

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТРАВМАТОЛОГІЇ ТА  
ОРТОПЕДІЇ НАМН УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ЧЕРВАТЮК МИХАЙЛО СЕРГІЙОВИЧ**

УДК: 616.711-018.3-002-085:615.38:616-089.168(043.5)

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ЛІКУВАННЯ ДИСКОГЕННОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ**  
**ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА МЕТОДОМ**  
**ВНУТРІШНЬОДИСКОВОГО ВВЕДЕННЯ ЗБАГАЧЕНОЇ**  
**ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМИ**

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)

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

\_\_\_\_\_ М.С. Черватюк

Науковий керівник

**Фіщенко Яків Віталійович**

доктор медичних наук, професор

**Київ – 2026**

## АНОТАЦІЯ

**Черватюк М.С. Лікування дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта методом внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 – «Медицина» (галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»). – ДУ «Національний інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, 2026.

Метою дослідження був аналіз ранніх і віддалених результатів лікування больового синдрому у пацієнтів із дегенеративними ураженнями міжхребцевих дисків різними видами терапевтичного впливу з метою їх покращення та виявлення найефективнішого методу. Також виявлення найбільш оптимальної концентрації тромбоцитів у препараті збагаченої тромбоцитами плазми для внутрішньодискового введення.

На експериментальній моделі пошкодження міжхребцевого диска здійснено дослідження динаміки морфометричних змін диска як прояву його дегенеративних змін та оцінка впливу концентрату тромбоцитарної плазми на морфометричні показники.

У роботі використані клінічні, лабораторні, інструментальні (магнітно-резонансної діагностики), експериментальні та статистичні методи дослідження.

У клінічному дослідженні взяли участь 105 пацієнтів віком від 21 до 57 років із дискогенним больовим синдромом поперекового відділу хребта, які проходили амбулаторне лікування у клініці хірургії хребта зі спінальним (нейрохірургічним) центром ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» 60 (57,1%) чоловіки, 45 (42,8%) жінки, середній вік  $40,2 \pm 6,1$  (M $\pm$ m) років. За даними ретроспективного аналізу було сформовано три групи порівняння.

I група: 25 пацієнтів (11 жінок, 14 чоловіків, середній вік  $39,4 \pm 6,5$  років, віковий діапазон 22–52 роки) з діагнозом остеохондроз поперекового відділу хребта, люмбалгія, дискогенний больовий синдром. Лікування включало курс консервативної фармакотерапії (нестероїдні протизапальні препарати, міорелаксанти, вітаміни групи B), кінезіотерапію та носіння поперекового напівжорсткого корсета протягом 14 днів.

II група: 36 пацієнтів (18 жінок, 18 чоловіків, середній вік  $43 \pm 4,2$  років, віковий діапазон 34–51 рік), з діагнозом остеохондроз поперекового відділу хребта, люмбалгія, дискогенний больовий синдром, яким проводили 1 епідуральну стероїдну ін'єкцію бетаметазону.

III група: 44 пацієнтів (16 жінок, 28 чоловіків, середній вік  $38,4 \pm 7,1$  років, віковий діапазон 22–57 років) із хронічним дискогенним больовим синдромом поперекового відділу хребта та МРТ-ознаками дегенеративних змін міжхребцевих дисків, які отримували внутрішньодискову ін'єкцію збагаченої тромбоцитами плазми. Усі процедури проводили амбулаторно. Повторне спостереження в динаміці проводили через 1 та 6 місяців після лікування.

На підставі проведеного клінічного та статистичного аналізу встановлено, що всі застосовані методи лікування — фармакологічна терапія, епідуральні стероїдні ін'єкції та внутрішньодискове введення збагаченої тромбоцитами плазми — сприяли зменшенню інтенсивності больового синдрому та покращенню функціонального стану пацієнтів із дискогенним больовим синдромом поперекового відділу хребта, однак відрізнялися за характером, вираженістю й тривалістю клінічного ефекту.

Фармакологічна терапія забезпечувала помірне короткострокове зменшення болю та часткове покращення показників якості життя, проте отриманий ефект мав нестійкий характер і зменшувався у віддалені терміни спостереження. Це свідчить про симптоматичний характер дії фармакологічних засобів без істотного впливу на патогенетичні механізми дискогенного болю.

Застосування епідуральних стероїдних ін'єкцій супроводжувалося більш вираженим початковим анальгетичним ефектом порівняно з фармакологічною терапією. Водночас у більшості пацієнтів спостерігалось поступове зменшення досягнутого ефекту в середньо- та довгостроковому періодах, що зумовлювало необхідність повторних маніпуляцій або додаткових методів лікування. Отримані результати підтверджують доцільність використання епідуральних стероїдних ін'єкцій як методу тимчасового контролю больового синдрому, особливо у фазі загострення.

Найбільш виражений і стабільний клінічний ефект був досягнутий у групі пацієнтів, яким виконували внутрішньодискове введення збагаченої тромбоцитами плазми. У цій групі відзначалося достовірне та клінічно значуще зменшення інтенсивності болю, а також покращення функціонального стану пацієнтів у середньо- та довгостроковому періодах спостереження. Перевагою методу внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми була не лише більша вираженість анальгетичного ефекту, але і його стійкість у часі порівняно з іншими консервативними підходами.

Порівняльний аналіз показав, що ефективність лікування у групі пацієнтів яким виконувалась внутрішньодискова ін'єкція збагаченої тромбоцитами плазми залежить від концентрації тромбоцитів у препараті та має нелінійний характер. Виявлено оптимальний діапазон концентрацій, у межах якого досягається максимальний анальгетичний ефект, тоді як подальше підвищення концентрації не супроводжується додатковим клінічним покращенням. Для функціональних показників чіткої залежності від концентрації тромбоцитів не встановлено, що свідчить про багатофакторний характер відновлення якості життя пацієнтів.

Дослідження морфологічних змін міжхребцевих дисків імбридних статевозрілих щурів-самців внаслідок його травми, як моделі дегенеративних змін та подальших змін, що спостерігались внаслідок дії збагаченої тромбоцитами плазми, продемонструвала тенденцію до позитивної динаміки після застосування збагаченої тромбоцитами плазми. Аналіз морфології

міжхребцевих дисків показав достовірно менший рівень пошкодження хрящової тканини диску через 7 та 28 діб з тенденцією збільшення синтезу колагену, збільшенням товщини пошкодженої капсули, формування нової мікросудинної системи.

Оцінка картини МРТ досліджень пацієнтів, включених у клінічне дослідження (до початку лікування та через 6 місяців після введення збагаченої тромбоцитами плазми внутрішньодисково) не продемонструвала значної позитивної динаміки на рівні з статистично значущим покращенням якості життя та зниженням больового синдрому. Це підтверджує, що клінічне покращення може реалізовуватися навіть за відсутності виражених структурних змін диска у середньостроковому періоді спостереження.

Таким чином, результати дослідження свідчать, що фармакологічна терапія та епідуральні стероїдні ін'єкції можуть розглядатися як ефективні методи симптоматичного контролю больового синдрому, тоді як внутрішньодискове введення збагаченої тромбоцитами плазми забезпечує більш стійкий і клінічно значущий ефект. Оптимізація концентрації тромбоцитів у препараті збагаченої тромбоцитами плазми є ключовим чинником підвищення ефективності лікування.

**Ключові слова:** збагачена тромбоцитами плазма, поперековий відділ, біль у спині, менеджмент болю, люмбалгія, нейропатичний біль, фізична терапія, якість життя, фізична реабілітація, декомпресія, міжхребцевий диск, хребцево-руховий сегмент, прогноз, регенеративні інтервенційні технології, регенеративна ін'єкційна терапія.

## ABSTRACT

**Chervatiuk M.S. Treatment of Discogenic Pain Syndrome of the Lumbar Spine by Intradiscal Injection of Platelet-Rich Plasma.** – *Qualifying scientific work submitted as a manuscript.*

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in medical sciences on specialty 222 – «Medicine» (22 – «Health Care»). – SI «National Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, 2026.

The aim of the study was to analyze the early and long-term outcomes of pain management in patients with degenerative intervertebral disc disorders treated with different therapeutic modalities in order to improve treatment results and identify the most effective approach. An additional objective was to determine the optimal platelet concentration in platelet-rich plasma (PRP) preparations intended for intradiscal administration.

An experimental model of intervertebral disc injury was used to investigate the dynamics of morphometric changes associated with disc degeneration and to evaluate the effect of platelet-rich plasma concentrate on morphometric parameters.

Clinical, laboratory, instrumental (magnetic resonance imaging), experimental, and statistical methods were employed in this study.

The clinical study involved 105 patients aged 21 to 57 years with lumbar discogenic pain syndrome who underwent outpatient treatment at the Spine Surgery Department with the Spinal (Neurosurgical) Center of the State Institution “Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”. The study population included 60 (57,1%) men and 45 (42,8%) women, with a mean age of  $40,2 \pm 6,1$  years ( $M \pm m$ ). Based on retrospective analysis, three comparison groups were formed.

Group I consisted of 25 patients (11 women and 14 men; mean age  $39,4 \pm 6,5$  years; age range 22–52 years) diagnosed with lumbar osteochondrosis, lumbalgia, and discogenic pain syndrome. Treatment included a course of conservative

pharmacotherapy (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, and B vitamins), kinesiotherapy, and the use of a semi-rigid lumbar orthosis for 14 days.

Group II included 36 patients (18 women and 18 men; mean age  $43 \pm 4,2$  years; age range 34–51 years) diagnosed with lumbar osteochondrosis, lumbalgia, and discogenic pain syndrome who received a single epidural steroid injection of betamethasone.

Group III comprised 44 patients (16 women and 28 men; mean age  $38,4 \pm 7,1$  years; age range 22–57 years) with chronic lumbar discogenic pain syndrome and MRI evidence of degenerative intervertebral disc changes who underwent intradiscal injection of platelet-rich plasma. All procedures were performed on an outpatient basis. Follow-up examinations were conducted at 1 and 6 months after treatment.

Clinical and statistical analyses demonstrated that all treatment modalities used in the study, including pharmacological therapy, epidural steroid injections, and intradiscal platelet-rich plasma administration, contributed to pain reduction and improvement in functional status in patients with lumbar discogenic pain syndrome. However, these methods differed in terms of the magnitude, pattern, and duration of their therapeutic effects.

Pharmacological therapy provided moderate short-term pain relief and partial improvement in quality-of-life indicators. However, these effects were transient and diminished during long-term follow-up, suggesting that pharmacological treatment exerts primarily symptomatic effects without substantially influencing the pathogenetic mechanisms underlying discogenic pain.

Epidural steroid injections resulted in a more pronounced initial analgesic effect compared with pharmacological therapy. Nevertheless, in most patients, the achieved benefits gradually declined during medium- and long-term follow-up, necessitating repeated procedures or additional therapeutic interventions. These findings support the use of epidural steroid injections as a temporary method for pain control, particularly during exacerbation periods.

The most pronounced and sustained clinical improvement was observed in patients who underwent intradiscal platelet-rich plasma injection. This group

demonstrated statistically significant and clinically meaningful reductions in pain intensity, along with improvements in functional status during medium- and long-term follow-up periods. The advantages of intradiscal PRP administration included not only greater analgesic efficacy but also superior durability of the therapeutic effect compared with other conservative treatment approaches.

Comparative analysis revealed that treatment efficacy following intradiscal platelet-rich plasma injection depended on platelet concentration and exhibited a nonlinear relationship. An optimal concentration range was identified within which maximal analgesic efficacy was achieved, whereas further increases in platelet concentration did not result in additional clinical benefits. No clear relationship was established between platelet concentration and functional outcome measures, suggesting that recovery of quality of life is influenced by multiple factors.

Morphological assessment of intervertebral discs in sexually mature hybrid male rats following experimentally induced disc injury, used as a model of degenerative changes, demonstrated a tendency toward positive remodeling after platelet-rich plasma administration. Histological analysis revealed significantly less cartilage tissue damage at 7 and 28 days after treatment, accompanied by a tendency toward increased collagen synthesis, increased thickness of the injured annulus fibrosus, and the formation of a new microvascular network.

Evaluation of MRI findings in patients included in the clinical study before treatment and six months after intradiscal platelet-rich plasma administration did not demonstrate substantial structural improvement despite statistically significant reductions in pain intensity and improvements in quality of life. These findings suggest that clinical recovery may occur even in the absence of pronounced structural disc regeneration during medium-term follow-up.

Thus, the results of the study indicate that pharmacological therapy and epidural steroid injections can be considered effective methods for symptomatic pain control, whereas intradiscal platelet-rich plasma administration provides a more durable and clinically meaningful therapeutic effect. Optimization of platelet

concentration in platelet-rich plasma preparations appears to be a key factor in enhancing treatment efficacy.

**Keywords:** platelet-rich plasma, lumbar spine, low back pain, pain management, lumbalgia, neuropathic pain, physical therapy, quality of life, physical rehabilitation, decompression, intervertebral disc, spinal motion segment, prognosis, regenerative interventional technologies, regenerative injection therapy.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Черватюк МС, Фіщенко ЯВ. Ефективність комбінованого фармакологічного лікування у пацієнтів з дискогенним больовим синдромом поперекового відділу хребта при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях. ТРАВМА.2024;25(4):119–123. DOI: <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.25.2024.984> (Scopus) *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, самостійно проводив дослідження по запропонованій методиці та підготував публікацію до друку).*
2. Черватюк МС, Фіщенко ЯВ. Порівняльний аналіз ефективності каудальних епідуральних блокад і комбінованої фармакологічної терапії в лікуванні пацієнтів з дискогенним болем у попереку. Біль. Суглоби. Хребет. 2024;14(4):220–225. DOI: <https://doi.org/10.22141/pjs.14.4.2024.440> (Scopus) *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, самостійно проводив дослідження по запропонованій методиці та підготував публікацію до друку).*
3. Черватюк МС, Фіщенко ЯВ. Аналіз ефективності збагаченої тромбоцитами плазми у лікуванні дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта. TERRA ORTHOPAEDICA. 2024;4(123):21-26. DOI: <https://doi.org/10.37647/2786-7595-2024-123-4-21-26>. *Фахова стаття, журнал категорії Б. (Здобувач розробив особисто дизайн дослідження, самостійно проводив дослідження згідно запропонованій методиці й підготував публікацію до друку).*
4. Черватюк МС, Фіщенко ЯВ, Щегольков ЄЕ, Улещенко ДВ. Порівняльний аналіз ефективності збагаченої тромбоцитами плазми та каудальних епідуральних блокад в лікуванні пацієнтів з дискогенним болем в попереку. Клінічна та профілактична медицина. 2025;6:20-26. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2025.02> (Scopus). *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, самостійно проводив дослідження по запропонованій методиці та підготував публікацію до друку).*

5. Черватюк МС. Ефект концентрату тромбоцитарної плазми та розвиток сполучної тканини у міжхребцевих дисків за умов пошкодження. Нотатки сучасної біології. 2025;2(10):69-74. DOI: <https://doi.org/10.29038/NCBio.25.2-222>. Фахова стаття, журнал категорії Б. (Дизайн дослідження здобувач особисто розробив, проводив дослідження по запропонованій методиці та підготував публікацію до друку).

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

6. Сапоненко АІ, Фіщенко ЯВ, Шевчук АВ, Кравчук ЛД, Меленко ВІ, Щегольков ЄЕ, Черватюк МС. Внутрішньодискові стероїдні ін'єкції у лікуванні хронічного больового синдрому у попереку асоційованого з MODIC I-II у людей літнього віку. Остеопороз – мультидисциплінарна проблема сьогодення. Мат-ли н.-пр. конф.; Київ, 17–18 листопада 2022 р. Київ;2022:27.

Доступ: <https://osteohub.info/wp-content/uploads/program171811.pdf>

7. Черватюк МС, Фіщенко ЯВ. Оцінка результатів лікування дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта методом внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми високої щільності. Мат-ли н.-пр. конф.: «Невідкладна нейрохірургія», присвячена 100-річному ювілею проф. Г.П. Педаченка; 31 травня–1 червня 2023 р. Київ;2023:65. Доступ: <https://drive.google.com/file/d/1C7-RoEhLuk8yAgBWjSr6BwMKwar6E7NS/view>

8. Черватюк МС, Фіщенко ЯВ. Лікування дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта методом внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми. Мат-ли н.-пр. конф.: «Вертебрологія на сучасному етапі», присвячена 100-річчю з дня народження академіка О.О. Коржа. 19 квітня 2024 р. Харків; 2024.С.37-39.

Доступ: <https://archive.sytenko.org.ua/handle/123456789/422>

9. Черватюк МС. Аналіз ефективності лікування дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта методом внутрішньодискового

введення збагаченої тромбоцитами плазми. Lviv October Trauma Ortho Symposium 2025 (LOTOS 2025). Львів, 8 вересня 2025. Львів;2025:№17. Доступ: <https://accemedin.com/material/61/9634>

10. Черватюк МС, Савосько СІ, Грабовий ОМ. Порівняльний аналіз моделей тунельного дефекту міжхребцевого диска: переваги і недоліки. «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці – 2025». USMYJ;155(2):146-259. 242-243.

Доступ: <https://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/view/550/490>

11. Chervatiuk M, Melenko V. The effectiveness of combined pharmacological treatment in patients with discogenic pain syndrome of the lumbar spine in degenerative-dystrophic diseases. IX International Scientific and Theoretical Conference «Modernization of today's science: experience and trends». 28.11.2025, Glasgow, Scotland, UK:556-558. DOI:<https://doi.org/10.36074/scientia-28.11.2025>

Доступ:

<https://previous.scientia.report/index.php/archive/issue/view/28.11.2025/161>

12. Chervatiuk M, Melenko V. Comparative analysis of the effectiveness of caudal epidural blocks and combined pharmacological therapy in the treatment of patients with chronic non-specific pain in the lumbar spine. X International Scientific and Theoretical Conference «Formation of innovative potential of world science». 14.11.2025, Waterford, Ireland: 252-254. DOI:<https://doi.org/10.36074/scientia-14.11.2025>

Доступ:

<https://previous.scientia.report/index.php/archive/issue/view/14.11.2025/159>

13. Chervatiuk M, Melenko V. Analysis of the effectiveness of platelet-enriched plasma in the treatment of discogenic pain syndrome of the lumbar spine. Modern science and innovation: trends, challenges, and breakthroughs. 21.11.2025, New York, USA:341-343. DOI:<https://doi.org/10.36074/scientia-21.11.2025>

Доступ:

<https://previous.scientia.report/index.php/archive/issue/view/21.11.2025/160>

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ .....	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:.....	10
ЗМІСТ .....	13
СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	16
ВСТУП.....	18
<b>РОЗДІЛ 1. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ДИСКОГЕННОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА: СУЧАСНИЙ СТАН ПИТАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).</b> .....	24
1.1. Епідеміологія та соціальне значення хронічного болю в поперековому відділі хребта .....	24
1.2. Етіологія та патогенез. Анатомічна будова міжхребцевого диска .....	25
1.3. Патофізіологія дегенерації міжхребцевого диска .....	29
1.4. Інструментальна оцінка стану дегенерації міжхребцевих дисків.....	30
1.5. Сучасні тенденції лікування дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта.....	32
1.6. Перспективи застосування збагаченої тромбоцитами плазми в лікуванні дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта .....	37
1.7. Збагачена тромбоцитами плазма у вертеброгенній патології .....	39
1.8. Збагачена тромбоцитами плазма високої щільності: сучасний стан доказової бази .....	43
1.9. Епідуральні стероїдні ін'єкції та фармакологічна терапія в лікуванні дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта .....	46
1.10. Ускладнення, ризики та побічні ефекти при ін'єкціях у МХД .....	48
Узагальнення .....	52
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....	53
2.1. Дизайн дослідження та характеристика вибірки .....	53
2.2. Методика виготовлення та введення збагаченої тромбоцитами плазми .....	56
2.3. Методика фармакологічної терапії .....	59
2.4. Методика епідуральних стероїдних ін'єкцій .....	60
2.5. Методи клінічної оцінки .....	60

	14
2.6. МРТ-оцінка .....	62
2.7. Методи статистичної обробки даних .....	65
<b>РОЗДІЛ 3. СТРУКТУРНІ ЗМІНИ МІЖХРЕБЦЕВИХ ДИСКІВ ЗА УМОВ ПОШКОДЖЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ КОНЦЕНТРАТУ ТРОМБОЦИТАРНОЇ ПЛАЗМИ .....</b>	<b>66</b>
3.1. Матеріали та методи експериментального дослідження .....	66
3.1.1. Тваринна модель пошкодження міжхребцевого диска.....	66
3.1.2. Гістологічні методи дослідження.....	70
3.2. Статистичні методи дослідження.....	74
3.3. Методологічне підґрунтя розробки моделі фокального травматичного пошкодження міжхребцевого диска .....	75
3.3.1. Гістологічна будова інтактного міжхребцевого диска .....	77
3.3.2. Динаміка змін міжхребцевих дисків після моделювання дефекту....	79
3.4. Вплив концентрату тромбоцитарної плазми на динаміку структурних змін пошкодженого міжхребцевого диска .....	88
3.5. Заключення до розділу .....	103
3.6. Узагальнення .....	105
<b>РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ДАНИХ ТА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ДИСКОГЕННОГО БОЛЮ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА .....</b>	<b>107</b>
4.1. Порівняння динаміки болю та функціонального стану. Загальний підхід до оцінки динаміки.....	107
4.1.1. Порівняльна характеристика клінічних результатів груп дослідження .....	108
4.1.2. Динаміка показників у групі фармакотерапії .....	111
4.1.3. Динаміка показників у групі епідуральних стероїдних ін'єкцій .....	115
4.1.4. Динаміка показників у групі збагаченої тромбоцитами плазми.....	118
4.1.5. Порівняння міжгрупових результатів.....	121
4.2. Дослідження морфометричних змін у міжхребцевих дисках за даними МРТ до та через 6 місяців після внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми.....	132
4.3. Визначення оптимальної щільності тромбоцитів у препараті ЗТП за клінічними та морфологічними показниками .....	138
4.4. Аналіз залежності результатів лікування від концентрації збагаченої тромбоцитами плазми.....	139

	15
ВИСНОВКИ.....	145
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	148
ДОДАТКИ.....	166

## СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- БСПВХ – больовий синдром у поперековому відділі хребта
- ВАШ, VAS – візуальна аналогова шкала
- ДБСПВХ – дискогенний больовий синдром у поперековому відділі хребта
- ЕОП – електронно-оптичний перетворювач
- ЗТП – збагачена тромбоцитами плазма
- ЗЛ-ЗТП – збіднена лейкоцитами збагачена тромбоцитами плазма
- ЕСІ – епідуральна стероїдна ін’єкція
- Л-ЗТП – лейкоцитвмісна збагачена тромбоцитами плазма
- МРТ – магнітно-резонансна томографія
- МХД – міжхребцевий диск
- НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
- ПЯ – пульпозне ядро
- ПКМ – позаклітинний матрикс
- ФК – фіброзне кільце
- ФТ – фармакологічна терапія
- DEPA – Dose of injected platelets, Efficiency of production, Purity of the PRP, Activation of the PRP /класифікація продукту збагаченої тромбоцитами плазми
- GBD – Global Burden of Disease
- IGF-1 – insulin like growth factor-1 / інсуліноподібний фактор росту-1
- IL-1 $\beta$  – Interleukin 1 beta / інтерлейкін 1 бета
- MSC – mesenchymal stem cells / мезенхімальні стовбурові клітини
- VEGF – vascular endothelial growth factor / фактор росту ендотелію судин
- ODI – Oswestry Disability Index / індекс якості життя Освестрі
- PDGF – Platelet-Derived Growth Factor / Тромбоцитарний фактор росту
- PAW – Platelet count, Activation method, and White blood cell concentration /класифікація продукту збагаченої тромбоцитами плазми
- PLIF – posterior lumbar interbody fusion /задній поперековий міжтіловий спондилодез

RCF – relative centrifugal force /відносна центробіжна сила

TGF- $\beta$  – transforming growth factor beta /трансформуючий фактор росту бета

TLIF – transforaminal lumbar interbody fusion /трансфорамінальний поперековий міжтіловий спондилодез

TNF- $\alpha$  – Tumor Necrosis Factor alpha /фактор некрозу пухлини-альфа

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences /статистичний пакет для соціальних наук

## ВСТУП

Біль у поперековому відділі хребта є одною з провідних причин фізичних обмежень, яка проявляється як у молодих, так і літніх людей, тягнучи за собою значні соціально-економічні наслідки та впливаючи на стан здоров'я популяції [93]. Поширеність людей з болем у поперековому відділі хребта, як повідомляється, становила 377,5 мільйонів у 1990 році та зросла до 577,0 мільйонів у 2017 році (Wu A та спів. 2020)[140].

Економічні втрати, спричинені больовим синдромом у поперековому відділі хребта, є колосальними: щорічні витрати на охорону здоров'я сягали 19,77 млрд фунтів стерлінгів у Великій Британії, у США — понад 100 млрд доларів. За даними Міжнародної асоціації з вивчення болю, в Японії загальний обсяг прямих та непрямих економічних витрат, пов'язаних з болем у попереку, оцінено в 1,2 трлн єн [79].

Поширеність становить приблизно 30 %, хоча до 80 % людей повідомляють, що у них принаймні раз у житті була якась форма болю в спині [44]. Це найпоширеніша причина інвалідності та років, прожитих з інвалідністю в усьому світі. Актуальних досліджень стосовно епідеміології даного захворювання за останні 10 років не так багато [79].

При більш ретельному аналізі доступних досліджень встановлено, що на дискогенний больовий синдром припадає від 26 до 42 % всіх дегенеративних захворювань хребта [93]. Великі епідеміологічні дослідження надали надійні докази того, що дегенерація міжхребцевих дисків (МХД) значною мірою пов'язана з болем у попереку [130, 131, 85]. У своїй статті з використанням бази даних Medicare, Parenteau та інші [91] виявили, що серед усіх дегенеративних захворювань хребта, найбільш поширеним діагнозом є захворювання диска. Згідно даних, показник ураження дисків у жінок був вищим, ніж у чоловіків –  $34,7 \pm 1,9$  % проти  $18,1 \pm 1,8$  %. Поширеність дегенерації хребта була більшою при ожирінні для всіх типів захворювань хребта.

