієнтів з травматичним пошкодженням нервів та сплетінь кінцівок.

На Рисунку 4.3 продемонстровано кількісний вміст нейротропіна 3 (NT-3) в досліджуваних групах.

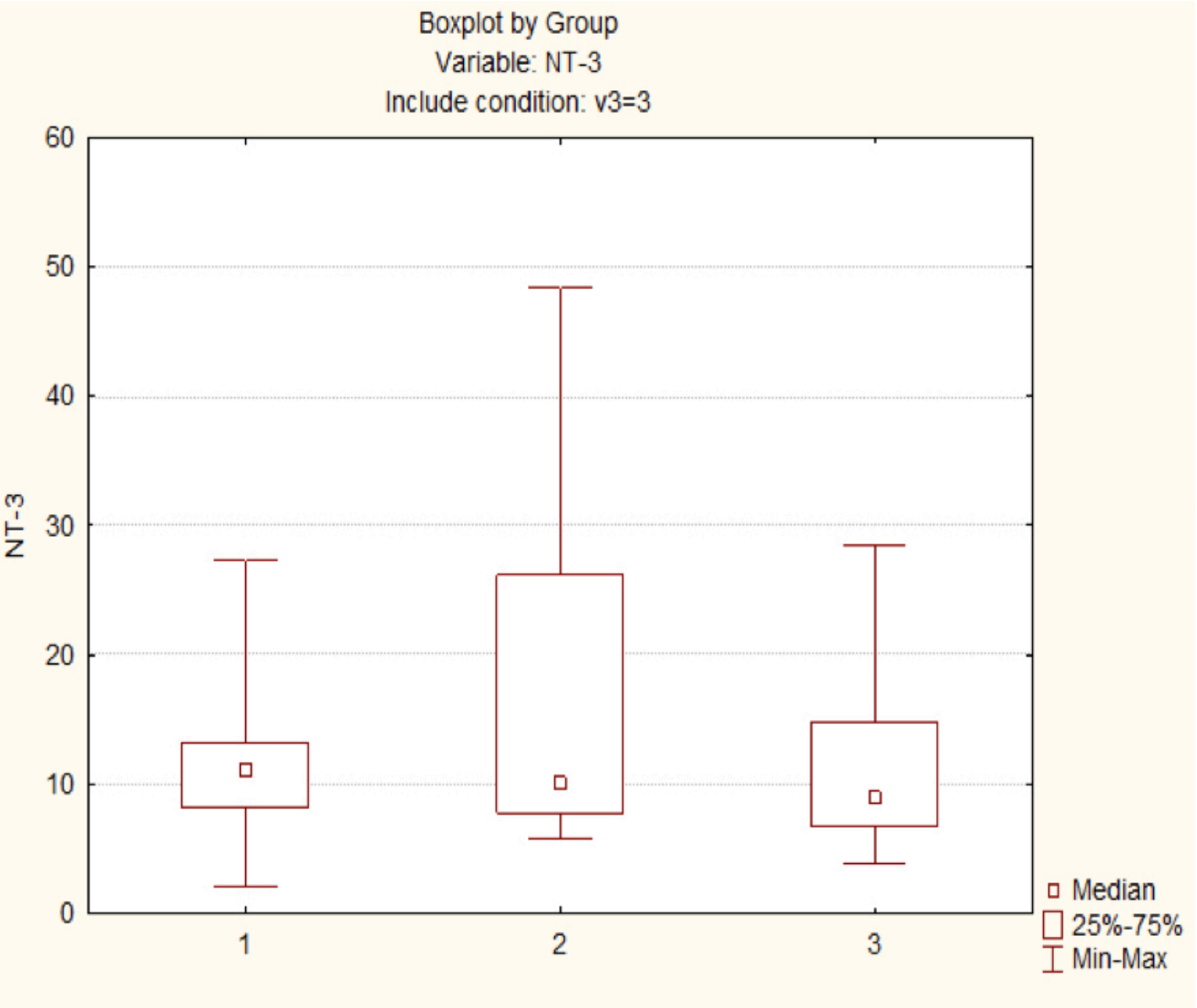


Рис. 4.3. Кількісний вміст нейротропіна 3 (NT-3) в досліджуваних групах (пг/мл)

При дослідженні кількісного вмісту NT-3 в крові у I групі пацієнтів з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями рівень NT-3 складав 11,1 [8,2;13,2] пг/мл, у II групі пацієнтів з посттравматичними невогнепальнимим невропатіями та плексопатіями дорівнював 10,05 [7,8;26,2] пг/мл, у пацієнтів з посттравматичним вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супровожуються хронічним нейропатичним больовим синдромом NT-3 складав 9 [6,8;14,8] пг/мл. При міжгруповому порівнянні статистично значущих відмінностей не виявлено.

На Рисунку 4.4 зображено кількісний вміст фактору росту нервів (Beta-NGF) в досліджуваних групах.

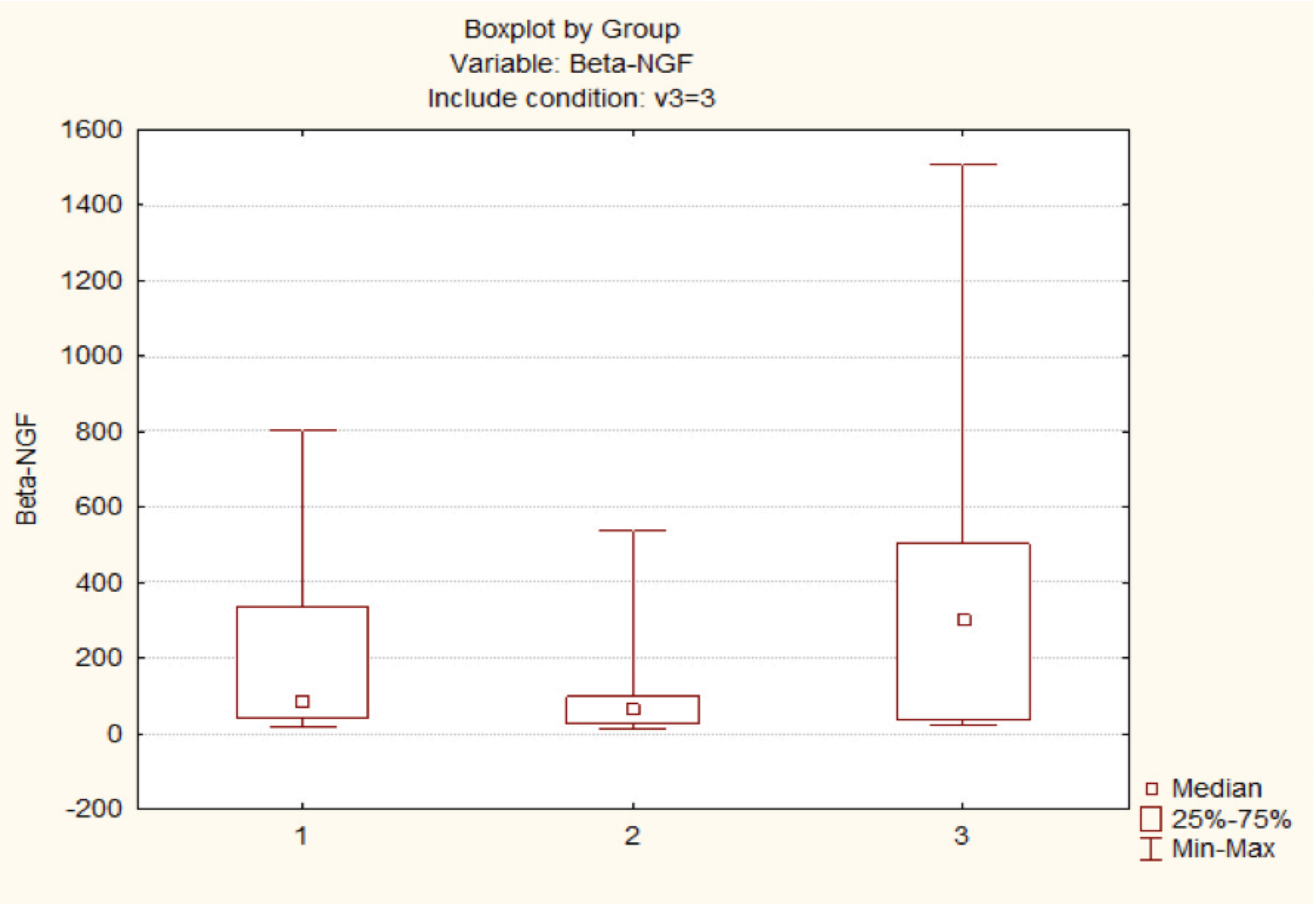


Рис. 4.4. Кількісний вміст фактору росту нервів (Beta-NGF) в досліджуваних групах (пг/мл)

Рівень Beta-NGF залежить від групи пацієнтів на статистично значущому рівні (ККУ, p=0,0181). Дійсно, при вивченні кількісного вмісту Beta-NGF в крові пацієнтів I групи з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями рівень Beta-NGF складав 83,6 [42;335,4] пг/мл, у II групі пацієнтів з посттравматичними невогнепальнимим невропатіями та плексопатіями дорівнював 64,65 [25;97,5] пг/мл, у пацієнтів III групи Beta-NGF складав 303 [35,2;504,5] пг/мл.

При порівнянні I та II групи не знайдено статистично значущих відмінностей. При порівнянні I та III групи виявлені відмінності на статистично значущому рівні (ВВ, p<0,01). При порівнянні II та III групи також мають статистично значущий характер (КМУ, p<0,0045), що свідчить про триваючий процес хронічного запалення, стимуляцію симпатичної нервової системи та сенсорних волокон, що зумовлює підтримку та вираженість хронічного нейропатичного больового

синдрому у пацієнтів з посттравматичним вогнепальними невропатіями та плексопатіями.

На Рисунку 4.5 показано кількісний вміст фактору росту нервів (Beta-NGF) у пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями з наявністю/відсутністю хронічного нейропатичного болю.

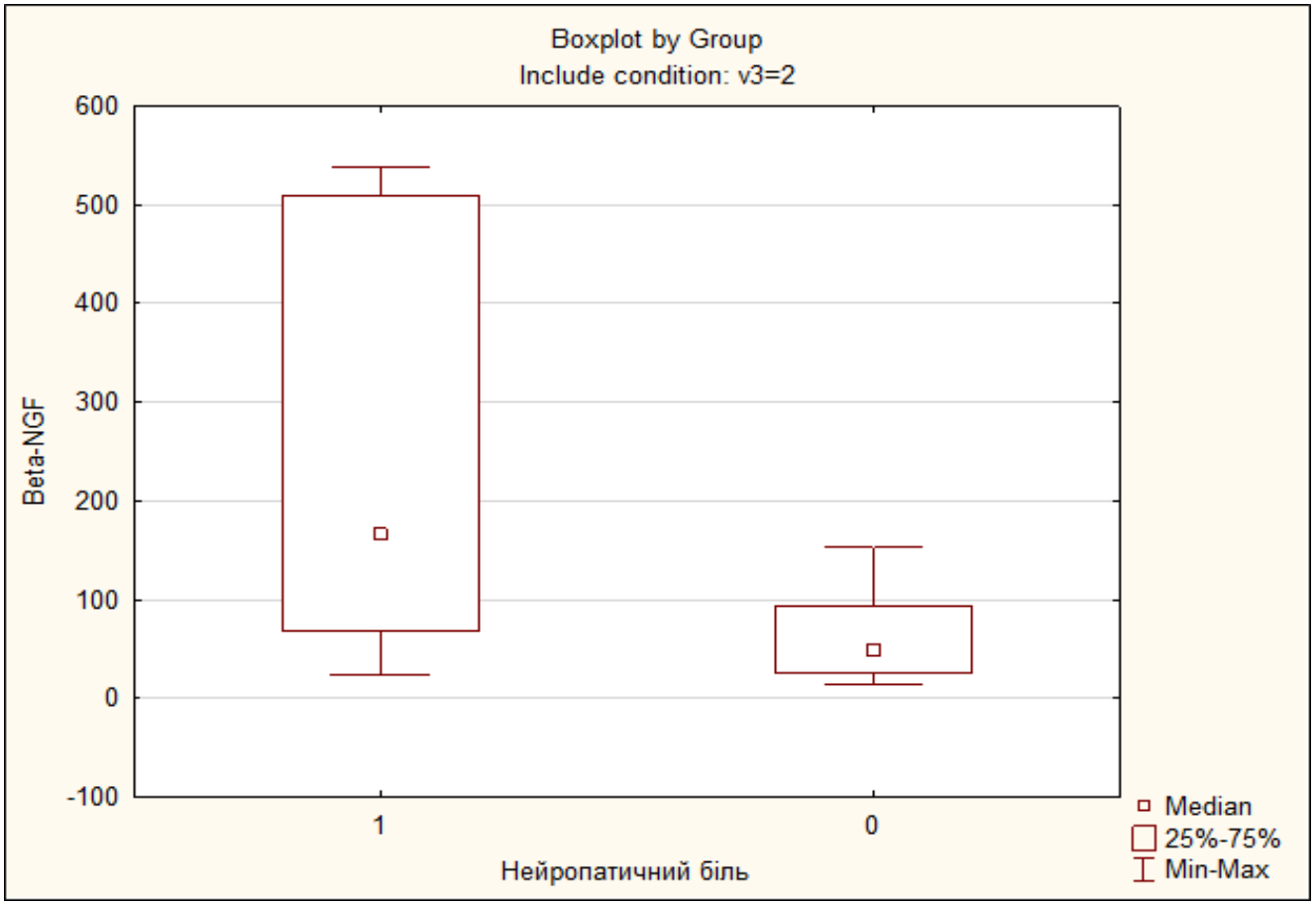


Рис. 4.5. Кількісний вміст фактору росту нервів (Beta-NGF) у пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями з наявністю/відсутністю хронічного нейропатичного болю (пг/мл)

Рівень Beta-NGF у пацієнтів II групи з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями на статистично значущому рівні залежить від наявності у пацієнтів хронічного нейропатичного больового синдрому (КМУ, p=0,04608). Так у пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями при наявності хронічного нейропатичного больового синдрому рівень Beta-NGF 165,8 [69,3;510] пг/мл, що достовірно вище, ніж у пацієнтів без наявності хронічного нейропатичного больового синдрому 47,9 [25;93] пг/мл.

На Рисунку 4.6 зображено кількісний вміст фактору росту нервів (Beta-NGF) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями з наявністю/відсутністю хронічного нейропатичного больового синдрому.

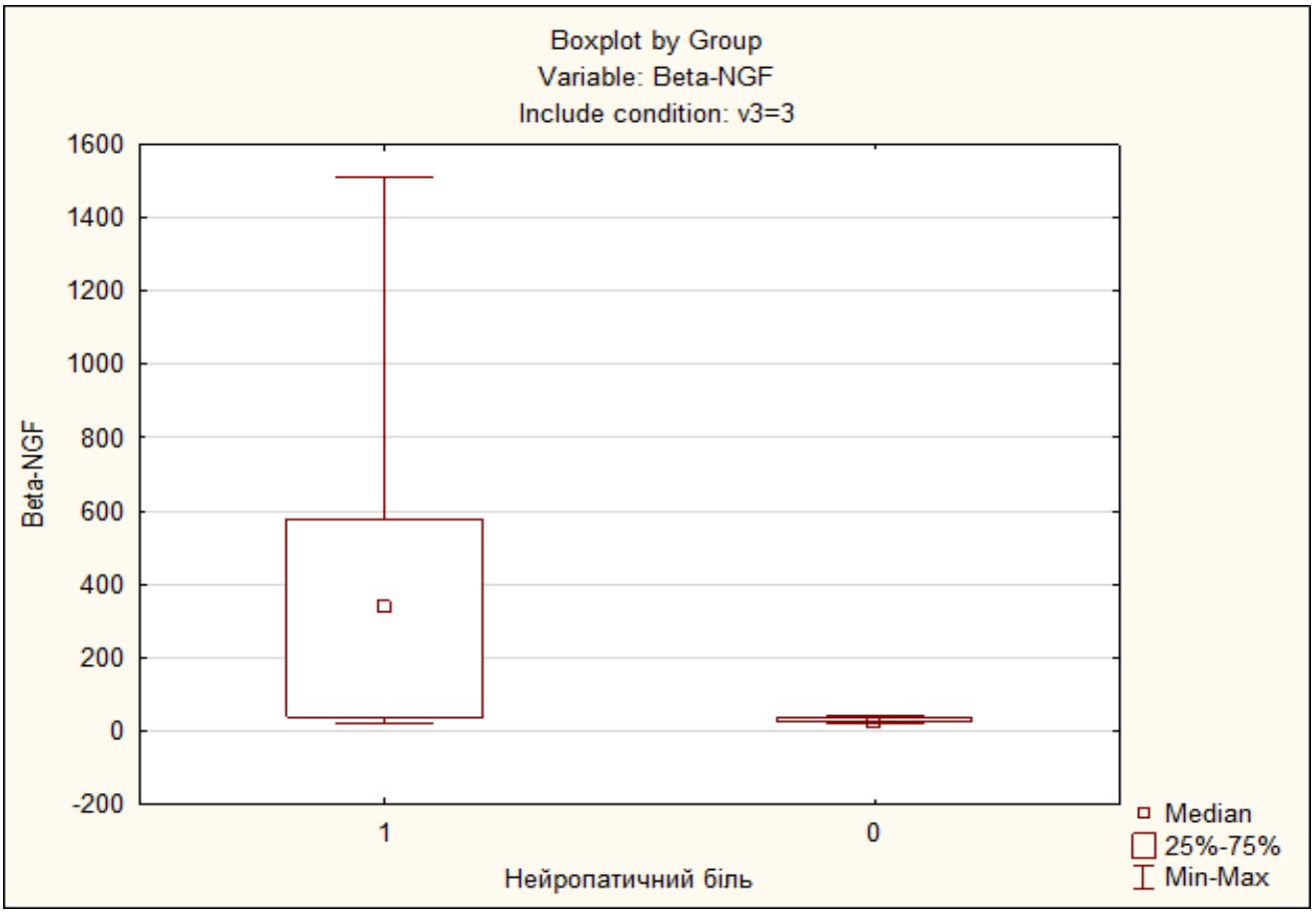


Рис. 4.6. Кількісний вміст фактору росту нервів (Beta-NGF) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними нейропатіями та плексопатіями з наявністю/відсутністю хронічного нейропатичного больового синдрому (пг/мл)

Рівень Beta-NGF у пацієнтів III групи з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями на статистично значущому рівні залежить від наявності у пацієнтів хронічного нейропатичного больового синдрому (КМУ, p=0,0077). Так у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями при наявності хронічного нейропатичного больового синдрому рівень Beta-NGF 337,1 [39,2;579,25] пг/мл, що достовірно вище, ніж у пацієнтів без наявності хронічного нейропатичного больового синдрому 25,9 [25;35,3] пг/мл.

На Рисунку 4.7 продемонстрований кореляційний зв’язок показника Beta-NGF з показником NT-3 периферичної крові у пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями.

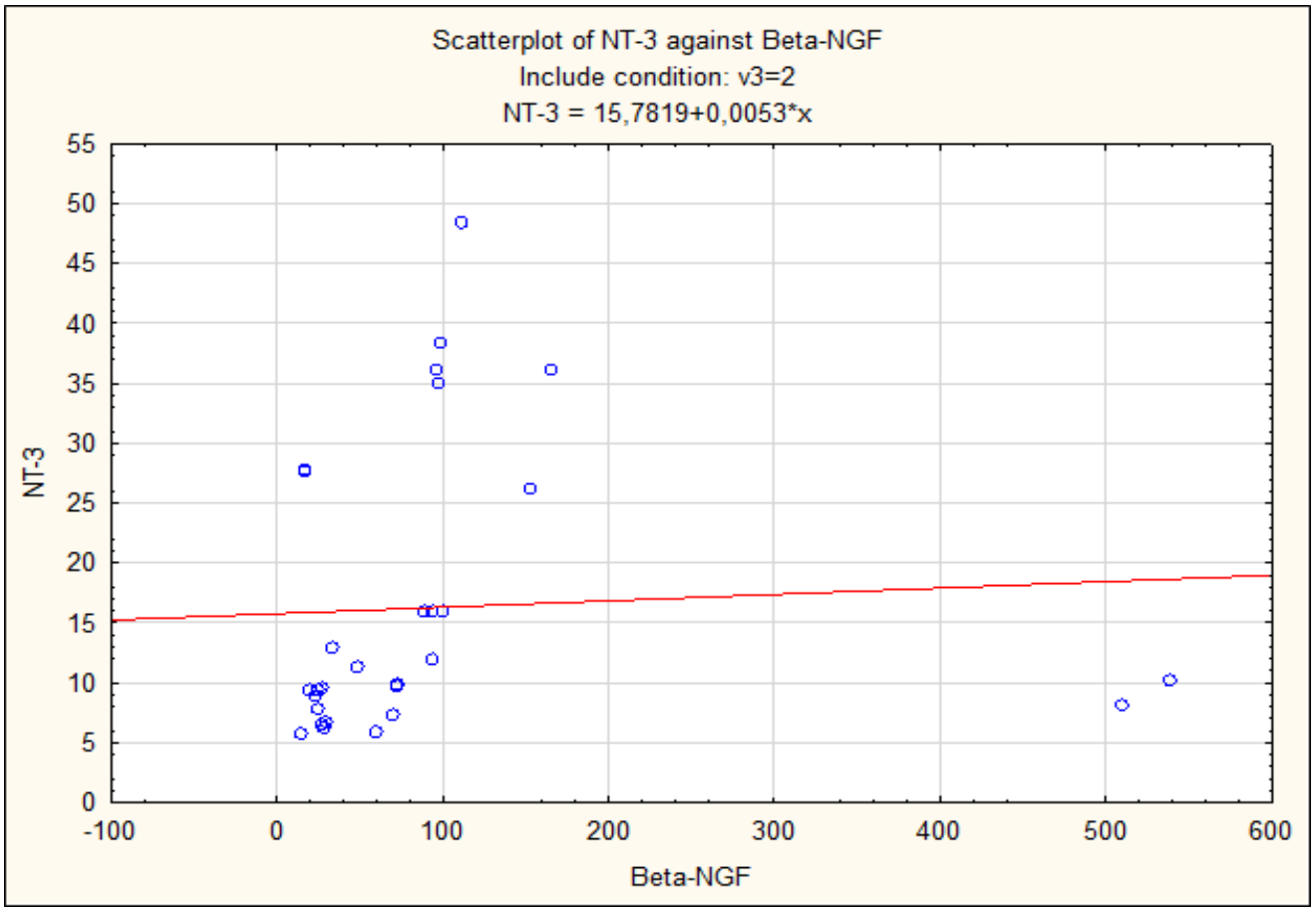


Рис. 4.7. Кореляційний зв’язок показника Beta-NGF з показником NT-3 периферичної крові у пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями (пг/мл)

Виявлена кореляційна залежність між показником Beta-NGF та показником NT-3 (R=0,53, p=0,00234) у пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями. Згідно отриманих результатів дослідження у пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями показник NT-3 напряму залежить від рівня Beta-NGF периферичної крові, таким чином чим вище рівень Beta-NGF периферичної крові, тим вище рівень NT-3, що свідчить про взаємозв’язок між нейротрофінами Beta-NGF та NT-3.