Больовий синдром у поперековому відділі хребта (БСПВХ) є поширеною проблемою. Однією з основних його причин є дискогенний больовий синдром, пов'язаний з дегенеративними ураженнями міжхребцевих дисків.

Традиційні методи лікування не завжди забезпечують стійкий терапевтичний ефект. Водночас застосування збагаченої тромбоцитами плазми продемонструвало обнадійливі результати при лікуванні дегенеративних уражень інших структур опорно-рухового апарату, зокрема при остеоартрозі та тендинопатіях, що підтверджено даними систематичних оглядів і метааналізів рандомізованих досліджень (Tang JZ та спів., 2020, Boffa A та спів., 2025) [128,14]. У зв'язку з цим зростає зацікавленість у застосуванні збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП), яка потенційно може модулювати запалення та стимулювати регенерацію диска.

**Мета дослідження:** покращити результати лікування дискогенного больового синдрому у пацієнтів із дегенеративними ураженнями міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта методом внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми залежно від клінічних проявів, давності захворювання, супутніх захворювань.

#### **Завдання наукового дослідження:**

1. Оцінити клінічну ефективність внутрішньодискових ін'єкцій збагаченої тромбоцитами плазми за шкалами болю та якості життя.
2. На основі гістологічних та морфометричних досліджень тваринної моделі, дослідити тканинні особливості та динаміку морфометричних змін тканин пошкодженого міжхребцевого диска, оцінити вплив збагаченої тромбоцитами плазми на процеси загоєння та зміни морфометричних показників міжхребцевого диска.
3. Оцінити динаміку дегенеративних змін міжхребцевих дисків за даними МРТ в терміни не раніше ніж 1 місяць до внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми та не пізніше 6 місяців після маніпуляції.

4. Провести порівняльний аналіз результатів лікування із застосуванням збагаченої тромбоцитами плазми, фармакологічної терапії та каудальних епідуральних стероїдних ін'єкцій.

5. Встановити оптимальну концентрацію тромбоцитів у препараті збагаченої тромбоцитами плазми з метою досягнення найкращого анальгетичного ефекту.

**Об'єкт дослідження** — пацієнти з дискогенним больовим синдромом поперекового відділу хребта.

**Предмет дослідження** — ефективність лікування дискогенного болю поперекового відділу хребта шляхом внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми.

**Методи дослідження:** клініко-функціональні, інструментальні (МРТ), лабораторні (загальний аналіз крові), морфологічні, анкетування за шкалами VAS, ODI, статистичний аналіз.

**Новизна дослідження:**

1. На основі дослідження внутрішньодискового застосування збагаченої тромбоцитами плазми у пацієнтів з дискогенним больовим синдромом поперекового відділу хребта доведено її ефективність як за клінічними, так і за морфометричними показниками даних МРТ.

2. На експериментальній моделі пошкодження міжхребцевого диска дослідили динаміку морфометричних змін диска як прояву його дегенеративних змін. Виконали оцінку впливу збагаченої тромбоцитами плазми на морфометричні показники міжхребцевого диска: множинні ізогенні групи хондроцитів – як морфологічний прояв активації регенеративних процесів, пришвидшення та інтенсифікація розвитку грануляційної тканини, синтез білкових елементів позаклітинного матриксу, головним чином колагену, оптимізація репаративного ангиогенезу.

3. Вперше встановлено оптимальний діапазон концентрацій тромбоцитів у препараті збагаченої тромбоцитами плазми для досягнення

найкращого анальгетичного ефекту, що має важливе практичне значення для стандартизації підготовки препарату збагаченої тромбоцитами плазми.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

1. Доведена ефективність застосування збагаченої тромбоцитами плазми за клінічними та інструментальними показниками дозволяє рекомендувати запропоновану методику до широкого застосування при дискогенному больовому синдромі поперекового відділу хребта.

2. Розроблена методологія введення та оптимальна концентрація збагаченої тромбоцитами плазми для ефективного лікування дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта

3. Встановлено переваги застосування збагаченої тромбоцитами плазми у порівнянні з консервативною фармакологічною терапією та каудальними епідуральними стероїдними ін'єкціями.

### **Особистий внесок здобувача.**

Автором самостійно виконано клінічне обстеження, лікування, збір і аналіз результатів, статистичну обробку даних, підготовку публікацій. Спільно з фахівцями кафедри гістології та ембріології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця автором виконане проектування дизайну морфологічного дослідження, активна участь у проведенні та обробці результатів.

У процесі виконання роботи автор опанував необхідні навички для якісного проведення інтервенційних маніпуляцій (каудальна епідуральна ін'єкція стероїду під флюороскопічним контролем, внутрішньодискове введення збагаченої тромбоцитами плазми під флюороскопічним контролем). На основі отриманих результатів автор сформулював обґрунтовані висновки та розробив практичні рекомендації щодо підвищення ефективності лікування пацієнтів із дискогенним болем у поперековому відділі хребта.

Основні наукові результати роботи, представлені в дисертації, були висвітлені у фахових наукових вітчизняних та закордонних виданнях.

Апробація результатів роботи була представлена на вітчизняних та закордонних конференціях, присвячених лікуванню дистрофічно-дегенеративних захворювань хребта. Співавтором наукових досягнень опублікованих у наукових виданнях є науковий керівник – д.мед.н., проф. Фіщенко Я.В., який безпосередньо брав участь в аналізі отриманих даних, обговоренні результатів досліджень та формуванні основних висновків дисертаційної роботи.

### **Апробація результатів дисертації.**

Презентація результатів дослідження на засіданні вченої ради ДУ «ІТО НАМН України».

Участь у науково-практичній та освітній конференції нейрохірургів України «Невідкладна нейрохірургія», присвяченій 100-річному ювілею проф. Г.П. Педаченка. Черватюк М.С., Фіщенко Я.В. «Оцінка результатів лікування дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта методом внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми високої щільності» 31 травня – 1 червня 2023 р. Київ.

Публікація тез в рамках науково-практичної конференції «Вертебрологія на сучасному етапі», присвяченій 100-річчю з дня народження видатного вченого ортопеда-травматолога академіка О.О. Коржа. Черватюк М.С., Фіщенко Я.В. «Лікування дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта методом внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми» 19 квітня 2024 р. Харків.

Участь у всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 95-річчю професора Андрія Костянтиновича Коломійцева «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці – 2025». Черватюк М.С., Савосько С.І., Грабовий О.М. «Порівняльний аналіз моделей тунельного дефекту міжхребцевого диска: переваги і недоліки». 29-30 травня 2025 року.

Стендова доповідь на ортопедично-травматологічному симпозиумі «Lviv October Trauma Ortho Symposium 2025 (LOTOS 2025)» Черватюк М.С. «Аналіз ефективності лікування дискогенного больового синдрому поперекового

відділу хребта методом внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми» 8 вересня 2025. Львів.

### **Публікації за темою дисертації.**

Основні положення дисертаційної роботи були висвітлені в 5 наукових працях, із них: 3 статті у виданнях науково-метричної бази Scopus та 2 статті у фахових вітчизняних виданнях, представлені на 5 наукових фахових конференціях.

### **Обсяг і структура дослідження.**

Дисертаційна робота викладена на 171 сторінці. Робота містить анотації українською та англійською мовами, список публікацій здобувача, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів дослідження, розділ експериментального дослідження, розділ власних клінічних досліджень, висновки, список використаних джерел та 1 додаток.

Робота ілюстрована 28 таблицями і 50 рисунками. Список використаних джерел містить 145 найменувань.

## РОЗДІЛ 1

### КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ДИСКОГЕННОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА: СУЧАСНИЙ СТАН ПИТАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1. Епідеміологія та соціальне значення хронічного болю в поперековому відділі хребта

Больовий синдром у поперековому відділі хребта є однією з провідних причин тимчасової або стійкої непрацездатності в усьому світі, охоплюючи як молоде, так і літнє населення [93]. Згідно з даними досліджень Global Burden of Disease (GBD), у 1990 році поширеність больового синдрому поперекового відділу хребта становила 377,5 млн осіб, а в 2017 році зросла до 577,0 млн [140]. Що свідчить про сталу тенденцію до зростання та про те, що це найпоширеніша причина тимчасової непрацездатності робочого населення серед усіх патологій, обійшовши навіть ішемічну хворобу серця та інсульт [79]. У Малайзії приблизно 50,2 % випадків захворювань опорно-рухового апарату зазвичай спостерігалися в поперековому відділі хребта. При більш ретельному аналізі доступних досліджень за даними Wakayama Spine Study, дискогенний больовий синдром поперекового відділу хребта становить від 26 % до 42% усіх випадків дегенеративних захворювань хребта [91].

Великі епідеміологічні дослідження надали надійні докази того, що дегенерація міжхребцевих дисків значною мірою пов'язана з болем у попереку.

У Європейському регіоні кожна третя особа віком понад 40 років щонайменше раз на рік звертається за медичною допомогою з приводу болю в попереку. [44] За даними дослідження World Mental Health Survey, загальна поширеність хронічного болю в Україні становила 60,4 %, а серед локалізацій хронічного болю – біль у шії або спині був найпоширенішим і становив 40,3 % (Ху А та спів., 2019)[142].

Особливе занепокоєння викликає тенденція до «омолодження» поперекового больового синдрому: все більше пацієнтів віком до 35 років

звертаються зі скаргами на періодичний або постійний біль у попереку, зумовлений, зокрема, сидячим способом життя, гіподинамією та професійними шкідливостями (водії, офісні працівники, спортсмени, військовослужбовці, медики).

Більше того, дослідження показують, що за відсутності адекватного лікування в перші 2–3 місяці больовий синдром у поперековому відділі хребта переходить у хронічну форму з розвитком депресії, тривожних розладів і зниженням якості життя, що додатково обтяжує економічний тягар патології [95].

## **1.2. Етіологія та патогенез. Анатомічна будова міжхребцевого диска**

Згідно з дослідженнями GBD, біль у поперековому відділі хребта визначається як "біль у зоні на задній частині тіла від нижнього краю дванадцятого ребра до сідничної складки з можливою іррадіацією в одну або обидві нижні кінцівки і триває хоча б один день" [140]. Біль у поперековому відділі хребта можна класифікувати залежно від його походження, включаючи радикулярний біль, дискогенний біль у поперековому відділі хребта, артроз фасеткових суглобів, міофасціальний больовий синдром, та спонтанний біль, що проілюстровано на рис. 1.1.

Радикулярний біль виникає внаслідок компресії одного або більше нервових корінців через стеноз, який спричинений зменшенням висоти диска або нестабільністю рухового сегмента. Дискогенний же біль у поперековому відділі хребта є окремою категорією болю, причина якого пов'язана з самим міжхребцевим диском, і за результатами МРТ вказує на структурні зміни в дисках поперекового відділу. Він в основному складається з ноцицептивного та нейропатичного болю [41]. Дегенерація міжхребцевих дисків вважається однією з основних причин, пов'язаних з ноцицептивним дискогенним болем, однак патофізіологія дискогенного болю ще не повністю вивчена [126]. Пацієнти з дегенерацією дисків у два-три рази частіше стикаються з болем у спині, ніж ті, хто не має дегенеративних змін у дисках [26].

Більшість випадків болю в спині зникає самостійно, без активного втручання. Однак у деяких осіб біль може бути гострим і сильним, що інколи призводить до хронічного болю в спині [71]. Причини болю у поперековому відділі хребта є багатофакторними, але дегенерація міжхребцевих дисків вважається однією з основних причин болю в спині, та є причиною 26–42 % випадків болю у поперековому відділі хребта [71].

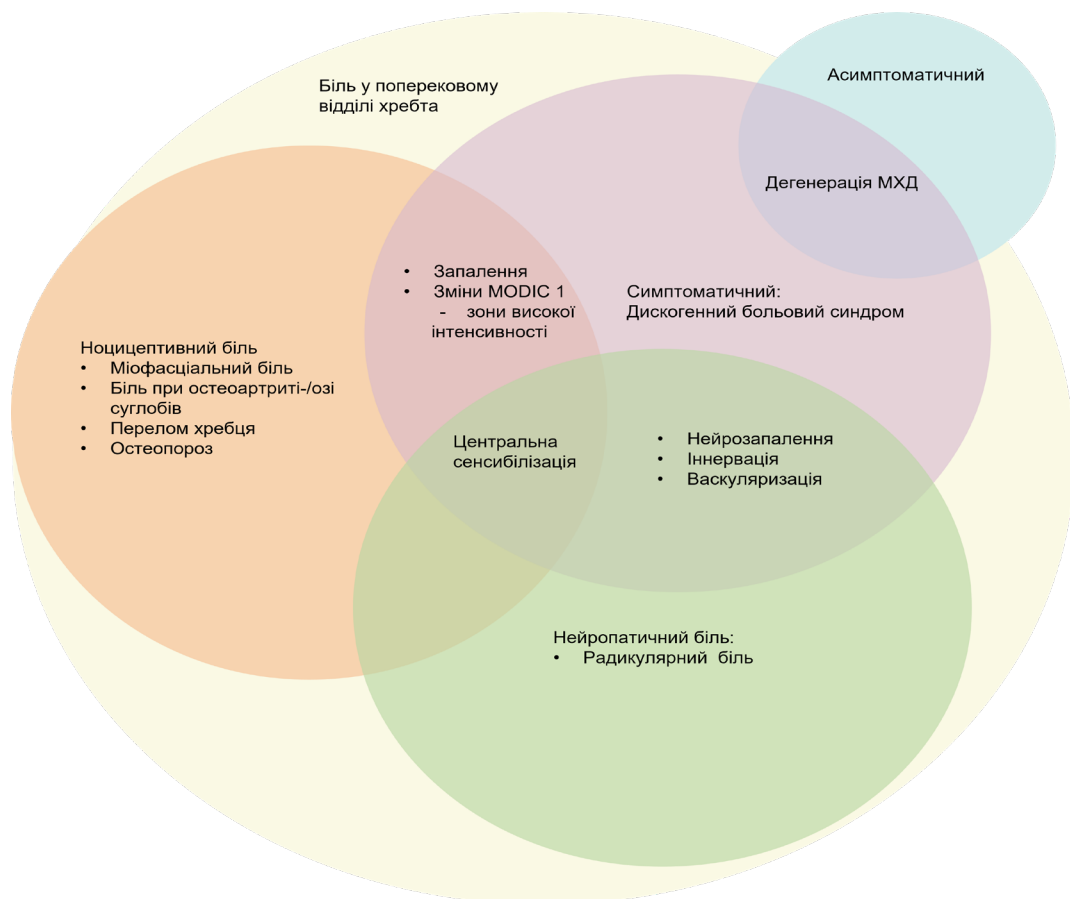


Рис. 1.1. Різновидність болю в поперековому відділі хребта (Mohd Isa II та спів., 2022) [79].

Радикулярний біль виникає внаслідок компресії одного або більше нервових корінців через стеноз, який спричинений зменшенням висоти диска або нестабільністю рухового сегмента. Дискогенний же біль у поперековому відділі хребта є окремою категорією болю, причина якого пов'язана з самим міжхребцевим диском, і за результатами МРТ вказує на структурні зміни в дисках поперекового відділу. Він в основному складається з ноцицептивного та нейропатичного болю [41]. Дегенерація міжхребцевих дисків вважається однією з основних причин, пов'язаних з ноцицептивним дискогенним болем,

однак патофізіологія дискогенного болю ще не повністю вивчена [126]. Пацієнти з дегенерацією дисків у два-три рази частіше стикаються з болем у спині, ніж ті, хто не має дегенеративних змін у дисках [26].

Більшість випадків болю в спині зникає самостійно, без активного втручання. Однак у деяких осіб біль може бути гострим і сильним, що інколи призводить до хронічного болю в спині [71]. Причини болю у поперековому відділі хребта є багатофакторними, але дегенерація міжхребцевих дисків вважається однією з основних причин болю в спині, та є причиною 26–42 % випадків болю у поперековому відділі хребта [71].

Міжхребцевий диск є однією з небагатьох аваскулярних тканин, які отримують живлення від дрібних артерій, що постачають тільки зовнішні периферійні волокна фіброзного кільця [117]. Тому інші компоненти МХД залежать від транспорту поживних речовин та кисню через сусідні кровоносні судини, що знаходяться під замикальною пластинкою, а також від периферійного фіброзного кільця (ФК) [112]. Різноманітні патологічні зміни, особливо в замикальній пластинці, такі як осифікація, зміни кровотоку або кальцифікація, можуть порушити транспорт через замикальну пластинку, що призводить до загибелі клітин у пульпозному ядрі (ПЯ) — компоненті МХД, який найбільше страждає через віддаленість від джерел живлення [112].

Однією з головних причин болю у поперековому відділі хребта є вікова дегенерація міжхребцевого диска [42,125], яка впливає на іннервацію диска. Дегенерація МХД починається в молодому віці і прогресує з роками, посилюючись під впливом патологічних факторів. Це пов'язано зі зниженням здатності тканини до самовідновлення, зокрема, зі зменшенням кількості прогеніторних клітин у ПЯ — клітин-попередників, які походять від стовбурових і здатні диференціюватися в хондроцитоподібні клітини, підтримуючи оновлення позаклітинного матриксу [12].

Зі старінням організму спостерігається зростання кількості старіючих клітин, що змінює фенотип клітин та функції позаклітинного матриксу. Порушення складу позаклітинного матриксу корелює з ранніми стадіями

дегенерації диска [12], що веде до запалення. Зокрема, зменшується вміст протеогліканів і колагену II типу, погіршується гідратація ПЯ, підвищується активність матричних металопротеїназ, що стимулює прозапальну відповідь і запускає дегенеративний каскад. Зменшення вмісту гідрофільних компонентів позаклітинного матриксу (ПКМ) при збереженій кількості клітин — перший морфологічний прояв дегенерації.

Початок дискогенного болю пов'язаний з підвищеним запаленням, яке сприяє проростанню ноцицептивних нервів у неіннервованій диск [70]. Стимуляція ноцицепторів у фіброзному кільці викликає біль, який називають «дискогенним» болем [25]. Також викликає цікавленість те, що дегенерація, пошкодження кінцевої пластини та запалення можуть стимулювати рецептори болю всередині міжхребцевого диска при непошкодженому його зовнішньому шарі [145].

До інших факторів, що сприяють дегенерації дисків, належать механічні навантаження і травми, низьке постачання поживних речовин [69], генетичні чинники [74], куріння [113] та ожиріння [114].

Дегенерацію міжхребцевого диска можна описати як активний процес, що включає зміни в тканинах і клітинному мікрооточенні, що зрештою призводить до структурного руйнування та порушення функції міжхребцевого диска [39]. Однією з причин виникнення болю є утворення зон васкуляризованої та добре іннервованої грануляційної тканини у місцях пошкодження фіброзного кільця диска [93]. Були описані різні біохімічні зміни що відбуваються під час дегенерації диска, включаючи втрату протеоглікану, втрату колагенових волокон, підвищення ферментативної активності, збільшення фрагментації колагену, протеоглікану та фібронектину та зміни трофіки. При гістологічному дослідженні уражених дисків виявлено утворення зони васкуляризованої грануляційної тканини, що тягнеться від пульпозного ядра до зовнішньої частини фіброзного кільця вздовж країв кільцевих щілин, а також проростання нервів углиб фіброзного кільця та пульпозного ядра [99, 92].

### 1.3. Патологія дегенерації міжхребцевого диска

Дегенерація МХД являє собою зміни в матриці як пульпозного ядра, так і внутрішнього фіброзного кільця, які супроводжуються запальним процесом [53]. Ноцицептивні стимули викликаються прозапальними цитокінами, що виробляються клітинами диска [такі як: інтерлейкін (IL)-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17], інтерферон- $\gamma$ , фактор некрозу пухлин (TNF)- $\alpha$ , нижчі сигнальні молекули, такі як: оксид азоту (NO), лейкотрієни, простагландин E та побічні продукти метаболізму клітин диска, такі як: молочна кислота [53]. Іншими складовими дегенерації МХД також є старіння, апоптоз, вроджені судинні, недостатність постачання клітин диска поживними речовинами, аномальні механічні навантаження або генетичні фактори [99, 73].

Дегенерація міжхребцевого диска призводить до дисфункції та нестабільності поперекового відділу хребта. Це супроводжується пришвидшеним утворенням остеофітів і зменшенням висоти диска [6]. Як біологічні, так і біомеханічні фактори регулюють каскад дегенеративних змін МХД. Біохімічні процеси відіграють важливу роль у патології дегенеративного процесу та в сигнальних шляхах болю, що викликають клінічні симптоми захворювання [115]. Дегенеративні зміни в МХД можуть починатися вже у молодому віці. Зменшення кількості нотохордальних клітин у ПЯ вважається ініціацією процесу дегенерації диска. Зниження рівня маркерів прогеніторних клітин вказує на низьку здатність до самовідновлення тканини в МХД [105]. Зменшення кількості клітин може змінювати їх функції в ПЯ під час дегенерації диска, що призводить до дисбалансу між синтезом та деградацією позаклітинного матриксу (ПКМ) [111]. Протеоглікани, такі як гіалуронова кислота, колаген II типу, глікопротеїни та різні комбінації еластичних волокон є основними компонентами ПКМ, які широко присутні в МХД [107]. Значне зниження агрегану призводить до втрати протеогліканів та зниження гідратації тканини, що також викликає втрату глікозаміногліканів, що зменшує осмотичний тиск матриксу МХД [56]. Зниження синтезу колагену II типу і

збільшення синтезу колагену I типу супроводжується підвищенням активності ферментів, що розщеплюють матрикс, і відповідно призводить до зменшення еластичності та механічної цілісності диска. Ці зміни формують вадне коло дегенерації, у якому катаболічні процеси посилюють ушкодження матриксу, стимулюють запалення і ще більше пригнічують відновлення тканини. Функція диска щодо несення навантаження також змінюється через зниження гідратації [13]. Це пов'язано переважно зі зменшенням вмісту протеогліканів, зокрема агрекану, які відповідають за утримання води в пульпозному ядрі. Втрата гідрофільних компонентів матриксу, посилена дією ферментів, що його розщеплюють, знижує осмотичний тиск і водоутримувальну здатність тканини, що призводить до її зневоднення та погіршення механічних властивостей. У ФК дегенеративні зміни проявляються деламінацією ламелей і підвищеною частотою радіальних тріщин.

Дегенеративні диски мають зменшену висоту і аномальну механічну реакцію на навантаження [55]. На пізньому етапі дегенерації диска зменшення міжхребцевого простору спричиняє серйозну втрату рухливості. Як результат структурних змін, диск втрачає свою біомеханічну функцію. У ФК виникають тріщини, що дозволяють ПЯ виступати і сприяють проростанню чутливих нервів та васкуляризації в середину ФК і ПЯ, що сприяє розвитку дискогенного болю в спині [119]. Остеофіти продовжують рости і спричиняють звуження хребтового каналу, створюючи тиск на спинний мозок або нервові корінці. Відсутність грижі не знижує ймовірність запалення та проростання чутливих нервів, які можуть бути механізмом, через який цитокіни, що секретуються клітинами диска, викликають дегенерацію [92]. Спостереження показують, що проростання нервів у МХД більш виражене при наявності більш вираженого дискогенного больового синдрому.

#### **1.4. Інструментальна оцінка стану дегенерації міжхребцевих дисків**

Інструментальна оцінка стану дегенерації міжхребцевих дисків ґрунтується насамперед на магнітно-резонансній томографії, яка нині вважається найбільш інформативним методом візуалізації для аналізу

дегенеративних змін диска *in vivo*. Важливість стандартизованої МРТ-оцінки зумовлена тим, що вона забезпечує відтворюваний опис морфологічних змін міжхребцевого диска та дозволяє зіставляти результати різних досліджень. Найбільш уживаною системою напівкількісної оцінки дегенерації поперекових дисків є класифікація Pfirrmann та спів. (2001) [94], розроблена на основі рутинної МРТ. Вона базується на оцінці структури диска, диференціації пульпозного ядра та фіброзного кільця, інтенсивності сигналу на T2-зважених зображеннях і висоти диска й поділяє дегенеративні зміни на 5 ступенів — від I до V. Перевагами шкали Pfirrmann є її простота, неінвазивність і добра відтворюваність, завдяки чому вона стала фактично стандартом для клінічних та наукових досліджень.

Поряд із класифікацією Pfirrmann у літературі описано низку інших морфологічних і гістологічних систем оцінки дегенерації міжхребцевих диска, зокрема макроскопічну класифікацію Thompson et al. (1990) [132], гістологічну систему Boos et al. (2002) та валідовану гістологічну шкалу Rutges et al. (2013) [104]. Однак у клінічній практиці ці підходи поступаються класифікації Pfirrmann, оскільки ґрунтуються переважно на макроскопічному або гістологічному аналізі тканинного матеріалу, тобто фактично призначені для кадаверних, операційних, експериментальних і доклінічних досліджень, а не для рутинної оцінки диска *in vivo*. Натомість класифікація Pfirrmann була спеціально розроблена на основі класичної МРТ, є неінвазивною, відтворюваною та зручною для повсякденної комунікації між радіологами і клініцистами. Саме тому морфологічні та гістологічні класифікації зберігають значення насамперед як референтні інструменти для фундаментальних і валідаційних досліджень, тоді як у клінічній інструментальній оцінці дегенерації міжхребцевих дисків пріоритет надають шкалі Pfirrmann.

Також важливим кількісним МРТ-показником є індекс диска (ІД). Цей показник використовують для об'єктивізації структурного колапсу диска, оскільки абсолютна висота диска залежить від індивідуальних антропометричних особливостей і не завжди коректно відображає вираженість

дегенерації. У практиці часто застосовують модифіковану формулу  $ІД = [(Н_а + Н_р) / (D_s + D_i)] \times 100$ , де враховують передню ( $H_a$ ) та задню ( $H_p$ ) висоту диска, а також глибину прилеглих верхньої ( $D_s$ ) та нижньої ( $D_i$ ) замикальних пластинок. Такий підхід дозволяє нормалізувати вимірювання і зменшити вплив міжіндивідуальних відмінностей. Кількісні дослідження показали, що зі зростанням ступеня дегенерації за Pfirrmann висота диска та його індекс зменшуються, причому найнижчі значення характерні для IV–V ступенів. Крім того, ІД може розглядатися як корисний додатковий біомаркер, який доповнює напівкількісну МРТ-оцінку, але не замінює її повністю.

### **1.5. Сучасні тенденції лікування дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта**

Дискогенний больовий синдром поперекового відділу хребта (ДБСПВХ) є одним з найпоширеніших проявів дегенеративних змін міжхребцевого диска. Починаючи з 2010 рр. відзначається зсув терапевтичної парадигми від суто симптоматичного лікування до біомеханічно, біохімічно та молекулярно обґрунтованих методів, з акцентом на мінімально інвазивні та біологічні підходи.

Згідно з Наказом МОЗ України №487 від 17.08.2007 р., базовими методами лікування хронічного больового синдрому попереку (ХБСП) є медикаментозна терапія (нестероїдні протизапальні препарати, міорелаксанти, антидепресанти), фізична реабілітація (лікувальна фізкультура, масаж, фізіотерапія), епідуральні ін'єкції стероїдів, а також психотерапія при хронічному больовому синдромі. Оперативні втручання рекомендовано застосовувати лише при наявності прогресуючого неврологічного дефіциту або за відсутності ефекту від консервативного лікування протягом 6 місяців. У європейських клінічних настановах (NICE, EULAR) пріоритет надається немедикаментозним методам. Зокрема, рекомендації NICE (2016) передбачають активне спостереження в перші 6 тижнів, застосування фізичних вправ, когнітивно-поведінкової терапії, за потреби — мануальної терапії. Водночас, звичайне призначення опіоїдів та ін'єкцій стероїдів без уточненої

етіології не рекомендується. Проведення МРТ доцільне після 6 тижнів збереження симптомів або при наявності ознак компресії.

Американські рекомендації (American College of Physicians — ACP; North American Spine Society — NASS) також передбачають перевагу немедикаментозних підходів у перші 6–12 тижнів, включаючи фізичну терапію, теплотерапію, акупунктуру. У разі збереження болю обґрунтованим є перехід до ін'єкційної терапії, зокрема, епідурального введення стероїдів. За відсутності ефекту та за наявності верифікованої структурної патології розглядається питання хірургічного лікування.

Попри широке застосування, ефективність стандартних методів лікування хронічного поперекового болю, таких як НПЗП, епідуральні ін'єкції стероїдів та хірургічне втручання, залишається обмеженою. Deo та колеги (2009, 2010) наголошують, що клінічний ефект цих методів часто є незначним, а ризик ускладнень — недооціненим [33].

Наприклад, у публікації Deo RA та спів. (2009) зазначено, що рутинне призначення МРТ, ін'єкцій стероїдів та хірургії в умовах первинної допомоги призводить до надмірної медикалізації та необґрунтованого росту кількості хірургічних втручань, які не завжди дають довготривалий ефект [33]. У великому аналізі Veteran Population (Deo RA та спів. 2013) було показано, що після хірургії з приводу стенозу частота ускладнень є вищою, особливо серед пацієнтів літнього віку з супутніми захворюваннями [32, 33].

Enthoven WTM та Carassiti M також вказують, що:

- НПЗП мають обмежену ефективність при тривалому застосуванні й асоціюються з ризиками для ШКТ, нирок і серцево-судинної системи [34].
- Епідуральні ін'єкції стероїдів дають тимчасовий ефект (2–6 тижнів) і не зменшують потребу в подальшій хірургії [18].
- Хірургічні втручання не завжди призводять до кращих результатів у довгостроковій перспективі порівняно з консервативною терапією, як продемонстровано в ряді рандомізованих контрольованих досліджень (Slätis P. та співавтори, 2011; Atlas SJ та співавтори, 2005) [116, 7].

На додаток, Cochrane-огляди (Chou R та співавтори) [28] не підтверджують достовірної ефективності багатьох інтервенційних підходів при дискогенному болю, включаючи внутрішньодискову електротермічну терапію, озонотерапію, лазерну декомпресію.

В основі лікування ХБСП має бути поетапна стратегія, де початкову роль відіграють немедикаментозні втручання — фізична активність, когнітивно-поведінкова терапія, мануальні методики та акупунктура. Медикаментозне лікування (нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), міорелаксанти, антидепресанти, антиконвульсанти) використовується як допоміжне, а не первинне, особливо у фазі підгострого болю [98].

Фізична терапія пацієнтів із дискогенним больовим синдромом поперекового відділу хребта ґрунтується на сучасній біопсихосоціальной моделі, відповідно до якої біль розглядається як наслідок комплексної взаємодії біологічних, нейрофізіологічних, психологічних та соціальних факторів. З огляду на це, реабілітаційні заходи повинні мати комплексний та індивідуалізований характер, бути спрямованими не лише на зменшення інтенсивності больового синдрому, а й на відновлення функціональних можливостей пацієнта, покращення якості його життя та запобігання переходу гострого болю в хронічну форму.

Одним із провідних принципів сучасної фізичної терапії є активне залучення пацієнта до процесу реабілітації. На відміну від пасивних методів лікування, які переважно забезпечують короткочасне полегшення симптомів, активні терапевтичні втручання, зокрема індивідуально підібрані фізичні вправи, сприяють стійкому відновленню рухової функції, нормалізації рухових стереотипів та підвищенню фізичної працездатності. Важливе значення також має рання активізація пацієнта та відмова від тривалого постільного режиму, оскільки це сприяє збереженню функціональної активності, зменшенню ризику розвитку м'язової слабкості і хронізації больового синдрому.

Важливим компонентом є освітня робота з пацієнтом, що включає пояснення природи болю, формування правильних рухових стереотипів, рекомендації щодо фізичної активності та модифікації способу життя.

У пацієнтів із хронічним болем у попереку провідну роль відіграє навчання, а також контрольовані фізичні вправи та поведінкова терапія як методи першої лінії лікування. Рандомізовані контрольовані дослідження, що безпосередньо порівнювали ці підходи, продемонстрували подібний позитивний короткостроковий вплив на зменшення болю. Водночас довгострокові ефекти фізичних вправ і поведінкових втручань залишаються недостатньо визначеними порівняно зі стандартною терапією або іншими консервативними підходами [65].

*Поведінкова терапія та інші методи лікування хронічного болю в попереку*

Поведінкові методи терапії включають:

- **респондентну терапію**, яка передбачає застосування технік релаксації з метою зменшення фізіологічної реакції на біль;
- **оперантну терапію**, спрямовану на припинення позитивного підкріплення больової поведінки та формування здорових моделей поведінки, зокрема фізичної активності;
- **когнітивну терапію**, що зосереджена на виявленні та модифікації негативних переконань щодо болю та інвалідизації.

Рандомізовані контрольовані дослідження, в яких порівнювали зазначені підходи, показали, що вони мають подібний вплив на інтенсивність болю та функціональний стан пацієнтів. Вибір конкретного методу серед консервативних втручань має ґрунтуватися на вподобаннях пацієнта, а також враховувати додаткові чинники, зокрема фінансові витрати [122].

Таким чином, ефективність відновного лікування значною мірою залежить від дотримання принципів доказової медицини, регулярного моніторингу стану пацієнта та своєчасної корекції реабілітаційної програми. Терапевтичний підхід до відновного лікування пацієнтів із дискогенним

больовим синдромом в попереку передбачає комплексне поєднання активних та допоміжних методів фізичної реабілітації, індивідуалізацію реабілітаційних заходів і активну участь пацієнта у процесі відновлення.

Найбільш перспективним напрямком лікування дегенеративних уражень опорно-рухового апарату на даний момент вважається використання аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми. Вона містить комплекс біологічно активних молекул, здатних модулювати запалення та репарацію тканин, таких як фактори росту PDGF, TGF- $\beta$ , IGF-1, які стимулюють ангиогенез, зменшують запалення та активують репаративні процеси в зоні дегенерації [5].

Зацікавленість стосовно ЗТП пояснюється тим, що в експериментальних роботах вона стимулювала проліферацію клітин і регенерацію позаклітинного матриксу, а в експериментальних моделях сприяла відновленню висоти МХД. (Chang Y та спів. 2020) [20].

Клінічні дані щодо дискогенного болю також є обнадійливими. У проспективному подвійно сліпому рандомізованому дослідженні (Tuakli-Wosornu та співавт.) внутрішньодискове введення ЗТП забезпечило статистично значуще покращення болю, функції та задоволеності пацієнтів порівняно з контролем уже протягом перших 8 тижнів спостереження, а функціональні переваги зберігалися щонайменше до 1 року (Tuakli-Wosornu YA та спів. 2016).

У дослідженні Tuakli-Wosornu та співавтори (2016) встановлено, що внутрішньодискове введення ЗТП значно зменшувало біль (за VAS) і покращувало функціональний стан (за шкалою Oswestry), порівняно з плацебо [134]. Аналогічні результати отримано в метааналізі 2021 року, який включив понад 400 пацієнтів, що свідчить про потенціал ЗТП як альтернативи хірургічному втручання на ранніх стадіях дегенерації [1].

Розглядаючи питання ефективності ЗТП ширше – метааналізи Filardo та спів. і Tan та спів. показали, що внутрішньосуглобові ін'єкції ЗТП первершували плацебо або гіалуронову кислоту за рівнем зменшення

больового синдрому та приростом функції, особливо через 6-12 місяців в рівних умовах.

Важливим є й те, що ефект ЗТП, імовірно, залежить не лише від самого факту її введення, а й від характеристик препарату. У проспективному клінічному дослідженні (Jain та співавт., 2020) поліпшення суб'єктивного стану хворого та якості його життя позитивно корелювало з концентрацією тромбоцитів у зразку ЗТП, що свідчить про значення стандартизації препарату для клінічного результату.

Іншим вектором є мезенхімальні стовбурові клітини (MSC), які здатні відновлювати структуру міжхребцевого диска шляхом диференціації у хондроцити та стимуляції синтезу протеогліканів і колагену II типу. Пілотні клінічні дослідження (Noriega та співавтори., 2017; Levi та співавтори, 2020) показують обнадійливі результати щодо регенерації диска на МРТ та стійкого клінічного ефекту до 12 місяців.

На сьогодні переважає підхід до персоналізованої терапії, яка враховує морфологічні зміни (Індекс дегенерації диска, Pfirrmann grade), психоемоційний статус пацієнта, супутню патологію та очікування. Комбіноване застосування біологічної терапії (ЗТП), фізичної реабілітації та когнітивно-поведінкових втручань дає кращі результати, ніж ізольовані методи лікування [79].

Загальносвітовий тренд — інтеграція регенеративних підходів у протоколи лікування, що має відображення у рекомендаціях міжнародних товариств (NASS, ISSLS).

## **1.6. Перспективи застосування збагаченої тромбоцитами плазми в лікуванні дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта**

Через аваскулярну природу міжхребцевих дисків і, отже, їх обмежену здатність до регенерації, дослідження регенерації міжхребцевих дисків і різноманітних пов'язаних методів лікування активно збільшилися.

За останні роки ін'єкції аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми стали об'єктом досліджень як потенційна нова терапія для лікування різних

патологічних станів опорно-рухового апарату, включаючи дегенеративні захворювання поперекового відділу хребта. Tuakli-Wosornu та співавтори зазначають, що пацієнти з болем у поперековому відділі хребта які отримували ін'єкцію ЗТП внутрішньодисково протягом 8-тижневого періоду спостереження продемонстрували значне поліпшення за кількома показниками результатів, порівняно з групою контролю. А також пацієнти були більш задоволені суб'єктивно результатом лікування порівняно з контрольною групою [134].

ЗТП в експериментальних роботах стимулювала проліферацію клітин і регенерацію позаклітинного матриксу, а в доклінічних моделях сприяла відновленню висоти диска. Крім того, для клітин nucleus pulposus показано протизапальний ефект ЗТП: на тлі дії прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та IL-1 вона зменшувала експресію COX-2 і MMP-3 та відновлювала експресію колагену II типу й агрекану (Chang Y та спів. 2020) [20].

Окрему цінність мають дані тривалого спостереження. Cheng та співавт. 2019 [23] показали, що у частини пацієнтів після внутрішньодискової ін'єкції ЗТП статистично і клінічно значуще покращення болу та функції зберігалось через 5–9 років, хоча частина хворих у подальшому все ж потребувала хірургічного лікування.

На разі більшість клінічних звітів про ефективність ЗТП обмежуються лікуванням остеоартриту великих суглобів та епикондилітів. Використання ЗТП стає дедалі популярнішим у терапії дегенеративних захворювань остеоартриту великих суглобів порівняно з плацебо або введенням гіалуронової кислоти, проте існує очевидна необхідність у надійних клінічних доказах щодо її застосування та ефективності.

Таким чином, сучасні дані дозволяють розглядати ЗТП як обґрунтований малоінвазивний біологічний метод лікування дегенеративних захворювань, який має як патогенетичне підґрунтя, так і клінічні підтвердження ефективності. Водночас гетерогенність методик приготування препарату, відмінності в концентрації тромбоцитів, вмісті лейкоцитів і протоколах

введення поки що залишаються основними чинниками, що обмежують остаточну стандартизацію цього підходу.

### **1.7. Збагачена тромбоцитами плазма у вертеброгенній патології**

Плазма, збагачена тромбоцитами є інноваційним біологічним агентом, що отримується шляхом центрифугування аутологічної крові з метою підвищення концентрації тромбоцитів у плазмі. Основний механізм дії ЗТП полягає у вивільненні великої кількості факторів росту, зокрема:

TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta) — стимулює синтез протеогліканів і колагену II типу;

PDGF (platelet-derived growth factor) — індукує проліферацію фібробластів і клітин матриксу;

VEGF (vascular endothelial growth factor) — активує ангиогенез та підсилює клітинну трофіку.

Ці біомолекули відіграють важливу роль у репаративних процесах міжхребцевого диска (МХД), сприяючи гальмуванню деградації матриксу, зменшенню запалення, покращенню живлення клітин пульпозного ядра (ПЯ) і відновленню гомеостазу ПКМ (позаклітинного матриксу).

Підходи до класифікації ЗТП (збагаченої тромбоцитами плазми) еволюціонували впродовж останніх двох десятиліть. Існує кілька авторитетних систем, що враховують різні аспекти: концентрацію тромбоцитів, наявність лейкоцитів, спосіб активації, домішки еритроцитів, ступінь полімеризації фібрину та навіть спосіб введення препарату. Еволюція підходів до систематизації препаратів продемонстровано на рис. 1.2.

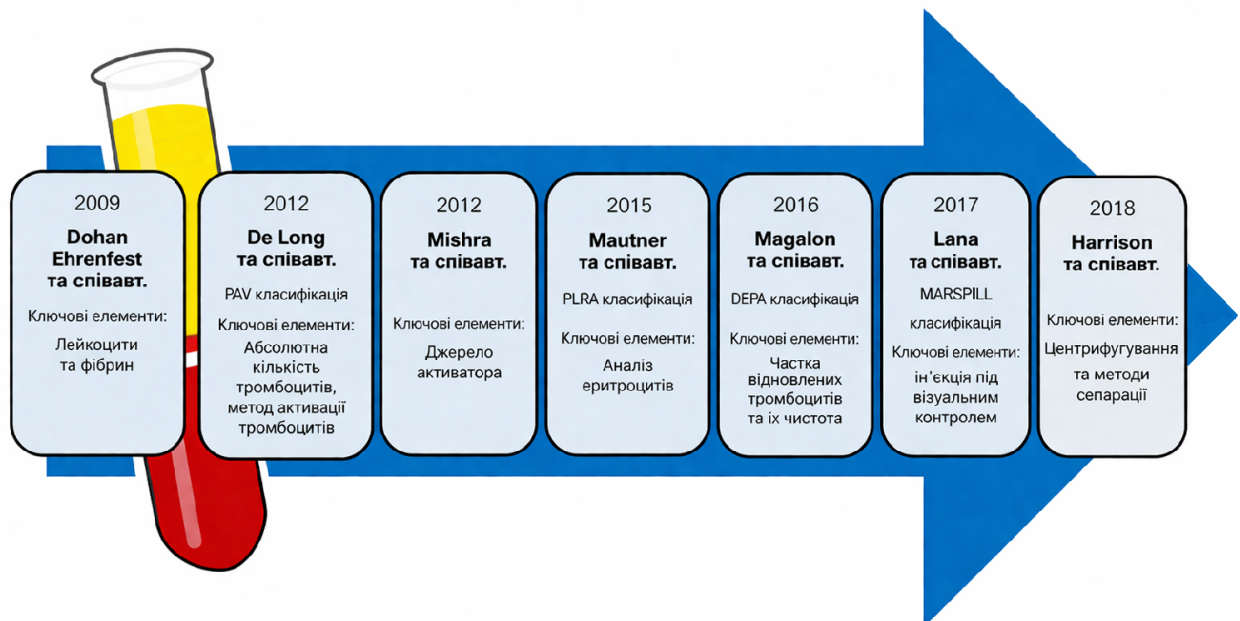


Рис. 1.2. Основні етапи розвитку та уніфікації класифікацій збагаченої тромбоцитами плазми: від урахування лейкоцитарного складу до стандартизації методів отримання та введення (Dohan Eherenfest та співавт. (2009)).

Різноманіття підходів свідчить про складність стандартизації цього біологічного продукту та необхідність його точного визначення в клінічних дослідженнях.

Основні типи ЗТП класифікуються залежно від кількості лейкоцитів, тромбоцитів та фібрину. Класифікація PAW DeLong та співавторів (2012) [31] є однією з найбільш структурованих систем опису ЗТП і включає три основні параметри: кількість тромбоцитів (P — Platelets), активацію (A — Activation), та наявність лейкоцитів (W — White blood cells), що відображено на рис 1.3.

P (тромбоцити) — ЗТП класифікується залежно від концентрації тромбоцитів у порівнянні з базальним рівнем крові:

- $<750 \times 10^9/\text{л}$  — ЗТП з низькою концентрацією
- $750\text{--}1250 \times 10^9/\text{л}$  — середня концентрація

- $1250 \times 10^9/\text{л}$  — висока концентрація.

A (активація) — вказується, чи потребує препарат зовнішньої активації (наприклад, додаванням кальцію або тромбіну), чи вона відбувається спонтанно.

W (лейкоцити) — оцінюється як загальна кількість лейкоцитів, так і співвідношення нейтрофілів. За цим принципом ЗТП поділяється на:

- Л-ЗТП (лейкоцитвмісна)
- ЗЛ-ЗТП (збіднена лейкоцитами).

Ця система дозволяє стандартизувати характеристики ЗТП для клінічного застосування та досліджень, і сприяє кращому порівнянню результатів між різними методиками приготування ЗТП.



Рис. 1.3. Класифікація збагаченої тромбоцитами плазми за системою PAW (DeLong та співавтори., 2012).

У вітчизняній практиці також використовують поділ на:

- Л-ПКТ — лейкоцитвмісна плазма з концентратом тромбоцитів
- ЗЛ-ПКТ — збіднена лейкоцитами плазма з концентратом тромбоцитів.

Згідно з дослідженням Яворовської В.І. та співавторів (2020), обидва типи мають середню ефективність виділення тромбоцитів із крові (76–83%) за DEPA-критерієм. Л-ПКТ характеризується підвищеним рівнем лейкоцитів, що може сприяти прозапальній відповіді, однак також володіє антибактеріальними властивостями та стимулює синтез факторів росту. Натомість ЗЛ-ПКТ має менший вміст лейкоцитів, кращу біосумісність і меншу кількість побічних ефектів, пов'язаних із запаленням.

Експериментальні дослідження демонструють, що ЗТП здатна стимулювати проліферацію хондроцитів, остеобластів, фібробластів і мезенхімальних стовбурових клітин, а також синтез матриксних білків (колаген II типу, агрекани). Проте надмірна концентрація тромбоцитів може, навпаки, гальмувати репаративні процеси (Cavallo С. та співавт., 2014).

Дані експериментальних досліджень підтверджують, що введення ЗТП в модель дегенерації диска у тварин сприяє збереженню висоти диска, зниженню експресії запальних цитокінів IL-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$ , а також підвищенню вмісту агрекану та колагену II типу в ПЯ (Gui K та співавт., 2015; Luan J та спів., 2025).

Клінічні дослідження засвідчують безпечність і ефективність ЗТП у лікуванні дискогенного болю. Зокрема, Tuakli-Wosornu та співавтори (2016) в рандомізованому контрольованому дослідженні виявили достовірне покращення за шкалою VAS та Oswestry в групі ЗТП у порівнянні з плацебо. Цей ефект зберігався до 1 року [134].

Ulrich та співавтори (2017) вивчали результати застосування ЗТП у пацієнтів після декомпресії при стенозі каналу. Вони виявили зменшення запалення у навколодисковій зоні, хоча це дослідження більше стосувалося ЗТП як допоміжного засобу після хірургічного втручання [135].

Fischgrund та співавтори (2018) вивчали іншу технологію — радіочастотну абляцію BVN, але дані цього дослідження часто включають до оглядів ЗТП-терапії як доказ ефективності локальних втручань при Modic-змінах [36].

Отже, ЗТП-терапія демонструє потенціал як безпечний і мінімально інвазивний метод для лікування ранніх стадій дегенерації міжхребцевих дисків і дискогенного болю, особливо у пацієнтів без грубих морфологічних змін, та має переваги в індивідуалізованих схемах лікування.

### **1.8. Збагачена тромбоцитами плазма високої щільності: сучасний стан доказової бази**

Збагачена тромбоцитами плазма високої щільності (концентрація тромбоцитів  $\geq 1000 \times 10^9/\text{л}$ ) стає все більш актуальним методом лікування дискогенного болю в поперековому відділі хребта. Цей підхід поступово знаходить своє місце у клінічній практиці: ЗТП включена до низки міжнародних протоколів лікування вертеброгенних уражень, зокрема як інтрадисківі ін'єкції при хронічному болю, епідуральні ін'єкції при люмбоішіалгії або фасеткові ін'єкції при артропатії дугових суглобів. Рандомізовані клінічні дослідження та метааналізи останніх років свідчать про ефективність ЗТП у зменшенні болю (VAS) та покращенні функціональних показників та індексу функціонального стану (Oswestry), однак зазначається суттєва варіабельність методик. Застосовуються різні концентрації тромбоцитів (від  $3\times$  до  $10\times$ ), шляхи введення (інтрадисківі, епідуральні, інтраартикулярні), кількість процедур (від 1 до 3) та інтервали між ними. Через це клінічні результати залишаються суперечливими, а відсутність уніфікованих протоколів та стандартизованих критеріїв оцінки ефективності ускладнює порівняння даних між дослідженнями та широке впровадження методу в повсякденну практику.

Клінічні дані підтверджують існуючий зв'язок між концентрацією тромбоцитів у ЗТП та клінічним ефектом. У ретроспективному дослідженні (Lutz та співавт.) встановлено, що пацієнти які отримували ЗТП з концентрацією  $> 10\times$  ( $> 1000 \times 10^9/\text{л}$ ) мали значно більше зниження болю та вищий рівень задоволення (81 % проти 55 %,  $p < 0.05$ ) порівняно з групою з концентрацією  $< 5\times$  [67].

Зазвичай ЗТП вводять циклом із 1–3 ін'єкцій з інтервалом 4–8 тижнів. Так, рандомізовані контрольовані дослідження (Tuakli-Wosornu та співавт., 2016) продемонстрували, що одноразова інтрадискова ін'єкція ЗТП забезпечує стійке поліпшення до 12 місяців [134]. Більше того, Cheng та співавтори підтвердили підтримку ефекту до 48 тижнів після двох ін'єкцій [22]. Метааналіз 2021 року показав, що  $\geq 30\%$  зниження болю зберігалося в 57–65% пацієнтів протягом 6 місяців [5], а в окремих випадках — до 5–9 років [1]. Таким чином, навіть за умови відсутності стандартизованого протоколу, клінічні дослідження демонструють, що застосування ЗТП високої щільності у вигляді 1–2 ін'єкцій може забезпечувати стійке зниження больового синдрому протягом щонайменше 6–12 місяців, а іноді й до кількох років. Це свідчить про потенціал ЗТП як довготривалого терапевтичного засобу для пацієнтів з дискогенним болем, особливо на ранніх стадіях дегенерації.

Основні суперечності протоколів стосуються кількох аспектів:

- Концентрація тромбоцитів: від  $5\times$  до  $>10\times$ , без консенсусу щодо оптимального рівня [67].
- Склад препаратів (ЗЛ-ЗТП vs Л-ЗТП): Л-ЗТП може стимулювати прозапальні відповіді, тоді як ЗЛ-ЗТП показує кращі репаративні ефекти [62].
- Модифікації ЗТП: кріолізат ЗТП (містить фактори росту без клітинного компоненту) у рандомізованому контрольованому дослідженні показав результат, співставний зі стероїдами до 60 тижнів [21].
- Шляхи введення: інтрадискові ін'єкції є найбільш дослідженими, однак епідуральні ЗТП також продемонстрували ефективність до 12 місяців [5].

Аналіз систематичних оглядів і метааналізів останніх років демонструє обережний оптимізм щодо використання ЗТП у лікуванні дискогенного болю, проте одночасно підкреслює низку суттєвих обмежень. Так, Anjayanі та співавт., 2020; Akeda та співавт., 2021, відзначили позитивний вплив ЗТП на зниження болю та покращення функціонального стану пацієнтів, водночас наголошуючи на низькій впевненості доказів. Основними факторами, що впливають на це, були невеликі розміри вибірок, короткі строки спостереження

та відсутність уніфікованих критеріїв класифікації та оцінки ЗТП, зокрема за системами DEPA чи PAW. Hirase та співавт., (2020) додатково акцентували увагу на високій гетерогенності протоколів і методів досліджень, що унеможлиблює формування однозначних клінічних рекомендацій на основі наявних даних. Така неоднорідність охоплює не лише тип ЗТП і його концентрацію, а й методики введення, частоту процедур та критерії ефективності. У зв'язку з цим актуальним залишається завдання стандартизації підходів до ЗТП-терапії у вертеброгенній патології [62].