На Рисунку 4.8 продемонстровано рівень КР 280/254 у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями з хронічним

нейропатичним больовим синдромом та при відсутності хронічного нейропатичного больового синдрому

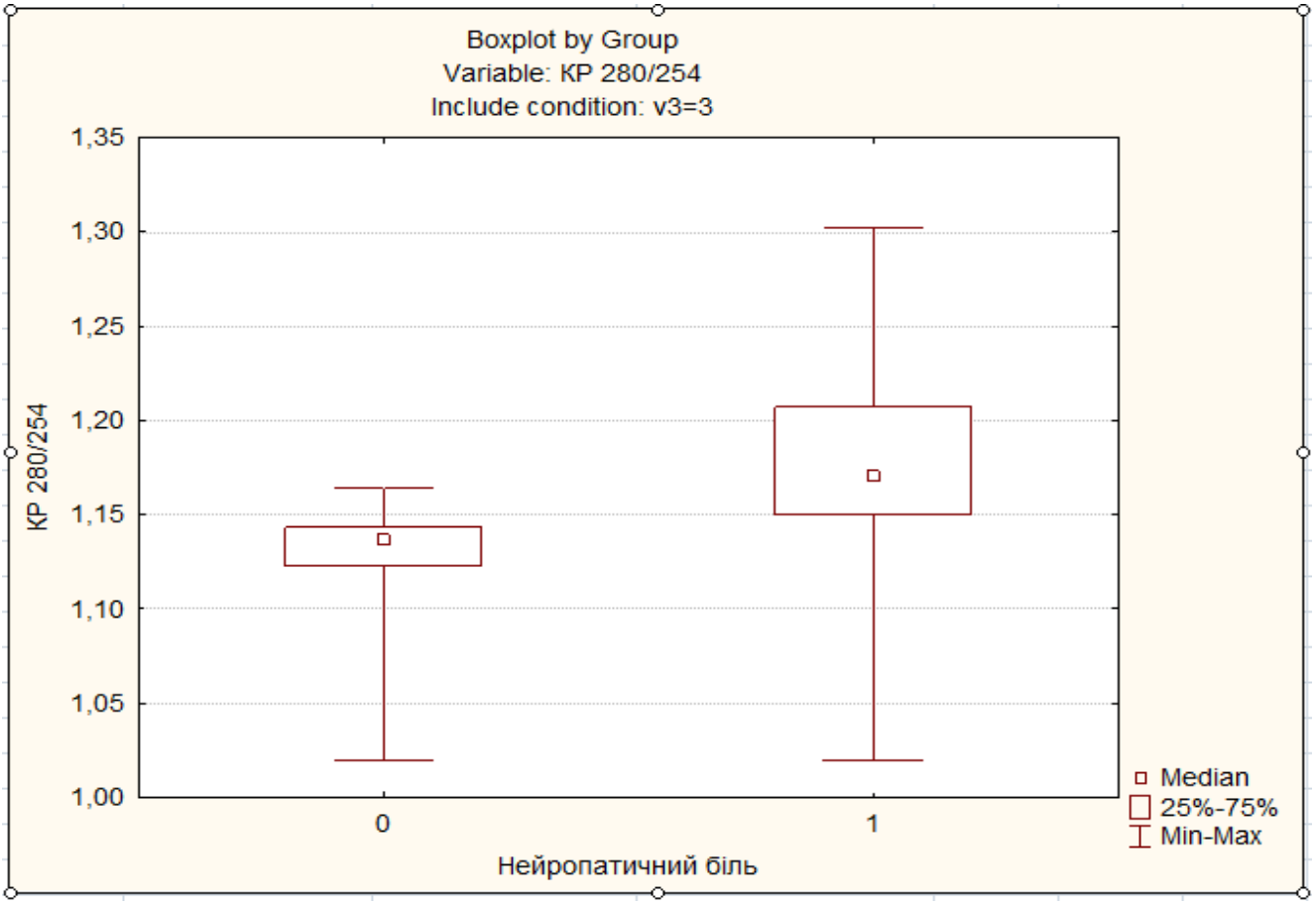


Рис. 4.8. Рівень КР 280/254 у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями з хронічним нейропатичним больовим синдромом та при відсутності хронічного нейропатичного больового синдрому

Рівень коефіцієнту розподілу КР 280/254 у пацієнтів ІІІ групи з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями на статистично значущому рівні залежить від присутності у пацієнтів хронічного нейропатичного больового синдрому (КМУ, p=0,0113). Так у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями при присутності хронічного нейропатичного больового синдрому відмічається збереження достатнього рівня молекул середньої маси при КР 280/254, що достовірно вище та дорівнює 1,17 [1,15;1,21], ніж у пацієнтів без хронічного нейропатичного больового синдрому КР 280/254 1,13 [1,12;1,14]. Отримані дані свідчать про накопичення біологічно активних речовин, які приймають участь у

активації компенсаторно-захисних механізмів у пацієнтів з хронічним нейропатичним больовим синдром.

На Рисунку 4.9 зображений кореляційний зв'язок показника Beta-NGF з показником CD2+(%) периферичної крові у пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями.

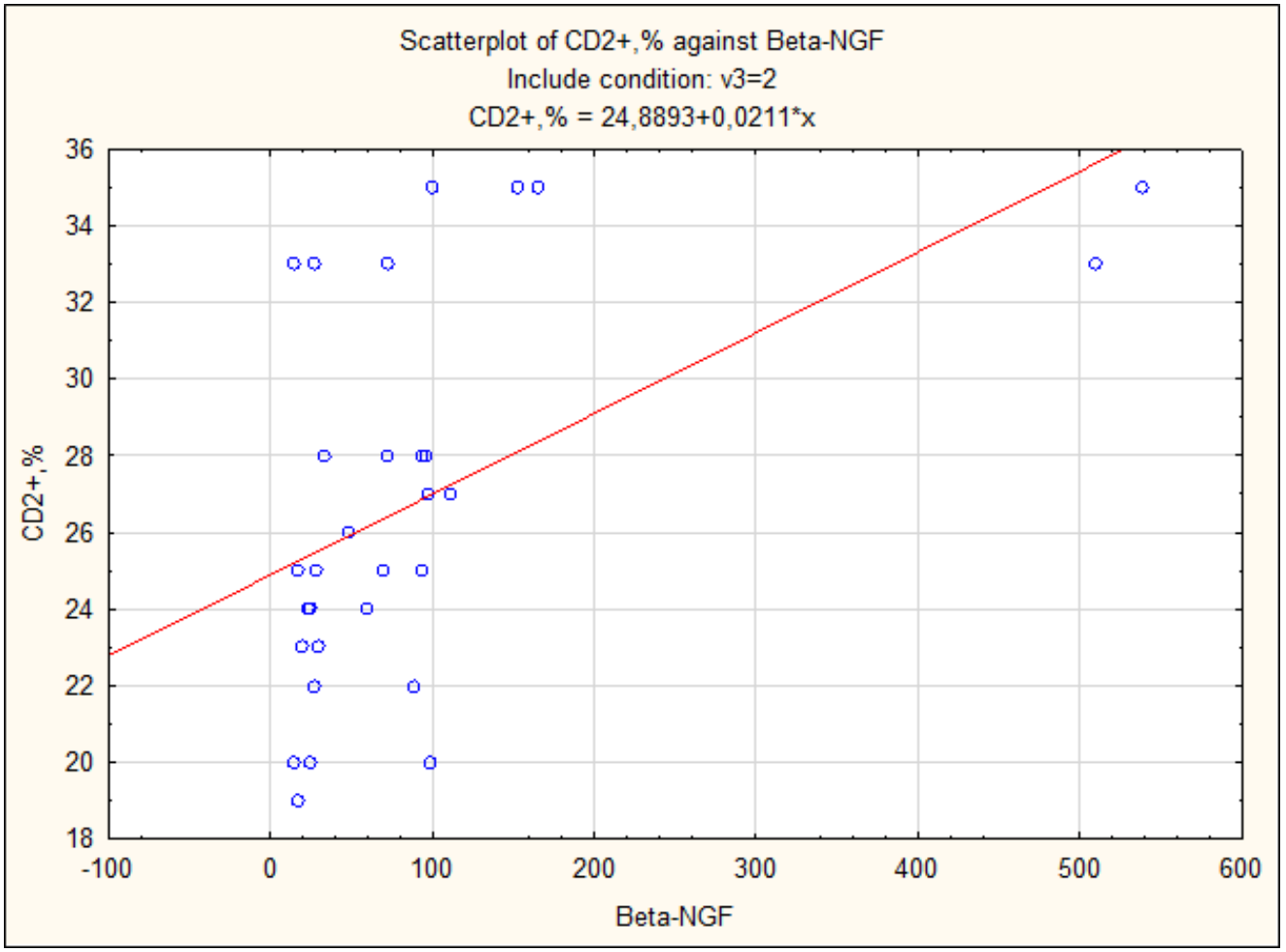


Рис. 4.9. Кореляційний зв'язок показника Beta-NGF з показником CD2+(%) периферичної крові у пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями (пг/мл)

Виявлена кореляційна залежність між показником Beta-NGF та показником CD2+ (R=0,56, p=0,00105) у пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями. Згідно отриманих результатів дослідження у пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями показник CD2+ напряму залежить від рівня Beta-NGF периферичної крові.

На Рисунку 4.10 зображений кореляційний зв’язок показника Beta-NGF з показником рівня еозинофілів периферичної крові у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями.

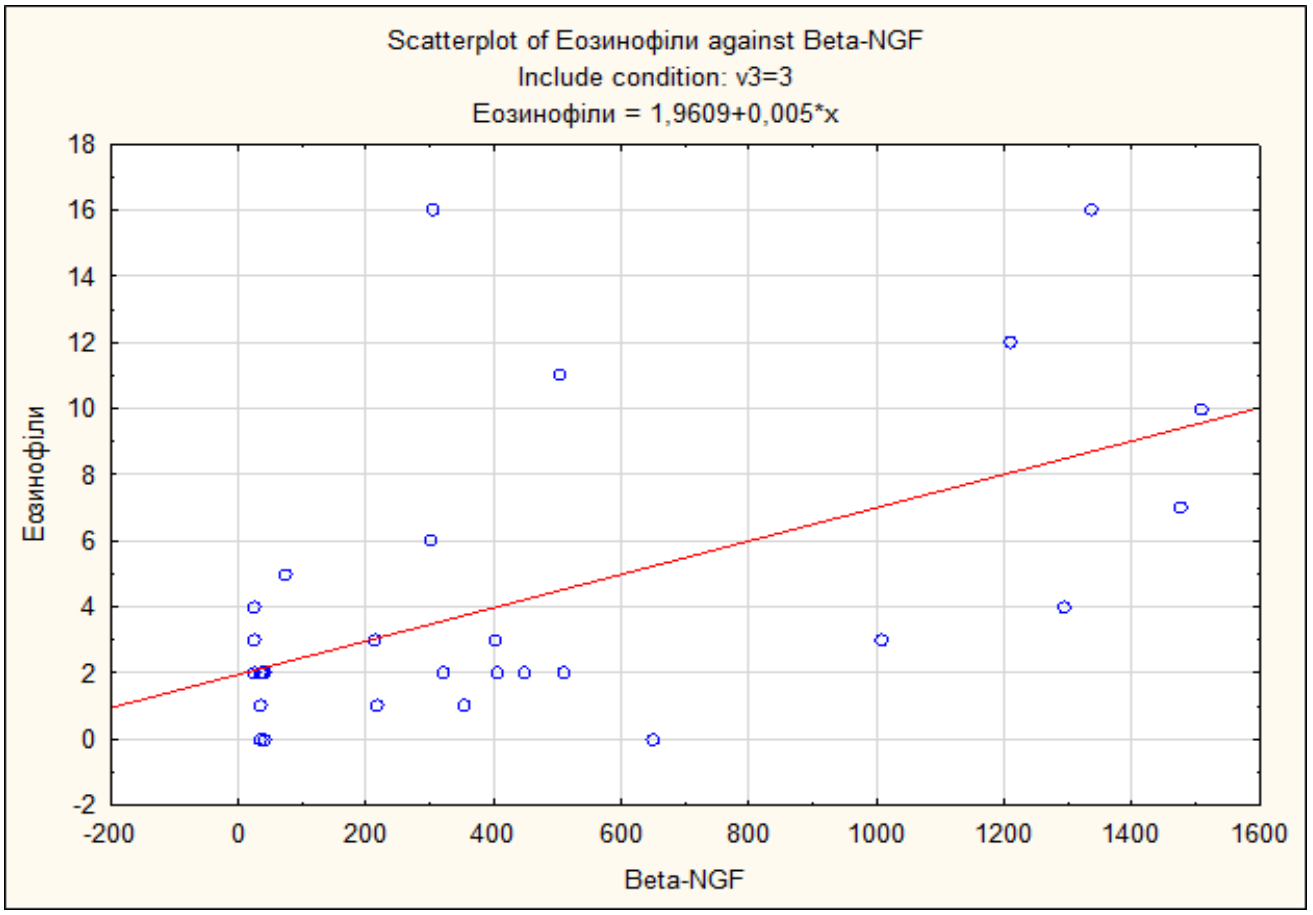


Рис. 4.10. Кореляційний зв’язок показника Beta-NGF з показником рівня еозинофілів периферичної крові у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями (пг/мл)

Вперше виявлений статистично значущий взаємозв’язок між вмістом Beta-NGF та еозинофілів периферичної крові (R=0,41, p=0,0191) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями. Згідно отриманих результатів дослідження чим вищий показник Beta-NGF, тим вищий показник рівню еозинофілів периферичної крові. Що свідчить про індукцію вивільнення Beta-NGF, який міститься у еозинофілах периферичної крові та спрямований на зменшення запалення, підтримку виживання нейронів. Супутнє ж вивільнення з Beta-NGF інших медіаторів еозинофілів, таких як великий основний білок, нейротоксин підтримують еозинофільне запалення та сприяють пошкодженню мієлінової оболонки нерву чи сплетіння, що є одним з

патофізіологічних механізмів формування та збереження хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями.

На Рисунку 4.11 продемонстрований кореляційний зв'язок показника Beta-NGF з показником візуальної аналогової шкали болю (VAS) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями.

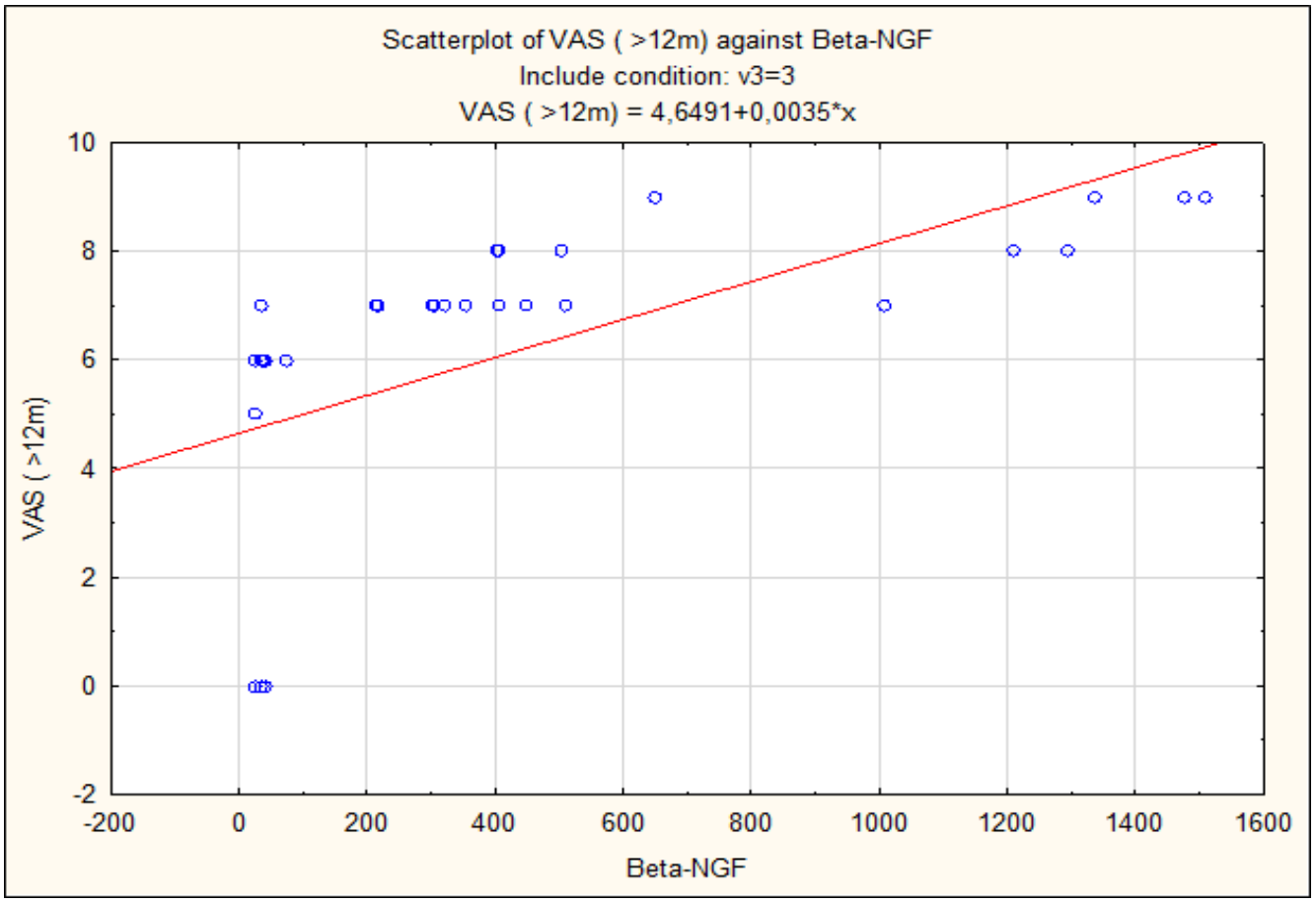


Рис. 4.11. Кореляційний зв'язок показника Beta-NGF з показником візуальної аналогової шкали болю (VAS) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями (пг/мл)

Виявлена кореляційна залежність між вмістом Beta-NGF та показником візуальної аналогової шкали болю (VAS) (R=0,88, p=0,00001) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом. Згідно отриманих результатів дослідження показник візуальної аналогової шкали (VAS) напряму залежить від рівня Beta-NGF периферичної крові. Таким чином чим

вищий показник Beta-NGF периферичної крові, тим вищий показник візуальної аналогової шкали болю у даної категорії пацієнтів.

На Рисунку 4.12 представлений кореляційний зв'язок показника Beta-NGF з показником опитувальника DN4 у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями.

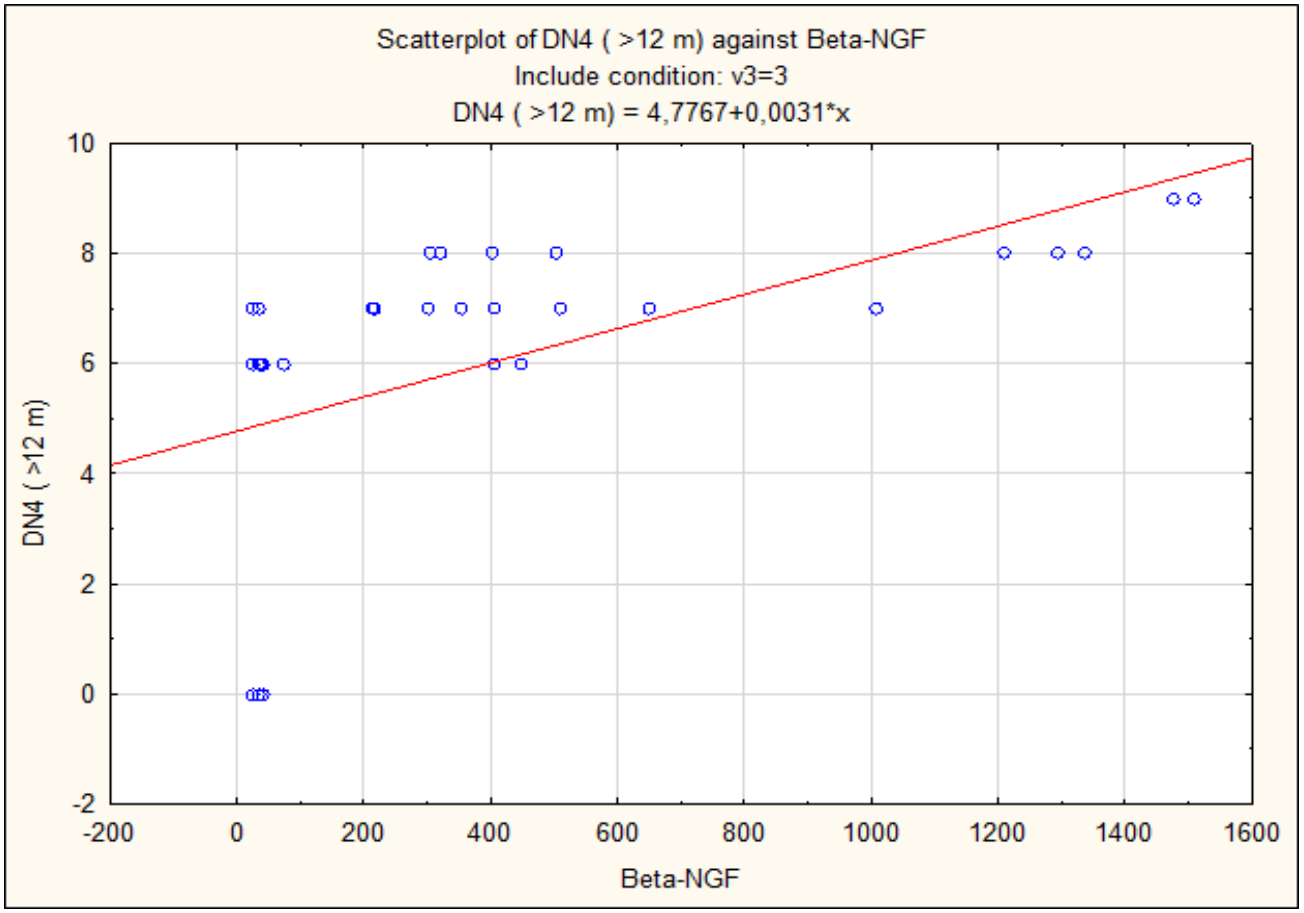


Рис. 4.12. Кореляційний зв'язок показника Beta-NGF з показником опитувальника DN4 у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями (пг/мл)

Виявлена кореляційна залежність між вмістом Beta-NGF та показником опитувальника DN4 (R=0,70, p=0,000006) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом. Згідно отриманих результатів дослідження показник нейропатичного болю згідно опитувальника (DN4) напряму залежить від рівня Beta-NGF периферичної крові. Таким чином чим вищий показник Beta-NGF периферичної крові, тим вищий показник нейропатичного болю, що характеризується пацієнтами за опитувальником DN4.

На Рисунку 4.13 продемонстрований кореляційний зв’язок показника Beta-NGF з показником опитувальника PainDetect у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями.

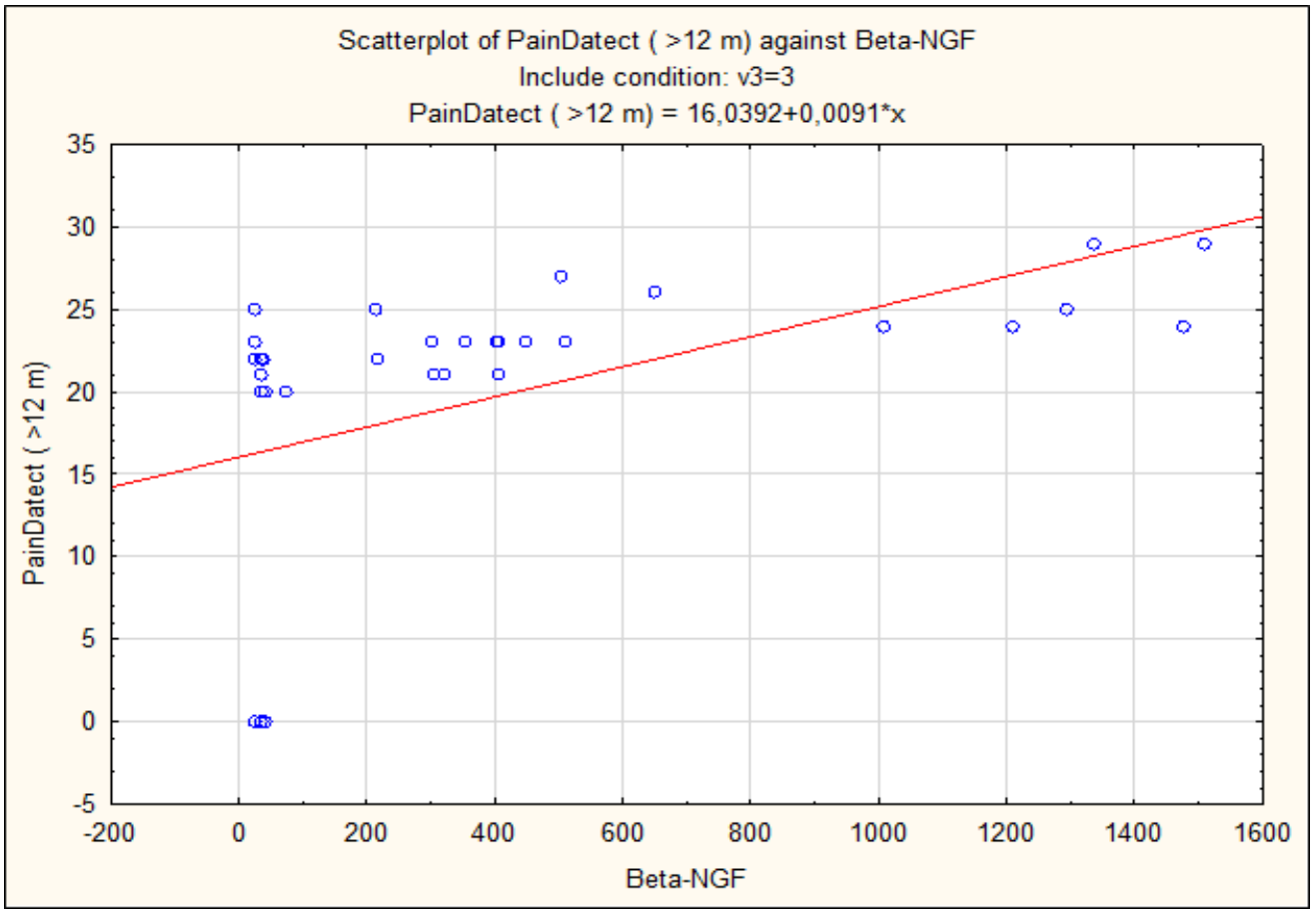


Рис. 4.13. Кореляційний зв’язок показника Beta-NGF з показником опитувальника PainDetect у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями (пг/мл)

Виявлена кореляційна залежність між вмістом Beta-NGF та показником опитувальника PainDetect (R=0,67, p=0,000017) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом. Отримані результати дослідження свідчать, що показник опитувальника PainDetect напряму залежить від рівня Beta-NGF периферичної крові.

На Рисунку 4.14 зображений кореляційний зв’язок показника Beta-NGF з показником опитувальника болю Макгілла (MPQ) на сенсорному рівні у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями.

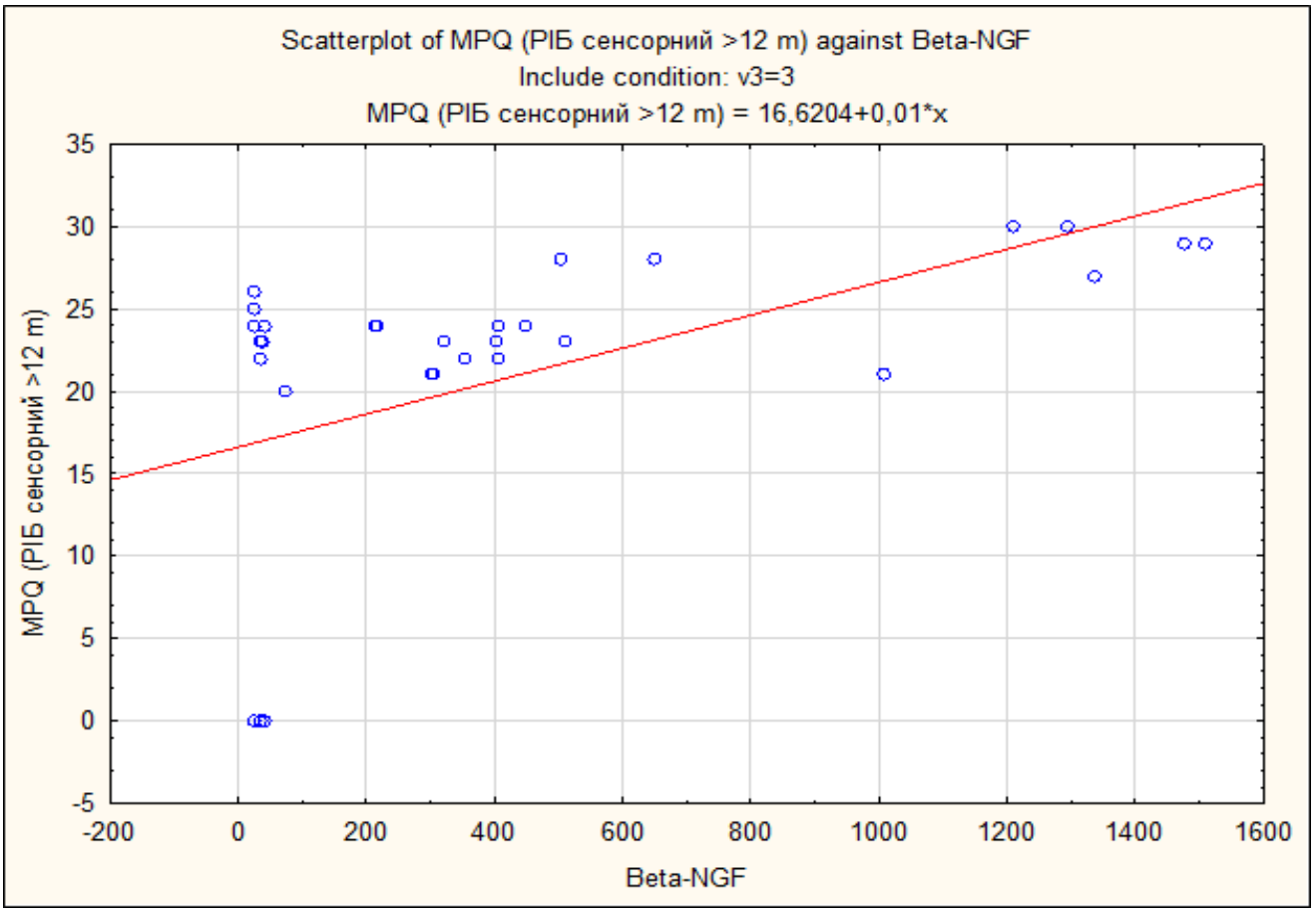


Рис. 4.14. Кореляційний зв'язок показника Beta-NGF з показником опитувальника болю Макгілла (MPQ) на сенсорному рівні у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями (пг/мл)

Виявлена пряма кореляційна залежність між показником Beta-NGF та показником опитувальника болю Макгілла (MPQ) на сенсорному рівні (R=0,63, p=0,00008) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями. Отримані дані дослідження свідчать про те, що чим вищий показник кількісного вмісту фактору росту нервів (Beta-NGF) у сироватці периферичної крові пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, тим вищий показник опитувальника болю Макгілла (MPQ) на сенсорному рівні. На наш погляд, отриманий кореляційний взаємозв'язок рівня Beta-NGF з показниками шкал болю та опитувальниками вказаними вище є об'єктивізуючим фактором та індикатором хронічного нейропатичного больового синдрому, його вираженості та триваючого процесу хронічного запалення, імунних змін після перенесеного поранення.

РОЗДІЛ 5
ПСИХОЕМОЦІЙНІ ПОРУШЕННЯ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ З НЕВРОПАТІЯМИ ТА ПЛЕКСОПАТІЯМИ

5.1. Психоемоційні порушення у пацієнтів з невропатіями та плексопатіями

Згідно з обробленими результатами за даними опитувальників та шкал у пацієнтів I групи з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями діагностовано тривогу в 7 пацієнтів (23,3 %), депресію у 6 (20 %) хворих. У пацієнтів II групи з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями виявлено тривогу у 9 (30 %) пацієнтів, депресію у 8 (26,7 %) випадках. У пацієнтів III групи з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями тривогу виявлено у 11 (33,3 %) пацієнтів, депресію у 11 (33,3 %) пацієнтів. При міжгруповому порівнянні статистично значущої різниці не виявлено.

Згідно шкали депресії CES-D, у I групі депресивні розлади були виявлені у 6 (20 %) хворих, більшість з яких мали легку депресію 4 (13,3 %); пацієнти з депресією середнього 1 (3,3 %) та важкого ступеню 1 (3,3 %) зустрічалися значно рідше. За даними госпітальної шкали тривоги і депресії HADS у пацієнтів виявлено тривога в 23,3 % та депресія в 20 % випадків: субклінічно виражені тривога і депресія спостерігалися відповідно у 3 (10 %) і 4 (13,3 %) хворих, клінічно виражена тривога і депресія у 4 (13,3 %) і у 2 (6,7 %) пацієнтів відповідно.

У II групі за даними шкали депресії CES-D депресивні розлади були виявлені у 8 (26,6 %) хворих, 6 (20 %) з яких мали легку депресію; пацієнти з депресією середнього 1 (3,3 %) та важкого ступеню зустрічалися значно рідше 1 (3,3 %). За даними госпітальної шкали тривоги і депресії HADS у пацієнтів виявлена тривога в 9 (30 %) та депресія в 8 (26,6 %) випадків: субклінічно виражена тривога і депресія спостерігалися відповідно у 3 (10 %) та 3 (10 %) хворих, клінічно виражена тривога і депресія у 6 (20 %) та у 5 (16,6 %) пацієнтів відповідно.

Згідно шкали депресії CES-D у III групі депресивні розлади були виявлені у 11 (33,3 %) хворих, більшість з яких мали легку депресію 6 (18,1 %); пацієнти з депресією середнього ступеню 4 (12,1 %) та важкого ступеню 1 (3,1 %). За даними госпітальної шкали тривоги і депресії HADS у пацієнтів виявлено тривога в 33,3 % і депресія в 33,3 % випадків: субклінічно виражені тривога та депресія спостерігалися відповідно у 5 (15,1 %) і 5 (15,1 %) хворих, клінічно виражена тривога та депресія у 6 (18,2 %) і у 6 (18,2 %) пацієнтів відповідно.

Тривожні розлади також були діагностовані за допомогою опитувальника Спілбергера-Ханіна. Низька реактивна тривожність виявлена у I групі у 3 (10 %), у II групі у 3 (10 %), у III групі 4 (12,1 %) пацієнтів. Помірна реактивна тривожність виявлена у I групі у 4 (13,3 %), у II групі у 6 (20 %), у III групі 7 (21,2 %) пацієнтів. Низька особистісна тривожність виявлена у I групі у 3 (10 %), у II групі у 4 (13,3 %), у III групі 6 (18,2 %) пацієнтів. Помірна особистісна тривожність виявлена в I групі у 4 (13,3 %), у II групі у 5 (16,7 %), у III групі 5 (15,2 %) пацієнтів.

Більшість пацієнтів пред'являли скарги на фізичну слабкість, підвищену втомлюваність, зниження настрою, тривожність, дратівливість. Під час бесіди з пацієнтами відзначалися зниження настрою, пригніченість, схильність до підвищених побоювань у плані подальшого життя та прогнозів їх захворювання, при детальному опитуванні виявлялися скарги на порушення сну, апетиту.

При цілеспрямованому опитуванні пацієнтів з хронічним нейропатичним больовим синдромом виявилися такі симптоми, як підвищена стомлюваність, занепокоєння, дратівливість. Більшість таких пацієнтів пред'являли лише скарги, пов'язані із захворюванням периферичної нервової системи: хронічний біль, парестезії, обмеження рухів у кінцівці через біль (часто простежувалися труднощі в сенсорній оцінці та чіткому описі болю), підвищену стомлюваність, слабкість. Аналіз результатів тестування за психометричними шкалами виявив, що у пацієнтів часто зустрічаються - почуття провини, труднощі у прийнятті рішень, бачення безперспективності майбутнього у зв’язку з інвалідизацією.

Зазначимо, що зі збільшенням тривалості хронічного больового синдрому зростає вираженість порушень афективної сфери (тривожного і депресивного характеру), але показники кожного із цих порушень були різними залежно від строків захворювання. Виявлений достовірний взаємозв'язок ($p<0,05$) між тривалістю больового синдрому та вираженістю тривожних і депресивних порушень, а саме - прояви тривожних порушень зі збільшенням тривалості больового синдрому зменшувалися, а депресивних - зростали.

На Рисунку 5.1 представлений кількісний вміст фактору росту нервів (Beta-NGF) у пацієнтів з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями з наявністю/відсутністю тривоги.

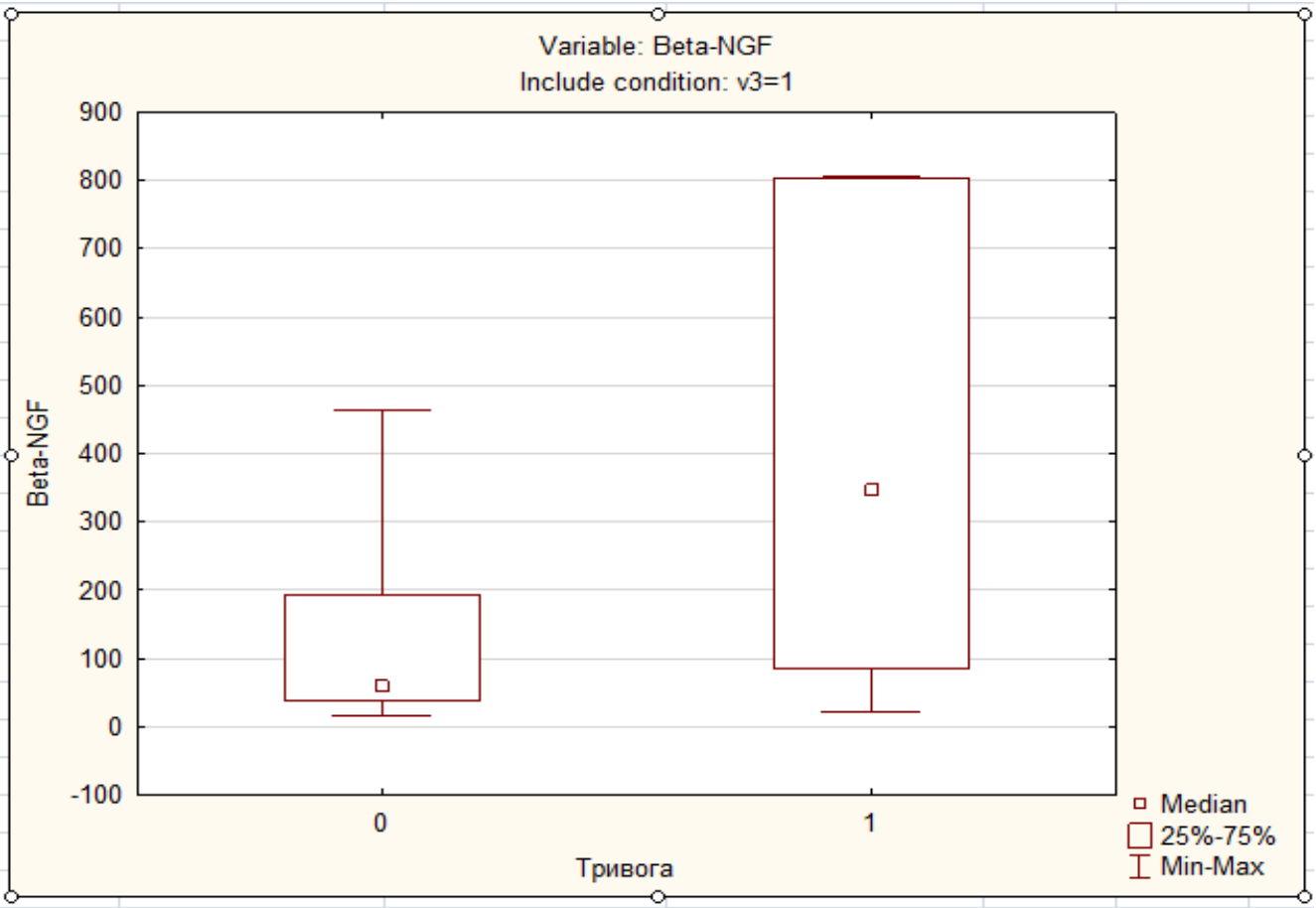


Рис. 5.1. Кількісний вміст фактору росту нервів (Beta-NGF) у пацієнтів з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями з наявністю/відсутністю тривоги (пг/мл)

Згідно проведеного дослідження ми встановили, що рівень Beta-NGF у пацієнтів I групи з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями на

статистично значущому рівні залежить від наявності у пацієнтів тривожного розладу (КМУ, p=0,0394). Так у пацієнтів з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями при наявності тривожного розладу рівень Beta-NGF 345,4 [85,6; 802,8] пг/мл, що достовірно вище, ніж у пацієнтів без наявності тривожного розладу 59,4 [39,1; 192] пг/мл.

На Рисунку 5.2 показаний кількісний вміст фактору росту нервів (Beta-NGF) у пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями з наявністю/відсутністю тривоги.

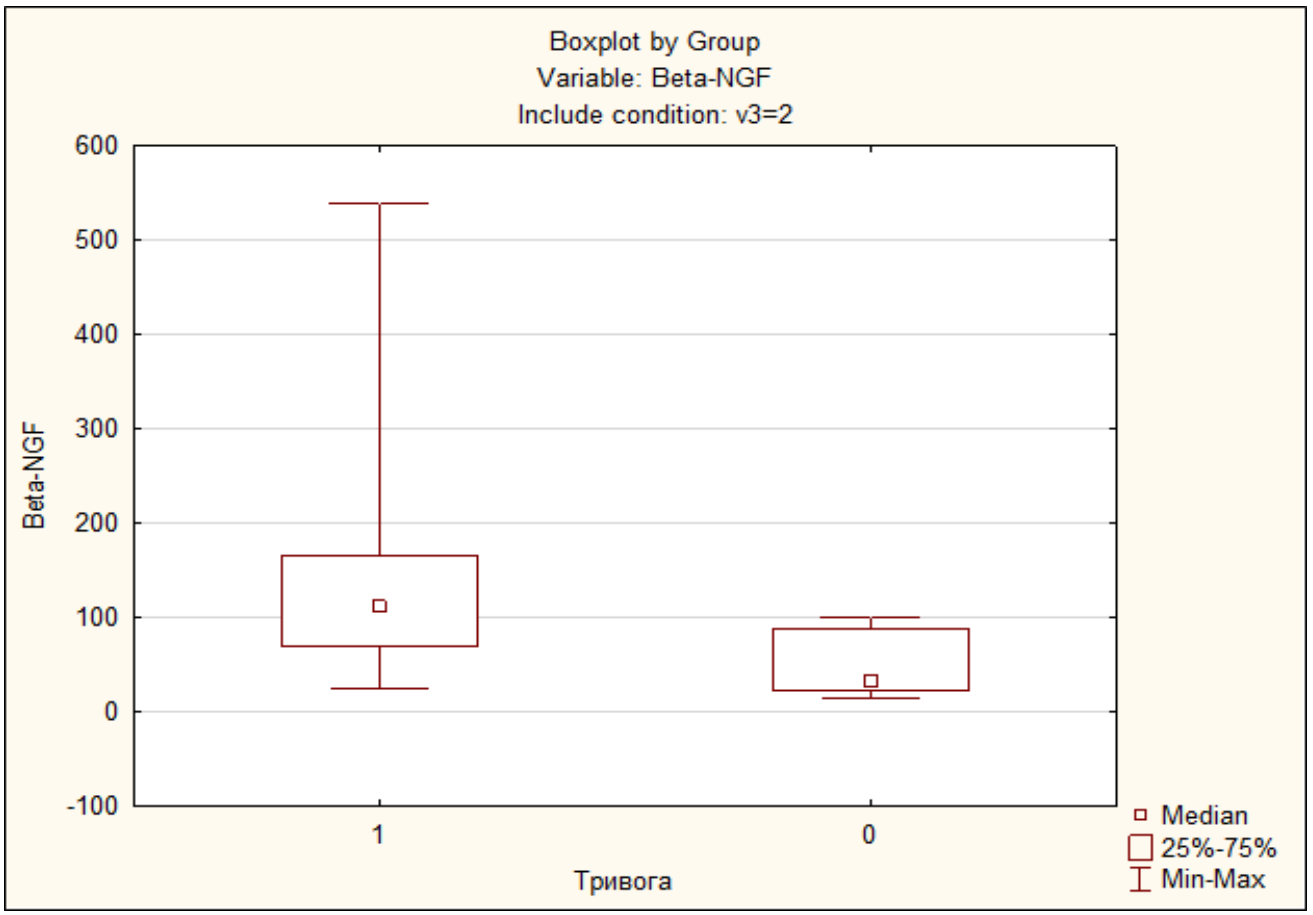


Рис. 5.2. Кількісний вміст фактору росту нервів (Beta-NGF) у пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями з наявністю/відсутністю тривоги (пг/мл)

У результаті проведеного дослідження ми виявили, що рівень Beta-NGF у пацієнтів II групи з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями на статистично значущому рівні залежить від присутності у пацієнтів тривожного розладу (КМУ, p=0,0174). Так у пацієнтів з

посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями при наявності тривожного розладу рівень Beta-NGF 111,8 [69,3; 165,8] пг/мл, що достовірно вище, ніж у пацієнтів без наявності тривожного розладу 33 [22,8; 88] пг/мл.

На Рисунку 5.3 представлений кількісний вміст фактору росту нервів (Beta-NGF) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями з наявністю/відсутністю тривоги.

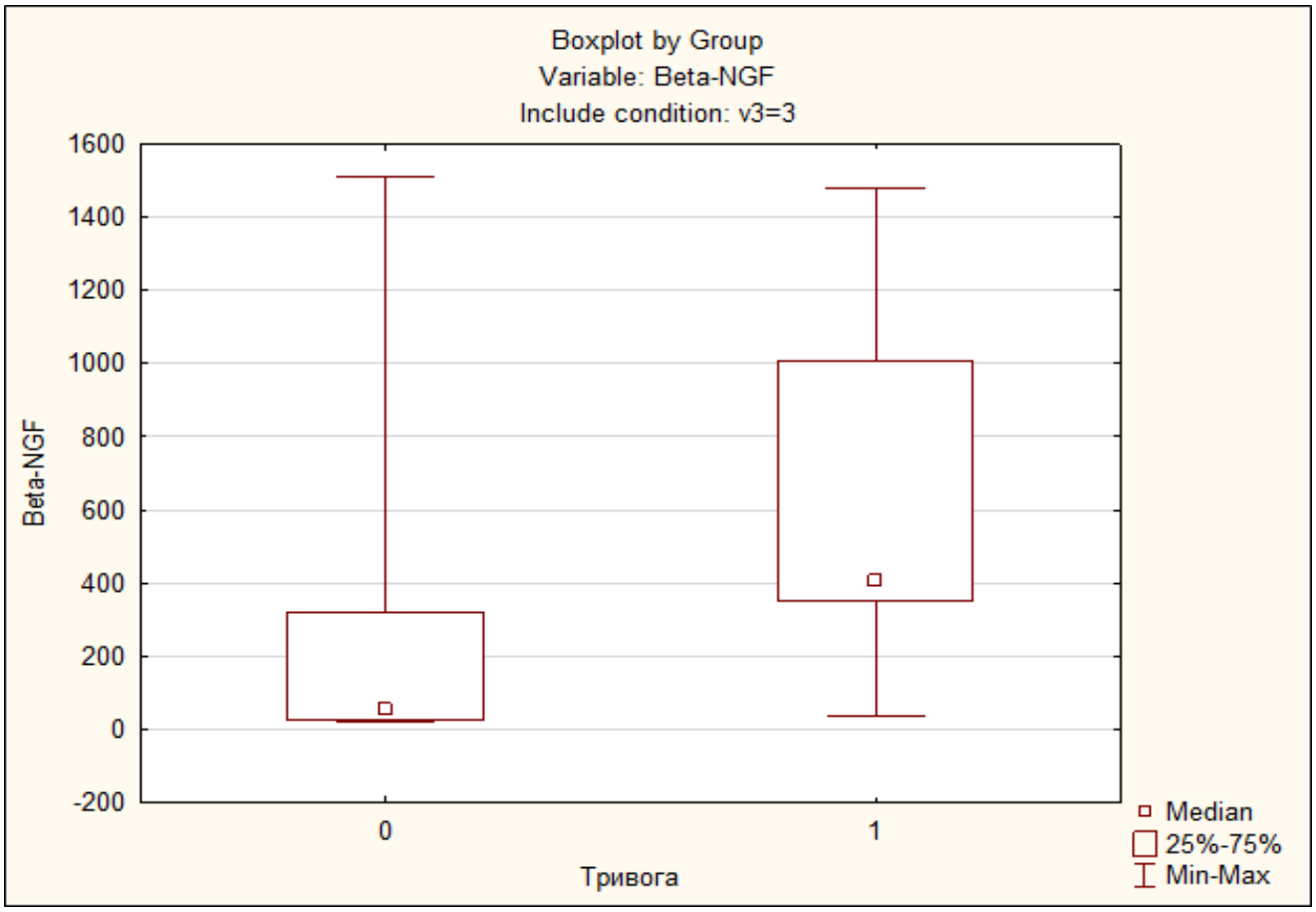


Рис. 5.3. Кількісний вміст фактору росту нервів (Beta-NGF) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями з наявністю/відсутністю тривоги (пг/мл)

Виявлено, що рівень Beta-NGF у пацієнтів III групи з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями на статистично значущому рівні залежить від наявності у пацієнтів тривожного розладу (КМУ, p=0,0231). Так у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями

при наявності тривожного розладу рівень Beta-NGF 404,9 [352,1;1007] пг/мл, що достовірно вище, ніж у пацієнтів без тривожного розладу 58,3 [26;322,1] пг/мл.

На Рисунку 5.4 зображений кількісний вміст фактору росту нервів (Beta-NGF) у пацієнтів з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями з депресією та при відсутності депресії.