У порівнянні з іншими біологічними методами, зокрема мезенхімальними стовбуровими клітинами (MSC), збагачена тромбоцитами плазма вирізняється простотою отримання, меншою інвазивністю та нижчими витратами. Хоча MSC демонструють потенціал до відновлення структури міжхребцевого диска завдяки своїм диференціаційним властивостям, ЗТП має кращий профіль безпеки та менший ризик імунологічної реакції. Крім того, клінічні дослідження ЗТП частіше мають підтверджену ефективність у коротко- та середньостроковій перспективі, тоді як застосування MSC наразі залишається здебільшого у фазі експериментальної терапії.

### **Перспективи**

Для впровадження ЗТП високої щільності в клінічну практику необхідні:

- Рандомізовані контрольовані дослідження багатоцентрового типу з участю  $\geq 200$  пацієнтів;
- Стандартизовані за DEPA/PAW протоколи по концентрації, складу та дозуванню;
- Тривале спостереження  $\geq 12$  місяців.

Для оцінки характеристик ЗТП-препаратів у дослідженнях останніх років використовуються класифікаційні системи DEPA та PAW.

DEPA-класифікація включає чотири ключові параметри: D (доза тромбоцитів), E (ефективність збагачення), P (відсутність еритроцитів) і A (активація).

РАW-класифікація враховує Р (кількість тромбоцитів), А (наявність активаторів), W (вміст лейкоцитів: white cells).

Ці системи дозволяють порівнювати результати різних клінічних досліджень та формувати стандартизовані протоколи використання ЗТП. Ці заходи дозволять сформувати достовірну доказову базу для включення ЗТП високої щільності в національні клінічні настанови.

### **1.9. Епідуральні стероїдні ін'єкції та фармакологічна терапія в лікуванні дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта**

В терапії пацієнтів з дискогенним больовим синдромом поперекового відділу хребта консервативне лікування розглядають як перший етап. Через обмежену кількість досліджень, присвячених саме дискогенному болю, значна частина рекомендацій базується на доказах щодо хронічного неспецифічного болю в попереку. Сучасний підхід є мультимодальним і поєднує навчання пацієнтів, підтримання повсякденної активності, кінезіотерапію, за потреби психосоціальні втручання та виважену фармакотерапію Oliveira СВ та спів. (2018). Саме тому основу нефармакологічного лікування становить фізична терапія.

За даними Cochrane-огляду (2021), фізичні вправи ефективніші за відсутність лікування, звичайне ведення або плацебо щодо зменшення болю, хоча вплив на функціональні обмеження є менш вираженим. Фармакологічна терапія при цьому має переважно симптом-модифікуючий характер і спрямована на зменшення болю та покращення функціонального стану, а не на відновлення структури дегенерованого диска. Серед медикаментів препаратами першої лінії вважаються нестероїдні протизапальні засоби, однак їхній ефект при хронічному поперековому болю загалом є помірним або невеликим. Міорелаксанти можуть бути корисними лише короткочасно, переважно при гострому загостренні або вираженому м'язовому спазмі, але не як тривала терапія.

Епідуральні стероїдні ін'єкції залишаються одним із найуживаніших інтервенційних методів у лікуванні больових синдромів поперекового відділу хребта. Патогенетично цей метод спрямований передусім на зменшення локального запалення, набряку та ноцицептивної імпульсації. Введення препарату в епідуральний простір дозволяє досягти високої локальної концентрації стероїду поблизу задніх відділів диска, де відбувається вивільнення прозапальних медіаторів при дегенерації міжхребцевого диска Gill S.S та спів. (2025). Клінічне значення цього механізму полягає в тому, що при дегенерації диска біль формується не лише за рахунок механічного фактору, а й через біохімічну запальну реакцію в зоні фіброзного кільця та епідурального простору, тому навіть без прямого впливу на сам диск ЕСІ здатні зменшувати больовий синдром. У клінічній практиці це пояснює широке використання ЕСІ як мінімально інвазивного методу швидкого симптоматичного контролю, що дозволяє покращити якість життя пацієнтів та відтермінувати або уникнути оперативного втручання Carassiti M. та спів. (2022).

Benoist M та спів. (2012) показали, що каудальні або інтерламінарні епідуральні ін'єкції з місцевим анестетиком, із стероїдом або без нього, можуть зменшувати біль і функціональний стан у ретельно відібраних пацієнтів із хронічним дискогенним болем. Це дозволяє розглядати ЕСІ переважно як симптом-модифікуючий метод, тобто як спосіб тимчасового зменшення болю та відтермінування операції, але не відновлення структури дегенерованого диска. При виборі ЕСІ слід урахувати обмежену тривалість ефекту, необхідність точного відбору пацієнтів і рідкі, але потенційно тяжкі неврологічні ускладнення.

### **Порівняння з іншими методами лікування.**

У дослідженні Friedly та співавт. (2014) було встановлено, що частота ускладнень при епідуральному введенні стероїдів є вищою, ніж при ЗТП, особливо при повторному використанні [40]. Також ЗТП не асоціюється з ризиками системних ефектів (гіперглікемія, затримка рідини), властивих

кортикостероїдам, і не має обмежень у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом або гіпертонічною хворобою.

### **1.10. Ускладнення, ризики та побічні ефекти при ін'єкціях у МХД**

Хоча внутрішньодискові ін'єкції збагаченої тромбоцитами плазми набувають дедалі більшого поширення як біологічна альтернатива традиційним методам лікування дискогенного больового синдрому, зростає і увага до потенційних ризиків, пов'язаних із цією процедурою. Найбільше занепокоєння викликають три основні категорії ускладнень. По-перше, інфекційні ураження, зокрема постін'єкційний дисцит, можуть виникати внаслідок порушення стерильності або активації умовно-патогенної флори. Ці випадки потребують негайної діагностики та тривалого антибактеріального лікування, іноді із залученням хірургічного втручання. По-друге, описані явища так званого хімічного дисциту — асептичного запалення, що розвивається у відповідь на введення біоактивного препарату. Вони проявляються посиленням болю, відчуттям тиску або підвищенням чутливості у перші дні після процедури, хоча зазвичай мають оборотний характер. По-третє, навіть при дотриманні технічного протоколу можливе збереження або рецидив симптоматики, що може бути пов'язано з неправильною оцінкою джерела болю, тяжкістю дегенеративних змін або недостатньою дозою тромбоцитів. Таким чином, попри обнадійливі результати, застосування ЗТП вимагає ретельного відбору пацієнтів, стандартизації методики та подальших досліджень для оптимізації ефективності й безпеки.

#### **Інфекційні ускладнення**

Серед основних ризиків післяін'єкційних процедур у міжхребцевий диск — розвиток дисциту, який може бути інфекційного або асептичного (хімічного) генезу. Справжній інфекційний дисцит є відносно рідкісним ускладненням, але має тяжкий перебіг, особливо в умовах відсутності ранньої діагностики. Клінічно він проявляється посиленням локального болю в попереку, гарячкою, лейкоцитозом та підвищенням рівня С-реактивного білка. У разі прогресування

можливе формування епідурального абсцесу або поширення інфекції на суміжні хребці, що значно ускладнює лікування. Раннє МРТ-дослідження є вирішальним для підтвердження діагнозу, а терапія включає тривале внутрішньовенне введення антибіотиків, іноді — хірургічну декомпресію. Високий ризик ускладнень обумовлює необхідність суворого дотримання асептичної техніки та ретельного моніторингу пацієнтів після ін'єкції. За даними Coombes та співавторів (2021), частота постін'єкційного інфекційного дисциту після ЗТП є  $<0,1\%$ , але ризик зростає при порушенні стерильності або імунодефіцитних станах [74]. Імунна відповідь організму на ЗТП у разі контамінації може також спричинити активізацію місцевої флори або реактивацію латентної інфекції, особливо у пацієнтів зі зниженою імунною реактивністю.

**Хімічний дисцит.** Більш частим ускладненням є стерильне запалення диска — хімічний дисцит, який виникає у відповідь на компоненти введеної рідини або механічну травматизацію тканин. Цей стан характеризується посиленням болю протягом перших 48–72 годин після процедури без ознак системної інфекції (підвищеної температури, лейкоцитозу). Лікування зазвичай симптоматичне та включає призначення нестероїдних протизапальних препаратів, короткий курс міорелаксантів і обмеження фізичного навантаження. В окремих випадках застосовують локальну фізіотерапію. Перебіг хімічного дисциту, як правило, доброякісний, із регресією симптомів протягом 7–10 днів без потреби в антибіотикотерапії. Важливою є диференціальна діагностика з бактеріальним дисцитом, що передбачає спостереження за динамікою клінічної картини та лабораторних показників [29]. У дослідженні Levi та співавторів (2022) зазначено, що короткочасне погіршення симптомів після ін'єкцій ЗТП виникало в 8–12% випадків і не вимагало додаткового лікування, зникало спонтанно або на фоні застосування НПЗП [62].

Тип збагаченої тромбоцитами плазми має значний вплив на частоту побічних реакцій після внутрішньодискових ін'єкцій, що зумовлює

актуальність розмежування лейкоцитвмісної (Л-ЗТП) та лейкоцитзбідненої (ЗЛ-ЗТП) плазми. Основною відмінністю між цими формами є наявність у першій значної кількості нейтрофілів, які можуть спричиняти додаткову продукцію прозапальних цитокінів — зокрема, інтерлейкіну-1 $\beta$  та фактора некрозу пухлини-альфа (TNF- $\alpha$ ) [123].

У низці досліджень, зокрема Zhang та співавторів (Am J Sports Med, 2019), було показано, що лейкоцитвмісна ЗТП асоціюється з вищою частотою постін'єкційного болю та запальної відповіді через активацію каскадів гострого запалення [144]. Це підтверджується й у клінічних спостереженнях після ін'єкцій у суглоби та м'які тканини, де Л-ЗТП спричиняла більше побічних реакцій у порівнянні з ЗЛ-ЗТП [100]. Хоча безпосередні дані щодо внутрішньодискового введення поки що обмежені, механізми запалення можуть бути подібними.

З іншого боку, лейкоцитзбіднена ЗТП вважається більш безпечною для введення в замкнені простори, такі як міжхребцевий диск, через меншу ймовірність ініціації стерильного запалення чи хімічного дисциту. У рекомендаціях American Academy of Orthopaedic Surgeons для суглобових ін'єкцій ЗЛ-ЗТП вважається переважною при ризику запальних ускладнень, що може бути екстрапольовано на вертеброгенні втручання [4].

Таким чином, тип ЗТП-препарату має клінічно значущу роль у частоті побічних ефектів, і це слід враховувати при формуванні протоколів лікування дискогенного болю. Подальші дослідження, зокрема із застосуванням DEPA/PAW класифікацій, мають поглибити розуміння біологічної дії різних типів ЗТП на міжхребцеві структури.

### **Неефективність та індивідуальна варіабельність відповіді.**

Значна частина досліджень демонструє позитивні результати застосування ЗТП, однак ефективність залишається варіабельною. У метааналізі Sharma та співавторів (2023), в який увійшло 14 рандомізованих контрольованих досліджень, було показано, що лише 61% пацієнтів мали клінічно значуще зменшення болю протягом 6 місяців [127]. Такий рівень

ефективності порівнянний з результатами ін'єкцій стероїдів. Однак відсутність уніфікованого протоколу, зокрема щодо дозування, типу ЗТП, інтервалів між ін'єкціями та критеріїв відбору пацієнтів, значно ускладнює стандартизацію підходів. Крім того, фактори як супутні психоемоційні розлади, системне запалення або механічна нестабільність можуть знижувати ефективність ЗТП незалежно від біологічної активності [144].

#### **Механічні ускладнення.**

При внутрішньодисковому введенні існує ризик травматизації анатомічних структур, особливо при використанні трансфорамінального доступу. Серед ускладнень описано подразнення корінців спинномозкових нервів, тимчасову парестезію або загострення радикулопатії. В одному з проспективних спостережень (Takashima та співавтори, 2020), близько 5% пацієнтів скаржилися на посилення іррадіюючого болю протягом 1–2 тижнів після ін'єкції [127].

#### **Варіабельність складу збагаченої тромбоцитами плазми як джерело ускладнень.**

Препарати ЗТП можуть містити різні концентрації тромбоцитів, лейкоцитів та білків, що впливає не лише на ефективність, але й на ризик побічних реакцій. Наприклад, за даними Zhang та спів. (2019), ЗТП з високим вмістом лейкоцитів індукує більш потужну запальну відповідь та гірші результати у пацієнтів із дегенеративною патологією хребта [144]. Це може бути пов'язано з підвищеним вивільненням протеаз і прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) з лейкоцитів. Натомість використання так званого «чистого ЗТП» (ЗЛ-ЗТП), збідненого на лейкоцити, виявилось безпечнішим у низці досліджень.

У підсумку, хоча ЗТП вважається загалом безпечним методом лікування дискогенного болю, наявні ризики вимагають ретельного відбору пацієнтів, інформованої згоди та дотримання протоколів введення. Потрібні великі багатоцентрові дослідження для кращої стратифікації ризиків та розробки стандартів безпеки.

## Узагальнення

Дискогенний больовий синдром поперекового відділу хребта є однією з основних причин хронічного болю у спині, що супроводжується значним зниженням якості життя пацієнтів і високим соціально-економічним тягарем. Хоча дегенерація міжхребцевих дисків є добре вивченим процесом, патофізіологія дискогенного болю залишається складною і багатофакторною, включаючи зміни позаклітинного матриксу, прозапальні механізми, проростання ноцицептивних нервів і порушення іннервації.

Традиційні методи лікування, зокрема нестероїдні протизапальні препарати, фізіотерапія та епідуральні ін'єкції, не завжди забезпечують тривалий терапевтичний ефект. У відповідь на це зростає інтерес до біологічних методів, зокрема ЗТП-терапії, яка має потенціал впливати на молекулярні механізми регенерації диска. Водночас, на сьогодні відсутні уніфіковані протоколи приготування та застосування збагаченої тромбоцитами плазми, існує висока варіабельність методик, недостатня стандартизація дозувань, а також різні підходи до визначення клінічної ефективності.

Особливе занепокоєння викликає безпека методів біологічної терапії: хоча ЗТП продемонструвала добрий профіль безпеки, ризик інфекційних і хімічних ускладнень, а також індивідуальна варіабельність відповіді потребують подальшого вивчення. Залишається відкритим питання щодо показань до ЗТП-терапії, оптимальної дози, частоти введення, а також клінічних і морфологічних предикторів позитивного результату.

Таким чином, актуальним є формування стандартизованого підходу до застосування ЗТП при дискогенному больовому синдромі, з урахуванням морфофункціональних характеристик диска, типу ЗТП-препарату (за класифікаціями RAW, DEPA), показників МРТ, якості життя та потенційних ризиків. Подальші клінічні дослідження мають на меті уточнення ефективності цього методу, визначення груп пацієнтів з найбільшою користю від терапії, а також розробку клінічного алгоритму для широкого впровадження ЗТП у практику вертебрології.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Дизайн дослідження та характеристика вибірки

У клінічне відкрите, проспективне, одноцентрове, не рандомізоване клінічне дослідження були включені 105 пацієнтів із клінічними ознаками хронічного дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта, які перебували на лікуванні у ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» в період з 2022 по 2024 роки. Середній вік становив  $40,2 \pm 6,1$  років (діапазон — 21–57 років), чоловіків — 57,1 %, жінок — 42,8 %. Усі пацієнти мали в анамнезі больовий синдром поперекового відділу хребта тривалістю понад 6 місяців, супроводжений дегенеративними змінами міжхребцевих дисків, підтвердженими даними магнітно-резонансної томографії (ступінь Pfirrmann  $\geq 3$ ).

Розподіл пацієнтів за демографічними показниками представлений в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Розподіл пацієнтів за демографічними показниками

Параметри	(n = 105)
Вік, роки (M $\pm$ SD / розмах вибірки)	40,2 $\pm$ 6,1 / 21–57
Стать, n (%) - чоловіки	60 (57,1%)
Стать, n (%) - жінки	45 (42,8%)

**Критеріями включення в дослідження були** пацієнти вік яких складав  $\geq 18$  років, з наявністю хронічного больового синдрому, грижі або протрузії диска. Важливими критеріями були відсутність протипоказань до внутрішньодискової ін'єкції та рівень тромбоцитів у крові  $> 150 \times 10^9$ /л.

**Критеріями виключення** для пацієнтів були переважання у симптоматиці радикулярного болю, нестабільність хребцево-рухового сегмента, інші джерела болю (фасеткова артропатія, сакроілеїт, радикулярний больовий синдром поперекового відділу хребта), системні захворювання крові, наявність імплантів, секвестрація диска, нещодавнє використання НПЗП, психічні порушення або ураження шкіри в зоні маніпуляції. Критерії включення та критерії виключення відображені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2.

## Критерії включення та виключення учасників

Критерії виключення	Критерії включення
Наявність транспедикулярної фіксації / міжтілового спондилодеза по типу PLIF/TLIF і тд.	Вік 18 років і старше з болем у попереку більше трьох місяців
Нестабільність хребцево-рухового сегмента	Грижі, протрузії МХД
Інші причини болю в попереку, такі як фасеткова артропатія, радикулярний больовий синдром поперекового відділу хребта та біль у крижово-клубовому суглобі	Дискогенний больовий синдром поперекового відділу хребта
Захворювання крові, онкологічні захворювання (променева/хіміотерапія) в анамнезі	Ступінь дегенерації МХД $\geq 3$ за класифікацією Pfirrmann.
Рівень тромбоцитів у крові нижчий від норми	Кількість тромбоцитів у крові $> 150 \times 10^9$ /л
Дисцит	
Стеноз хребтового каналу	
Спондилолістез	
Спондилоліз	

Лікування НПЗП яке припинилося менше ніж за 2 тижні до внутрішньодискової ін'єкції	
Психічні захворювання	
Захворювання шкіри в ділянці ін'єкції	
Секвестрація міжхребцевого диска	

З метою оцінки результатів та порівняльного аналізу пацієнти були розподілені на три групи за методом лікування:

- I група (група ФТ): 25 пацієнтів (11 жінок, 14 чоловіків, середній вік  $39,4 \pm 6,5$  років, віковий діапазон 22–52 роки) з діагнозом остеохондроз поперекового відділу хребта, люмбалгія, дискогенний больовий синдром. Лікування включало курс консервативної фармакотерапії (нестероїдні протизапальні препарати, міорелаксанти, вітаміни групи В) та носіння поперекового напівжорсткого корсета протягом 14 днів.

- II група (група ЕСІ): 36 пацієнтів (18 жінок, 18 чоловіків, середній вік  $43 \pm 4,2$  років, віковий діапазон 34–51 рік), з діагнозом остеохондроз поперекового відділу хребта, люмбалгія, дискогенний больовий синдром, яким проводили 1 епідуральну стероїдну ін'єкцію бетаметазону.

- III група (група ЗТП): 44 пацієнтів (16 жінок, 28 чоловіків, середній вік  $38,4 \pm 7,1$  років, віковий діапазон 22–57 років) із хронічним дискогенним больовим синдромом поперекового відділу хребта та МРТ-ознаками дегенеративних змін міжхребцевих дисків, які отримували внутрішньодискову ін'єкцію збагаченої тромбоцитами плазми. Основну групу формували пацієнти яким було виконано ін'єкцію збагаченої тромбоцитами плазми в ділянку задіяного міжхребцевого диска. В групі провели 53 ін'єкції у 44 пацієнтів. Групи пацієнтів відображені в таблиці 2.3.

## Розподіл пацієнтів за групами

Параметри		Група ФТ (n = 25)	Група ЕСІ (n = 36)	Група ЗТП (n=44)	(p. value)
Вік, років (M ± SD) /розмах вибірки		39,4 ± 6,5 / 22–52	43 ± 4,2 / 34–51	38,4 ± 7,1 / 22– 57	p>0,05*
Стать, n (%)	Ч	14(56)	18(63,6)	28(57,7)	p>0,54***
	Ж	11(44)	18(36,3)	16(42,2)	
VAS, M ± SD , см до лікування		5,6±0,73	5,83±0,65	5,7 ±1,1	p>0,05**
ODI, M ± SD , % до лікування		50,2±7,6	55,7±6,1	45,5±6,7	p>0,05*

Примітки:

\* визначено за допомогою t – критерія Стьюдента;

\*\* визначено за допомогою U-критерія Манна – Уїтні;

\*\*\* визначено за допомогою критерія Фішера.

## 2.2. Методика виготовлення та введення збагаченої тромбоцитами плазми

Протягом тижня до виконання маніпуляції пацієнти виконували загальний аналіз крові для перевірки наявності достатньої кількості тромбоцитів у крові ( $150 \times 10^9$  /л), виключення імовірності запальних реакцій на момент перед виконанням процедури.

Підготовка збагаченої тромбоцитами плазми здійснювалась на базі науково-практичного центра тканинної та клітинної терапії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», за двоетапною методикою центрифугування, яка дозволяла отримати висококонцентрований тромбоцитарний препарат зі зниженим вмістом лейкоцитів. Для кожної процедури проводився забір 50 мл венозної крові в стерильні вакуумні пробірки (Vacuette) з додаванням антикоагулянту — цитрату декстрази. Перший етап центрифугування проводили при відносному центробіжному прискоренні (RCF) 250 xg протягом 10 хвилин, що забезпечувало необхідне розшарування плазми та формених елементів крові.

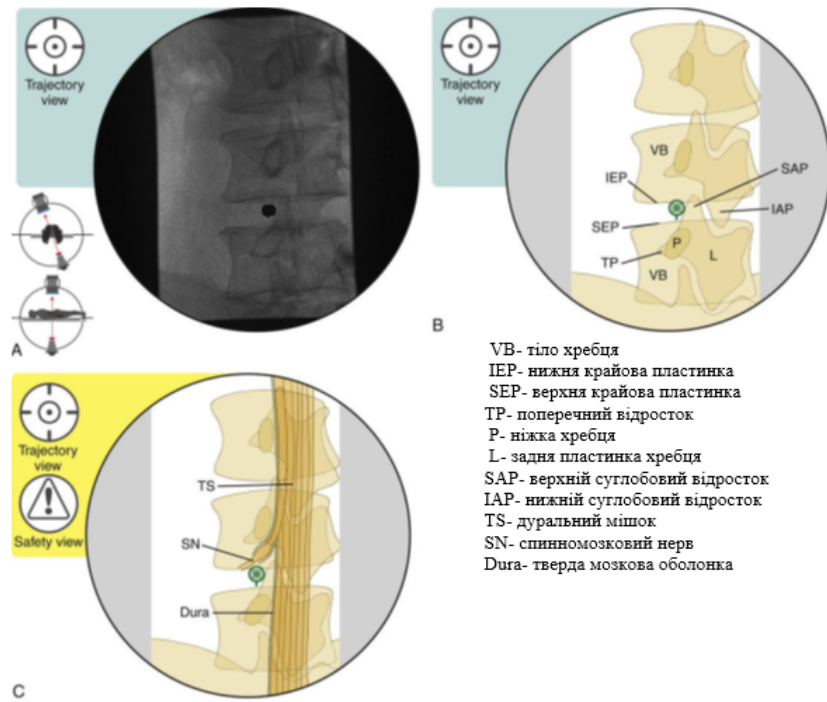
Верхній шар, плазму, обережно аспірували без перемішування, щоб мінімізувати домішки лейкоцитів, і переносили в нову пробірку. Далі проводили другий етап центрифугування при RCF 2300 xg протягом 5 хвилин, у результаті якого тромбоцити осідали на дно. Осад ресуспендували у 1–1,5 мл плазми, збідненої тромбоцитами, таким чином формувалася остаточний ін'єкційний об'єм. Частина отриманого об'єму розводили у 10 разів та визначали кількість тромбоцитів на геманалізаторі Sysmex XN-530 у лабораторії біохімії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України». В середньому, отриманий препарат мав концентрацію тромбоцитів  $10089,8 \pm 4762,5 \times 10^9/\text{л}$ , де  $\text{min } 2720 \times 10^9/\text{л}$ ;  $\text{max } 24740 \times 10^9/\text{л}$ , що приблизно в 49 разів перевищує нормальні значення у периферичній крові.

Введення ЗТП здійснювали внутрішньодисково під флюороскопічним контролем, за допомогою електронно-оптичного перетворювача (ЕОП) системи (Siemens Siremobil Compact), у режимі реального часу. Пацієнта розміщували у положенні лежачи на животі на рентгенпрозорому столі з використанням абдомінального валика для зменшення поперекового лордозу (рис 2.1.)



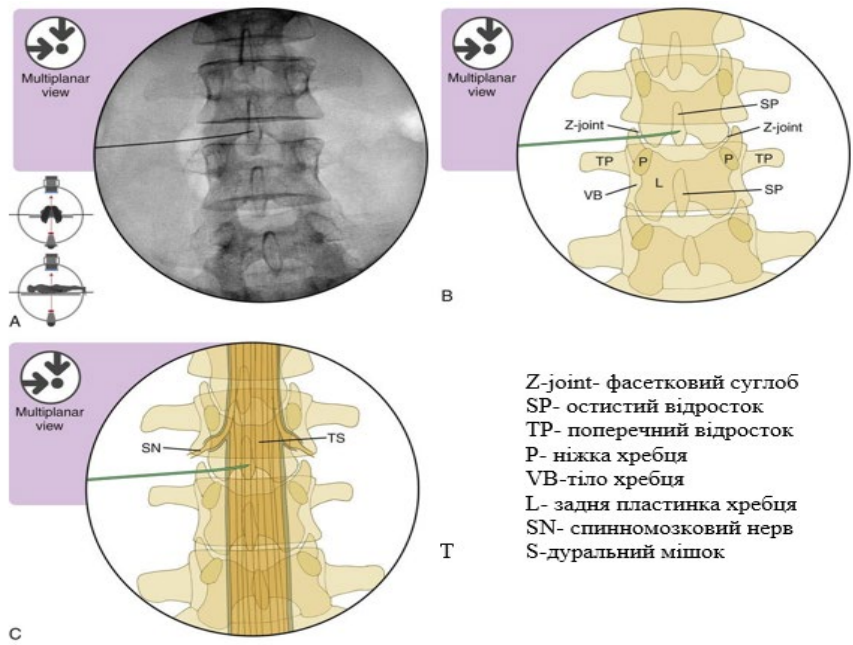
Рис. 2.1. А – Рентгенпрозорий стіл з абдомінальним валиком. В – Позиціонування пацієнта на столі. С – Позиціонування голки під час маніпуляції.