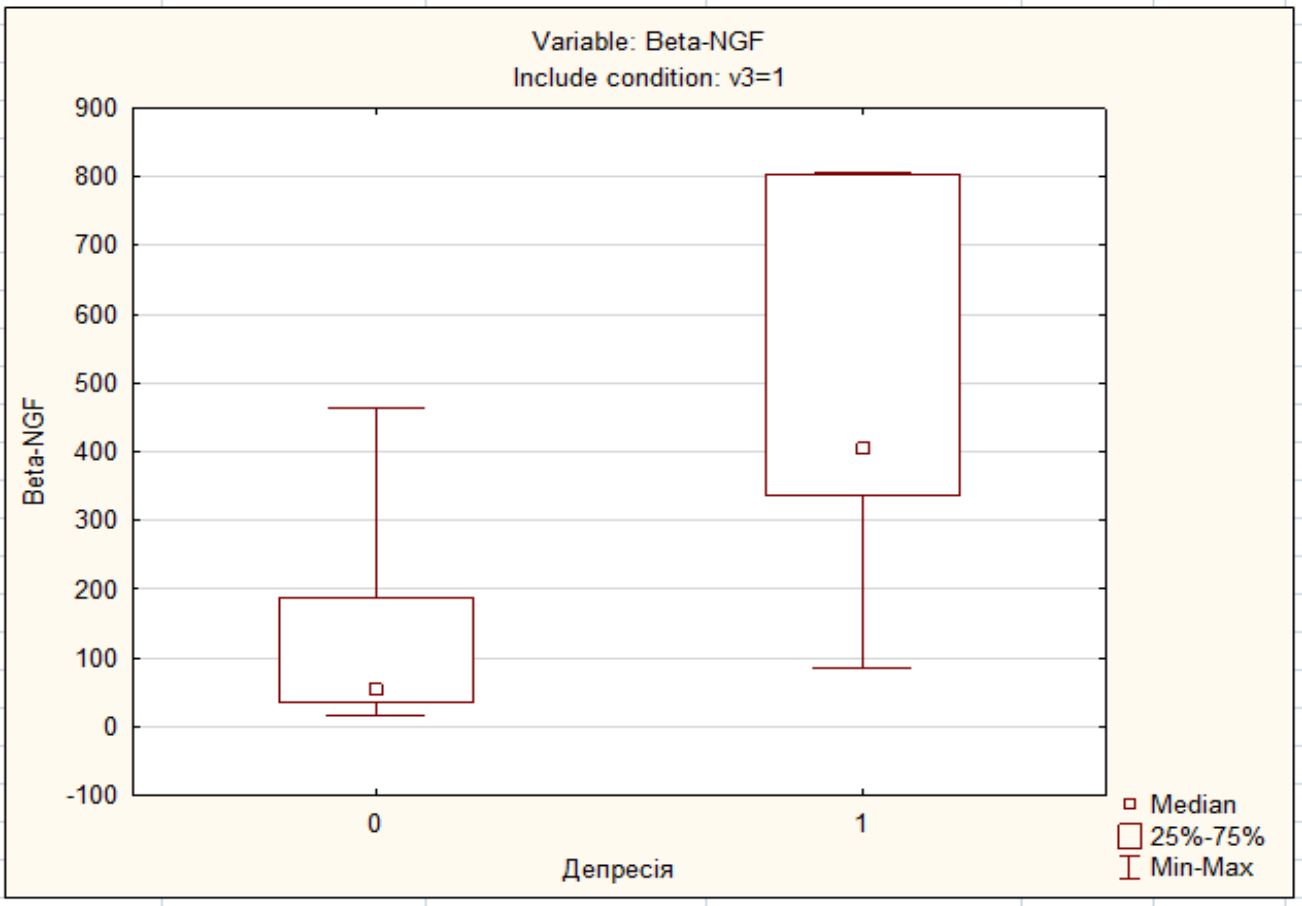


Рис. 5.4. Кількісний вміст фактору росту нервів (Beta-NGF) у пацієнтів з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями з депресією та при відсутності депресії (пг/мл)

Згідно отриманих результатів дослідження рівень Beta-NGF у пацієнтів I групи з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями на статистично значущому рівні залежить від присутності у пацієнтів депресії (КМУ, p=0,0039). Так у пацієнтів з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями при присутності депресивного розладу рівень Beta-NGF 403 [335,4;802,8] пг/мл, що достовірно вище, ніж у пацієнтів без депресивного розладу 54,1 [35,5;186,5] пг/мл.

На Рисунку 5.5 показаний кількісний вміст фактору росту нервів (Beta-NGF) у пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями з депресією та при відсутності депресії.

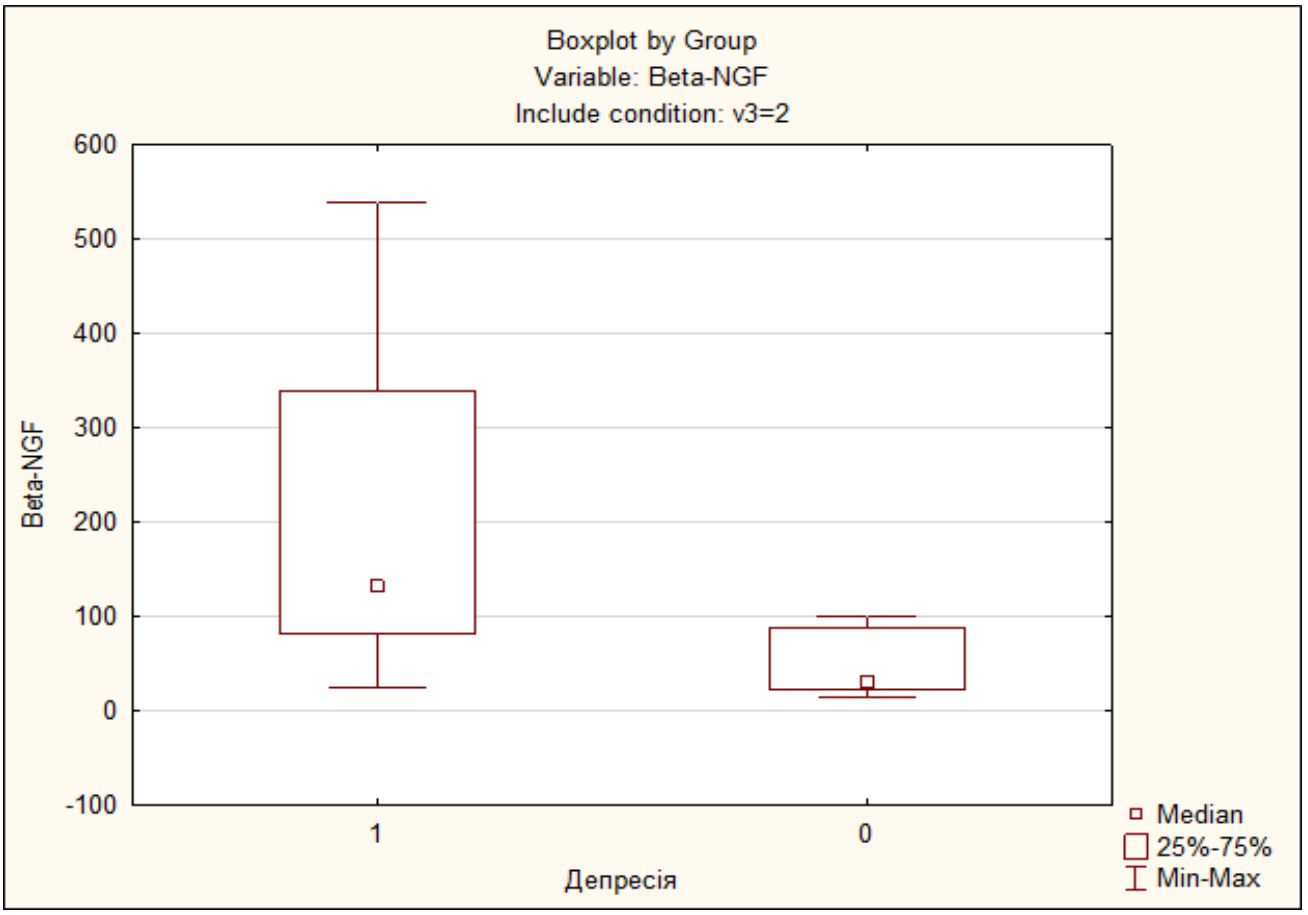


Рис. 5.5. Кількісний вміст фактору росту нервів (Beta-NGF) у пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями з депресією та при відсутності депресії (пг/мл)

Встановлено, що рівень Beta-NGF у пацієнтів II групи з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями на статистично значущому рівні залежить від присутності у пацієнтів депресії (КМУ, p=0,0056). Так у пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями при присутності депресивного розладу рівень Beta-NGF 132,4 [81,1;337,9] пг/мл, що достовірно вище, ніж у пацієнтів без депресивного розладу 31,1 [22,8;88] пг/мл.

На Рисунку 5.6 представлений кількісний вміст фактору росту нервів (Beta-NGF) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями з наявністю/відсутністю депресії.

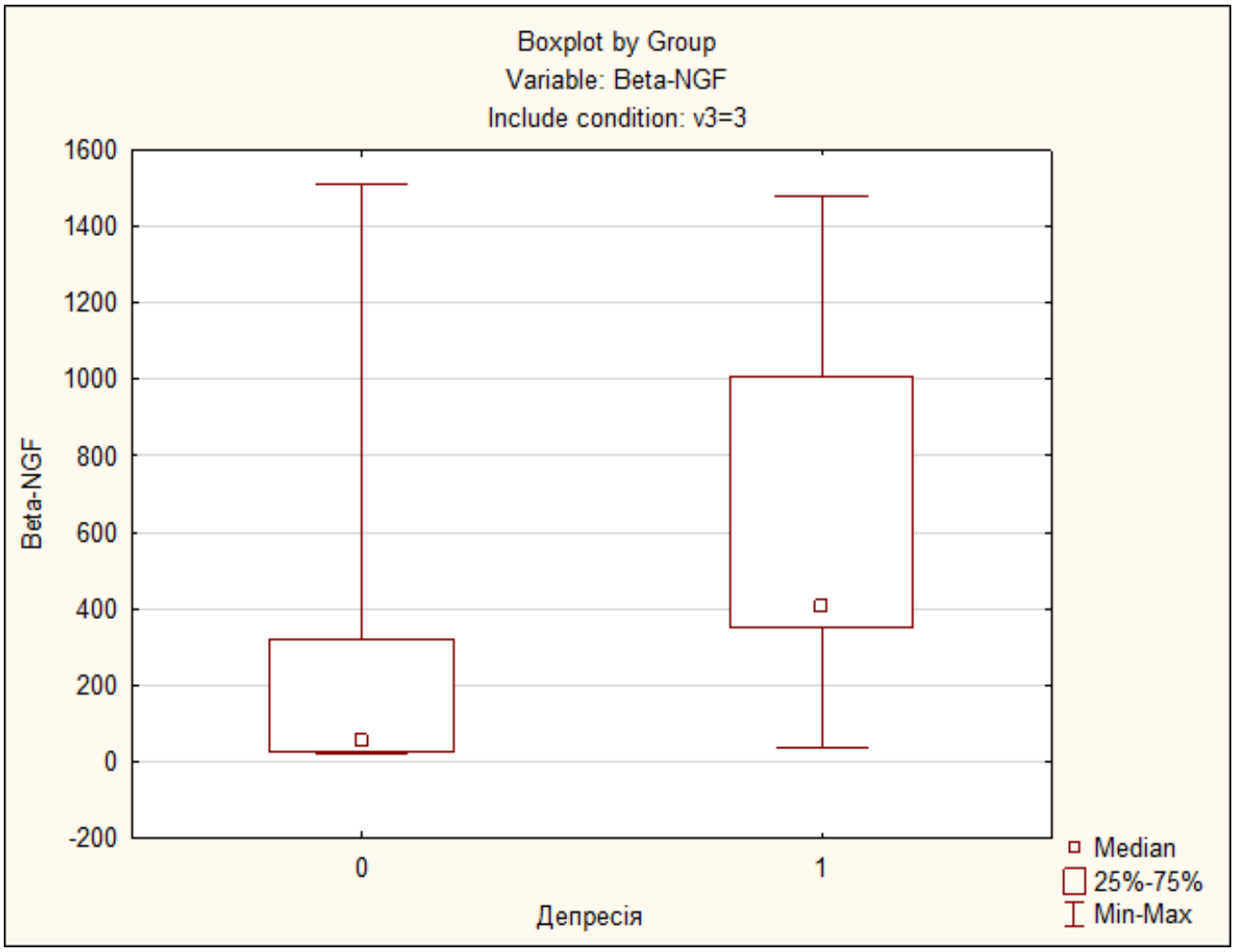


Рис. 5.6. Кількісний вміст фактору росту нервів (Beta-NGF) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями з наявністю/відсутністю депресії (пг/мл)

Згідно отриманих результатів дослідження рівень Beta-NGF у пацієнтів III групи з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями на статистично значущому рівні залежить від наявності у пацієнтів депресивного розладу (КМУ, p=0,0231). Так у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями при наявності депресивного розладу рівень Beta-NGF 404,9 [352,1;1007] пг/мл, що достовірно вище, ніж у пацієнтів без депресивного розладу 58,3 [26;322,1] пг/мл.

На Рисунку 5.7 представлені показники візуальної аналогової шкали (VAS) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями при наявності/відсутності тривоги.

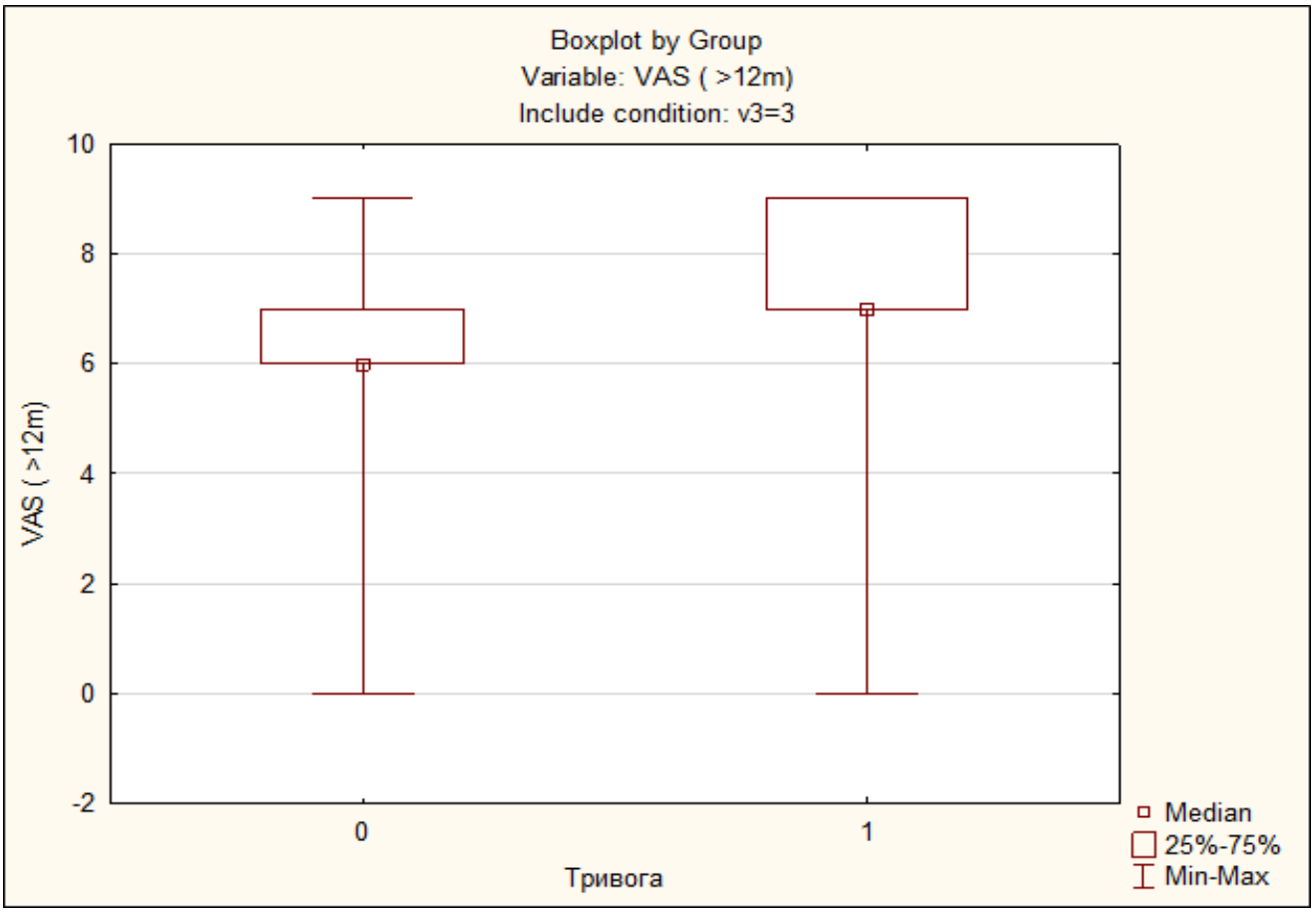


Рис. 5.7. Показники візуальної аналогової шкали (VAS) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями при наявності/відсутності тривоги

Показники візуальної аналогової шкали (VAS), а таким чином суб'єктивна оцінка вираженості больового синдрому, у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом на статистично значущому рівні залежить від наявності у пацієнта тривоги (КМУ, p=0,0242). При наявності тривоги біль за візуальною аналоговою шкалою (VAS) оцінюється як більш виражений.

На Рисунку 5.8 продемонстровані показники візуальної аналогової шкали (VAS) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями при наявності/відсутності депресії.

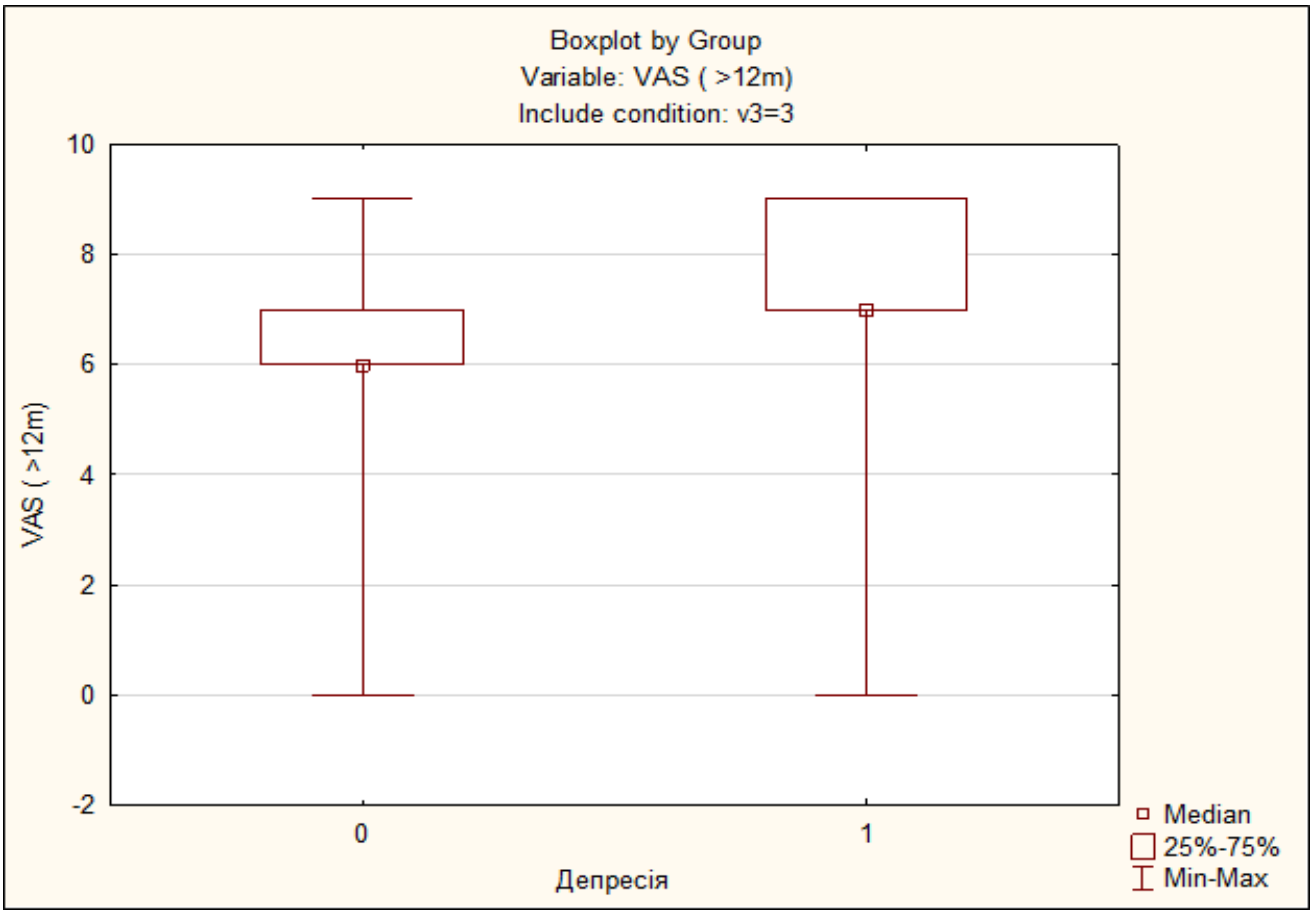


Рис. 5.8. Показники візуальної аналогової шкали (VAS) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями при наявності/відсутності депресії

Показники візуальної аналогової шкали (VAS), а отже суб'єктивна оцінка вираженості больового синдрому, у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом на статистично значущому рівні також залежить від наявності у пацієнта депресії (КМУ, p=0,0242). При наявності депресії біль за візуальною аналоговою шкалою (VAS) оцінюється як більш виражений.

Таким чином, згідно отриманих даних дослідження ознаки субклінічної та клінічно вираженої тривоги і депресії можуть негативно позначатися на ступені вираженості больового синдрому та його суб'єктивній оцінці пацієнтом, таким чином зменшуючи ефективність медикаментозної корекції хронічного нейропатичного больового синдрому.

На Рисунку 5.9 представлені показники абсолютної кількості CD2+ у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями з тривогою та при відсутності тривоги.

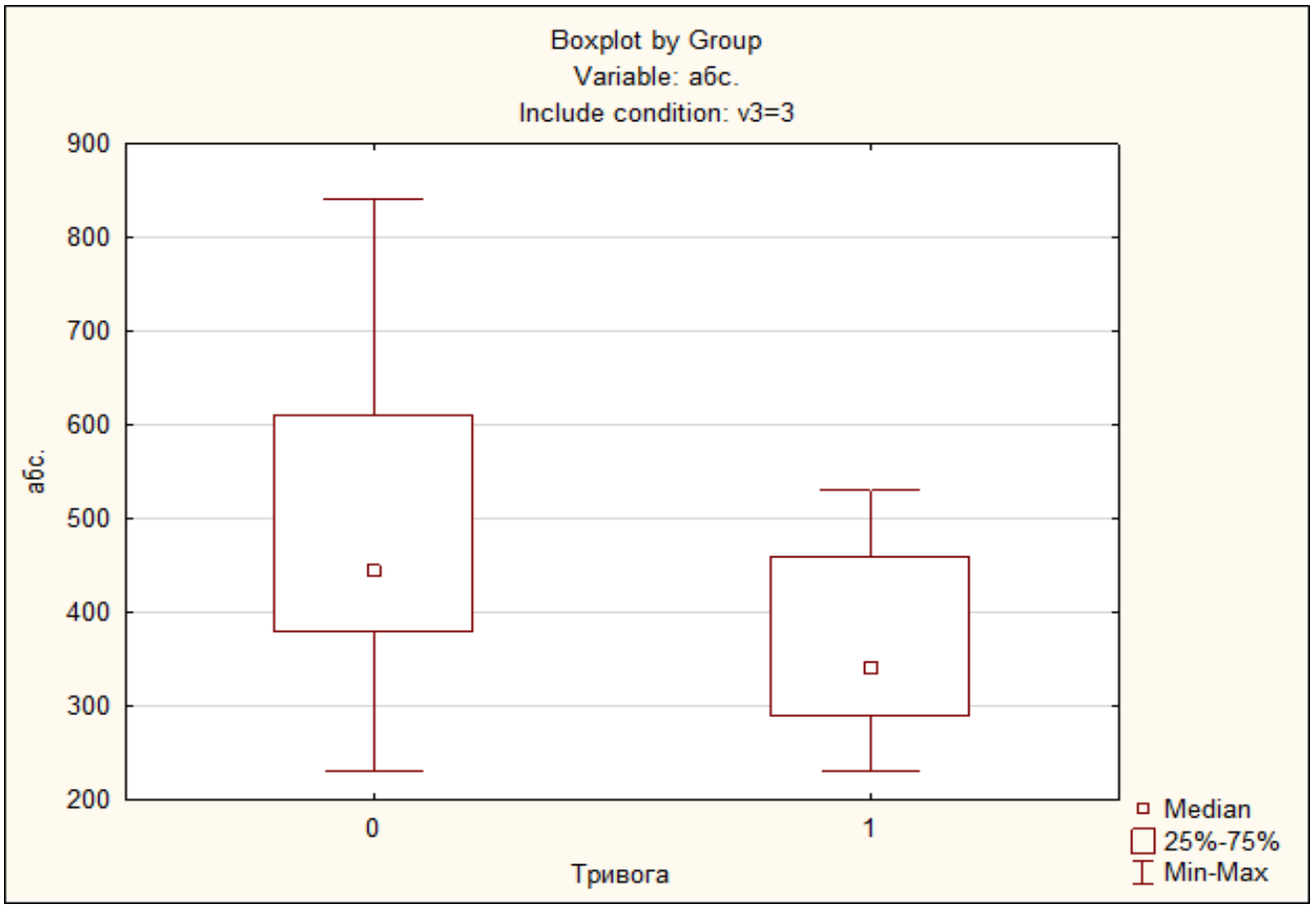


Рис. 5.9. Показники абсолютної кількості CD2+ у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями з тривогою та при відсутності тривоги

Згідно отриманих даних показники абсолютної кількості CD2+ периферичної крові у пацієнтів III групи на статистично значущому рівні залежать від присутності супутнього тривожного розладу (КМУ, p=0,0492). Так у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями при супутньому тривожному розладі відмічається зниження абсолютної кількості CD2+, у порівнянні з пацієнтами без тривожного розладу.

На Рисунку 5.10 продемонстровані показники абсолютної кількості CD2+ у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями при наявності/відсутності депресії.

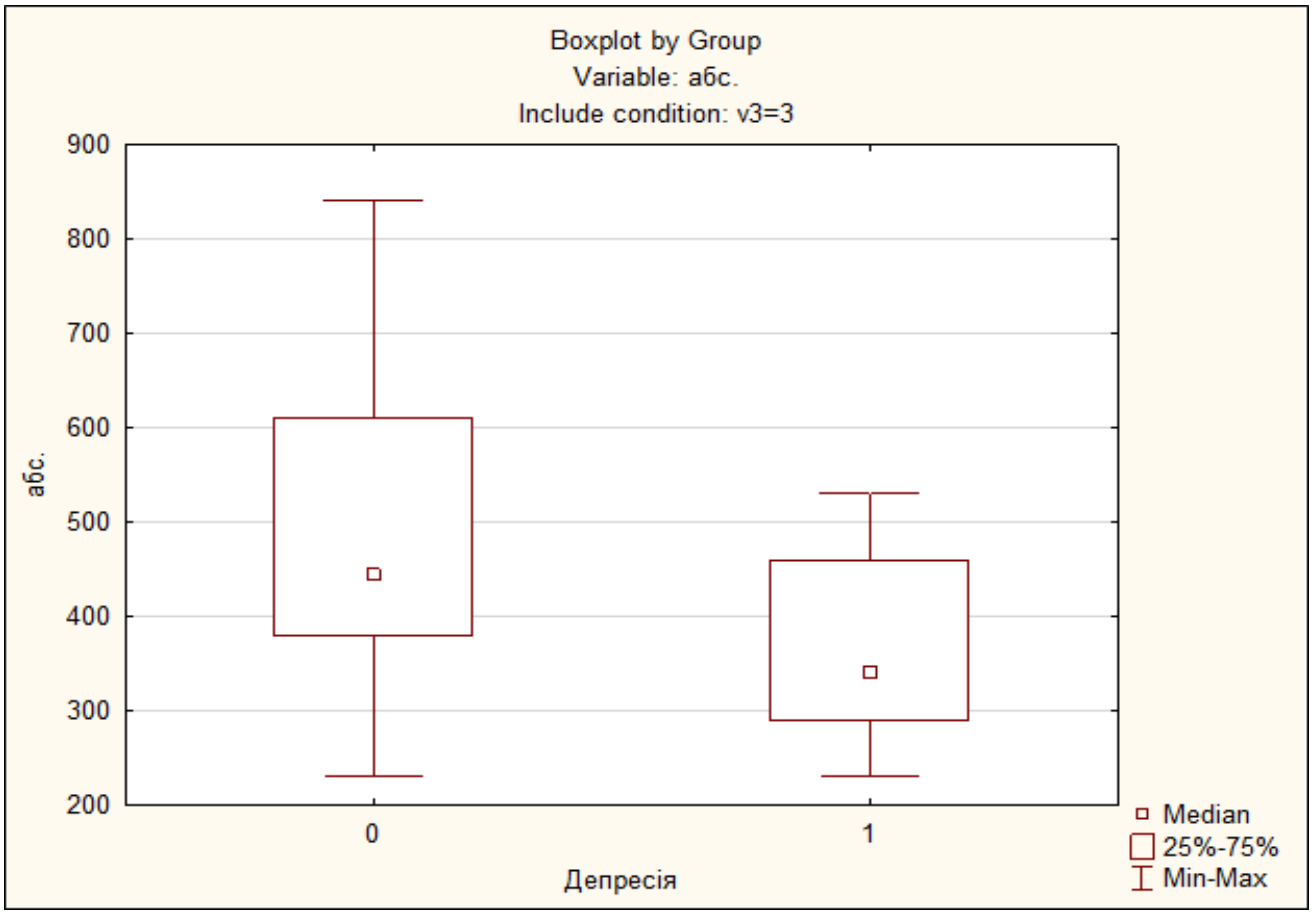


Рис. 5.10. Показники абсолютної кількості CD2+ у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями при наявності/відсутності депресії

Згідно отриманих результатів дослідження показники абсолютної кількості CD2+ у пацієнтів III групи на статистично значущому рівні залежать від наявності супутнього депресивного розладу (КМУ, p=0,0492). Так у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями при наявності супутнього депресивного розладу відмічається зниження абсолютної кількості CD2+, у порівнянні з пацієнтами без наявності депресивного розладу.

Відомо, що CD2+ задіяні в регуляції продукції цитокінів та Fas-незалежній індукції апоптозу людських Т-клітин. Молекули клітинної адгезії є одними з ключових ланок у регуляції міжклітинних взаємодій. На мембранах Т-лімфоцитів експресуються різноманітні адгезивні молекули, у тому числі CD2-рецептори. За рахунок взаємодії CD2-маркерів Т-лімфоцитів і CD58-рецепторів антиген представляючих клітин на початкових етапах активаційного процесу відбувається

формування початкових орієнтовних контактів клітин, що надалі дозволяє Т-лімфоцитам реагувати на нижчу концентрацію антигенів. Дана пара рецепторів, працюючи в комплексі з іншими молекулами адгезії, опосередковує успішне перебіг імунної відповіді організму [167]. Таким чином, отримані результати дослідження свідчать про вплив психічного стану, а саме тривоги та депресії, на механізми регуляції адаптивного імунітету у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями.

На Рисунку 5.11 представлені показники лімфоцитотоксичності у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями при наявності/відсутності депресії.

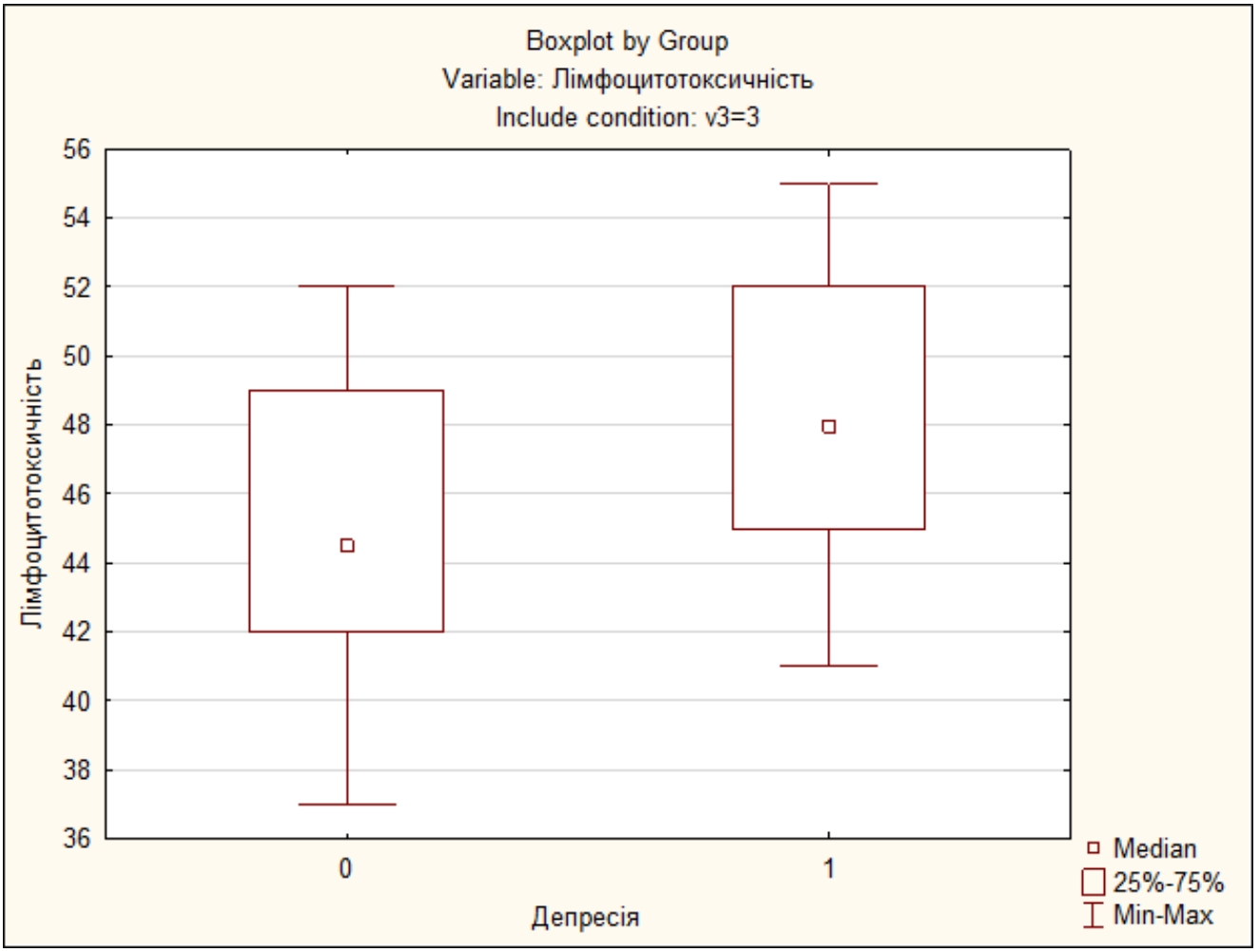


Рис. 5.11. Показники лімфоцитотоксичності у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями при наявності/відсутності депресії

Також виявлено, що у пацієнтів ІІІ групи на статистично значущому рівні показники лімфоцитоксичності залежать від наявності супутнього депресивного

розладу (КМУ, p=0,0419). Так у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями при наявності супутнього депресивного розладу відмічається підвищення лімфоцитотоксичності, у порівнянні з пацієнтами без наявності депресивного розладу.

Таким чином, проведене дослідження демонструє роль нейро-імунної регуляції та її вплив на перебіг посттравматичних вогнепальних невропатій та плексопатій, підтверджує важливість злагодженої роботи нейро-імунної вісі для підтримки гомеостазу та боротьби з патологічними змінами.

5.2. Якість життя у пацієнтів з невропатіями та плексопатіями

Одним із значущих критеріїв ефективності лікування та реабілітаційних заходів є оцінка якості життя. По визначенню Всесвітньої організації охорони здоров'я, якість життя - це сприйняття індивідами їх положення у житті в контексті культури та системі цінностей, в яких вони живуть у відповідності з поставленою метою, очікуваннями, нормами та турботами. Сучасна концепція дослідження якості життя створює можливості для вивчення різних аспектів життєдіяльності пацієнтів, оцінювання стану хворого в динаміці та ставить нові питання з приводу розробки подальших підходів до комплексної оцінки якості життя пацієнтів з різноманітною неврологічною патологією. У нашому випадку проведене дослідження якості життя пацієнтів з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями, посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями, посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями. За результатами виявлено, що у всіх досліджуваних групах пацієнти з невропатіями та плексопатіями за даними опитувальника MOS SF-36 мали знижені показники якості життя, які детально наведені за відповідними шкалами опитувальника. У Таблиці 5.1 продемонстровані показники якості життя за опитувальником MOS SF-36 у пацієнтів з невропатіями та плексопатіями.

Таблиця 5.1

Показники якості життя за опитувальником MOS SF-36 у пацієнтів з невропатіями та плексопатіями

Шкали	Пацієнти з компресійно-ішемічними нейропатіми та плексопатіями I група n=30	Пацієнти з посттравматичними невогнепальними нейропатіями та плексопатіями II група n=30	Пацієнти з посттравматичними вогнепальними нейропатіями та плексопатіями III група n=33
Фізичне функціонування	40 [39;41]	39 [38;40]	25 [23;27]*
Рольове функціонування	46 [45;47]	44 [43;46]	26 [25;27]*
Інтенсивність болю	70 [68;71]	65 [63;67]	20 [18;22]*
Загальний стан здоров'я	37 [36;38]	35 [34;36]	33 [32;34]
Життєва активність	36 [34;38]	34 [33;35]	32 [31;33]
Соціальне функціонування	48 [47;49]	46 [44;47]	45 [43;47]
Емоційне функціонування	45 [44;47]	42 [40;44]	39 [37;41]*
Психічне здоров'я	40 [39;41]	38 [37;39]	25 [24;26]*
Фізичний компонент здоров'я	48 [47;49]	42 [41;43]	27 [26;29]*
Психологічний компонент здоров'я	44 [43;45]	40 [39;41]	26 [25;27]*

*p<0,05 достовірна різниця при міжгруповому порівнянні

Згідно з оцінкою за шкалою фізичного функціонування, у зв'язку з наявністю хронічного нейропатичного больового синдрому, пацієнти з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями 25 [23;27] мали достовірно значимі ($p<0,05$) більш низькі результати, у порівнянні з I групою 40 [39;41] та II групою 39 [38;40]. Показник за шкалою рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями 26 [25;27] був також достовірно нижчий ($p<0,05$) ніж у пацієнтів з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями 46 [45;47], а також посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями 44 [43;46]. "Рольове функціонування" інтерпретується, як схильність до виконання звичайної для віку та соціальної приналежності роботи (переміщення на роботу, сама робота, домашнє господарство). У пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями зниження рольового функціонування обумовлене руховими розладами та посилюється у зв'язку з хронічним нейропатичним больовим синдромом з явищами алодинії, гіперпатії, дизестезії. За шкалою інтенсивності болю у пацієнтів III групи були отримані низькі результати 20 [18;22], що обумовлено формуванням стійкого хронічного нейропатичного больового синдрому, який обмежував повсякденну діяльність хворих та позначався на якісній оцінці життя. За допомогою шкали загального стану здоров'я пацієнтами оцінювалося суб'єктивне сприйняття попереднього та теперішнього стану здоров'я, визначались його перспективи. У всіх досліджуваних групах були знижені показники загального стану здоров'я та життєвої активності без достовірної різниці ($p>0,05$), що свідчить про те, що пацієнти з невропатіями та плексопатіями травматичного та нетравматичного генезу відчувають себе втомленими та знесиленими основним захворюванням. Шкала соціального функціонування дозволяє оцінити порушення взаєморозуміння з сім'єю, можливості адекватного професійного спілкування. При оцінці показників за шкалою соціального функціонування відмічалось зниження до 48 [47;49] у I групі, до 46 [44;47] у II групі та до 45 [43;47] у III групі, дані результати пов'язані з хворобливими проявами. Достовірне зниження якості життя по

інтегральному показнику “Психологічний компонент здоров’я” у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями 26 [25;27] у порівнянні з пацієнтами з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями 44 [43;45] та посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями 40 [39;41] пов’язані з негативним впливом хронічного болю на емоційний статус та зниженням соціальної активності пацієнтів.

РОЗДІЛ 6
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ДІАГНОСТИКИ ТА КОМПЛЕКСНОГО ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ПОСТТРАВМАТИЧНИМИ ВОГНЕПАЛЬНИМИ НЕВРОПАТІЯМИ ТА ПЛЕКСОПАТІЯМИ

6.1. Математична модель прогнозування ризику збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями

Великий інтерес представляє питання прогнозування ризику збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому при посттравматичних невропатіях та плексопатіях через певний проміжок часу. На підставі власних спостережень та тривалості відновлювального періоду, оптимальним є період протягом 12 місяців від отриманої травми із використанням чотирьох рівнів шкали ризиків.

Для вирішення проблеми застосовували методи багатовимірної статистики, а саме – дискримінантний аналіз. На його підставі були відібрані фактори, що мають найбільше значення у формуванні прогнозу та побудовано відповідну математичну модель. Такими виявилися показники, які наведено в Таблиці 6.1 протоколу розрахунків у статистичному середовищі STATISTICA 6.0.

Таблиця 6.1

Результати дискримінантного аналізу, проведеного у статистичному середовищі STATISTICA 6.0.

N=93	Discriminant Function Analysis Summary Wilks` Lambda: 0,01889 approx. F (2,90)=2337,4 p<0,0000					
	Wilks` Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,90)	p-level	Toler.	1-Toler (R-Sqr.)
Beta-NGF	0,026321	0,717615	35,415000	0,000000	0,647290	0,352710
VAS (3-6 m)	0,799143	0,023636	3717,791000	0,000000	0,647290	0,352710

Інформаційна частина таблиці повідомляє, що результати є статистично значущими (p<0,0000) та характеризуються задовільною дискримінацією, про що свідчить, так звана, статистика лямбда Уілкса (Wilk's Lambda). Значення цієї статистики належать інтервалу [0,1] й чим ближче її значення до нуля, тим кращою є дискримінація.

Матриця класифікації представлена в Таблиці 6.2, свідчить про якість класифікації та утримує інформацію про кількість та відсоток коректно класифікованих спостережень у кожній групі.

Таблиця 6.2

Класифікація протоколу дискримінантного аналізу, проведеного у статистичному середовищі STATISTICA 6. 0.

Group	Classification Matrix Rows: Observed classification Columns: Predicted classifications		
	Percent Correct	G_1:0 p=0,64516	G_2:1 p=0,35484
G_1:0	100	60	0
G_2:1	100	0	33
Total	100	60	33

Квінтесенцією протоколу побудови моделі є Таблиця 6.3, що демонструє, безпосередньо, правила класифікації:

Таблиця 6.3

Функції класифікації протоколу дискримінантного аналізу, проведеного у статистичному середовищі STATISTICA 6. 0.

Variable	Classification Functions	
	G_1:0 p=0,645160	G_2:1 p=0,354840
Beta-NGF	0,002025	-0,030000
VAS (3-6 m)	-0,567265	27,932000
Constant	-0,562342	-108,186000

Використання правил представляло собою складення констант з результатами множення вихідних величин відібраних факторів на класифікаційні коефіцієнти і визначення за більшим з двох отриманих значень найімовірніший прогноз ступеню ризику збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому через 12 місяців від отриманої травми у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями.

Наведений вище алгоритм легко може бути реалізований в експертній системі за допомогою будь-яких з електронних таблиць, зокрема, Microsoft Excel.

Таким чином факторами, що мають найбільше значення у формуванні прогнозу збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними невропатіями згідно нашого дослідження є показник beta-NGF у крові пацієнта та оцінка за шкалою болю VAS через 3-6 місяців від отриманої травми.

Нижче представлена Таблиця 6.4 розроблена для використання з метою прогнозування ризику збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями.

Таблиця 6.4

Таблиця правил класифікації для прогнозування ризику збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями

Variable	Клас C1 «Низький ризик» p=0,645160	Клас C2 «Високий ризик» p=0,354840
Beta-NGF	0,002025	-0,030000
VAS (3-6 m)	-0,567265	27,932000
Constant	-0,562342	-108,186000

Для кращого розуміння застосування моделі прогнозування ризику збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому на

практиці розглянемо далі клінічний приклад способом ручного підрахунку. Рекомендуємо використовувати автоматизований за допомогою таблиць чи ручний спосіб в залежності від наявних умов та технічних можливостей:

У пацієнта С., 29 років з посттравматичною вогнепальною невропатією правого променевого нерву при дослідженні крові рівень Beta-NGF становить 1000 пг/мл, а показник за шкалою болю VAS через 3 місяці від отриманої травми становить 8 балів.

C1 розраховуємо за формулою:

C1= -0,562342+Beta-NGF*0,002025+VAS (3-6m)*(-0,567265)

C1= -0,562342+1000*0,002025+8*(-0,567265)=-3,075

C2 розраховуємо за формулою:

C2= -108,186000+Beta-NGF*(-0,030000)+VAS (3-6m)*27,932000

C2= -108,186000+1000*(-0,030000)+8*27,932000=85,27

Визначаємо за більшим з двох отриманих значень найімовірніший прогноз:

C1= -3,075, а C2= 85,27, оскільки C1<C2, -3,075<85,27, тоді отримуємо, що у пацієнта С., 29 років з посттравматичною вогнепальною невропатією правого променевого нерву «Високий ризик» збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому, таким чином пацієнту рекомендовано застосувати розроблений нами алгоритм діагностики, який представлений у підрозділі 6.2.

6.2. Алгоритм діагностики хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями

В наших клінічних, нейрофізіологічних (електронейроміографія), нейропсихологічних, імунологічних результатах досліджень, показниках опитувальників болю було виявлено ряд особливостей, на підставі яких ми розробили алгоритм діагностики хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями.

Алгоритм діагностики хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями запропонований нами представлений на Рисунку 6.1.

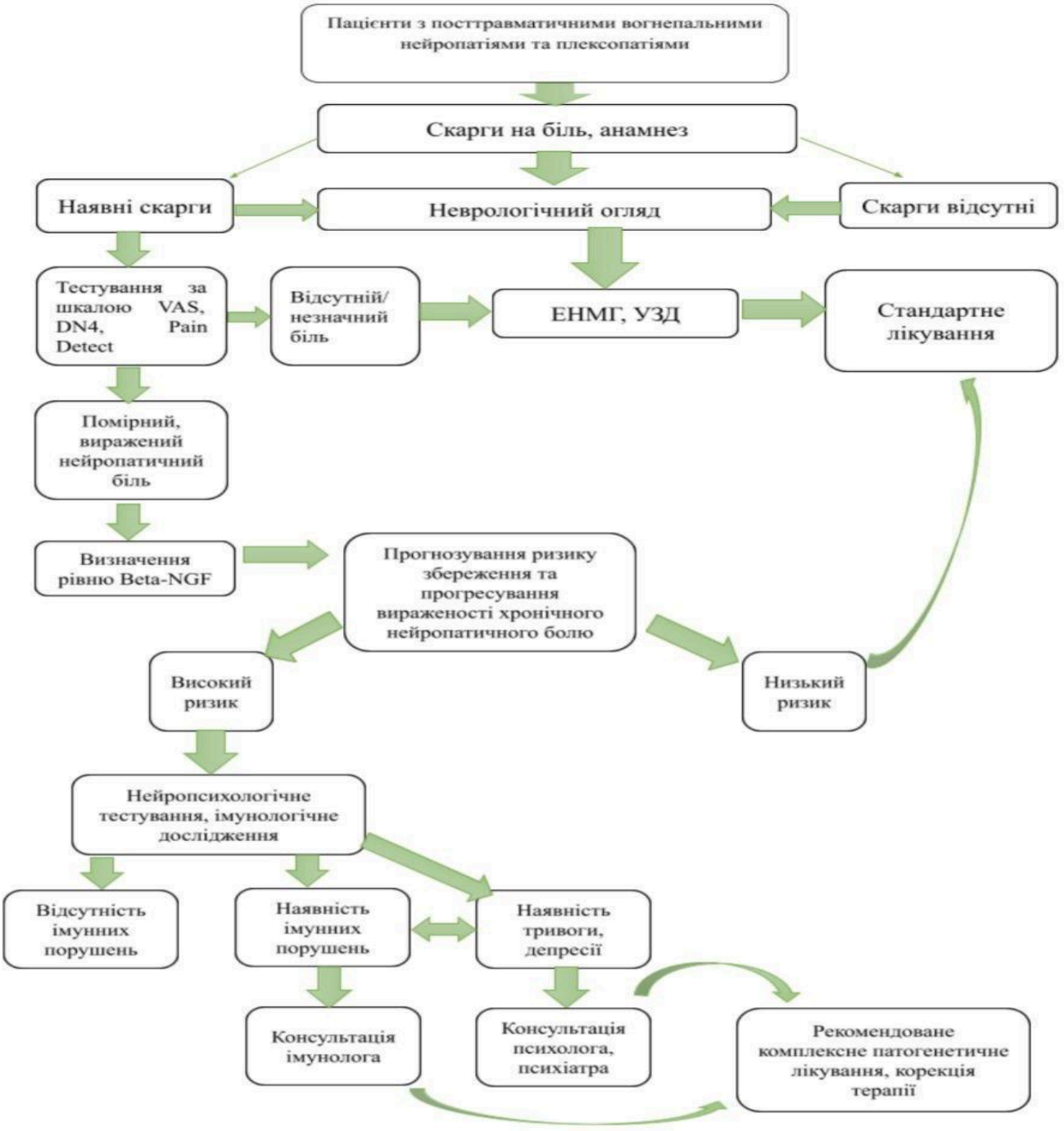


Рис. 6.1. Алгоритм діагностики хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями

При підозрі у пацієнта наявності хронічного нейропатичного больового синдрому за скаргами чи згідно загального клінічного враження, больової

поведінки, потрібно провести неврологічний огляд, ЕНМГ, УЗД та діагностичне обстеження за шкалою болю VAS та опитувальниками DN4, PainDetect. При виявленні помірного та вираженого хронічного нейропатичного больового синдрому за шкалою болю VAS та опитувальниками DN4, PainDetect необхідно визначити рівень beta-NGF периферичної крові та застосувати розроблену нами математичну модель прогнозування ризику збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому. Отримані результати за шкалою VAS та рівень beta-NGF периферичної крові за даними нашого дослідження є необхідними факторами для застосування математичної моделі прогнозування ризику збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними нейропатіями та плексопатіями, розрахунок провести за допомогою будь-яких електронних таблиць, зокрема Microsoft Excel та отримати ризик збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому. При високому ризику необхідно провести нейропсихологічне та імунологічне дослідження. Нейропсихологічне дослідження для виявлення тривоги та депресії за допомогою шкали HADS та опитувальника CES-D. Якщо при проведенні нейропсихологічного дослідження виявлена психоемоційні та імунні порушення пацієнтам з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом рекомендоване розроблене комплексне патогенетичне лікування.