Голка вводилась через паравертебральний доступ у косій проекції (приблизно  $30^\circ$ ) до центральної частини ураженого диска (рис 2.2.).



VB- тіло хребця  
 IEP- нижня крайова пластинка  
 SEP- верхня крайова пластинка  
 TP- поперечний відросток  
 P- ніжка хребця  
 L- задня пластинка хребця  
 SAP- верхній суглобовий відросток  
 IAP- нижній суглобовий відросток  
 TS- дуральний мішок  
 SN- спинномозковий нерв  
 Dura- тверда мозкова оболонка

Рис. 2.2. А – Флюороскопічне зображення траєкторії з правильно встановленим положенням голки. В – Рентгенконтрастні структури. С – Рентгенпрозорі структури (Michael B. Furman та співавт. Atlas of image guided spinal procedures, second edition. 2018).



Z-joint- фасетковий суглоб  
 SP- остистий відросток  
 TP- поперечний відросток  
 P- ніжка хребця  
 VB-тіло хребця  
 L- задня пластинка хребця  
 SN- спинномозковий нерв  
 S-дуральний мішок

Рис. 2.3. А – Флюороскопічне зображення передньо-задньої проекції з правильно встановленим положенням голки. В – Рентгенконтрастні структури. С – Рентгенпрозорі структури.

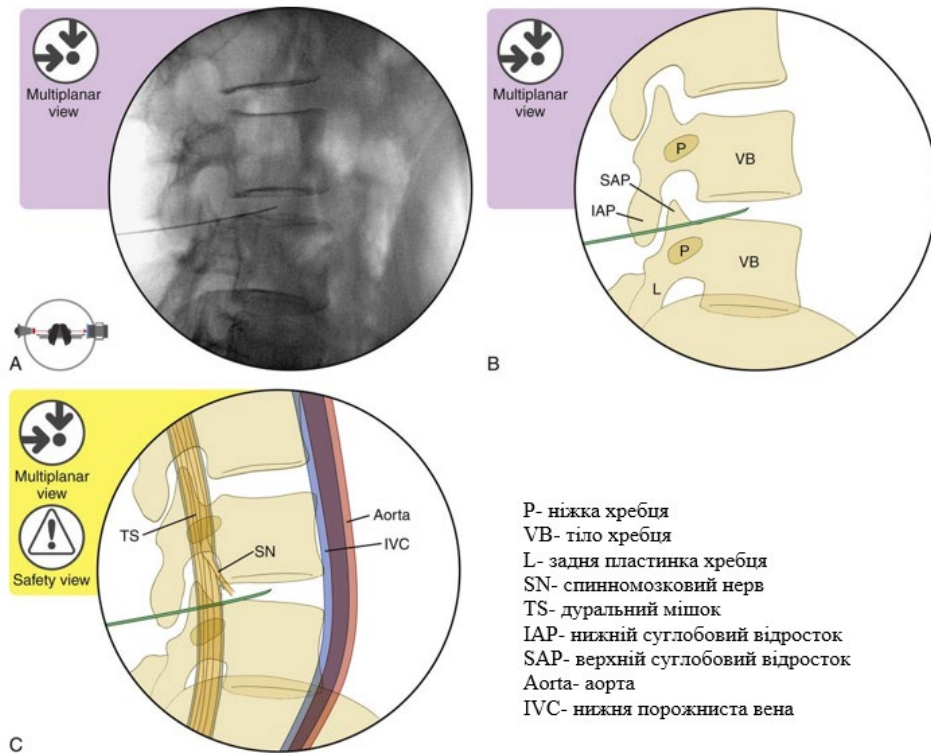


Рис. 2.4. А – Флюороскопічне зображення бічної проекції з правильно встановленим положенням голки. В – Рентгенконтрастні структури. С – Рентгенпрозорі структури (Michael B. Furman та співавт. Atlas of image guided spinal procedures, second edition. 2018).

Для ін'єкції використовували спінальну голку калібру G-22. Положення голки було верифіковано у передньо-задній і боковій проекції (рис 2.3., 2.4.).

Всі маніпуляції проводилась з дотриманням умов асептики. Введення ЗТП не супроводжувалося місцевою анестезією, задля уникнення впливу анестетика на біологічну активність тромбоцитів. Після процедури пацієнтам рекомендували уникати застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) щонайменше протягом двох тижнів, оскільки вони можуть пригнічувати вивільнення факторів росту і гальмувати регенеративні процеси, що стимулюються ЗТП.

### 2.3. Методика фармакологічної терапії

Фармакотерапія була спрямована на зменшення запалення, м'язового напруження та покращення нейротрофіки. Амбулаторним пацієнтам було призначено лікування у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій 75мг/3,0 мл

диклофенаку натрію 1 раз на день, 5 днів з подальшою заміною на таблетовану форму – 50мг по 1 таблетці 2 рази на день, 10 днів. Толперизон 150мг по 1 таблетці 3 рази на добу, 10 днів. Внутрішньом'язові ін'єкції 2 мл розчину, що містить тіаміну гідрохлориду 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг, ціанокобаламіну 1000 мкг 1 раз на день, 5 днів з подальшою заміною на таблетовану форму бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг по 1 таблетці 2 рази на день, 10 днів. Використання поперекового ортопедичного корсета при фізичній активності протягом 2 тижнів.

#### **2.4. Методика епідуральних стероїдних ін'єкцій**

У маніпуляційній кімнаті пацієнтів розміщували на рентгенпрозорому столі у положенні лежачи на животі. Місце ін'єкції, а саме hiatus sacralis, обробляли згідно з правилами антисептики. Введення спінальної голки діаметром G22 здійснювали під кутом 30 градусів по відношенню до площини шкіри. Після проходження м'яких тканин (підшкірної жирової клітковини) відзначали відчуття провалу, після чого змінювали кут введення голки до 15 градусів і вводили її ще на 1-2 см вглиб. За допомогою голки в епідуральний простір вводили 3-5 мл контрастної речовини (Omnipac 200) та проводили флюороскопічний контроль за допомогою електронно-оптичного перетворювача системи (Siemens Siremobil Compact). Після підтвердження положення в епідуральному просторі вводили суміш 19 мл 1% лідокаїну і 1 мл бетаметазону. Кількість розчину об'ємом 20 мл достатньо для того, щоб повністю заповнити епідуральний простір попереково-крижового відділу хребта. Такий підхід спрямований на зменшення локального запалення у периневральній зоні, зниження периферичної ноцицепції та досягнення швидкого анальгетичного ефекту. Курс лікування передбачав 1 ін'єкцію.

#### **2.5. Методи клінічної оцінки**

Для оцінки ефективності лікування використовувались як суб'єктивні, так і об'єктивні методи контролю. Оцінювання проводилось у два основні етапи: первинна оцінка — через 1 місяць після процедури, та повторна — через

6 місяців. Така структура дозволяла фіксувати як ранні, так і відтерміновані клінічні ефекти лікування.

*Оцінка больового синдрому за VAS.* Больовий синдром оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (VAS, см). Це проста у використанні шкала, яка дозволяє пацієнту самостійно визначити інтенсивність болю, відмічаючи її на лінії довжиною 10 см. Початок шкали відповідає повній відсутності болю (0 см), а кінець – найсильнішому болю, який тільки можна уявити (10 см). Цей метод є валідованим інструментом у дослідженнях хронічного болю, зокрема – дискогенного генезу.

*Оцінка якості життя за опитувальником Oswestry Disability Questionnaire 2.* Функціональний стан оцінювали за допомогою Індексу інвалідації Oswestry. Він включає 10 блоків запитань, які охоплюють різні аспекти повсякденної активності (ходьба, сидіння, підйом ваги, особиста гігієна тощо). Кожен пункт оцінюється від 0 до 5, а загальний результат виражається у відсотках, де: 0–20% – мінімальні обмеження, 21–40% – помірні, 41–60% – значні, 61–80% – виражена інвалідація, понад 80% – пацієнт прикутий до ліжка. ODI є чутливою шкалою до змін функціонального стану пацієнта з захворюваннями хребта.

Крім клінічних шкал, через 6 місяців після ін'єкції було проведено контрольне МРТ-обстеження, на якому оцінювали структурні зміни у міжхребцевому диску.

#### *Критерії оцінки ефективності лікування*

Оцінювання ефективності лікування дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта здійснювалось комплексно – із урахуванням як суб'єктивних скарг пацієнтів, так і об'єктивних морфологічних змін, що фіксувались за допомогою візуалізаційних методів.

Основними критеріями клінічної ефективності виступали:

1. Зменшення інтенсивності болю, що оцінювалося за візуальною аналоговою шкалою (VAS). Зниження показників VAS на  $\geq 30\%$  від початкового рівня вважалось клінічно значущим і відповідало помітному покращенню

якості життя пацієнта. Оцінка виконувалася двічі — через 1 місяць та через 6 місяців після проведення процедури.

2. Покращення функціонального стану згідно з Індексом інвалідизації Oswestry. Зниження ODI на  $\geq 15\%$  від початкового рівня свідчило про зменшення обмежень у щоденній активності та соціальному функціонуванні. Це також дозволяло судити про стійкість ефекту у динаміці.

3. Морфологічна стабілізація або покращення стану міжхребцевого диска, оцінена за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) за шкалою Pfirrmann. Враховувались як відсутність прогресування ступеня дегенерації, так і окремі ознаки ремоделювання диска — підвищення інтенсивності сигналу, покращення гідратації, зменшення гризових компонентів.

Окрім основних показників ефективності, у групі пацієнтів, які отримували ЗТП, ретельно аналізувались потенційні побічні ефекти та ускладнення. Зокрема, проводився моніторинг щодо:

1. хімічного дисциту — стерильного запалення міжхребцевого диска, що могло проявлятися посиленням болю протягом перших 48–72 годин;
2. інфекційних ускладнень — включно з бактеріальним дисцитом, що вимагало виключення за клінічними та лабораторними критеріями;
3. недостатньої клінічної відповіді — тобто збереження високих показників болю або обмежень функції попри проведене лікування.

## **2.6. МРТ-оцінка**

Усім хворим з групи ЗТП виконували томографію за допомогою магнітно-резонансного томографа (Philips Achieva 1.5 T) не більше ніж за 1 місяць до внутрішньодискового введення ЗТП та через 6 місяців після виконання інтервенції. Для аналізу міжхребцевих дисків вивчали сагітальні зрізи на рівні остистих відростків в режимі T2, оскільки в режимі T1 вміст твердої мозкової оболонки мав схожу інтенсивність сигналу з навколишніми структурами, що утруднювало візуалізацію структур.

Для візуалізації та оцінки ступеня дегенерації міжхребцевих дисків застосовували класифікацію Pfirrmann (2001) (ступені 1–5) що візуалізована на рис 2.5.

Класифікація Pfirrmann є загальноприйнятою системою градації дегенеративних змін міжхребцевого диска на T2-зважених зображеннях. На рисунку зображено приклад МРТ дослідження пацієнта до та через 6 місяців після введення ЗТП внутрішньодисково. На рис. 2.6. колом відмічено грижу міжхребцевого диска до ін'єкції (а) та її резорбцію через 6 місяців після ін'єкції (б).

Класифікація Pfirrmann включає п'ять ступенів:

I ступінь — гомогенна структура, висока інтенсивність сигналу, чітко виражене ядро та збережена висота диска.

II ступінь — ще збережена висота, але поява деякої гетерогенності сигналу.

III ступінь — помірна втрата сигналу, диференціація ядра й кільця стерта, висота диска дещо знижена.

IV ступінь — гіпоінтенсивний сигнал, зниження висоти диска, майже повна втрата структури.

V ступінь — виражене зниження висоти, гіпоінтенсивність, втрата гідратації, склероз замикальних пластинок.

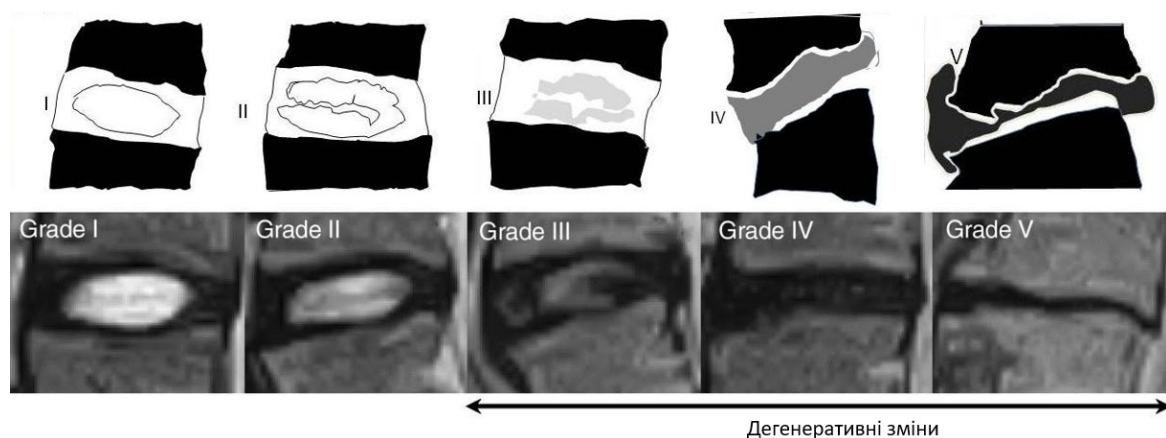


Рис. 2.5. Ступені дегенерації міжхребцевих дисків за класифікацією Pfirrmann (2001).

Також застосовувалось визначення індекса диска, який розраховується за даними МРТ як нормалізоване співвідношення висоти диска до розмірів суміжних тіл хребців, використовується як кількісний морфометричний показник стану міжхребцевого диска. У клінічних дослідженнях Akeda K. та співавт. (2015) [3], Muhammad O. та співавт. (2025) [83] показано, що збільшення цього показника після лікування може відображати покращення збереження висоти диска, підвищення його гідратації. Водночас зниження індексу диска на МРТ після втручання розглядають як ознаку втрати висоти диска та прогресування дегенеративних змін.

$$\text{ІД} = \frac{H_a + H_p}{D_s + D_i} \times 100$$

де:

- $H_a$  — висота переднього краю міжхребцевого диска (мм);
- $H_p$  — висота заднього краю міжхребцевого диска (мм);
- $D_s$  — довжина верхньої крайової пластинки тіла хребця (мм);
- $D_i$  — довжина нижньої крайової пластинки тіла хребця (мм).

Таким чином, поєднання суб'єктивних шкал та об'єктивних МРТ-показників дозволило оцінити як клінічну динаміку болю та обмеження функції, так і морфологічну зміну стану міжхребцевих дисків після лікування.

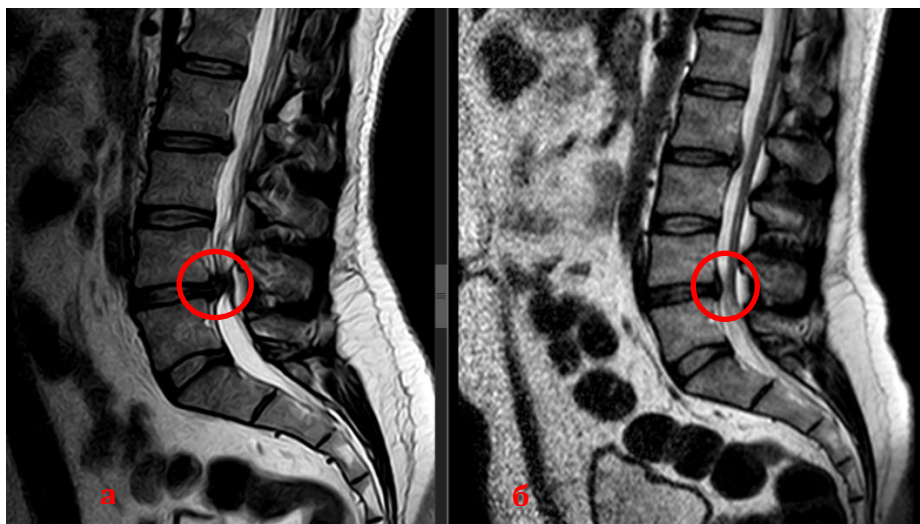


Рис. 2.6. Приклад МРТ пацієнта до лікування (а) та через 6 місяців після ін'єкції (б).

## 2.7. Методи статистичної обробки даних

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням програмного забезпечення SPSS 26.0. Відповідність виду розподілу результатів кількісних показників до закону нормального розподілу перевірялася критерієм Шапіро-Уїлка (W). Для кількісних показників розраховували середнє арифметичне значення ( $\bar{x}$ ) і середньоквадратичне відхилення (SD).

Для номінальних, бінарних та порядкових змінних проводився також частотний аналіз. Для оцінки внутрішньогрупової динаміки показників VAS та ODI у пацієнтів групи ЗТП застосовували парний t-критерій (або Wilcoxon), залежно від типу розподілу. Порівняння кількісних показників між групами виконували за допомогою t-критерію Стюдента (у випадку нормального розподілу) або непараметричний критерій Вілкоксона (при ненормальному розподілі). Для порівняння якісних даних використовували критерій Фішера. Результати вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

При оцінці результатів гістологічного дослідження статистичну обробку даних проводили з використанням MS Excel та Rstudio Version 2025.09.02+418. Відповідність варіативних рядів до закономірного нормального розподілу перевіряли за критерієм Колмогорова-Смірнова. При нормальному розподілі використано дво-факторний дисперсійний аналіз (two-way ANOVA) із тестом Бонферонні, якщо дані не відповідали нормальному розподілу застосовували критерій Крускала-Уоліса з тестом Дана, з корекцією p-значень методом Бонферонні, критерій Манна-Уїтні для попарних порівнянь, тест Вілкоксона з поправкою Холма. Відмінності між групами вважалися статистично значущими при  $p < 0,05$ .

## РОЗДІЛ 3

### СТРУКТУРНІ ЗМІНИ МІЖХРЕБЦЕВИХ ДИСКІВ ЗА УМОВ ПОШКОДЖЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ КОНЦЕНТРАТУ ТРОМБОЦИТАРНОЇ ПЛАЗМИ

#### **3.1. Матеріали та методи експериментального дослідження**

Експериментальне дослідження проведено на 30 білих імбридних статевозрілих щурах-самцях вагою 360-420 г. Тварини утримувалися в умовах віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця у рамках договору про наукове співробітництво між ДУ “Інститут травматології та ортопедії НАМН України” (Угода про наукову співпрацю від 02.02.2023 р.), за темою “Розробка моделей пошкоджень опорно-рухового апарату на лабораторних тваринах та дослідження його структурних елементів в експериментальні” (Висновок біоетичної комісії від 26.05.2025, №195). Стандартні умови утримання тварин: температура повітря 22-25°C, вологість повітря 50-60%, 12-годинний світлий / темний цикл, вільний доступ до води та стандартного гранульованого корму. Досліди проводили відповідно до Директиви ЄС 2010/63/ЄС «Про захист тварин, що використовуються в наукових цілях» та Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

##### **3.1.1. Тваринна модель пошкодження міжхребцевого диска**

На етапі планування експериментальної роботи було проведено аналітичне дослідження відомих тваринних моделей відтворення дегенеративних змін міжхребцевих дисків. Порівняльний аналіз моделей за останні 5 років наведено у таблиці 3.1. Зроблено висновок, що більшість моделей на гризунах (щури, миші) є травматичними і полягають у нанесенні травматичного дефекту хрящовій тканині диска. Щоб уникнути можливого впливу індивідуальних відмінностей, на одній лабораторній тварині відтворюється кілька дефектів – контрольний і дослідний.

**Таблиця 3.1.** Тваринні моделі дегенеративних змін міжхребцевого диска

Характеристика	Модель								
Рівень	Co7-8, Co9-10	Co7-8	L4-5, L5-6	Co6-7, Co7-8, Co8-9	C5-6	Co6-7, Co7-8	L4-5, L5-6	L5-6	Co3-Co4 і Co5-Co6
Механізм впливу на диск	Механічний: прокол голкою 20G і обертальні рухи	Механічний: прокол голкою 27G і обертальні рухи	Механічний: прокол голкою 27G, деструкція і введення фізіологічного розчину 2,5 мкл	Механічний: прокол голкою 21G і обертальні рухи	Механічний: прокол голкою 26G і обертальні рухи	Механічний: прокол голкою 21G і обертальні рухи	Механічний: оберти дрилем 0,8 мм	Механічний: оберти зубним буром 1,2 мм	Механічний: прокол і оберти
Домінуючі морфологічні зміни	Редукція хондроцитів, класифіковано як дегенерація	Загибель, аутофагію хондроцитів класифіковано як дегенерація	Деструкція, класифіковано як дегенерація	Редукція хондроцитів, класифіковано як дегенерація	Деструкція матриксу	Порушена інтеграція матриксу, класифіковано як дегенерація	Пошкоджений диск класифіковано як дегенерація	Деструкція ядра і фіброз хрящового кільця. Зміни класифіковано як дегенерація	Деструкція ядра, фіброз хрящового кільця і капсули
Контроль лікування	Інший інтактний диск. Ін'єкція досліджуваного засобу, фізіологічного розчину, безпосередньо	Ін'єкція досліджуваного засобу, безпосередньо 31G, фізіологічного розчину	Псевдоопера- на група, тільки прокол шкіри і м'язів	Ін'єкція досліджуваного засобу, безпосередньо 31G, фізіологічного розчину	Псевдоопера- рована група, тільки прокол шкіри	Стовбурові клітини вартонових драгель, через 2 тижні	Псевдоопера- рована група, тільки розріз шкіри	Суміжний проксимальний і дистальний диски	Інший інтактний диск. Ін'єкція фізіологічного розчину, тромбоцитарної плазми, безпосередньо
Посилання	Wu, X., et al, 2018 [141]	Luo R, et al, 2022 [66]	Huang Y, 2022 [52]	Niu H, et al, 2025 [88]	Liang S, et al, 2024 [63]	Choi UY, et al, 2020 [24]	Kim, JS., 2011 [58]	Barkov O.O., et al. 2025 [10]	Черватюк М.С., 2025 [1]

Щурам вводили тіопентал натрію (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) у дозі 50 мг/кг внутрішньоочеревинно. Обробляли тазову ділянку та проксимальну частину хвоста 10% розчином повідон-йоду (Бетадин, ЗАТ «Egis», Угорщина). Ділянку брили і повторно обробляли повідон-йодом. Здійснювали розріз шкіри на рівні від Со2 і Со6 хвостових хребців, на дорзальній поверхні. Моделювали тунельний дефект обертами свердла 1,2 мм (600-800 об/хв) на рівні Со3-Со4 і Со5-Со6 (рис. 3.1.). За аналогічну модель було використано модель Баркова О.О., та співавтроїв 2025, де також механічно відтворений дефект моделювали обертовими діями, свердлом. За таких умов ядро диска не має характерної структури, яку описують для інтактного диска, через механічне пошкодження. Автори описали фрагментацію пластинок хрящового матриксу кільця диска, осередковою гіпертрофією хондроцитів, клітинний детрит у диску, заміну характерної хрящової тканини диска іншими тканинами, сполучною тканиною, новоутвореними судинами, і новоутвореною тканиною подібною до мезенхімальної (описано як нотохондральна).

У дефект Со3-Со4 вводили 0,01 мл фізіологічного розчину. Це було необхідно для відтворення контролю на введення об'єму в ділянку пошкодження диска. У ділянку дефекту Со5-Со6 вводили концентрат тромбоцитарної плазми в об'ємі до 10 мкл. Концентрат тромбоцитарної плазми одержували шляхом центрифугування аутологічної крові. Для цього у щурів отримували кров із заорбітального синусу у об'ємі 2,0 мл у одноразові пластикові мікропробірки («Eppendorf», Німеччина) з додаванням 10 мкм гепарину (ТОВ «Фармекс Груп», Україна). Кров центрифугували при 1000 обертів для відділення еритроцитарної маси 2 хв. Видаляли надосадову частину ( $\approx 0,7-1,0$  мл) первинного об'єму) і далі центрифугували у мікропробірці 1,5 мл при 4000 обертів 10 хвилин (рис. 3.2).