При зборі анамнезу захворювання особливу увагу слід приділити тяжкості отриманого поранення, терміну, який пройшов від отриманого поранення і характеру формування нейропатичного больового синдрому. Слід ретельно вивчити скарги пацієнта та скласти список превалюючих синдромів.

Провести електронейроміографічне дослідження з метою встановлення електрофізіологічних даних, визначення які волокна залучені в патологічний процес рухові, чутливі волокна, виявити перебіг ураження периферичних нервів - мієлінопатії, аксонопатії чи змішаного типу, особливостей М-відповіді, зниження

швидкості проведення імпульсів по руховим та чутливим волокнам, визначення типу пошкодження.

Провести ультразвукове дослідження для виявлення змін структури пошкодженого нерву чи сплетіння, компресії, рубцевих та проліферативних змін нерву чи сплетіння.

6.3. Рекомендації щодо комплексного патогенетичного лікування пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом

Лікування пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом є комплексним та складним завданням. Лікування больового синдрому вимагає персоніфікованого підходу до кожного пацієнта, кожної клінічної ситуації та має багатоаспектний і міждисциплінарний характер.

Запропонована нами схема лікування пацієнтів направлена на різні патогенетичні механізми хронічного нейропатичного больового синдрому.

У всіх досліджуваних групах пацієнтів з невропатіями та плексопатіями на етапі стаціонарного лікування ми застосовували загальноприйняту консервативну терапію: вітамінотерапію (вітаміни групи В), антихолінестеразні препарати (неостігмін, іпідакрин), периферичні вазодилататори (нікотинова кислота), інгібітори фосфодіестерази (пентоксифілін), нестероїдні протизапальні препарати (диклофенак, мелоксикам), вазопротектори (L-лізину есцинат), при гострому нейропатичному больовому синдромі антиконвульсанти (габапентин, прегабалін). За показами пацієнтам було проведене нейрохірургічне оперативне лікування - невроліз ушкоджених нервів в І групі проведено - 2 пацієнтам, у ІІ групі - 5 пацієнтам, у ІІІ групі - 7 пацієнтам, аутонейропластика проведена 2 пацієнтам ІІ групи та 3 пацієнтам ІІІ групи.

Після проведеної діагностики та інтерпретації результатів дослідження пацієнти ІІІ групи з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим

синдромом були розділені на 2 підгрупи - IIIа та IIIб. До підгрупи IIIа увійшло 14 пацієнтів, які отримували патогенетичну терапію без імуномодулюючої терапії, до підгрупи IIIб увійшло 14 пацієнтів, які отримували комплексну патогенетичну терапію включно з імуномодулюючою терапією.

З метою комплексного патогенетичного лікування пацієнтам з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичний больовим синдромом призначали вітамінотерапію (вітаміни групи В), нуклеотиди (цитидину монофосфат та уридину трифосфат), антиоксидантну терапію (вітаміни А, С, Е та селен), інгібітори фосфодіестерази (пентоксифілін), антиконвульсанти (габапентин, прегабалін), антидепресанти (дулоксетин, венлафаксин) при хронічному нейропатичному та тривожно-депресивному синдромах, для корекції виявлених імунних змін пацієнтам IIIб підгрупи призначалася персоніфікована імуномодулююча терапія (глюкозамінілмурамілпентапептид, метилурацил). Далі більш детально розглянемо кожен з елементів, що формують комплексну патогенетичну терапію пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом.

Вітаміни групи В стимулюють природні механізми відновлення структури та функції нервових волокон, захищають їх від окислювального стресу, сприяють поліпшенню передачі нервового сигналу, мають нейротрофічні та нейромодулюючі ефекти. Кожен з них є незамінним компонентом лікування, оскільки відповідає за певні функції та впливає на специфічні ланки патогенезу невропатій та плексопатій. У нашому дослідженні ми виявили шкідливу дію оксидативного стресу в результаті підвищення спонтанної активності ферментів НАДФН-реакції в киснезалежному фагоцитозі, яка у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями найвища на тлі зниженої відновлювальної здатності ферментів фагоцитів. Пацієнтам був призначений прийом вітамінів групи В по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 1 місяця.

Патогенетично обґрунтованим є використання речовин, що мають репаративну активність щодо пошкодженої мієлінової оболонки периферичних нервів - такими є піримідинові нуклеотиди. Згідно нашого дослідження за даними ЕНМГ пацієнтам, у яких були діагностовані пошкодження по типу мієлінопатії та аксонопатії, враховуючи дію на патогенетичні механізми, для відновлення функції пошкоджених нервів та сплетінь до комплексного патогенетичного лікування ми додавали препарати, які містять цитидину монофосфат та уридину трифосфат з метою відновлення мієлінової оболонки та утворення нових синаптичних зв'язків нервових волокон по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 2 місяців.

Патогенетично обумовленою є оптимізація мікроциркуляції в ушкодженій кінцівці за допомогою судинних або вазоактивних препаратів. Для оптимізації мікроциркуляції при призначали інгібітори фосфодіестерази (пентоксифілін). Судинорозширюючий ефект даних препаратів обумовлений збільшенням в гладком'язових клітинах судинної стінки вмісту цАМФ, що призводить до їх розслаблення та збільшенню просвіту судин. При цьому дані препарати впливають в основному на судини мікроциркуляторного русла. Для оптимізації мікроциркуляції ми призаначали пентоксифілін 200 мг по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 1 місяця.

Антиконвульсанти (габапентин, прегабалін) забезпечують патогенетичну терапію при нейропатичному больовому синдромі, усуваючи надмірну збудливість структур ПНС та ЦНС. Результати багатьох досліджень демонструють, що найефективнішими з позиції клініцистів та безпеки пацієнтів є прегабалін та габапентин, що робить їх препаратами вибору у лікуванні пацієнтів з нейропатичним болем. При хронічному нейропатичному больовому синдромі використовували габапентин 300 мг по 1 капс. 2-3 рази на добу та прегабалін 150 мг по 1 капс 1-2 рази на добу в залежності від вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому.

В результаті проведеного дослідження ми виявили, що рівень Beta-NGF достовірно вищий у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим

синдромом та тривожно-депресивним синдромом, у порівнянні з пацієнтами без тривожно-депресивного синдрому, що свідчить про ініціацію гомеостатичної функції Beta-NGF з метою компенсації наявних патофізіологічних змін. Також у дослідженні ми встановили, що показники візуальної аналогової шкали (VAS) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом на статистично значущому рівні залежить від наявності у пацієнта тривожно-депресивного синдрому (КМУ, p=0,0242). При наявності тривожного синдрому біль за візуальною аналоговою шкалою (VAS) оцінюється пацієнтами як більш виражений. За результатами VAS у пацієнтів з больовим та тривожним синдромами біль оцінюється в 7 [7;9] балів, а при відсутності тривоги больовий синдром за VAS оцінюється в 6 [6;7] балів. При наявності депресивного синдрому біль за візуальною аналоговою шкалою (VAS) оцінюється пацієнтами як більш виражений. За результатами VAS у пацієнтів з больовим та депресивним синдромами біль оцінюється в 7 [7;9] балів, а при відсутності депресії больовий синдром за VAS оцінюється в 6 [6;7] балів. Також згідно отриманих даних дослідження ознаки субклінічної та клінічно вираженої тривоги і депресії можуть негативно позначатися на ступені вираженості больового синдрому та його суб’єктивній оцінці пацієнтом, таким чином зменшуючи ефективність медикаментозної корекції хронічного нейропатичного больового синдрому без урахування виявлених змін. Відповідно при наявності хронічного нейропатичного больового та тривожно-депресивного синдромів у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями доцільне призначення антидепресантів. Основним механізмом дії антидепресантів, які пригнічують нейропатичний біль, є підвищення рівня норадреналіну в спинному мозку та дія на блакитну пляму, таким чином безпосередньо пригнічуючи біль і активуючи порушену низхідну норадренергічну гальмівну систему. Для корекції виявлених порушень застосовували селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (дулоксетин, венлафаксин). Дулоксетин 60 мг 1 табл. 1 раз на добу та Венлафаксин 75 мг по 1 табл. 1 р/д при помірному нейропатичному болю

та по 1 табл. 2 рази на добу при вираженому нейропатичному болю. На фоні лікування через 2 місяці відмічалось зменшення проявів тривоги та депресії за шкалою HADS - тривоги на 34%, депресії на 31%. Отже своєчасна діагностика у пацієнтів тривожного та депресивного синдрому, призначення селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (дулоксетин, венлафаксин) для адекватної патогенетичної терапії посттравматичних вогнепальних невропатій та плексопатій, що супроводжуються нейропатичним больовим та тривожно-депресивним синдромами є важливим елементом лікування даної категорії пацієнтів.

За даними дослідження нами встановлено, що активація NGF відбувається у відповідь на шкідливу дію оксидативного стресу в результаті підвищення спонтанної активності ферментів НАДФН-реакції в киснезалежному фагоцитозі, яка у пацієнтів III групи найвища на тлі зниженої відновлювальної здатності ферментів фагоцитів. У зв'язку з чим для боротьби з оксидативним стресом необхідні препарати, які мають антиоксидантні властивості. Враховуючи виявлені зміни у зв'язку зі шкідливою дією оксидативного стресу для комплексного патогенетичного лікування пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями в якості антиоксидантної терапії застосовували природні антиоксиданти - вітаміни А, С, Е та селен (Se). Вітаміни А, С, Е складають так звану антиоксидантну вітамінну групу. Вітамін С володіє антиоксидантною активністю, стимулює фагоцитоз, міграцію та диференціювання Т- і В-лімфоцитів. У дозі 1-3 г на добу чинить протизапальну та протиалергічну дії. Вітаміни А та Е містяться та знешкоджують вільні радикали в жировому шарі клітинних мембран. Селен (Se) стимулює імуногенез, бере участь як антиоксидант в окислювально-відновних процесах, синтезі специфічних білків. Вітаміни А, С, Е та селен (Se) призначали за наступною схемою: Вітамін А 10 000 МО по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 1 місяця, вітамін С 500 мг 1 табл. 2 рази на добу протягом 1 місяця, вітамін Е 400 мг 1 капс. 1 раз на добу протягом 1 місяця, селен (Se) 100 мкг 1 табл. 1 р/д протягом 1 місяця.

У результаті проведеного дослідження ми виявили зміни імунореактивності в кисненезалежному фагоцитозі, у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями встановили найбільше пригнічення адгезивної та перетравлюючої здатності фагоцитів. Спостерігали підвищення Beta-NGF у переважної кількості пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями на тлі достовірного зниження субпопуляції CD4-хелперів у порівнянні з референтними значеннями та вмістом цієї популяції у пацієнтів з компресійно-ішемічними невропатіями та плексопатіями. Встановили статистично значущі ($p<0,05$) порушення регуляторної ланки імунітету у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів, недостатність кисненезалежного та киснезалежного фагоцитозу, зниження відновлювальної здатності ферментів фагоцитів, статистично значуще підвищення Beta-NGF 303 [35,2;504,5] пг/мл, що свідчить про триваючий процес хронічного запалення, імунологічні зміни, стимуляцію симпатичної нервової системи та сенсорних волокон, що зумовлює підтримку та вираженість хронічного нейропатичного больового синдрому. У зв'язку з виявленими змінами патогенетичне лікування пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом доцільно доповнювати персоніфікованою імуномодулюючою терапією - з метою корекції виявлених порушень та підтримки гомеостазу. Призначення імунокорегуючих препаратів повинно бути обґрунтоване як клінічними, так і лабораторними даними обстеження пацієнта. При не виражених змінах на першому етапі доцільно призначати засоби рослинного походження та адаптогенів, які за необхідністю можна комбінувати з імуномодуляторами, які не дають ускладнень і мають властивості необхідні для корекції наявних порушень.

З метою корекції виявлених імунних змін ми призначали імуномодулюючу терапію - препарати глюкозамінілмурамілпентапептиду та метилурацилу. Глюкозамінілмурамілпентапептид має властивості стимуляції функції макрофагів та лейкопоезу, нормалізувати кількість Т - лімфоцитів, активувати клітини

моноцитарно - макрофагального ряду, фагоцитозу, підвищувати активність лізосомальних ферментів. Препарат посилює синтез прозапальних цитокінів, підвищує цитотоксичну активність NK-клітин. Імуномодулююча активність препарату проявляється також у тому, що він зберігає ендокринну функцію тимусу, сприяє зменшенню рівня циркулюючих імунних комплексів. Препарат не чинить ембріотоксичної, мутагенної і тератогенної дії. Метилурацил прискорює процеси клітинної регенерації, загоєння ран, стимулює клітинний та гуморальний імунітет, проявляє протизапальний ефект. Пацієнтам III б підгрупи призначали глюкозамінілмурамілпентапептид 2 мг по 1 табл. 2 рази на добу протягом 20 днів. Метилурацил по 500 мг 4 рази на добу 1 місяць. Клінічну ефективність лікування больового синдрому у пацієнтів ми оцінювали за візуальною аналоговою шкалою (VAS).

На Рисунку 6.2 представлено динаміку больового синдрому в результаті лікування пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями за візуальною аналоговою шкалою (VAS).

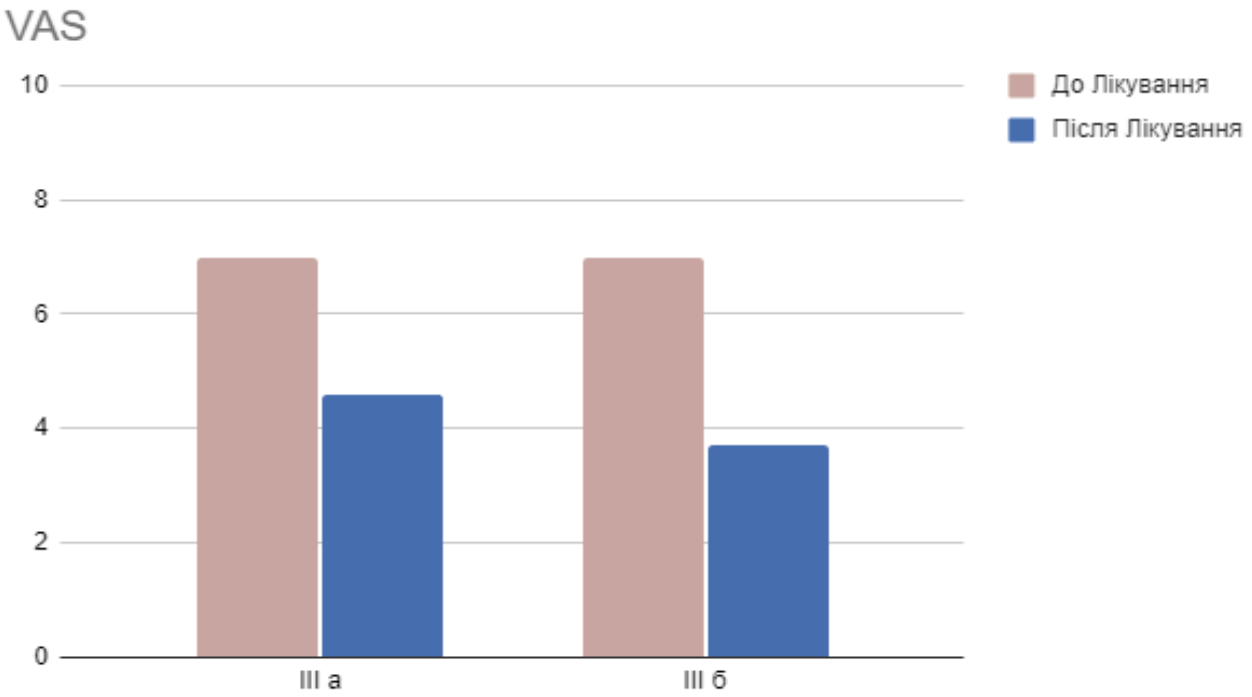


Рис. 6.2. Динаміка больового синдрому в результаті лікування у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями за візуальною аналоговою шкалою (VAS)

В результаті лікування через 1 місяць пацієнти IIIа підгрупи відмітили зменшення інтенсивності больового синдрому та відчуття печіння в ушкодженій кінцівці, покращення настрою, пацієнти IIIб підгрупи відмітили зменшення інтенсивності больового синдрому та відчуття печіння в ушкодженій кінцівці, покращення настрою, загального самопочуття та фізичної активності. Вираженість больового синдрому в результаті лікування через 1 місяць за візуальною аналоговою шкалою (VAS) у пацієнтів IIIа підгрупи зменшилася на 42 %, а у пацієнтів IIIб підгрупи вираженість больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (VAS) зменшилась на 53 %.

Таким чином комплексне лікування сприятиме регенерації ушкоджених нервів та сплетінь завдяки дії на різнонаправлені патогенетичні ланки, відновленню та підтримці гомеостазу, імунореабілітації пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями.

РОЗДІЛ 7
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічна картина при травматичних пошкодженнях нервових структур складається з рухових, чутливих та вегетативних (трофічних, секреторних та судинних) розладів, при чому ступінь цих змін залежить як від важкості ураження, так і від рівня пошкодження по довжині нерву, від клінічної індивідуальності, від змін оточуючих нервові структури тканин та раньових ускладнень. Знання клінічних особливостей дозволяє виявити ураження периферичної нервової системи на ранніх стадіях патологічного процесу, проводити динамічне клініко-неврологічне спостереження та лікування, своєчасно застосовувати сучасні додаткові методи дослідження для вирішення питання про подальшу тактику лікування, що сприяє відновленню функції кінцівки, покращенню якості життя та зменшенню інвалідизації постраждалих. Врахування електронейроміографічних особливостей при вогнепальних ураженнях нервів і сплетень сприяє кращому контролю за динамікою патологічного процесу, визначенню тактики та контролю ефективності лікування.

Lu et al. (2012) в результаті своїх досліджень стверджували, що фагоцити ініціюють регенерацію тканин, у тому числі й нервової, за принципом рівноваги між катаболічними та анаболічними процесами, за рахунок активації факторів росту нервової тканини, що є вкрай необхідною умовою для підтримки клітинного гомеостазу нейронів, процесів ремієлінізації аксонів та мінімальної компенсації втрачених функцій у посттравматичному періоді. Переміщення лейкоцитів в осередки запалення відбувається по градієнту концентрації деяких ендогенних і екзогенних речовин, що знаходяться в плазмі та ексудаті. Деякі мікроорганізми можуть синтезувати інгібітор хемотаксису, що призводить до більш тяжкого плину запального процесу. Атракція фагоцитів відбувається за рахунок опсонізуючого ефекту плазми, при приєднанні до антигену гуморальних факторів, наприклад імуноглобулінів, з утворенням циркулюючих імунних комплексів. При відсутності опсонінів фагоцитоз є менш ефективним або не відбувається зовсім. Ендоцитоз -

внутрішньоклітинне перетравлення забезпечується двома процесами: кисненезалежним та киснезалежним фагоцитозом. Внутрішньоклітинні перетворення поглиненого антигену при фагоцитозі пов`язані зі злиттям фагосоми з лізосомою та утворенням фаголізосоми, що наповнена гідролітичними ферментами. Останні забезпечують деградацію антигену. В залежності від результатів внутрішньоклітинного перетравлення фагоцитоз може бути завершеним, або незавершеним, коли мікроорганізми залишаються життєздатними. Другий механізм фагоцитозу - киснезалежний, який пов’язаний з процесом продукції активних метаболітів кисню, що є потужними бактерицидними речовинами. Фагоцити зазвичай використовують анаеробний гліколіз, але в цьому випадку починають посилено поглинати кисень, що призводить до респіраторного вибуху за участі НАДФ-Н-оксидази. Посилення генерації кисневих метаболітів фагоцитами, надмірне та неадекватне їх виділення у позаклітинний простір у нефізіологічних концентраціях має негативний вплив, тому що може обумовлювати руйнування тканин, як в осередку запалення, так і дистантно [168]. У нашому дослідженні також визначалась активація Beta-NGF у відповідь на шкідливу дію оксидативного стресу в результаті підвищення спонтанної активності ферментів НАДФН-реакції в киснезалежному фагоцитозі, яка у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями була найвища на тлі зниженої відновлювальної здатності ферментів фагоцитів.

За даними ряду досліджень встановлено, що на певному етапі запального процессу ефекторні Т-хелпери, головною функцією яких є посилення адаптивної імунної відповіді, синтезують прозапальні цитокіни, які підвищують продукцію нейротрофінів. Посилення секреції NGF супроводжується активацією Th2-субпопуляції, яка сприяє синтезу антитіл плазматичними клітинами на тлі ініціації секреції інтерлейкіна-4,5,13. Оскільки має місце взаємноподавляюча дія Th2 на Th1, визначається активація антитілоутворення під дією цитокінів, що синтезуються Th2-субпопуляцією. Проліферація Т-хелперів 2-го типу під впливом антигенної стимуляції, призводить до секреції лейкоцитами IL-5, який стимулює

продукцію еозинофілів у кістковому мозку і зумовлює їх вихід у судинне русло. На першому етапі запального процесу відбувається активний синтез специфічних парапротеїнів класу IgM. Активний синтез IgM-антитіл, які можуть активно уражати мієлін нервових волокон, що призводить до специфічного пошкодження нервів [169, 170,171]. У результаті нашого дослідження також отримано, що вміст циркулюючих імунних комплексів був максимальним у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіми та плексопатіями за рахунок високого антитілоутворення та диференціювання Т-хелперів у бік Т-хелпер 2. Активація Т-хелпер 2 супроводжувалась посиленням секреції нейротрофіну Beta-NGF. У пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями антитілоутворення також було високим за рахунок активації Т-хелпер 2. Це свідчить про те, що при травматичних ушкодженнях нервів та сплетінь кінцівок імунні порушення мають затяжний перебіг за рахунок чого відмічається тривала підтримка пошкодження нервових волокон, що є одним із механізмів формування хронічного нейропатичного больового синдрому.

Toyoda M. et al. (2003) при проведенні імуноелектронно - мікроскопічного дослідження виявили, що NGF локалізується в центральному ядрі нормальних еозинофільних гранул, де як преформований медіатор також присутній основний білок, в гомогенних гранулах і в міжгранулярних протокових або везикулярних структурах, що примикають до специфічних гранул. Вміст NGF в еозинофілах було значно підвищено у хворих на бронхіальну астму. Крім того, спостерігалася значна кореляція між рівнями NGF та основного білка в еозинофілах пацієнтів з бронхіальною астмою. Виявлено, що підвищені рівні NGF, що містяться в еозинофілах периферичної крові пацієнтів з бронхіальною астмою, при вивільненні з іншими медіаторами, такими як основні білки, можуть сприяти запаленню та локальному пошкодженню тканин [172]. У нашому дослідженні вперше виявлено статистично значущий взаємозв’язок між показником Beta-NGF та показником рівня еозинофілів периферичної крові (R=0,41, p=0,0191) у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом. Згідно

отриманих результатів дослідження чим вищий показник Beta-NGF, тим вищий показник рівня еозинофілів периферичної крові. Таким чином вивільнення NGF з еозинофілів спрямоване на зменшення запалення та підтримку виживання нейронів, супутнє вивільнення ж інших медіаторів еозинофілів, таких як великий основний білок, нейротоксин підтримують еозинофільне запалення та сприяють пошкодженню мієлінової оболонки нерву чи сплетіння, що є одним з патофізіологічних механізмів формування та збереження хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями.

Виявлено, що активація NGF відбувається у відповідь на шкідливу дію оксидативного стресу в результаті підвищення спонтанної активності ферментів НАДФН-реакції в киснезалежному фагоцитозі, яка у пацієнтів III групи найвища на тлі зниженої відновлювальної здатності ферментів фагоцитів. Що стосується зміни імунореактивності в кисненезалежному фагоцитозі, то у пацієнтів з посттравматичними невропатіями та плексопатіями виявили найбільше пригнічення адгезивної та перетравлюючої здатності фагоцитів. Спостерігали підвищення Beta-NGF у переважної кількості пацієнтів III групи на тлі достовірного зниження субпопуляції CD4 – хелперів у порівнянні з референтними значеннями та вмістом цієї популяції в I групі. NT-3 фактор, який забезпечує розвиток, «дозрівання» та мієлінізацію активно регенеруючих пошкоджених нервів у пацієнтів III групи пригнічений у порівнянні з II групою, але його концентрація достовірно не відрізнялась від такої у пацієнтів з пошкодженнями нервів та сплетінь різного генезу.

У результаті проведеного дослідження ми виявили статистично значущі ($p<0,05$) порушення регуляторної ланки імунітету у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними нейропатіями та плексопатіями, підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів, недостатність кисненезалежного та киснезалежного фагоцитозу, зниження відновлювальної здатності ферментів фагоцитів, статистично значуще підвищення Beta-NGF 303 [35,2;504,5] пг/мл, що свідчить про триваючий процес хронічного запалення, стимуляцію симпатичної

нервової системи та сенсорних волокон, що зумовлює підтримку та вираженість хронічного нейропатичного больового синдрому.