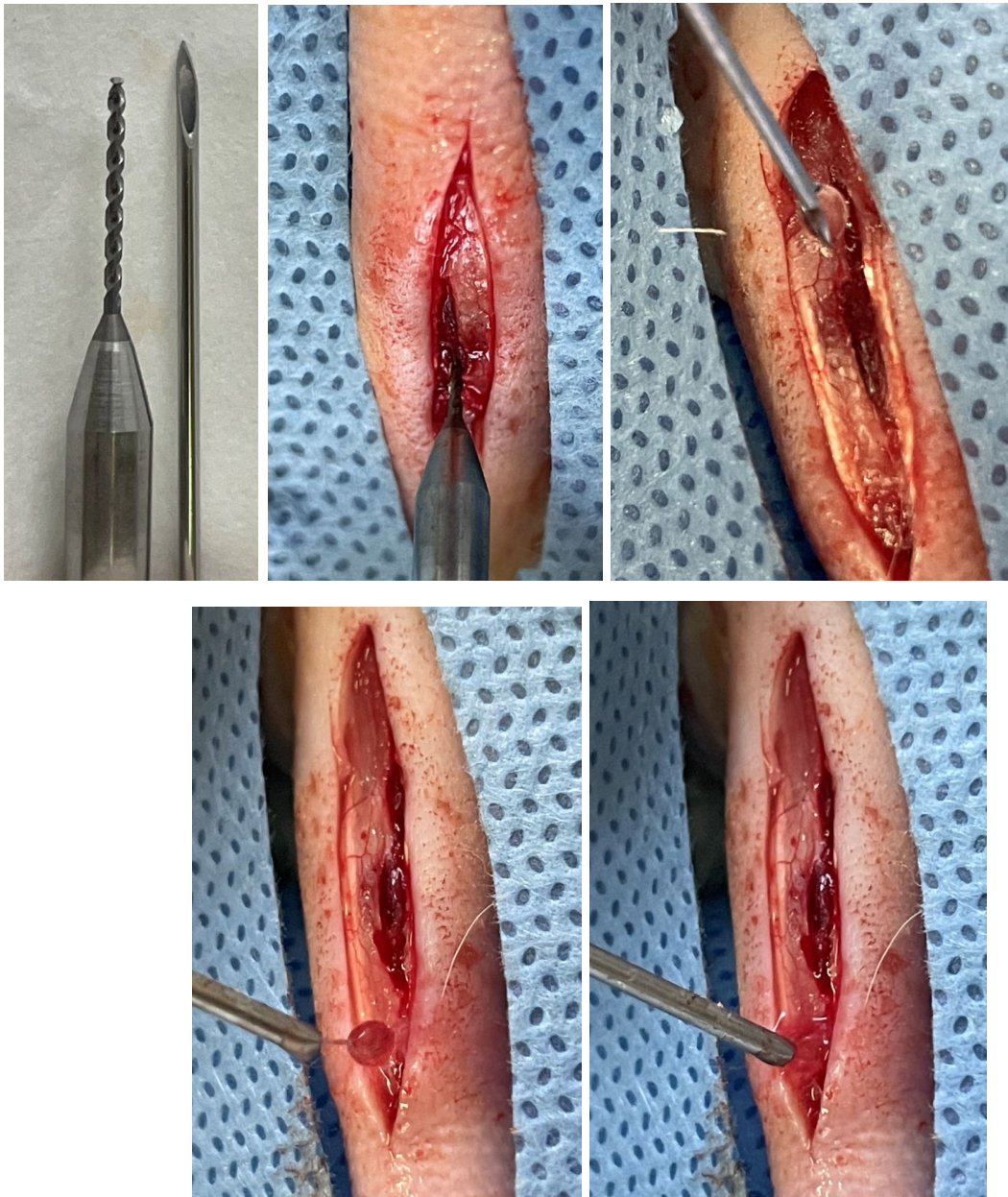


Рис. 3.1. Моделювання пошкодження міжхребцевого диска, введення фізіологічного розчину, концентрату тромбоцитарної плазми.

На гемоаналізаторі MicroCC-20Plus (Intermedica, США) концентрація тромбоцитів досягала  $1,0 \times 10^6$  1/мкл. Висока концентрація досягалася методом диференційованого центрифугування, як описано у методі V. Chernyshenko та співавторів [136]. Висококонцентрований осад відділяли шприцом 1,0 мл і вводили у ділянку дефекту диска Co5-Co6. Перед введенням концентрат тромбоцитів додатково досліджували під мікроскопом. Рану зашивали (3,0,

«Ethicon», J&J Int.) і зрошували 0,05% розчином хлоргексидину (ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна).

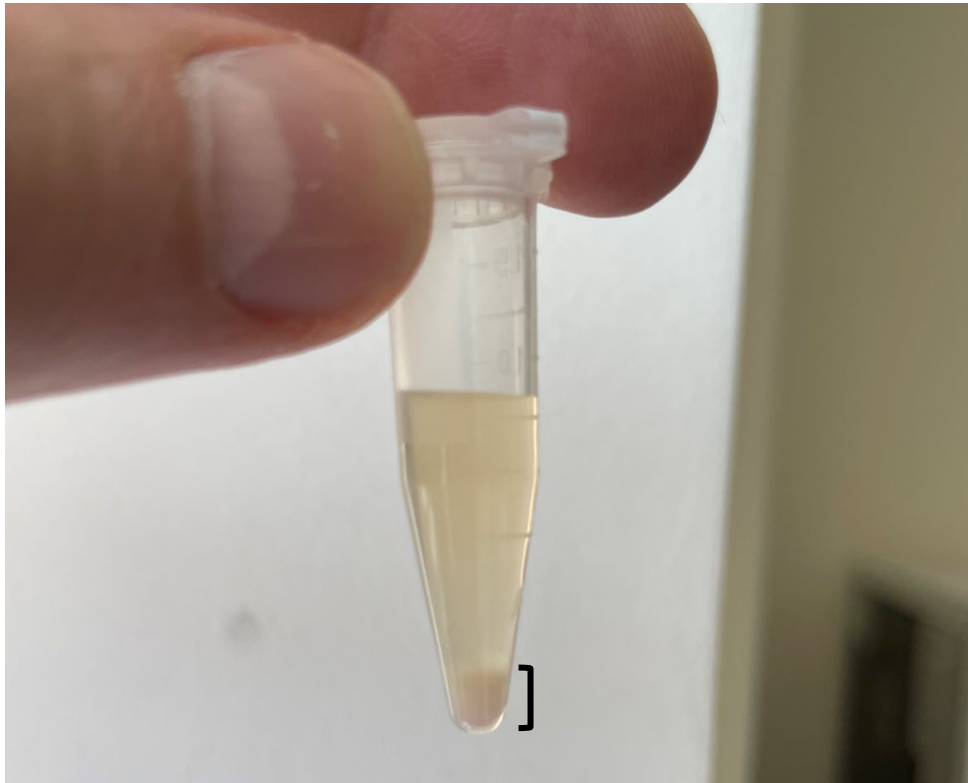


Рис. 3.2. Концентрат тромбоцитарної плазми щурів.

Оперованих тварин рандомно розділяли на групи згідно термінів дизайну дослідження: 1, 3, 7, 14 і 28 діб після моделювання пошкодження міжхребцевого диска. На кожен термін дослідження група складала по 6 тварин. Тварин виводили з експерименту шляхом введення летальної дози тіопенталу натрію (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна). Хребці з дисками виділяли суцільним препаратом від Co2 до Co8 і фіксували у 10% розчині формаліну (тривалість фіксації 24 години при 4°C).

### **3.1.2. Гістологічні методи дослідження**

Зафіксовані зразки дисків відмивали від формаліну близьку 3 годин у проточній воді. Демінералізацію проведено у 7% розчині ЕДТА. Зневоднювали зразки у ізопропанолі та ущільнювали у парафіні (Leica Surgipath Paraplast Regular). Парафінові зрізи виготовляли на мікротомі

Thermo Microm HM 360. Зрізи депарафінували і забарвлювали гематоксиліном та еозином для дослідження загальної морфології міжхребцевого диска, червоним сіріусом (Direct Red 80, «Magnacol Ltd», Великобританія) (розчин на пікриновій кислоті, з контрзабарвленням ядер гематоксиліном Вейгерта) для дослідження щільності колагену та фіброзних змін. Мікропрепарати досліджували на мікроскопі Olympus BX51 («Olympus», Японія). За допомогою фотокамери Olympus C3040ZOOM та програмного забезпечення Olympus DP-Soft 3.2 software («Olympus», Японія) отримували мікрофотографії (при збільшенні  $\times 4$ ,  $\times 10$ ,  $\times 200$ ;  $2270 \times 1700$  пікселів).

Принципи оцінки зміни морфології міжхребетних дисків включають: морфометричне дослідження, визначення щільності, методи напівкількісного аналізу. Аналіз літературних даних свідчить про те, що універсальні методи оцінки, які б дали можливість просто (рутинно) оцінити зміни і чутливість методу відповідали рівню, за яким можна виявити достовірну відмінність морфології диска за умов дії лікарських засобів, відсутня. Тому у власному дослідженні було використано метод лінійної морфометрії, визначення оптичної щільності колагену та новоутворених судин, шкала напівкількісної оцінки. Типові морфометричні дослідження диска полягають у вимірюванні лінійних розмірів хряща: висота [63], діаметр [9], розрахунок індексу диска [88] (останній за результатами рентгенографії). У цій роботі вимірювали діаметр і висоту міжхребцевого диска (мм).

Морфометричні розміри міжхребцевого диска та довжина перерізу мікросудин проведено за допомогою програмного забезпечення ImageJ 1.46 (ver. 64-bit Java 1.8.0\_172, “Wayne Rasband”, США). Для цього вимірювали довжину між крайніми точками диска в поперечній проекції (діаметр  $d$ ) та товщини ( $h$ ) (рис. 3.3.).

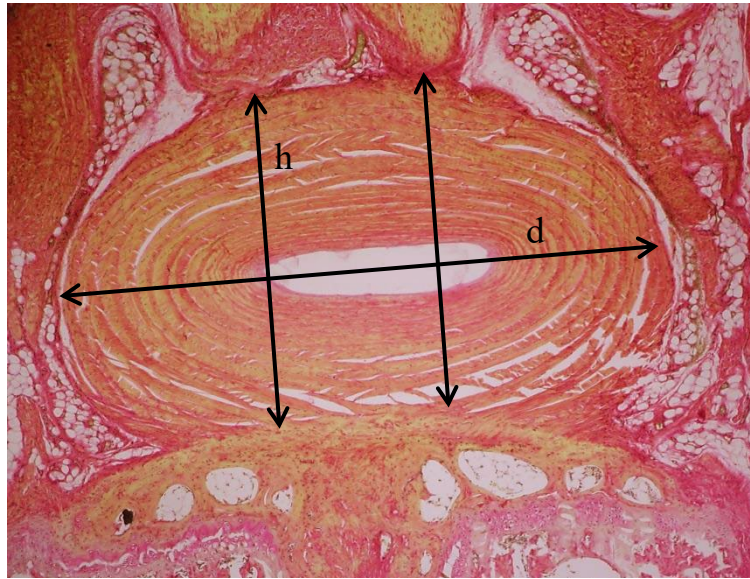


Рис. 3.3. Схема виконання лінійної морфометрії інтактного міжхребцевого диска. Примітка:  $d$  – діаметр диска;  $h$  – товщина диска.

Визначення оптичної щільності включало вимірювання питомої щільності судин (%). Принципи вимірювання питомої щільності структур у зразках пошкоджених міжхребцевих дисків описано у багатьох роботах: клітин та елементів міжклітинного матриксу (колагену,  $\alpha$ -SMA) [60], хондроцитів (їх щільність як динаміка виживаності) [Niu H, 2025]. Результати вимірювань представляються як відносна кількість позитивних елементів у досліджуваній ділянці відомої площі (ROI=region of interest) [Wu, X., 2018].

У ділянці пошкодження капсули міжхребцевого диска та розвитку рубцевої тканини вимірювали питому площу кровоносних судин. Для цього на мікрофотографіях за допомогою програмного забезпечення ImageJ 1.46 окреслювали усі судини у ділянках, які нас цікавили (region of interest – ROI), створювали маску виділених регіонів, вимірювали % виділених регіонів у загальній площі досліджуваного регіону (рис. 3.4).

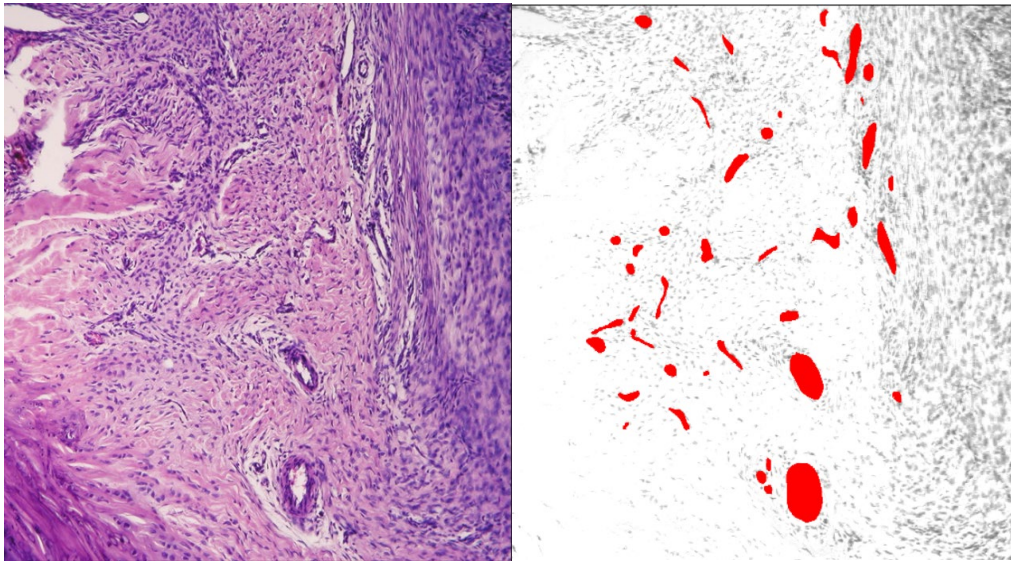


Рис. 3.4. Схематична ілюстрація вимірювання питомої щільності мікросудин. Кольорове RGB зображення трансформоване у 8-бітне монохромне зображення, створена «маска» на мікросудини (червоний колір).

У цих осередках вимірювали питому щільність колагену. Колаген виявляли на мікропрепаратах забарвлених червоним сіріусом з пікриновою кислотою. Цей метод має високу специфічність до колагенів, що дозволяє не тільки гістохімічно ідентифікувати колаген у тканині, але і кількісно оцінити питому щільність у цифрових зображеннях [137]. Для цього на мікрофотографіях, які були отримані з мікропрепаратів забарвлених червоним сіріусом, за допомогою ImageJ 1.46 розділяли кольорове RGB-зображення на три 8-бітних фото (метод деконволюції сіріус-позитивного кольору в ROI) (рис. 3.5). Шляхом підбору порогу («threshold») позитивно забарвлених волокних структур у ROI, створювали «маску», де число пікселів маски було рівне % позитивних сигналів (тобто колагену) у досліджуваній ділянці [124].

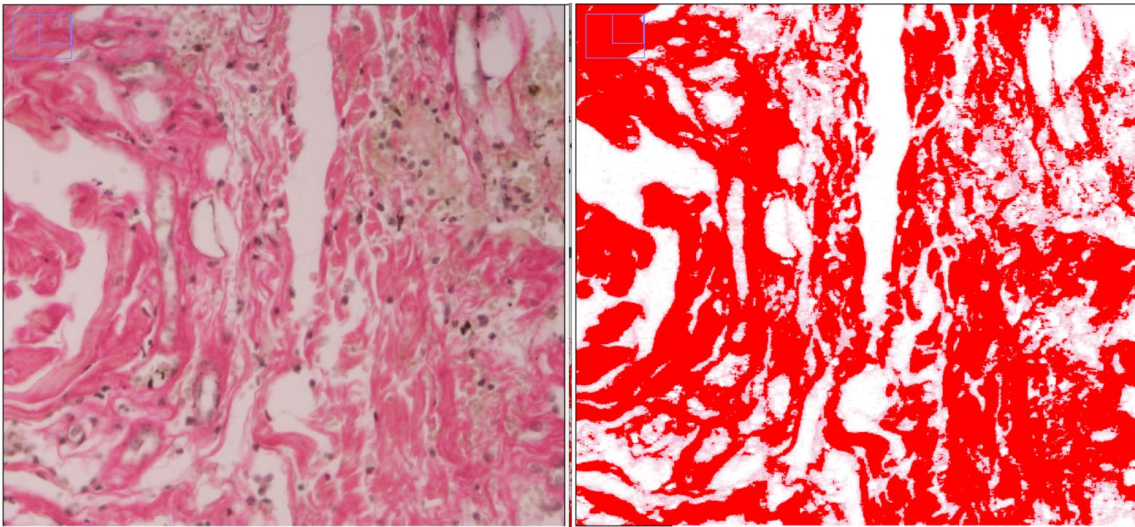


Рис. 3.5. Схематична ілюстрація вимірювання питомої щільності колагену у ділянках розвитку рубця. Кольорове RGB зображення трансформоване у 8-бітне монохромне зображення, створена «маска» на сіріус-позитивно забарвлені фібрилярні структури рубця (червоний колір).

### **Шкала напівкількісної оцінки змін хряща диска**

Використано шкалу Voos N. та співавтори (2002), як найбільш близьку і типову для оцінки стану міжхребцевого диска лабораторних тварин. Принцип шкали полягає у присвоєнні бала за найбільш характерні зміни у досліджуваному зразку. Шкала включає 5 субшкал: клітинність, дегенерація (деструкція) матриксу, розриви і тріщини кільця диска, загибель клітин, грануляційна тканина. Зміни згідно субшкал класифікуються від 0 до 4 (або 6) балів, де 0 – зміни відсутні [15]. Загальна оцінка за шкалою є сумою балів за субшкалами.

### **3.2. Статистичні методи дослідження**

Статистичну обробку даних проведено за використання MS Excel та Rstudio Version 2025.09.02+418. Відповідність варіативних рядів до стандартного нормального розподілу перевіряли за критерієм Колмогорова-Смірнова. При нормальному розподілі використано двофакторний дисперсійний аналіз (two-way ANOVA) із тестом Бонферонні, якщо дані не

відповідали нормальному розподілу застосовували критерій Крускала-Уоліса з тестом Дана, з корекцією р-значень методом Бонфероні, критерій Манна-Уїтні для попарних порівнянь, тест Вілкоксона з поправкою Холма. Відмінності між групами вважалися статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### **3.3. Методологічне підґрунтя розробки моделі фокального травматичного пошкодження міжхребцевого диска**

Дегенеративним змінам міжхребцевих дисків приділяється значна увага. Гістологічні методи дають можливість дослідити ступінь ураження клітинних елементів хрящової тканини та сполучнотканинної капсули, визначити структурні елементи, які зазнають динамічних змін та їх оцінити. Не менш важливим є оцінка впливу терапевтичних засобів на стан міжхребцевого диска, як фармакологічних, так і клітинних технологій. Експериментальні дослідження дозволяють відтворити зміни міжхребцевих дисків, які будуть характеризуватися відносною однорідністю, низькою варіабельністю локалізації і тим більше не відрізнятимуться в термінах розвитку змін, що є перевагою над патогістологічними дослідженнями зразків тканини, одержаних при хірургічному лікуванні. Для цього розробляються тваринні моделі, які мають переваги і недоліки. Дослідження на тваринних моделях мають деякі обмеження і головне з них є гострий характер відтворення, тобто моделювання із застосуванням хірургічних маніпуляцій. Цей підхід має переваги щодо моделювання стандартизованого пошкодження (терміни, об'єм, локалізація), але включає фактор травматичного пошкодження. За літературними даними найчастіше моделюють пошкодження міжхребцевих дисків щурів на рівні  $C_3-C_{10}$ , в основній локалізації  $C_6-C_9$ , при цьому більше половини публікацій містять результати опису пошкодження 2-3 дисків. Головним методом відтворення дегенерації хряща диска є механічне пошкодження (голковий дефект) або компресія. Ці методи вважаються адекватними для відтворення гострого та прогресивного пошкодження хряща. Важливо, що товщина каудальних міжхребцевих дисків щура суттєво не

відрізняється між проксимальними та більш дистальними дисками на рівні Co3-Co10, тоді як ширина (діаметр) диска зменшується в середньому на 20-30%. Згідно опублікованих даних товщина міжхребцевих дисків щурів становить 1,2-1,5 мм і ширина 3,7-4,6 мм. Відомо про залежність ступеня пошкодження від діаметру голки: голка 22G (діаметром 1,27 мм) викликає достовірно більше пошкодження диска порівняно з 18G (діаметром 0,7 мм). Діаметр голки менше  $\frac{1}{2}$  товщини диска не викликає очікуваної дегенерації хряща диска. Тому для моделювання значного дефекту доцільно застосувати інструменти для пошкодження понад  $\frac{2}{3}$  товщини диска. Проте постають труднощі з можливостями внесення будь-яких засобів з потенційним терапевтичним ефектом на пошкоджену хрящову тканину диска із-за відсутності вільного об'єму в пошкоджених тканинах.

У власному експериментальному дослідженні щурам моделювали тунельний дефект свердлом 1,2 мм (600-800 об/хв) на рівні Co3 і Co5. Це дозволило відтворити значний дефект ядра диска, без пошкодження хребців та периферичних частин капсули диска. Можливий розрахунковий об'єм введення у пошкоджений диск становить 3-4 мкл.

В якості узагальнення слід підкреслити, що тваринні моделі пошкодження каудальних міжхребцевих дисків у лабораторних тварин представляють особливий інтерес, оскільки вони мають значні переваги з точки зору доступності для хірургічних процедур, потенційно низьку летальність, дозволяють відтворити кілька дефектів і оцінювати локальні впливи терапевтичних засобів. Запропонований метод моделювання тунельного дефекту є вдалою альтернативою для голкового дефекту, характеризується високою стандартизацією відтворення і легкий в реалізації. Саме тому відтворена модель була обрана для дослідження динаміки структурних змін диска та його капсули, а також потенційного впливу тромбоцитарної плазми як терапевтичного засобу модуляції тканинних

репаративних процесів. Дані наведено в описі результатів гістологічних та морфометричних досліджень.

### 3.3.1. Гістологічна будова інтактного міжхребцевого диска

У щурів міжхребцевий диск представлений хрящовою тканиною волокнистого типу. На гістологічному рівні хрящ має ламелярну організацію, тобто циркулярні шари матриксу хряща чергуються із стрічками хондроцитів (рис. 3.6.). Ці кільця (*annulus fibrosus*) чергуються і оточують центральну частину диска, яка має форму менш щільного ядра (*nucleus pulposus*).

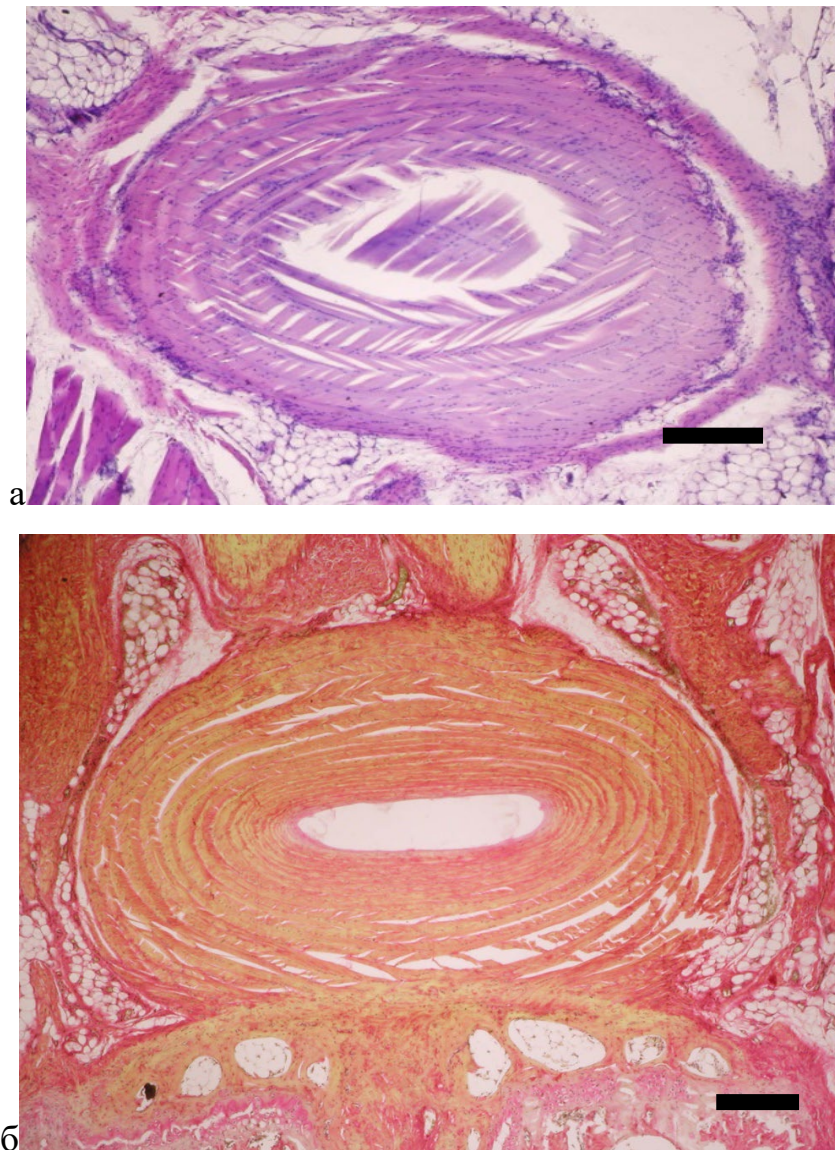


Рис. 3.6. Інтактний міжхребцевий диск Co3-Co4 контрольної групи тварин. Примітка: а – мікропрепарат диска забарвлений гематоксиліном та

еозином; б – мікропрепарат диска забарвлений сіріусом червоним та пікриною кислотою, гематоксилін Вейгерта. Об. 4, ок. 10. Шкала 0,2 мм.

Хондроцити в кільцях тіла хряща орієнтовано поодинокі, багатоклітинних ізогенних груп не формують. Хондроцити морфологією клітини і ядер не характеризуються гетерогенністю, тобто популяція клітин хряща однорідна. Шари хондромукоїду та хондроцитів у кільцях орієнтовані відносно рівномірно. Щільність хондроцитів у хондромукоїді майже однакова. Матрикс хряща характеризується слабкою позитивною реакцією до сіріуса червоного, що доводить наявність певного вмісту колагенових волокон у волокнистому хрящі міжхребцевого диска. Але найбільш вираженою волокнистістю та вмістом колагену характеризується капсула диска та оточуюча сполучна тканина. Тонка сполучнотканинна капсула оточує диск в бічних краях. Капсула інтегрована з сполучними тканинами навколо хребців (латерально). У місцях поєднання диска з тілом хребця волокнисті сполучнотканинні елементи не виявляються, тобто хрящ безпосередньо контактує з кістковою тканиною хребців через тонкий шар хрящової тканини, подібної до гіалінового хряща.

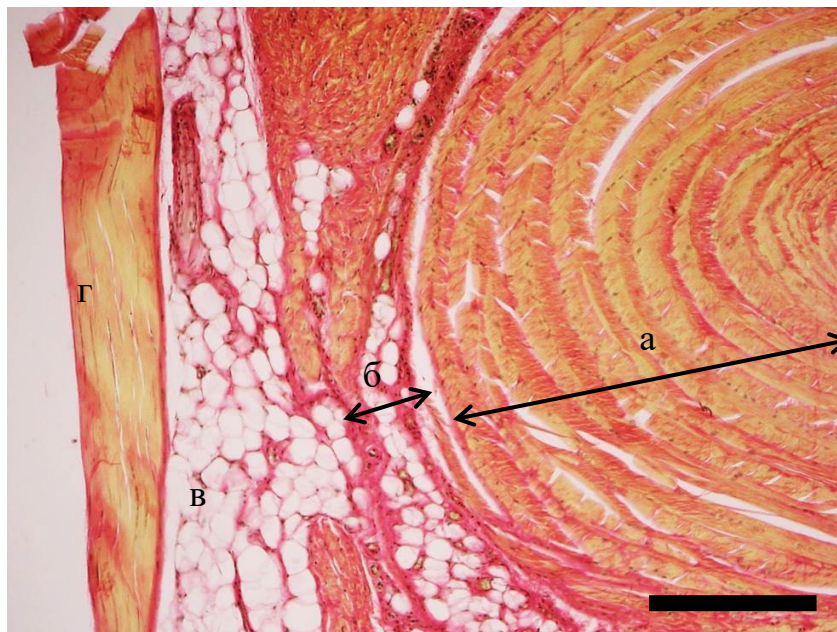


Рис. 3.7. Інтактний міжхребцевий диск Co3-Co4 контрольної групи тварин. Примітка: а – annulus fibrosus; б – капсула диска; в – жирова тканина;

г – сухожилки. Забарвлення сіріусом червоним та пікриною кислотою, гематоксилін Вейгерта. Об. 10, ок. 10. Шкала 0,2 мм.

### 3.3.2. Динаміка змін міжхребцевих дисків після моделювання дефекту

На тлі моделювання пошкодження міжхребцевого диска виявлено втрату характерної для інтактного хряща морфологічної структури, кільця матриксу дезорганізовані (*annulus fibrosus*), встановлено редукцію хондроцитів у хрящі. Деструкція та “розчавлення” матриксу хряща чітко прослідковується на краях дисків. Цілісність з’єднання тіла диска з тілом хребця не втрачена, але матрикс хряща зазнав деструктивних змін (рис. 3.8).

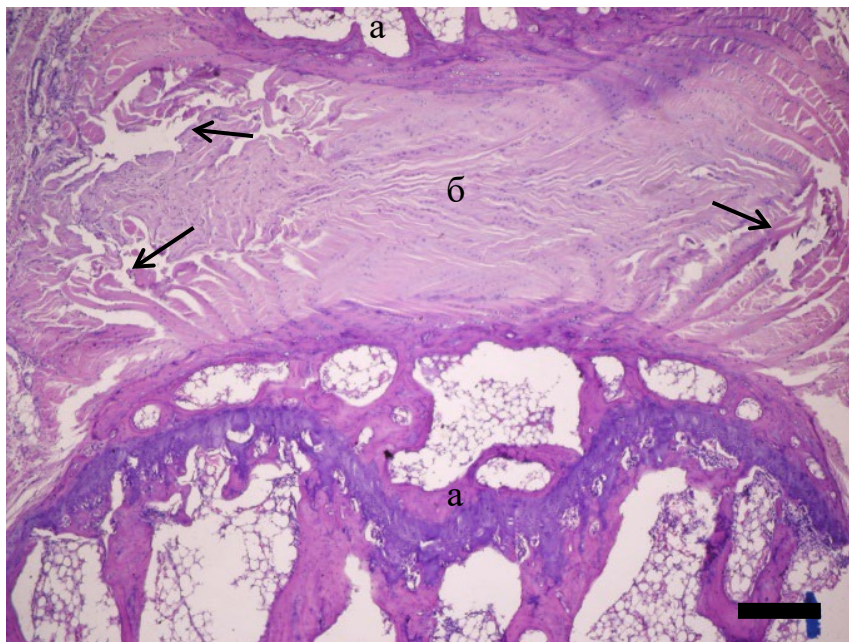


Рис. 3.8. Пошкоджений міжхребцевий диск. Термін спостереження 1 доба. Примітка: ← ділянки порушеної архітекtonіки матриксу хряща; а – тіло хребця; б – пошкоджений диск. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об. 4, ок. 10. Шкала 0,2 мм.

На рівні дефекту сполучна тканини, що формує капсулу тіла хряща, зазнала часткової деструкції, волокнистість колагенових волокон порушена, змінена щільність клітин і відмічено появу поодиноких макрофагів і лімфоцитів (рис. 3.9.). Архітекtonіка матриксу хряща на рівні дефекту також порушена, ламелярної морфології кілець (*annulus fibrosus*) не спостерігається.

Через 3 доби після пошкодження архітектоніка міжхребцевого диска зазнала ще більшої зміни. Кільця матриксу хряща (*annulus fibrosus*) деформовані та фрагментовані (рис. 3.10.). Виявлено фокальні скупчення клітинного детриту. В міжхребцевому диску встановлено зменшення кількості хондроцитів, виявлено ділянки локальної редукції хондроцитів, майже безклітинні ділянки (рис. 3.11.).

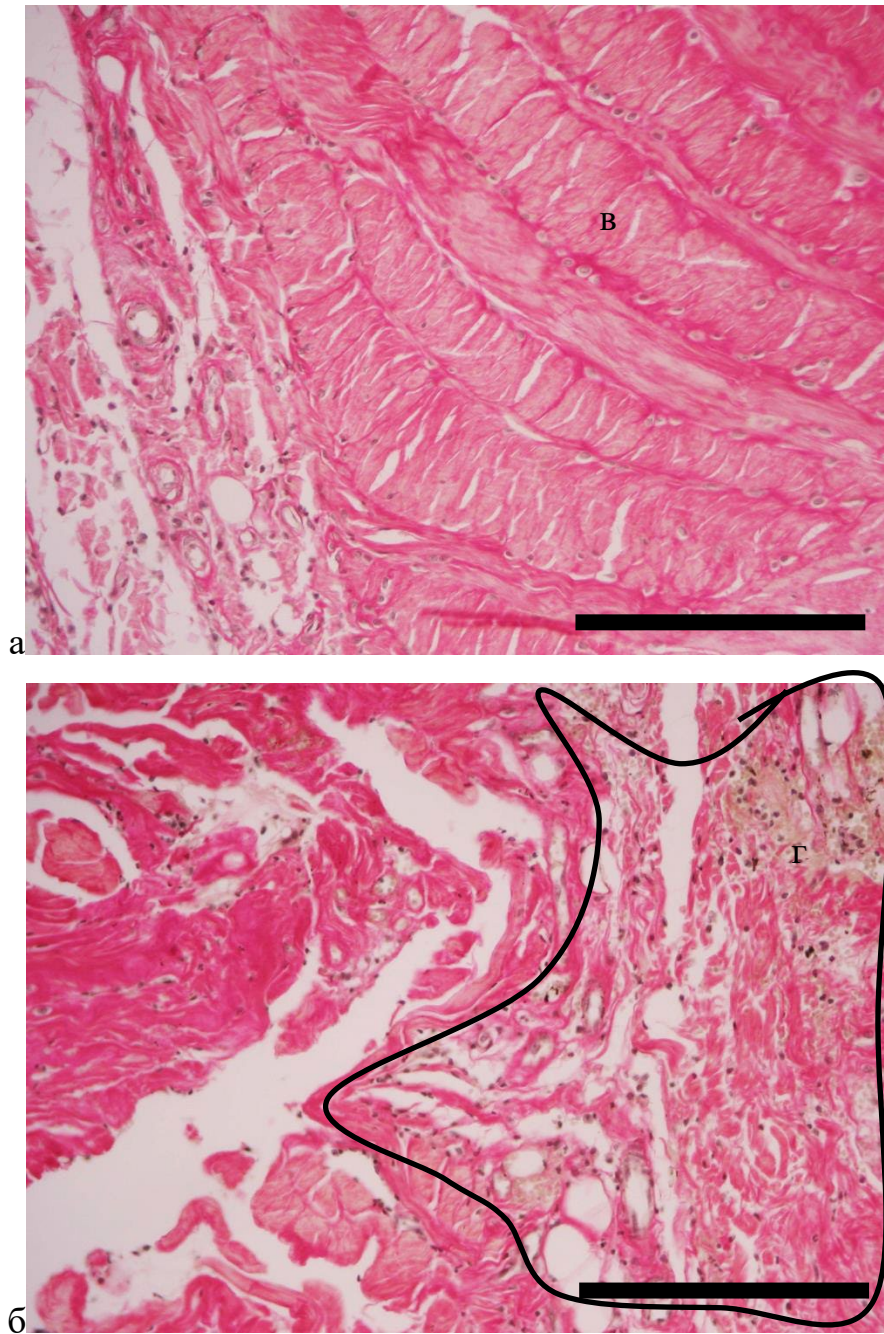


Рис. 3.9. Пошкоджений міжхребцевий диск. Термін спостереження 1 доба. Примітка: а – ділянка неушкодженого хряща; б – ділянка порушеної

архітекτονіки хряща (деструкція, фрагментація пластинок хряща; в – ділянка кільця диска, неушкоджена архітектоніка; г – збільшення клітинності і клітинний детрит (обведено чорним контуром). Забарвлення сіріусом червоним та пікриновою кислотою, гематоксилін Вейгерта. Об. 20, ок. 10. Шкала 0,2 мм.

Зі сторони сполучної тканини, що формує капсулу тіла хряща, виявлено появу клітин фіброцитарного ряду та прозапального фенотипу, що проникали у ділянку пошкодженої хрящової тканини (рис. 3.12.). Ці зміни можна розглядати як ранні ознаки формування новоутвореної рубцевої сполучної тканини. Тобто, якщо через 1 добу після пошкодження спостерігалася тільки зміна характеристик забарвлення матриксу хряща, то через 3 доби вже має місце клітинна реакція на утворення рубця.

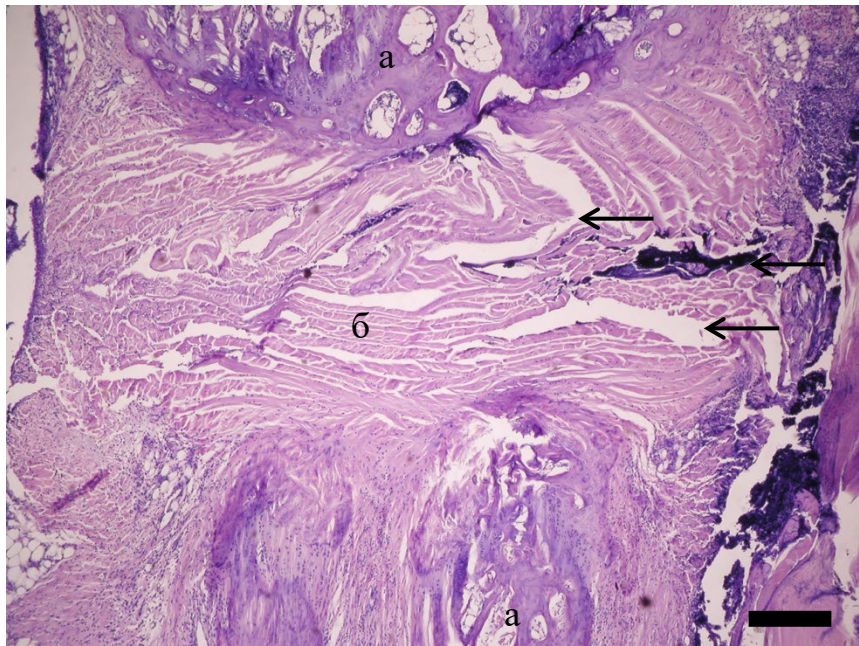


Рис. 3.10. Пошкоджений міжхребцевий диск. Термін спостереження 3 доба. Архітектоніка матриксу хряща прогресивно змінена. Примітка: ← ділянки порушеної архітектоніки матриксу хряща; а – тіло хребця; б – пошкоджений диск. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об. 4, ок. 10. Шкала 0,2 мм.

Через 7 днів після пошкодження зміни у міжхребцевому диску виявилися неоднорідними. Порушена архітектоніка матриксу хряща була подібною до попереднього терміну дослідження: деформація кінця матриксу, клітинна редукція (але певний пул хондроцитів у хрящі все ще виявляється) (рис. 3.13., рис. 3.14.). На рівні пошкодженої капсули диска встановлено суттєве збільшення обсягу сполучної тканини через збільшення щільності клітин фіброцитарного ряду, появи поодиноких тонких новоутворених судин, міжклітинного матриксу, який представлений головним чином колагеном.

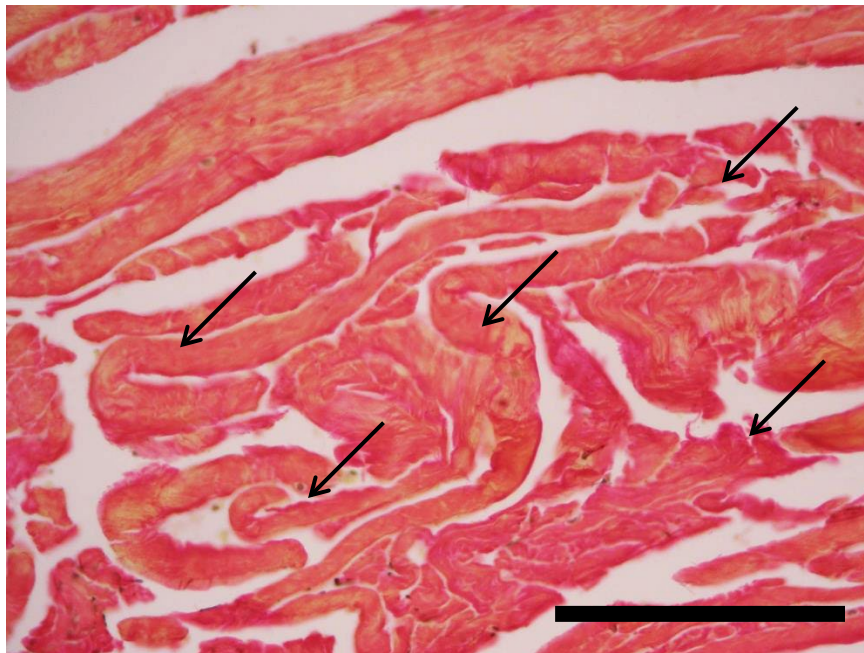


Рис. 3.11. Пошкоджений міжхребцевий диск. Термін спостереження 3 доба. Кільця матриксу хряща (*annulus fibrosus*) дезорганізовані та майже безклітинні. Примітка: ← деформовані, фрагментовані пластинки кільця диска. Збарвлення сіріусом червоним та пікриновою кислотою, гематоксилін Вейгерта. Об. 20, ок. 10. Шкала 0,2 мм.

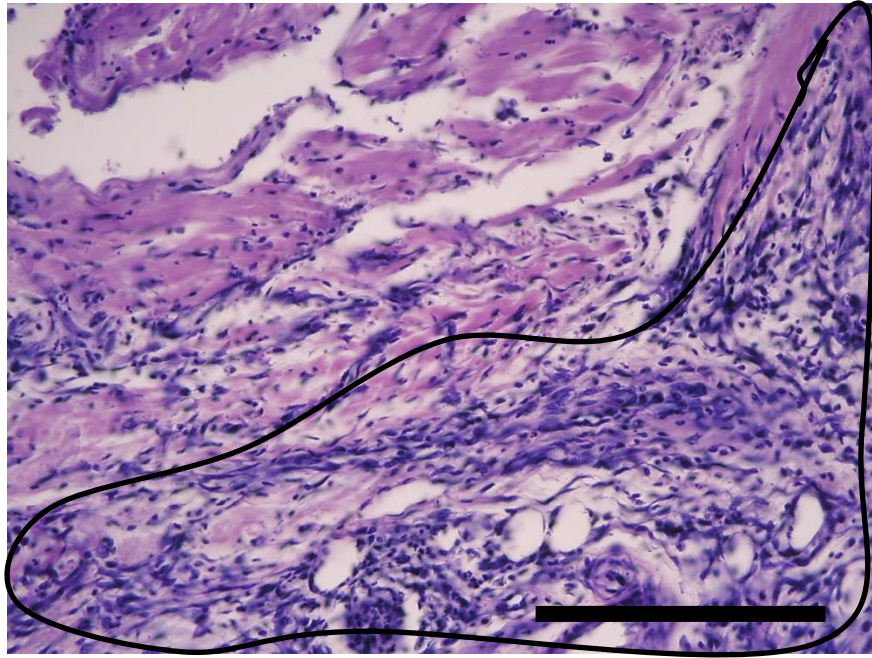
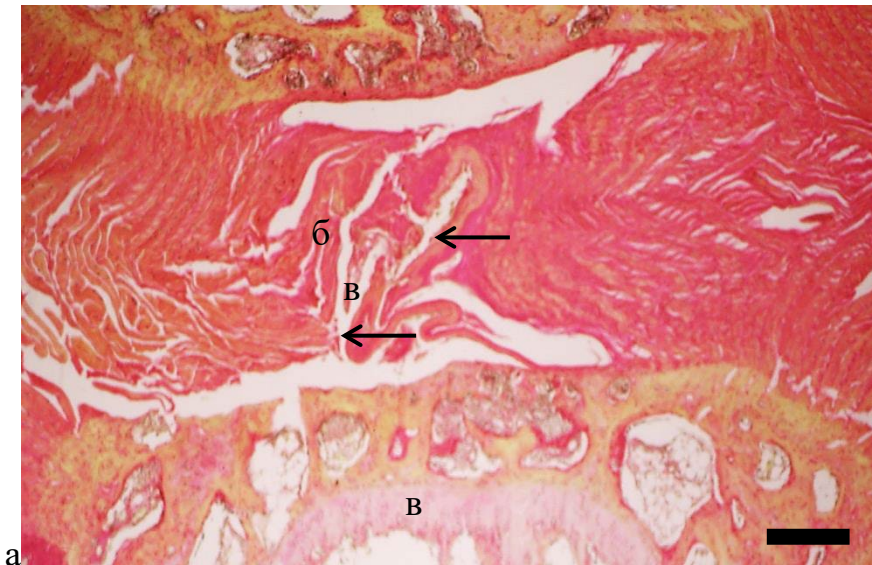


Рис. 3.12. Пошкоджений міжхребцевий диск. Термін спостереження 3 доба. Збільшена клітинність на рівні пошкодженої капсули тіла диска. Ділянка розвитку фіброзних змін обведена чорним контуром. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об. 20, ок. 10. Шкала 0,2 мм.



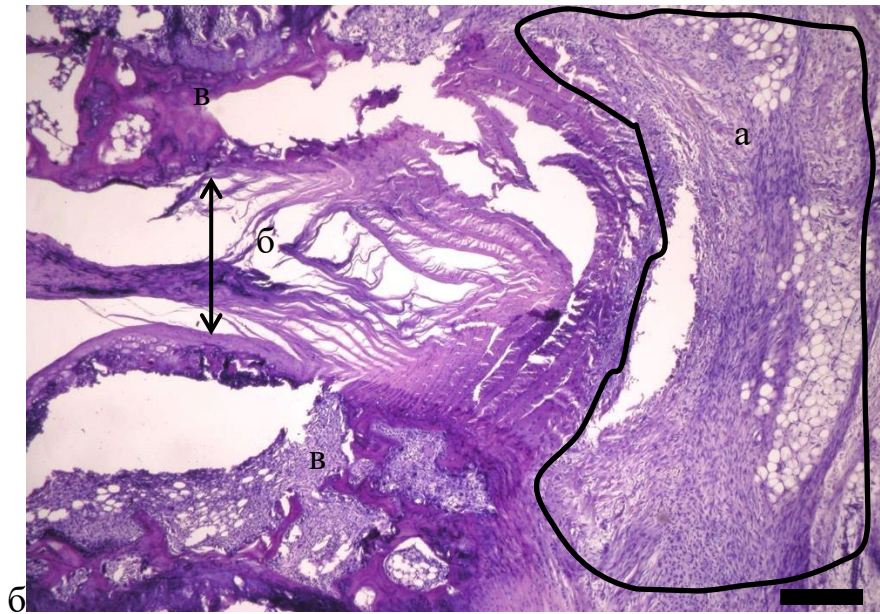


Рис. 3.13. Пошкоджений міжхребцевий диск. Термін спостереження 7 доба. Структурні зміни хряща подібні до терміну 3 діб, а капсула збільшилася за рахунок рубцювання (обведено чорним контуром). Примітка:  $\leftrightarrow$  товщина хряща (зменшення через порушення архітекτονіки); б – пошкоджений диск; в – тіло хребця. Забарвлення сіріусом червоним та пікриновою кислотою, гематоксилін Вейгерта (а), гематоксиліном та еозином (б). Об. 4, ок. 10. Шкала 0,2 мм.

Через 14 діб в міжхребцевому диску спостерігалася неоднорідність тканинних елементів: у центральній частині ядро представлено пошкодженою тканиною, яка містить одночасно ознаки волокнистого хряща та сполучнотканинні елементи.

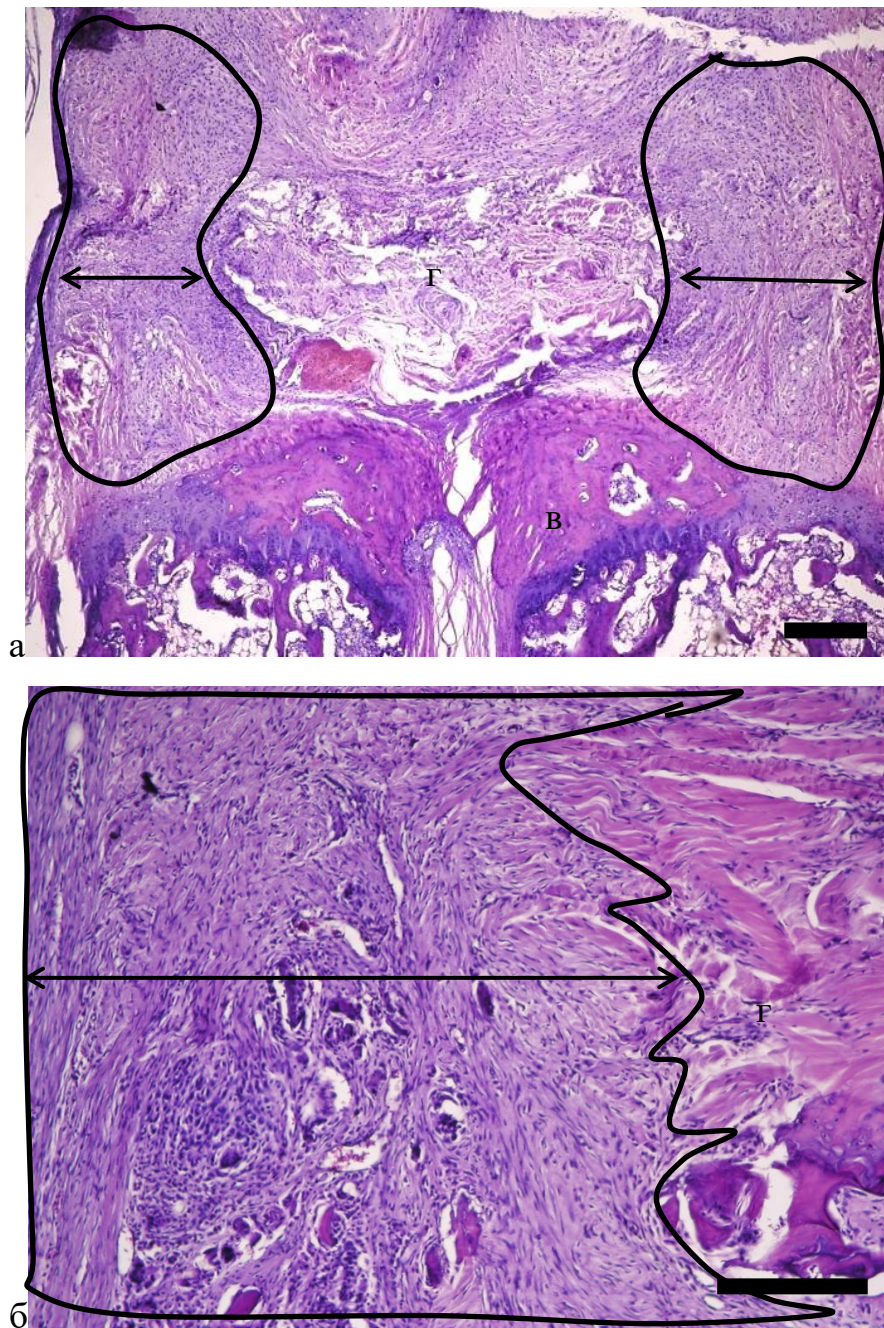


Рис. 3.14. Пошкоджений міжхребцевий диск. Термін спостереження 14 доба. Ремоделювання хряща рубцевою тканиною, поява кровоносних судин, виражені рубцеві зміни капсули Примітка:  $\leftrightarrow$  товщина зміненої капсули навколо хряща диска через формування рубця (обведено чорним контуром); в – тіло хребця; г – пошкоджений диск. Забарвлення гематоксиліном та еозином. А – об. 4, ок. 10; б – об. 10, ок. 10. Шкала 0,2 мм.

Фібозна тканина від пошкодженої капсули проникала у змінений хрящ (збільшилася щільність клітин, подібних до фіброцитів, а периметр тіла хряща містить рубцеву тканину, в якій спостерігалися не тільки тонкі, але і товсті колагенові волокна, судини різного калібру. Тобто через 14 діб відмічено ознаки “дозрівання” рубцевої тканини та прогресуючий ангиогенез. Разом з тим, у непошкоджених ділянках хряща архітектоніка матриксу хряща із специфічною локалізацією хондроцитів частково зберігалася.

Через 28 діб в ядрі міжхребцевого диска відмічено деструктивні зміни з частковою втратою тканинних елементів, появою порожнього міжклітинного простору (рис. 3.15.). При цьому оточуючий матрикс хряща часткового зберігався, але редукція клітинного складу хрящової тканини була істотною. Реєструвалися майже безклітинні ділянки з пошкодженими, деформованими і фрагментованими шарами матриксу хрящової тканини (рис. 3.16.).