Виявлення особливостей порушення імунного та нейротрофічного контролю, їх зв’язок та вивчення ролі у патогенезі хронічного нейропатичного больового синдрому при травматичних невропатіях та плексопатіях, дозволяє поглибити уявлення про зворотний зв'язок імунної та нервової системи, пояснити механізми хронізації нейропатичного болю, що формуються у пацієнтів з вогнепальними ушкодженнями нервів та сплетінь кінцівок. Визначення кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові може бути використаний як об’єктивний маркер для прогнозування ризику збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому з використанням розробленої нами математичної моделі у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями.

Супраспінальне нейрозапалення відіграє потенційну роль у розвитку афективних розладів у пацієнтів із нейропатичними больовими станами. У ряді досліджень виявлено, що хвороблива поведінка, когнітивні порушення, депресія та інші нейропсихіатричні розлади мають імунні механізми, пов’язані з прозапальними цитокінами та хемокінами [173]. Було припущено, що зміни в нейротрофінах лежать в основі порушення нейропластичності, яка може бути причинно пов’язана з розвитком і перебігом депресії. Відповідно, зростає кількість доказів, які свідчать про те, що лікування антидепресантами може справляти свій сприятливий вплив шляхом посилення трофічної передачі сигналів на нейрональну та синаптичну пластичність [174]. Хронічний нейропатичний больовий синдром негативно позначається на емоційному стані пацієнта - знижується настрій, з'являється дратівливість, невмотивована тривога. На тлі таких змін нерідко виникають депресивні розлади. Згідно дослідження Pittenger C. and Duman R. (2008) серед багатьох кандидатів нейротрофічні фактори росту та пов’язані з ними сигнальні шляхи є основними гравцями в нейропластичності, і отримані дані вказують на те, що порушення сигналізації фактору росту нервів пов’язане з депресивним настроєм [175]. В результаті нашого дослідження ми

виявили, що у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями при наявності тривоги та депресії рівень Beta-NGF, достовірно вище, ніж у пацієнтів без тривожно-депресивного синдрому.

У дослідженні Overstreet D. et al. (2010) описується, що 14-денне підшкірне введення NGF крисам лінії Flinders Sensitive (генетична модель депресії на тваринах) сприяє зниженню часу імобільності в тесті вимушеного плавання, що вказує на зменшення депресивних розладів на фоні введення NGF [176, 177]. Таким чином, згідно отриманих результатів дослідження ми вважаємо, що статистично значуще підвищення рівня Beta-NGF у пацієнтів з посттравматичним вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом та тривожно-депресивним синдромом у порівнянні з пацієнтами без тривожно-депресивного синдрому свідчить про ініціацію гомеостатичної функції Beta-NGF з метою компенсації наявних патофізіологічних змін.

Отже, згідно отриманих даних дослідження ознаки субклінічної та клінічно вираженої тривоги і депресії можуть негативно позначатися на ступені вираженості больового синдрому та його суб'єктивній оцінці пацієнтом, таким чином зменшуючи ефективність медикаментозної корекції хронічного нейропатичного больового синдрому. У молодих людей, які не мають супутньої патології та визначають больовий синдром як помірний, посттравматичні невропатії та плексопатії можуть мати перебіг без афективних розладів. На розвиток афективних розладів впливає багато факторів, серед яких можна виділити характеристики самого больового синдрому (тривалість, частоту виникнення, інтенсивність), наявність та компенсацію супутньої патології. В результаті проведеного дослідження виявлено, що у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями при наявності тривожно-депресивного синдрому рівень Beta-NGF, достовірно вище (КМУ, p=0,0231), ніж у пацієнтів без тривожно-депресивного синдрому. Підхід до лікування хворих з хронічним нейропатичним больовим синдромом повинен здійснюватися комплексно, поєднуючи лікування основного захворювання,

терапію та досягнення компенсації супутніх розладів, корекцію афективних проявів.

Проведене дослідження показало суттєве зниження якості життя пацієнтів при посттравматичних невропатіях та плексопатіях, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом. Якість життя пацієнтів порівняно з іншими групами достовірно нижча за шкалами фізичного функціонування, рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, інтенсивності болю, психічного здоров'я. Інформація про індивідуальну якість життя сприяє більш точному плануванню та своєчасній корекції програми лікування хворого, що особливо важливо в терапії захворювань, маючих тривалий перебіг. Оцінка якості життя пацієнтів, наряду з традиційними діагностичними методами виступає цінним та надійним показником загального стану пацієнта, допомагає при визначенні ефективності лікувально-реабілітаційної програми, дозволяє скласти повну та об'єктивну картину захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено, що рухові та чутливі розлади достовірних відмінностей в межах досліджуваних груп не мали. У пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями відмінність була значуща ($p<0,05$) для таких порушень як каузалгічний біль (57,6 %), гіпотрофії (48,6%) та атрофії (33,3%), відсутність періостальних та сухожилкових рефлексів (66,6 %). У клінічній картині каузалгії на перший план виходили больові відчуття по типу печіння, хворі описували це відчуття, як уражена кінцівка занурена у кип'яток, палає вогнем, а також відмічалось відчуття, як хтось здавлює кінцівку.
2. Виявлено, що у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями з ушкодженням по типу невротмезису та плексотмезису у 58 % випадків виявилася відсутність М-відповіді, 42 % випадків часткового пошкодження анатомічної цілісності нервового стовбура потенціал дії ураженого нерва знижено до 5±3 мкВ. У пацієнтів з аксонотмезисом спостерігалася низькоамплітудна поліфазна М-відповідь, визначалося значне зниження амплітуди сенсорного потенціалу дії нерва до 10±5 мкВ на стороні ураження. У пацієнтів з ушкодженням по типу невропраксії швидкість розповсюдження збудження по руховим волокнам у 78 % випадків відрізнялася від норми і була в межах 52±8 м/с, а швидкість розповсюдження збудження по чутливим волокнам була на 10 % нижче за норму.
3. Доведено, що у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом на тлі активації регуляторної ролі Th2 субпопуляції лімфоцитів спостерігали максимальну цитотоксичність 45 [42;50] %, індекс завершеності фагоцитозу був нижче референтних значень 1,01 [0,9;1,08] ум. Од, концентрація ЦІК дорівнювала 127 [112;148] Од. Е, також був знижений кисневий резерв в кисневозалежному фагоцитозі за

рахунок збільшення НАДФН-реакцій. Невідповідність пошкодження з компенсаторними можливостями гомеостазу у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями ведуть до клінічно значимих наслідків. Активація Т-хелпер 2 супроводжувалась посиленням секреції нейротрофіну Beta-NGF 303 [35,2;504,5] пг/мл. У пацієнтів з посттравматичними невогнепальними невропатіями та плексопатіями антитілоутворення також було високим за рахунок активації Т-хелпер 2, концентрація ЦІК дорівнювала 110 [88;123] Од. Е. Це свідчить про те, що при травматичних ушкодженнях нервів та сплетінь кінцівок імунні порушення мають затяжний перебіг за рахунок чого відмічається тривала підтримка пошкодження нервових волокон, що є одним із механізмів формування хронічного нейропатичного больового синдрому.

4. Встановлено, що у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом є порушення регуляторної ланки імунітету, встановлено зниження показників вмісту CD4+ до 27 [22;34] %, підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів 127 [112;148] Од. Е, недостатність кисненезалежного (ФІ 87 [85;90] %, ФЧ 4,33 [3,75;4,87] ум.од, ІЗФ 1,01 [0,9;1,08] ум. од) та киснезалежного фагоцитозу (СП 43 [37;51]%, СТ 57 [52;70]%, СЦК СП 0,67 [0,63;0,74], СЦК СТ 0,96 [0,7;1,1], ІС 1,37 [1,19;1,52] ум.Од), зниження відновлювальної здатності ферментів фагоцитів, статистично значуще підвищення Beta-NGF 303 [35,2;504,5] пг/мл, що свідчить про триваючий процес хронічного запалення, стимуляцію симпатичної нервової системи та сенсорних волокон, що зумовлює підтримку та вираженість хронічного нейропатичного больового синдрому.
5. Доведено, що рівень Beta-NGF достовірно вищий у пацієнтів з посттравматичним вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом та тривожно-депресивним синдромом Beta-NGF 404,9 [352,1;1007] пг/мл, що

свідчить про ініціацію гомеостатичної функції Beta-NGF з метою компенсації наявних патофізіологічних змін.

6. Побудована математична модель прогнозування ризику збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому за показниками візуальної аналогової шкали VAS та рівнем Beta-NGF периферичної крові пацієнтів, а також розроблено алгоритм діагностики хронічного нейропатичного больового синдрому, що вирішує актуальне завдання у діагностиці пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями.
7. За результатами дослідження показано клінічну ефективність комплексного патогенетичного лікування з використанням імуномодулюючої терапії, вітамінів групи В, нуклеотидів, інгібіторів фосфодіестерази, антиоксидантної терапії, антиконвульсантів та антидепресантів у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування ризику збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому у пацієнтів з посттравматичними вогнепальними невропатіями та плексопатіями рекомендовано застосування розробленої математичної моделі.
2. З метою поліпшення діагностики та лікування пацієнтів з посттравматичними вогнепальними нейропатіями та плексопатіями рекомендовано згідно розробленого алгоритму діагностики виявляти хронічний нейропатичний больовий синдром за шкалою VAS та опитувальниками DN4, PainDetect, визначати рівень Beta-NGF периферичної крові, виділяти пацієнтів з високим ризиком збереження та прогресування вираженості хронічного нейропатичного больового синдрому за результатами застосування способів прогнозування, пацієнтам з високим ризиком провести імунологічне та нейропсихологічне дослідження, за результатами дослідження провести комплексне патогенетичне лікування.
3. Пацієнтам з імунними порушеннями призначати консультацію імунолога, пацієнтам з тривожно-депресивним синдромом призначати консультацію психіатра, психолога.
4. При наявності імунних змін згідно до розроблених рекомендацій доповнювати патогенетичну терапію шляхом призначення імуномодулюючої терапії (глюкозамінілмурамілпентапептид, метилурацил).
5. Для лікування посттравматичних вогнепальних невропатій та плексопатій, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим та тривожно-депресивним синдромами рекомедовано призначення селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (дулоксетин, венлафаксин).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. Muscle Nerve. 2000;23(6):863-873. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(200006)23:6<863::aid-mus4>3.0.co;2-0.
2. Цимбалюк В І, Лузан БМ, Цимбалюк ЯВ. Діагностика й лікування хворих із травматичними ушкодженнями периферичних нервів в умовах бойових дій.Травма. 2015; 3(16):13-18.
3. Wojtkiewicz DM, Saunders J, Domeshek L, Novak CB, Kaskutas V, Mackinnon SE. Social impact of peripheral nerve injuries. Hand (NY). 2015;10(2):161-167.
4. Birch R, Misra P, Stewart MPM, et al. Nerve injuries sustained during warfare. J Bone Joint Surg Br. 2012;94-B(4):523-528. doi: 10.1302/0301-620X.94B4.28483.
5. Roganovic Z. Difference in recovery potential of peripheral nerves after graft repairs. Neurosurgery. 2006;59:621-632.
6. Campbell WW. Evaluation and management of peripheral nerve injury. Clin Neurophysiol. 2008;119(9):1951-1965. doi: 10.1016/j.clinph.2008.03.018.
7. Yeşil M, Özcan Ö, Kaya ÖA, Erginoğlu SE. Atypical injury of radial nerve after humeral shaft fracture. Eklem Hastalik Cerrahisi. 2017;28(2):132-136. doi: 10.5606/ehc.2017.55196.
8. Teixeira MJ, da Paz MG, Bina MT, et al. Neuropathic pain after brachial plexus avulsion--central and peripheral mechanisms. BMC Neurol. 2015;15:73. doi: 10.1186/s12883-015-0329-x.
9. Miranda GE. Epidemiology of traumatic peripheral nerve injuries evaluated with electrodiagnostic studies in a tertiary care hospital clinic. PRHSJ. 2016;35(2):76-80.
10. Sunderland S. Nerves and Nerve Injuries. London: Churchill Livingstone; 1978. 1062 p.
11. Mackinnon SE, Dellon AL. Nerve repair and nerve grafts. In: Mackinnon SE, editor. Surgery of the Peripheral Nerve. New York, NY, USA: Thieme; 1988.

12. Isaacs J. Treatment of acute peripheral nerve injuries: current concepts. J Hand Surg Am. 2010;35:491-497.
13. Menorca RM, Theron S, Fussell TS, Elfar JC. Peripheral nerve trauma: mechanisms of injury and recovery. Hand Clin. 2013;29(3):317-330.
14. Sima AA, Virgil N, Ashok P, Bril V, Greene DA. Endoneurial microvessels in human diabetic neuropathy: endothelial cell dysjunction and lack of treatment effect by aldose reductase inhibitor. Diabetes. 1991;40(9):1090-1099.
15. Sharma PR, Rosich-Medina A, Swan MC, Gillespie PH, Skepper JN, Price RD. A randomised comparison of neurotmesis using scissors or a razor blade for sural nerve graft harvest. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2016;69(12):1711-1713.
16. Thomas HT. Clinical strategies to enhance nerve regeneration. Neural Regen Res. 2015;10:22-24.
17. Mathieu L, Goncalves M, Murison JC, et al. Ballistic peripheral nerve injuries: basic concepts, controversies, and proposal for a management strategy. Eur J Trauma Emerg Surg. 2022;48(5):3529-3539. doi: 10.1007/s00068-022-01929-8.
18. St John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. J Neurol. 2018;265(2):231-238. doi: 10.1007/s00415-017-8641-6.
19. Julian T, Syeed R, Glascow N, Angelopoulou E, Zis P. B12 as a treatment for peripheral neuropathic pain: a systematic review. Nutrients. 2020;12(8):2221. doi: 10.3390/nu12082221.
20. Girach A, Julian TH, Varrassi G, et al. Quality of life in painful peripheral neuropathies: a systematic review. Pain Res Manag. 2019;2019:2091960. doi: 10.1155/2019/2091960.
21. Maguire MF, Latter JA, Mahajan R, Beggs FD, Duffy JP. A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2006;29(6):873-879. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.03.031.
22. Petersen PL, Bredahl P, Perch M, et al. Chronic pain after bilateral thoracotomy in lung transplant patients. Scand J Pain. 2019;19(2):271-277. doi: 10.1515/sjpain-2018-0126.

23. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain. 2007;132(3):237-251. doi: 10.1016/j.pain.2007.08.033.
24. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 2008;70(18):1630-1635. doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59.
25. Lovaglio AC, Socolovsky M, Di Masi G, Bonilla G. Treatment of neuropathic pain after peripheral nerve and brachial plexus traumatic injury. Neurol India. 2019;67(Suppl S1):32-37. doi: 10.4103/0028-3886.250699.
26. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
27. Socolovsky M, Malessy M, Lopez D, Guedes F, Flores L. Current concepts in plasticity and nerve transfers: relationship between surgical techniques and outcomes. Neurosurg Focus. 2017;42(3):E1. doi: 10.3171/2016.12.FOCUS16431.
28. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain. 2005;114(1-2):29-36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010.
29. Van der Cruyssen F, Peeters F, Gill T, et al. Signs and symptoms, quality of life and psychosocial data in 1331 post-traumatic trigeminal neuropathy patients seen in two tertiary referral centres in two countries. J Oral Rehabil. 2020;47(10):1212-1221. doi: 10.1111/joor.13058.
30. Nicholas M, Vlaeyen J, Rief W, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. Pain. 2019;160(1):28-37. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001390.
31. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain. 2020;161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.

32. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. Physiol Rev. 2021;101(1):259-301. doi: 10.1152/physrev.00045.2019.
33. Korczeniewska OA, Kohli D, Benoliel R, et al. Pathophysiology of post-traumatic trigeminal neuropathic pain. Biomolecules. 2022;12(12):1753. doi: 10.3390/biom12121753.
34. Toth C, Lander J, Wiebe S. The prevalence and impact of chronic pain with neuropathic pain symptoms in the general population. Pain Med. 2009;10:918-929.
35. Matsuka Y, Afroz S, Dalanon JC, et al. The role of chemical transmitters in neuron-glia interaction and pain in sensory ganglion. Neurosci Biobehav Rev. 2020;108:393-399. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.11.019.
36. Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Mika J, et al. Topical treatments and their molecular/cellular mechanisms in patients with peripheral neuropathic pain-narrative review. Pharmaceutics. 2021;13(4):450. doi: 10.3390/pharmaceutics13040450.
37. Zhang Z, Zheng H, Yu Q, Jing X. Understanding of spinal wide dynamic range neurons and their modulation on pathological pain. J Pain Res. 2024;17:441-457. doi: 10.2147/JPR.S446803.
38. Schaible HG, Ebersberger A, Von Banchet GS. Mechanisms of pain in arthritis. Ann N Y Acad Sci. 2002;966:343-354. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04234.x.
39. Herrero JF, Laird JM, López-García JA. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? Prog Neurobiol. 2000;61(2):169-203. doi: 10.1016/s0301-0082(99)00051-9.
40. Bernatoniene J, Sciupokas A, Kopustinskiene DM, Petrikonis K. Novel drug targets and emerging pharmacotherapies in neuropathic pain. Pharmaceutics. 2023;15(7):1799. doi: 10.3390/pharmaceutics15071799.
41. Свістільнік РВ. Сучасні концепції виникнення болю та можливості його подолання в загальній лікарській практиці.Міжнародний неврологічний журнал. 2020;16 (7): 61-69.

42. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms. Curr Pain Headache Rep. 2017;21(6):28. doi: 10.1007/s11916-017-0629-5.
43. Свиридова НК, Чуприна ГМ, Парнікоза ТП, Середа ВГ, Ханенко НВ, Чередніченко ТВ, Свистун ВЮ, Єлізарова ОВ. Больові синдроми: механізми ноцицепції та антиноцицепції. Східно-європейський неврологічний журнал. 2017;6:16-22.
44. Jimenez-Andrade JM, Mantyh PW. Sensory and sympathetic nerve fibers undergo sprouting and neuroma formation in the painful arthritic joint of geriatric mice. Arthritis Res Ther. 2012;14(3):R101. doi: 10.1186/ar3826.
45. Woller SA, Eddinger KA, Corr M, Yaksh TL. An overview of pathways encoding nociception. Clin Exp Rheumatol. 2017;35(Suppl 107(5)):40-46.
46. Totsch SK, Sorge RE. Immune system involvement in specific pain conditions. Mol Pain. 2017;13:1744806917724559. doi: 10.1177/1744806917724559.
47. Ji RR, Chamessian A, Zhang YQ. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. Science. 2016;354(6312):572-577. doi: 10.1126/science.aaf8924.
48. Moehring F, Halder P, Seal RP, Stucky CL. Uncovering the cells and circuits of touch in normal and pathological settings. Neuron. 2018;100(2):349-360. doi: 10.1016/j.neuron.2018.10.019.
49. Vicuña L, Strochlic DE, Latremoliere A, et al. The serine protease inhibitor SerpinA3N attenuates neuropathic pain by inhibiting T cell-derived leukocyte elastase. Nat Med. 2015;21:518-523. doi: 10.1038/nm.3852.
50. Liu XJ, Zhang Y, Liu T, et al. Nociceptive neurons regulate innate and adaptive immunity and neuropathic pain through MyD88 adapter. Cell Res. 2014;24(11):1374-1377. doi: 10.1038/cr.2014.106.
51. Jaumouillé V, Waterman CM. Physical constraints and forces involved in phagocytosis. Front Immunol. 2020;11:1097. doi: 10.3389/fimmu.2020.01097.
52. Abiega O, Beccari S, Diaz-Aparicio I, et al. Correction: Neuronal hyperactivity disturbs ATP microgradients, impairs microglial motility, and reduces phagocytic

receptor expression triggering apoptosis/microglial phagocytosis uncoupling. PLoS Biol. 2016;14(9):e1002554. doi: 10.1371/journal.pbio.1002554.

53. Казмірчук ВЄ, Ковальчук ЛВ. Клінічна імунологія та алергологія. Вінниця: Нова книга; 2006. 526 с.

54. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. Lancet. 2014;384(9952):1455-1465. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60687-5.

55. Thompson KB, Krispinsky LT, Stark RJ. Late immune consequences of combat trauma: a review of trauma-related immune dysfunction and potential therapies. Mil Med Res. 2019;6(1):11. doi: 10.1186/s40779-019-0202-0.

56. Davies AJ, Rinaldi S, Costigan M, Oh SB. Cytotoxic immunity in peripheral nerve injury and pain. Front Neurosci. 2020;14:142. doi: 10.3389/fnins.2020.00142.

57. McMahon SB, La Russa F, Bennett DL. Crosstalk between the nociceptive and immune systems in host defence and disease. Nat Rev Neurosci. 2015;16(7):389-402. doi: 10.1038/nrn3946.

58. Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF, Watkins LR. Pathological pain and the neuroimmune interface. Nat Rev Immunol. 2014;14(4):217-231. doi: 10.1038/nri3621.

59. Ydens E, Amann L, Asselbergh B, et al. Profiling peripheral nerve macrophages reveals two macrophage subsets with distinct localization, transcriptome and response to injury. Nat Neurosci. 2020;23(5):676-689. doi: 10.1038/s41593-020-0618-6.

60. De Logu F, Nassini R, Materazzi S, et al. Schwann cell TRPA1 mediates neuroinflammation that sustains macrophage-dependent neuropathic pain in mice. Nat Commun. 2017;8(1):1887. doi: 10.1038/s41467-017-01739-2.

61. Shepherd AJ, Mickle AD, Golden JP, et al. Macrophage angiotensin II type 2 receptor triggers neuropathic pain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(34):E8057-E8066. doi: 10.1073/pnas.1721815115.

62. Msheik Z, El Massry M, Rovini A, et al. The macrophage: a key player in the pathophysiology of peripheral neuropathies. J Neuroinflammation. 2022;19(1):97. doi: 10.1186/s12974-022-02454-6.
63. Jönhagen ME. Nerve growth factor treatment in dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2000;14(Suppl 1):S31-S38. doi: 10.1097/00002093-200000001-00006.
64. Mufson EJ, Counts SE, Ginsberg SD, et al. Nerve growth factor pathobiology during the progression of Alzheimer's disease. Front Neurosci. 2019;13:533. doi: 10.3389/fnins.2019.00533.
65. Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. Prog Neurobiol. 2003;69(5):341-374.
66. Pardridge WH. Neurotrophins, neuroprotection and the blood-brain barrier. Curr Opin Investig Drugs. 2002;3(12):1753-1757.
67. Kang H, Schuman EM. Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus. Science. 1995;267:1658-1662.
68. Chen SC, Soares HD, Morgan JI. Novel molecular correlates of neuronal death and regeneration. Adv Neurol. 1996;71:433-450.
69. Davies AM. Tracking neurotrophin function Nature. 1994;368:193-194.
70. Davies AM. Neurotrophic factor bioassay using dissociated neurons. Nerve Growth Factors Wiley. 1988;10:95-109.
71. Davies AM. Neurotrophin switching: where does it stand? Curr Opin Neurobiol. 1997;7(1):110-118.
72. Manni L, Conti G, Chiaretti A, Soligo M. Intranasal delivery of nerve growth factor in neurodegenerative diseases and neurotrauma. Front Pharmacol. 2021;12:754502. doi: 10.3389/fphar.2021.754502.
73. Smeyne RJ, Klein R, Schnapp A, et al. Severe sensory and sympathetic neuropathies in mice carrying a disrupted Trk/NGF receptor gene. Nature. 1994;368(6468):246-249. doi: 10.1038/368246a0.
74. Crowley C, Spencer SD, Nishimura MC, et al. Mice lacking nerve growth factor display perinatal loss of sensory and sympathetic neurons yet develop basal

forebrain cholinergic neurons. Cell. 1994;76(6):1001-1011. doi: 10.1016/0092-8674(94)90378-6.

75. Pöyhönen S, Er S, Domanskyi A, Airavaara M. Effects of neurotrophic factors in glial cells in the central nervous system: expression and properties in neurodegeneration and injury. Front Physiol. 2019;10:486. doi: 10.3389/fphys.2019.00486.

76. Laudiero LB, Aloe L, Levi-Montalcini R, et al. Multiple sclerosis patients express increased levels of beta-nerve growth factor in cerebrospinal fluid. Neurosci Lett. 1992;147(1):9-12. doi: 10.1016/0304-3940(92)90762-v.

77. Bracci-Laudiero L, Aloe L, Levi-Montalcini R, et al. Increased levels of NGF in sera of systemic lupus erythematosus patients. Neuroreport. 1993;4(5):563-565. doi: 10.1097/00001756-199305000-00025.

78. Falcini F, Matucci Cerinic M, Lombardi A, et al. Increased circulating nerve growth factor is directly correlated with disease activity in juvenile chronic arthritis. Ann Rheum Dis. 1996;55(10):745-748. doi: 10.1136/ard.55.10.745.

79. Braun A, Appel E, Baruch R, et al. Role of nerve growth factor in a mouse model of allergic airway inflammation and asthma. Eur J Immunol. 1998;28(10):3240-3251. doi: 10.1002/(SICI)1521-4141(199810)28:10<3240::AID-IMMU3240>3.0.CO;2-U.

80. Williams KS, Killebrew DA, Clary GP, Seawell JA, Meeker RB. Differential regulation of macrophage phenotype by mature and pro-nerve growth factor. J Neuroimmunol. 2015;285:76-93. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.05.016.

81. De Simone R, Ambrosini E, Carnevale D, et al. NGF promotes microglial migration through the activation of its high affinity receptor: modulation by TGF-beta. J Neuroimmunol. 2007;190(1-2):53-60. doi: 10.1016/j.jneuroim.2007.07.020.

82. Baral P, Udit S, Chiu IM. Pain and immunity: implications for host defense. Nat Rev Immunol. 2019;19(7):433-447. doi: 10.1038/s41577-019-0147-2.

83. Keefe KM, Sheikh IS, Smith GM. Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury. Int J Mol Sci. 2017;18(3):548. doi: 10.3390/ijms18030548.
84. Mumenthaler M, Stöhr M, Müller-Vahl H. Lesions of peripheral nerves and radicular syndromes. Georg Thieme Verlag; 2007.
85. Ross MA. Electrodiagnosis of peripheral neuropathy. Neurol Clin. 2012;30(2):529-549. doi: 10.1016/j.ncl.2011.12.013.
86. Basiri K, Katirji B. Practical approach to electrodiagnosis of the carpal tunnel syndrome: a review. Adv Biomed Res. 2015;4:50. doi: 10.4103/2277-9175.151552.
87. Чеботарьова ЛЛ. Комплексна діагностика травматичних уражень плечового сплетення і периферичних нервів та контроль відновлення їх функцій [автореферат]. Київ:1998. 26 с.
88. Olney RK. Electrodiagnostic evaluation of traumatic mononeuropathies in the limbs. Recent Adv Clin Neurophysiol. 1996;734-737.
89. Padua L, Di Pasquale A, Liotta G, et al. Ultrasound as a useful tool in the diagnosis and management of traumatic nerve lesions. Clin Neurophysiol. 2013;124(6):1237-1243. doi: 10.1016/j.clinph.2012.10.024.
90. Claes F, Kasius KM, Meulstee J, Verhagen WI. Comparing a new ultrasound approach with electrodiagnostic studies to confirm clinically defined carpal tunnel syndrome: a prospective, blinded study. Am J Phys Med Rehabil. 2013;92(11):1005-1011. doi: 10.1097/PHM.0b013e31829b4bd8.
91. Fornage BD. Peripheral nerves of the extremities: imaging with US. Radiology. 1988;167(1):179-182. doi: 10.1148/radiology.167.1.3279453.
92. Silvestri E, Martinoli C, Derchi LE, et al. Echotexture of peripheral nerves: correlation between US and histologic findings and criteria to differentiate tendons. Radiology. 1995;197(1):291-296. doi: 10.1148/radiology.197.1.7568840.
93. Filippou G, Mondelli M, Greco G, et al. Ulnar neuropathy at the elbow: how frequent is the idiopathic form? An ultrasonographic study in a cohort of patients. Clin Exp Rheumatol. 2010;28(1):63-67.

94. Guvencer M, Akyer P, Iyem C, et al. Anatomic considerations and the relationship between the piriformis muscle and the sciatic nerve. Surg Radiol Anat. 2008;30:467-474.
95. Loewy J. Sonoanatomy of the median, ulnar and radial nerves. Can Assoc Radiol J. 2002;53:33-38.
96. Padua L, Hobson-Webb LD. Ultrasound as the first choice for peripheral nerve imaging? Neurology. 2013;80(18):1626-1627. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182905017.
97. Bodner G, Buchberger W, Schocke M, et al. Radial nerve palsy associated with humeral shaft fracture: evaluation with US--initial experience. Radiology. 2001;219(3):811-816. doi: 10.1148/radiology.219.3.r01jn09811.
98. Esparza M, Wild JR, Minnock C, et al. Ultrasound evaluation of radial nerve palsy associated with humeral shaft fractures to guide operative versus non-operative treatment. Acta Med Acad. 2019;48(2):183-192. doi: 10.5644/ama2006-124.257.
99. Peer S, Bodner G. High Resolution Sonography of the Peripheral Nervous System. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2008. 207 p.
100. Liu F, Zhu J, Wei M, et al. Preliminary evaluation of the sural nerve using 22-MHz ultrasound: a new approach for evaluation of diabetic cutaneous neuropathy. PLoS One. 2012;7(4):e32730. doi: 10.1371/journal.pone.0032730.
101. Bruhn J, Moayeri N, Groen GJ, et al. Soft tissue landmark for ultrasound identification of the sciatic nerve in the infragluteal region: the tendon of the long head of the biceps femoris muscle. Acta Anaesthesiol Scand. 2009;53:912-915.
102. Tang P, Wang Y, Zhang L, et al. Sonographic evaluation of peripheral nerve injuries following the Wenchuan earthquake. J Clin Ultrasound. 2012;40(1):7-13.
103. Zhu J, Liu F, Li D, et al. Preliminary study of the types of traumatic peripheral nerve injuries by ultrasound. Eur Radiol. 2011;21(5):1097-1101.
104. Huang Y, Zhu J, Liu F. Ultrasound in diagnosis of retroperitoneal femoral nerve injury: a case report. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013;66(2):50-52.

105. Hryhorova IA, Sokolova LI, editors. Neurology. 3rd ed. Kyiv: VSV Meditsina; 2020. 640 p.

106. Floch H, Naux E, Pham Dang C, et al. Computed tomography scanning of the sciatic nerve posterior to the femur: practical implications for the lateral midfemoral block. Reg Anesth Pain Med. 2003;28(5):445-449. doi: 10.1016/s1098-7339(03)00230-x.

107. Evans GR. Peripheral nerve injury: a review and approach to tissue engineered constructs. Anat Rec. 2001;263(4):396-404.

108. Hörmann M, Traxler H, Ba-Ssalamah A, et al. Correlative high-resolution MR-anatomic study of sciatic, ulnar, and proper palmar digital nerve. Magn Reson Imaging. 2003;21(8):879-885. doi: 10.1016/s0730-725x(03)00188-7.

109. Zhang L, Xiao T, Yu Q, et al. Clinical value and diagnostic accuracy of 3.0T multi-parameter magnetic resonance imaging in traumatic brachial plexus injury. Med Sci Monit. 2018;24:7199-7205. doi: 10.12659/MSM.907019.

110. Acharya AM, Cherian BS, Bhat AK. Diagnostic accuracy of MRI for traumatic adult brachial plexus injury: a comparison study with surgical findings. J Orthop. 2019;17:53-58. doi: 10.1016/j.jor.2019.08.015.

111. Faridian-Aragh N, Chalian M, Soldatos T, et al. High-resolution 3T MR neurography of radial neuropathy. J Neuroradiol. 2011;38(5):265-274.

112. Peer S, Kovacs P, Harpf C, et al. High resolution sonography of lower extremity peripheral nerves: anatomic correlation and spectrum of pathology. J Ultrasound Med. 2002;21:315-322.

113. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2.

114. Kalso E, Aldington DJ, Moore RA. Drugs for neuropathic pain. BMJ. 2013;347:f7339. doi: 10.1136/bmj.f7339.

115. Berger A, Sadosky A, Dukes E, et al. Clinical characteristics and patterns of healthcare utilization in patients with painful neuropathic disorders in UK general practice: a retrospective cohort study. BMC Neurol. 2012;12:8. doi: 10.1186/1471-2377-12-8.

116. Helfert SM, Reimer M, Höper J, Baron R. Individualized pharmacological treatment of neuropathic pain. Clin Pharmacol Ther. 2015;97(2):135-142. doi: 10.1002/cpt.19.

117. Yekkirala AS, Roberson DP, Bean BP, Woolf CJ. Breaking barriers to novel analgesic drug development. Nat Rev Drug Discov. 2017;16(8):545-564. doi: 10.1038/nrd.2017.87.

118. Kohno T, Ji RR, Ito N, et al. Peripheral axonal injury results in reduced mu opioid receptor pre- and post-synaptic action in the spinal cord. Pain. 2005;117(1-2):77-87. doi: 10.1016/j.pain.2005.05.035.

119. Häuser W, Petzke F, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management - an overview of systematic reviews. Eur J Pain. 2018;22(3):455-470. doi: 10.1002/ejp.1118.

120. Patel R, Montagut-Bordas C, Dickenson AH. Calcium channel modulation as a target in chronic pain control. Br J Pharmacol. 2018;175(12):2173-2184. doi: 10.1111/bph.13789.

121. Baron R, Wasner G, Binder A. Chronic pain: genes, plasticity, and phenotypes. Lancet Neurol. 2012;11(1):19-21.
doi: 10.1016/S1474-4422(11)70281-2.

122. Wiffen PJ, Knaggs R, Derry S, et al. Paracetamol (acetaminophen) with or without codeine or dihydrocodeine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016;12:CD012227. doi: 10.1002/14651858.CD012227.pub2.

123. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010;17(9):1113-e88. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.

124. Finnerup NB, Attal N. Pharmacotherapy of neuropathic pain: time to rewrite the rulebook? Pain Manag. 2016;6(1):1-3. doi: 10.2217/pmt.15.53.

125. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, et al. The neuropathic pain: an overview of the current treatment and future therapeutic approaches. Int J Immunopathol Pharmacol. 2019;33:2058738419838383. doi: 10.1177/2058738419838383.

126. Hakim M, Kurniani N, Pinzon RT, et al. Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B1, B6 and B12: a 12-week prospective non-interventional study in Indonesia. Asian J Med Sci. 2018;9(1):32-40. doi: 10.3126/ajms.v9i1.18510.

127. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Paez-Hurtado AM. Update on safety profiles of vitamins B1, B6, and B12: a narrative review. Ther Clin Risk Manag. 2020;16:1275-1288. doi: 10.2147/TCRM.S274122.

128. Milanov I, Bozhinova V. Pharmacotherapeutic guide for the treatment of neurological diseases. Sofia: BG Pharma; 2018.

129. Ehmedah A, Nedeljkovic P, Dacic S, et al. Vitamin B complex treatment attenuates local inflammation after peripheral nerve injury. Molecules. 2019;24(24):4615. doi: 10.3390/molecules24244615.

130. Song XS, Huang ZJ, Song XJ. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats. Anesthesiology. 2009;110(2):387-400. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181942f1e.

131. Wang ZB, Gan Q, Rupert RL, et al. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. Pain. 2005;114(1-2):266-277. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.027.

132. Bannister K, Qu C, Navratilova E, et al. Multiple sites and actions of gabapentin-induced relief of ongoing experimental neuropathic pain. Pain. 2017;158(12):2386-2395. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001040.

133. Chen J, Li L, Chen SR, et al. The α2δ-1-NMDA receptor complex is critically involved in neuropathic pain development and gabapentin therapeutic actions. Cell Rep. 2018;22(9):2307-2321. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.021.

134. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2005;96(6):399-409. doi: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto_96696601.x.

135. Dworkin RH, Turk DC, Peirce-Sandner S, et al. Research design considerations for confirmatory chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain. 2010;149(2):177-193. doi: 10.1016/j.pain.2010.02.018.

136. Hunter JC, Gogas KR, Hedley LR, et al. The effect of novel anti-epileptic drugs in rat experimental models of acute and chronic pain. Eur J Pharmacol. 1997;324(2-3):153-160. doi: 10.1016/s0014-2999(97)00070-8.

137. Patel R, Bauer CS, Nieto-Rostro M, et al. α2δ-1 gene deletion affects somatosensory neuron function and delays mechanical hypersensitivity in response to peripheral nerve damage. J Neurosci. 2013;33(42):16412-16426. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1026-13.2013.

138. Alles SR, Bandet MV, Eppler K, et al. Acute anti-allodynic action of gabapentin in dorsal horn and primary somatosensory cortex: correlation of behavioural and physiological data. Neuropharmacology. 2017;113(Pt A):576-590. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.11.011.

139. Juarez-Salinas DL, Braz JM, Hamel KA, Basbaum AI. Pain relief by supraspinal gabapentin requires descending noradrenergic inhibitory controls. Pain Rep. 2018;3(4):e659. doi: 10.1097/PR9.0000000000000659.

140. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: the latest recommendations. Rev Neurol. 2019;175(1-2):46-50. doi: 10.1016/j.neurol.2018.08.005.

141. Watson CPN, Gilron I, Pollock BG, et al. Antidepressant analgesics. In: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC, editors. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 465-490. [ISBN: 978-0-7020-4059-7].

142. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2005;96(6):399-409. doi: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto_96696601.x.

143. Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. Int J Mol Sci. 2017;18(11):2483. doi: 10.3390/ijms18112483.

144. Fishbain DA, Pulikal A. Does opioid tapering in chronic pain patients result in improved pain or same pain vs increased pain at taper completion? A structured evidence-based systematic review. Pain Med. 2019;20(11):2179-2197. doi: 10.1093/pm/pny231.

145. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R. How to analyze the visual analogue scale: myths, truths and clinical relevance. Scand J Pain. 2016;13:67-75. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.06.012.

146. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain. 2005;114(1-2):29-36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010.

147. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin. 2006;22(10):1911-1920. doi: 10.1185/030079906X132488.

148. Melzack R. The McGill pain questionnaire: from description to measurement. Anesthesiology. 2005;103(1):199-202. doi: 10.1097/00000542-200507000-00028.

149. Cosco TD, Lachance CC, Blodgett JM, et al. Latent structure of the Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in older adult populations: a systematic review. Aging Ment Health. 2020;24(5):700-704. doi: 10.1080/13607863.2019.1566434.

150. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

151. Spielberger CD. Anxiety: Current Trends in Theory and Research: I. Academic Press; 1972. doi: 10.1016/B978-0-12-657401-2.50008-3.

152. Ware JE, editor. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Boston, Mass: The Health Institute, New England Medical Center; 1993.

153. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston, Mass: The Health Institute, New England Medical Center; 1994.

154. Stålberg E. Between genetics and biology. Is ENMG useful in peripheral neuropathy diagnosis and management? Rev Neurol. 2016;172(10):627-631. doi: 10.1016/j.neurol.2016.07.021.

155. Park BH, Fikrig SM, Smithwick EM. Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils: a diagnostic acid. Lancet. 1968;2:532-534.

156. Terasaki PI, Mclelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. Nature. 1964;204:998-1000.

157. Кузнецова ЛВ, Фролов ВМ, Бабаджан ВД. Клінічна та лабораторна імунологія. Київ: Поліграф плюс; 2012. 922 с.

158. Klimova EM, Drozdova LA, Lavinskaya EV, Bychenko EA. Integrated methodology of I.I. Mechnikov and modern address immunocorrection at myasthenia. Ann Mechnikov Inst. 2015;2:30-37.

159. Кузнецова ЛВ, Бабаджан ВД, Харченко НВ. Імунологія. Вінниця:Меркьюрі Поділля; 2013. 565 с.

160. Ханюков ОО, Гашинова КЮ, Євстігнєєв ІВ, Дитятковська ЄМ, Єгудіна ЄД, Кравченко ОІ, Хмель ОС. Імунодефіцитні стани у клінічній практиці. Дніпро: 2019. 228 с.

161. Вербицький ЄЮ, Овчаренко МО, Лоскутова ІВ. Патогенетичне значення імунокомплексних реакцій при посттравматичному стресовому розладі. Архів психіатрії. 2017; 2(23):100-103.

162. Волотовська НВ. Особливості динаміки молекул середньої маси на тлі модифікацій експериментального ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівки. Медична та клінічна хімія. 2020; 4(22):63-70.
DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2020.i4.11740

163. Стасенко А, Діброва Ю. Імунний статус та основні принципи інтерпретації імунограми. Věda a perspektivy. 2024; 5(36): 391-400. https://doi.org/10.52058/2695-1592-2024-5(36)-391-400

164. Gentili G, Di Napoli M. The Ulnar Nerve. 2016. p. 17-22.

165. Trescot AM, editor. Peripheral Nerve Entrapments. 2016. p. 617-625.

166. Pacifico P, Coy-Dibley JS, Miller RJ, Menichella DM. Peripheral mechanisms of peripheral neuropathic pain. Front Mol Neurosci. 2023;16:1252442. doi: 10.3389/fnmol.2023.1252442.

167. Zhu DM, Dustin ML, Cairo CW, Thatte HS, Golan DE. Mechanisms of cellular avidity regulation in CD2-CD58-mediated T cell adhesion. ACS Chem Biol. 2006;1(10):649-658. doi: 10.1021/cb6002515.

168. Lu P, Wang Y, Graham L, et al. Long-distance growth and connectivity of neural stem cells after severe spinal cord injury. Cell. 2012;150(6):1264-1273. doi: 10.1016/j.cell.2012.08.020.

169. Renz H. The role of neurotrophins in bronchial asthma. Eur J Pharmacol. 2001;429(1-3):231-237. doi: 10.1016/s0014-2999(01)01322-x.

170. Terracina S, Ferraguti G, Tarani L, et al. Nerve growth factor and autoimmune diseases. Curr Issues Mol Biol. 2023;45(11):8950-8973. doi: 10.3390/cimb45110562.

171. Goetzl EJ. Th2 cells in rapid immune responses and protective avoidance reactions. FASEB J. 2024;38(4):e23485. doi: 10.1096/fj.202302584RR.

172. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Morohashi M. Localization and content of nerve growth factor in peripheral blood eosinophils of atopic dermatitis patients. Clin Exp Allergy. 2003;33(7):950-955. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01719.x.

173. Stuart MJ, Baune BT. Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: a systematic review of biomarker studies. Neurosci Biobehav Rev. 2014;42:93-115. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.02.011.

174. Levy M, Boulle F, Steinbusch HW, et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. Psychopharmacology. 2018;235(8):2195-2220. doi: 10.1007/s00213-018-4950-4.

175. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. Neuropsychopharmacology. 2008;33(1):88-109. doi: 10.1038/sj.npp.1301574.

176. Overstreet DH, Fredericks K, Knapp D, et al. Nerve growth factor (NGF) has novel antidepressant-like properties in rats. Pharmacol Biochem Behav. 2010;94(4):553-560. doi: 10.1016/j.pbb.2009.11.010.

177. Liu Z, Wu H, Huang S. Role of NGF and its receptors in wound healing (Review). Exp Ther Med. 2021;21(6):599. doi: 10.3892/etm.2021.10033.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Статті

1. Літовченко ТА, Бородай ОМ, Кас ЮВ. Особливості клінічних проявів посттравматичних нейропатій та плексопатій внаслідок вогнепальних та невогнепальних ушкоджень кінцівок. Міжнародний медичний журнал. 2020; 3(103): 45-48. https://doi.org/10.37436/2308-5274-2020-3-8
2. Літовченко ТА, Бородай ОМ, Тондій ОЛ. Якість життя пацієнтів з посттравматичними нейропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом. Міжнародний неврологічний журнал. 2021; 2(17): 25-28. https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229890
3. Voitiuk AA, Litovchenko TA, Borodai ON, Rudkivska NA. Differential diagnosis of paroxysmal states: literature review and analysis of a clinical case on the example of CLOCCS-syndrome in a young man. Wiad Lek. 2022;75(4 pt 1):907-913. doi: 10.36740/WLek202204127.
4. Borodai O, Litovchenko T. Anxiety-depressive disorders and neurotrophic control in post-traumatic gunshot neuropathies and plexopathies accompanied by chronic neuropathic pain syndrome. Am J Psychiatry Neurosci. 2022;10(3):145-153. doi: 10.11648/j.ajpn.20221003.18.
5. Borodai O, Litovchenko T, Klimova O, Drozdova L. Changes in immunological parameters and neurotrophic factors in patients with compression, post-traumatic non-gunshot and gunshot neuropathies and plexopathies. Open Neurol J. 2022;16:1-9. doi: 10.2174/1874205X-v16-e221130-2022-7.
6. Borodai O, Litovchenko T. Features of neurotrophic control and correlation with eosinophils and CD2-receptors of peripheral blood T-lymphocytes in patients with post-traumatic gunshot and non-gunshot injuries of nerves and plexuses of limbs. Neurol Res Surg. 2023;6(1):1-5. doi: 10.33425/2641-4333.1046.

Тези доповідей

7. Бородай ОМ. Особливості перебігу посттравматичних нейропатій. У: Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів.18-20 січня 2021; Харків: ХНМУ. с. 325.
8. Бородай ОМ. Динаміка клініко-електронейроміографічних показників при посттравматичних нейропатіях та плексопатіях. In: The 14th International Scientific and Practical Conference «Innovation in Science and Technology»; 25-26 Jan 2021; Boston, USA. Abstracts. p. 21-23.
9. Бородай ОМ. Хронічний больовий синдром при посттравматичних нейропатіях та плексопатіях. In: Theoretical and Practical Scientific Achievements: Research and Results of Their Implementation: Collection of Scientific Papers «SCIENTIA» with Proceedings of the I International Scientific and Theoretical Conference (Vol. 4); 12 Feb 2021; Pisa, Italian Republic. Abstracts. p. 49-51.
10. Бородай ОМ. Двобічна плечова плексопатія по типу Дежерін-Клюмке внаслідок вогнепальних поранень шиї, грудної клітини, плечового поясу. У: Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених. 6-9 квітня 2021;Чернівці:БДМУ. с. 141.
11. Borodai O. Features of electroneuromyographic patterns in neuropathies and plexopathies due to gunshot wounds of the extremities. In: Abstracts of the 7th Congress of the European Academy of Neurology;19-22 Jun 2021; Vienna, Austria. ePoster session. p. 745.
12. Borodai O, Litovchenko T, Selyukov G, Kalashnikova J. Features of phagocytic activity in patients with post-traumatic gunshot neuropathies and plexopathies. In: 16th World Congress on Controversies in Neurology; 23-24 Mar 2022; Virtual. Poster contribution No. 58.
13. Borodai O. The role of nerve growth factor in the maintenance of chronic neuropathic pain syndrome in patients with post-traumatic neuropathies and plexopathies due to gunshot wounds of the extremities. In: Abstracts of the 8th

Congress of the European Academy of Neurology; 25-28 Jun 2022; Vienna, Austria. ePoster session. p. 915.

14. Borodai O. Change in the level of expression of CD2-receptors in patients with post-traumatic gunshot neuropathies and plexopathies. In: Abstracts of the 9th Congress of the European Academy of Neurology; 1-4 Jul 2023; Budapest, Hungary. ePoster session. p. 833.

Наукові праці, які додатково відображають матеріали дисертації:

15. Borodai O. Psycho-emotional disorders in patients with post-traumatic neuropathies and plexopathies accompanied by neuropathic pain. Collection of Scientific Papers «ΛΌГОΣ». Theoretical and Empirical Scientific Research: Concept and Trends. 2021;2:128-130. doi: 10.36074/logos-28.05.2021.v2.39.
16. Borodai O. Aspects of the formation of chronic pain in patients with gunshot wounds to the nerves of the extremities. Міжнародний науковий журнал «Грааль науки». 2021;(5):329-332.
doi: 10.36074/grail-of-science.04.06.2021.065.
17. Бородай О. Комплексне патогенетичне лікування пацієнтів з посттравматичними вогнепальними нейропатіями та плексопатіями, що супроводжуються хронічним нейропатичним больовим синдромом. Міжнародний науковий журнал «Грааль науки».2023;(25):440-442. doi:10.36074/grail-of-science.17.03.2023.077.

ДОДАТОК Б

Апробація результатів дисертації

Основний зміст дисертаційної роботи було представлено на таких Українських та Міжнародних конференціях:

1. Міжвузівській конференції молодих учених та студентів «Медицина третього тисячоліття» м. Харків, 18-20 січня 2021 року: «Особливості перебігу посттравматичних нейропатій»;
2. XIV International scientific and practical internet conference «Innovation in Science and Technology», м. Бостон, США, 25-26 січня 2021 року: «Dynamics of clinical and electronemyographic parameters in posttraumatic neuropathies and plexopathies»;
3. I International Scientific and Theoretical Conference «Theoretical and practical scientific achievements: research and results of their implementation», м. Піза, Італія, 12 лютого 2021 року: «Хронічний больовий синдром при посттравматичних нейропатіях та плексопатіях»;
4. Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених BIMCO 2021, м. Чернівці, 6-9 квітня 2021 року: «Двобічна плечова плексопатія по типу Дежерін-Клюмке внаслідок вогнепальних поранень шиї, грудної клітини, плечового поясу»;
5. 7th Congress of the European Academy of Neurology; 19-22 June 2021; Vienna, Austria: "Features of electroneuromyographic patterns in neuropathies and plexopathies due to gunshot wounds of the extremities."
6. 16th World Congress on Controversies in Neurology; 23-24 March 2022; Virtual: "Features of phagocytic activity in patients with post-traumatic gunshot neuropathies and plexopathies."
7. 8th Congress of the European Academy of Neurology; 25-28 June 2022; Vienna, Austria: "The role of nerve growth factor in the maintenance of chronic neuropathic pain syndrome in patients with post-traumatic neuropathies and plexopathies due to gunshot wounds of the extremities."

8. 9th Congress of the European Academy of Neurology; 1-4 July 2023; Budapest, Hungary: "Change in the level of expression of CD2-receptors in patients with post-traumatic gunshot neuropathies and plexopathies."