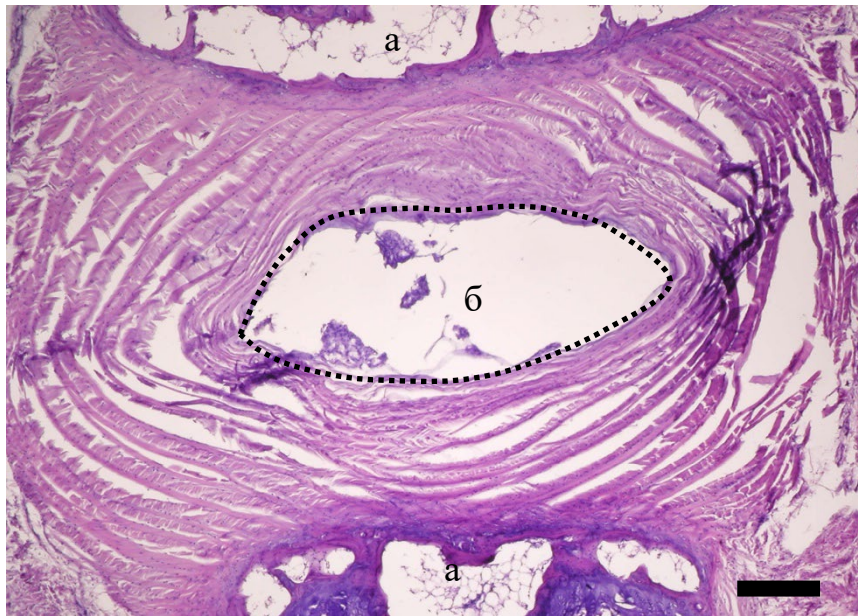


Рис. 3.15. Пошкоджений міжхребцевий диск. Термін спостереження 28 доба. Часткове збереження пластинок матриксу кільця хряща, деструктивні зміни в ядрі диска (формування лакуни обведено чорним контуром). Примітка: а – тіло хребця; б – пошкоджений диск. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об. 4, ок. 10. Шкала 0,2 мм.

Таким чином, пошкодження міжхребцевого диска характеризується деформаційними змінами тіла хряща, редукцією клітинного складу, заміщення ділянок дефекту новоутвореною сполучною тканиною з розвитком рубця в пошкодженій капсулі. Щільність рубцевої тканини, а саме її головного компонента міжклітинного простору колагену, динамічно зростала до 14 доби і не зазнала суттєвої зміни через 28 діб. Саме у ці терміни відбувалося формування і часткова диференціація мікросудинної системи рубця. Виявлені тканинні реакції було обрано в якості морфологічних та морфометричних показників для оцінки впливу концентрату тромбоцитарної плазми.

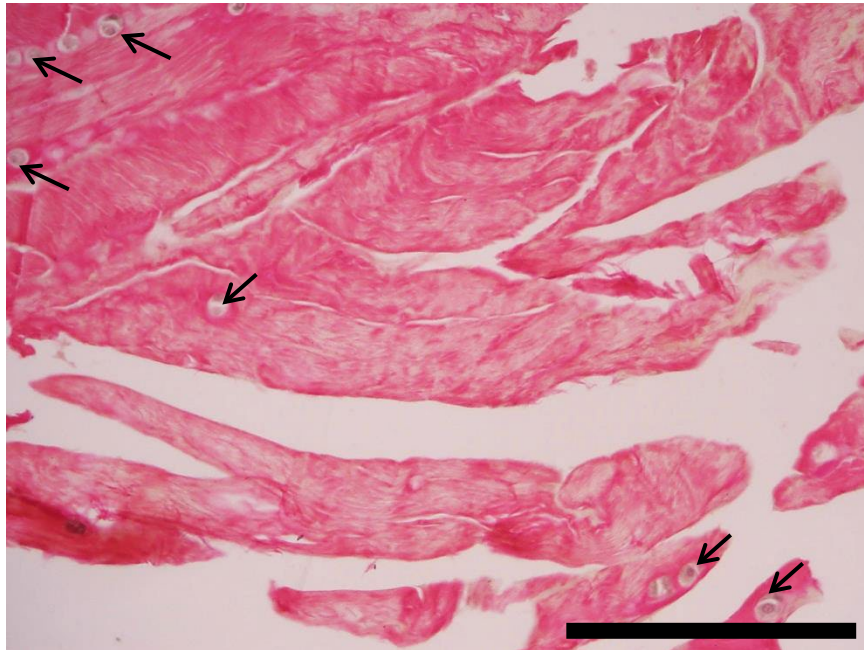


Рис. 3.16. Пошкоджений міжхребцевий диск. Термін спостереження 28 доба. Редукція щільності хондроцитів, різке зменшення кількості клітин хрящової тканини: поодинокі хондроцити (←). Забарвлення сіріусом червоним та пікриновою кислотою, гематоксилін Вейгерта. Об. 20, ок. 10. Шкала 0,2 мм.

### 3.4. Вплив концентрату тромбоцитарної плазми на динаміку структурних змін пошкодженого міжхребцевого диска

Введення концентрату тромбоцитарної плазми позначилося на розвитку структурних змін у тканинах пошкодженого міжхребцевого диска. Виявлені зміни мали певну залежність від терміну спостереження. На 1 добу загальноморфологічні зміни диска Co5-Co6 були подібними до змін, які описані у групі у диску порівняння (контрольний диск з пошкодженням на рівні Co3-Co4. Матрикс хряща частково пошкоджений, кільця (annulus fibrosus) дезорганізовані та фрагментовані, але між кільцями ще спостерігаються стрічки хондроцитів (рис. 3.17.).

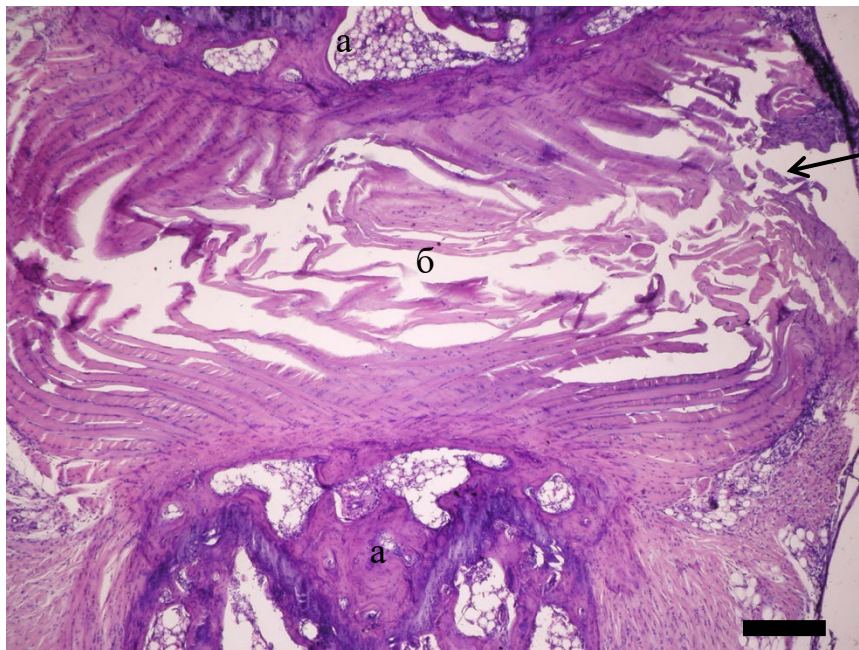


Рис. 3.17. Пошкоджений міжхребцевий диск після введення тромбоцитарної плазми. Термін спостереження 1 доба. Примітка: ← ділянки порушеної архітектоніки матриксу хряща (annulus fibrosus); а – тіло хребця; б – пошкоджений диск. Забарвлення гематоксилином та еозином. Об. 4, ок. 10. Шкала 0,2 мм.

У ділянці пошкодженої капсули диска виявлено появу клітинної інфільтрації, колаген позаклітинного матриксу дезорганізований,

розволокнений, що в сукупності позначилося у збільшенні товщини капсули (рис. 3.18.).

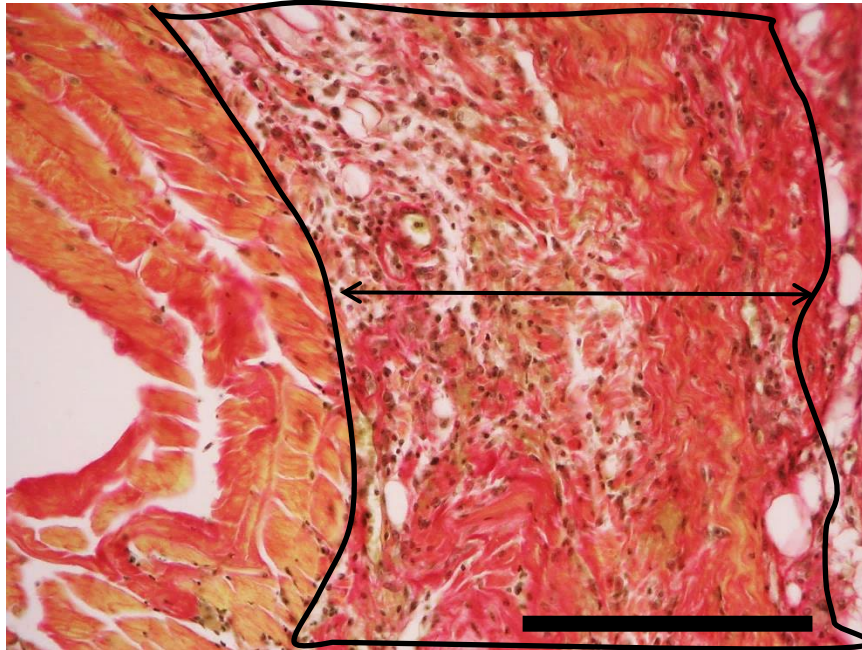


Рис. 3.18. Пошкоджений міжхребцевий диск після введення тромбоцитарної плазми. Термін спостереження 1 доба. Збільшена клітинна щільність у ділянці пошкодженої капсули диска (обведено чорним контуром);  $\leftrightarrow$  товщина зміненої капсули навколо хряща диска. Забарвлення сіріусом червоним та пікриновою кислотою, гематоксилін Вейгерта. Об. 20, ок. 10. Шкала 0,2 мм.

Через 3 доби після пошкодження диска та введення тромбоцитарної плазми матрикс хряща зазнав більшого ступеня пошкодження, кільця матриксу хряща (*annulus fibrosus*) були більш деформованими та фрагментованими порівняно з попереднім терміном (рис. 3.19.). Товщина диска на основі мікроскопічного аналізу стала меншою.

У ділянці порушеної капсули диска відмічено збільшення клітинної щільності та розширені кровонаповнені кровоносні судини (рис. 3.20.). Гістологічні зміни у капсулі вказують на розвиток рубцевої тканини. Новоутворена сполучна тканина проникла між пластинками пошкоджених

кілець диска, відбувалося заміщення ділянок розриву і фрагментації грануляційною сполучною тканиною.



Рис. 3.19. Пошкоджений міжхребцевий диск після введення тромбоцитарної плазми. Термін спостереження 3 доба. Примітка: ← ділянки порушеного матриксу хряща (annulus fibrosus); а – тіло хребця; б – диск; ↔ зменшена товщина хряща. Забарвлення сіріусом червоним та пікриновою кислотою, гематоксилін Вейгерта. Об. 4, ок. 10. Шкала 0,2 мм.

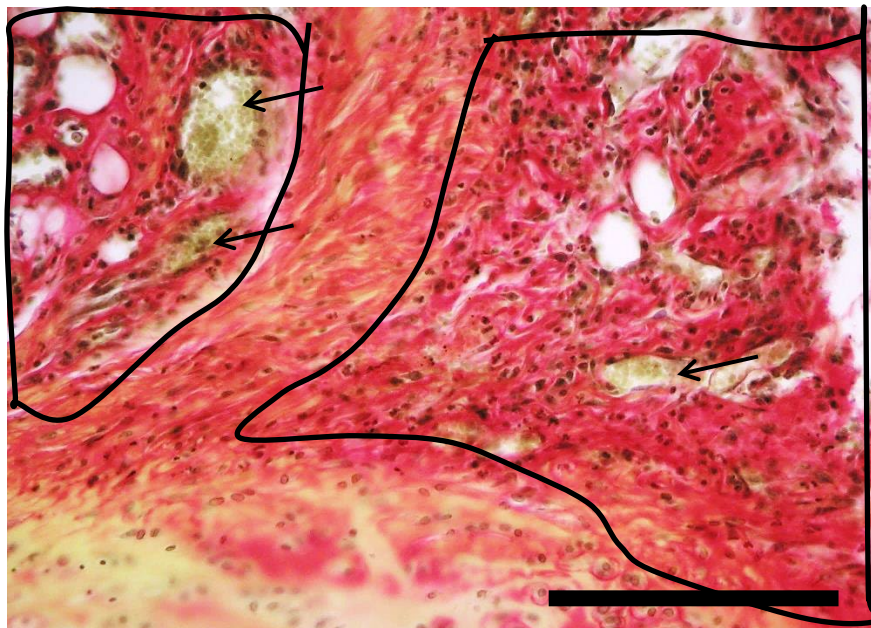


Рис. 3.20. Пошкоджений міжхребцевий диск після введення тромбоцитарної плазми. Термін спостереження 3 доба. У пошкодженій

капсулі диска збільшилася щільність клітин (обведено чорним контуром) і розширені, стазовані кровоносні судини (←). Забарвлення сіріусом червоним та пікриновою кислотою, гематоксилін Вейгерта. Об. 20, ок. 10. Шкала 0,2 мм.

Через 7 діб після пошкодження диска та введення тромбоцитарної плазми мало місце збільшення товщини капсули та щільності клітинних елементів. Виявлено новоутворені тонкі кровоносні судини (рис. 3.21.). Капсула зазнала ремоделювання, зокрема зміни щільності колагену клітин фіброцитарного ряду. Разом з тим, капсула залишалася поєднаною з хрящовою тканиною диска. У міжхребцевому диску виявлено ознаки клітинних реакцій, які спрямовані на відновлення щільності хондроцитів. Так, в поодиноких лакунах виявлено скупчення 2-3 (рідше 4) хондроцитів, тобто формування ізогенних груп (рис. 3.22.). Проліферація хондроцитів у пошкодженій хрящовій тканині диска можна розглядати як прояв репаративної регенерації у відповідь на структурні порушення диска.

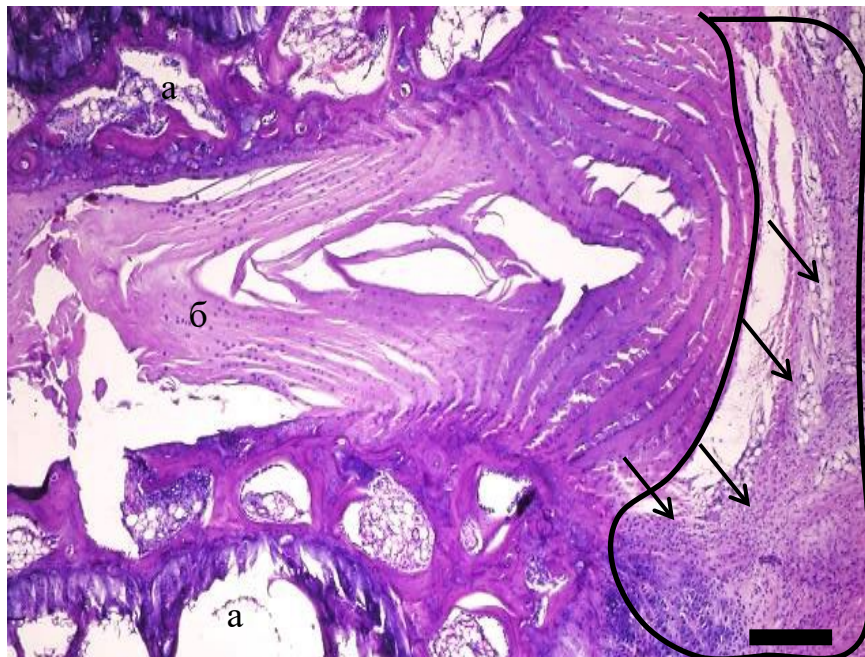


Рис. 3.21. Пошкоджений міжхребцевий диск після введення тромбоцитарної плазми. Термін спостереження 7 доба. Частково збережена архітектоніка ураженого диска, збільшення сполучної тканини на рівні пошкодженої капсули (рубцеву тканину обведено чорним контуром).

Примітка: а – тіло хребця; б – пошкоджений диск. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об. 4, ок. 10. Шкала 0,2 мм.

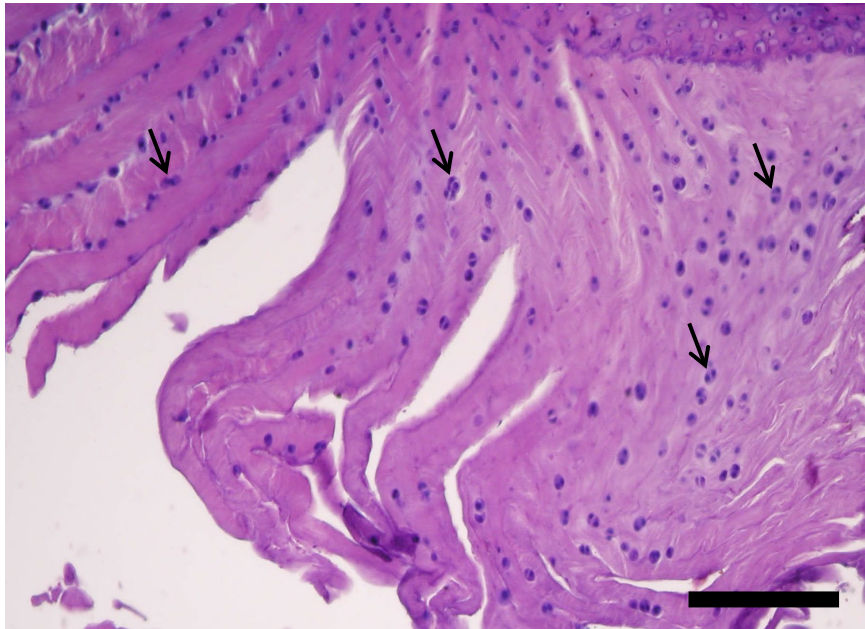


Рис. 3.22. Пошкоджений міжхребцевий диск після введення тромбоцитарної плазми. Термін спостереження 7 доба. У пошкодженому хрящі відмічено збільшення кількості хондроцитів у лакунах (ізогенні групи 2-4 хондробласти (←)). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об. 10, ок. 10. Шкала 0,2 мм.

Через 14 діб після пошкодження диска та введення тромбоцитарної плазми новоутворена сполучна тканина проникала у ділянки деструкції хряща (рис. 3.23.). У рубцевій тканині виявлено збільшення щільності кровоносних судин та їх діаметру (ознаки диференціації стінки судин).

Через 28 діб після пошкодження диска та введення тромбоцитарної плазми зміни хрящової та фіброзної сполучної тканини були досить варіабельними, але головні тенденції спостерігалися як на попередніх термінах. Так, пошкоджена хрящова тканина диска поєднувалася з фіброзною, яка походить від капсули (рис. 3.24.). Капсула зазнала ремоделювання волокнистої сполучної тканини, а рубцева тканина в певній мірі досягла “зрілості”, оскільки прогресивного збільшення товщини капсули та щільності колагену порівняно з 14 добою не спостерігалось. Важливо, що у збереженій

хрящовій тканині диска виявлялися множинні ізогенні групи (скупчення хондроцитів у лакунах) (рис. 3.25.). Їх локалізація на певній невеликій відстані від капсули та фокусу пошкодження тканини диска, тому це можна розглядати як морфологічний прояв активації регенеративних процесів.

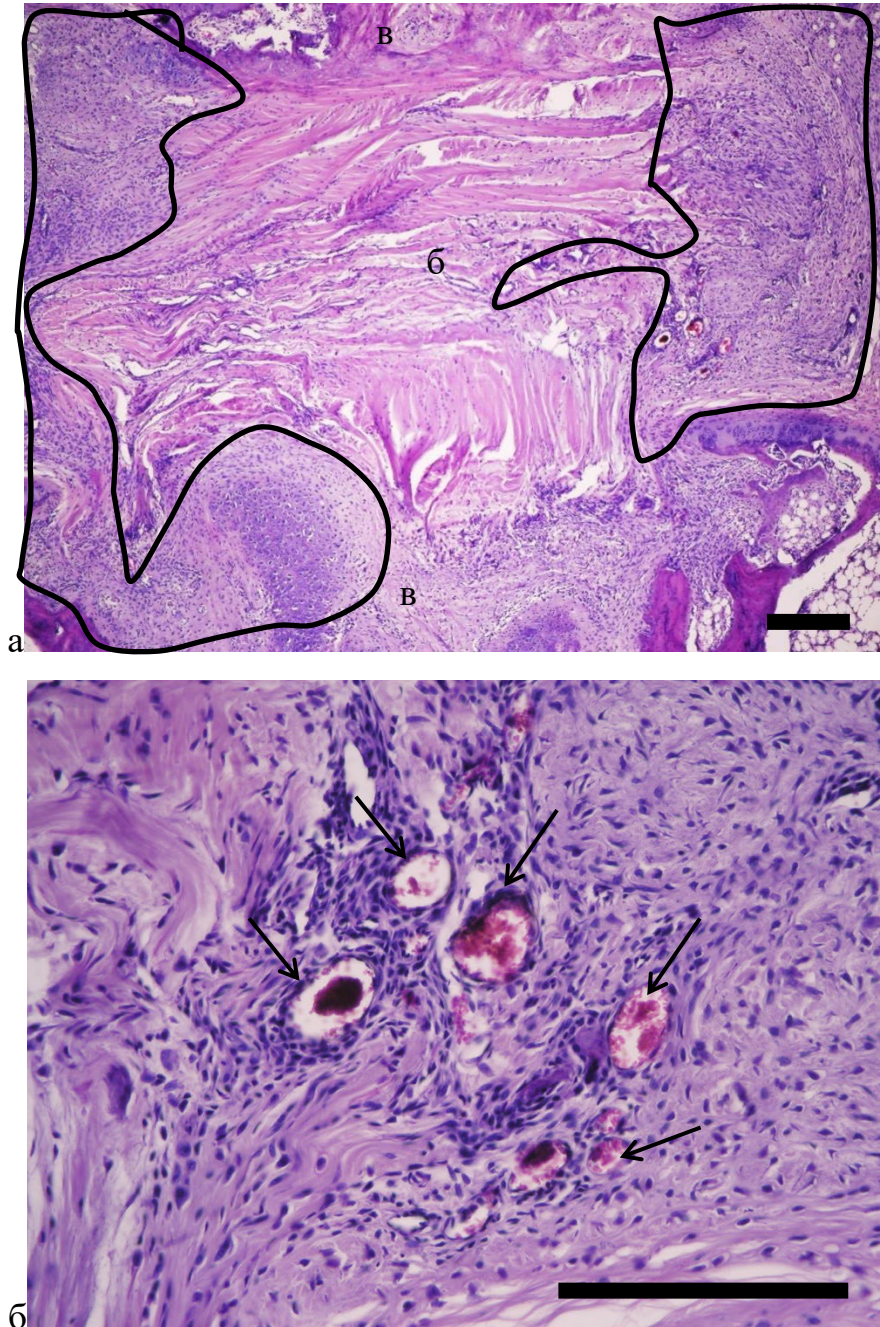


Рис. 3.23. Пошкоджений міжхребцевий диск після введення тромбоцитарної плазми. Термін спостереження 14 доба. Примітка: а – ремоделювання пошкодженої хрящової тканини; б – розвиток рубцевої тканини (обведено чорним контуром) на рівні капсули диска і ангиогенез (←

кровоносні судини); в – тіло хребця; г – пошкоджений диск. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. А: об. 4, ок. 10; б: об. 20, ок. 10. Шкала 0,2 мм.



Рис. 3.24. Пошкоджений міжхребцевий диск після введення тромбоцитарної плазми. Термін спостереження 28 доба. Примітка: а – тіло хребця; б – деформоване тіло хряща диска. Зabarвлення сіріусом червоним та пікриновою кислотою, гематоксилін Вейгерта. Об. 4, ок. 10. Шкала 0,2 мм.

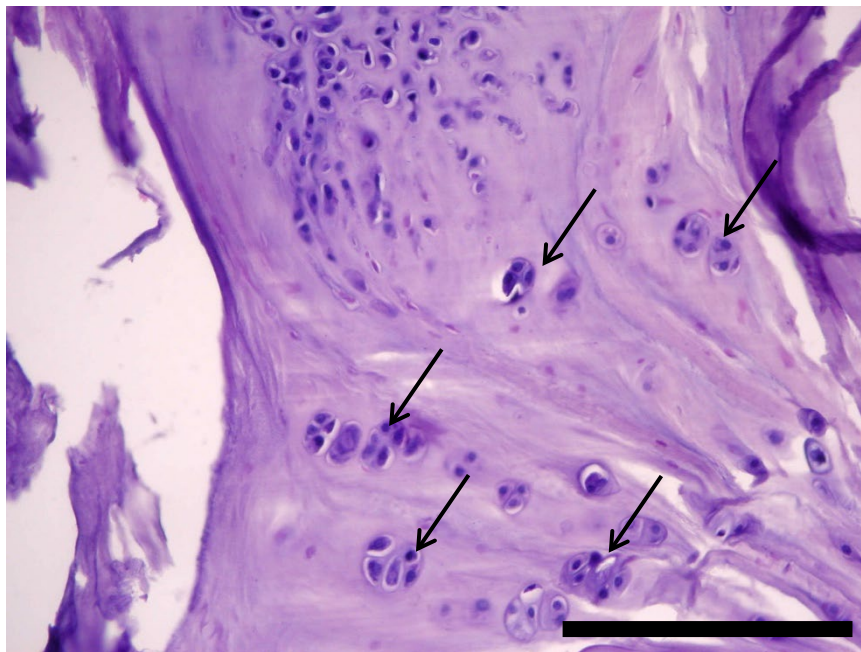
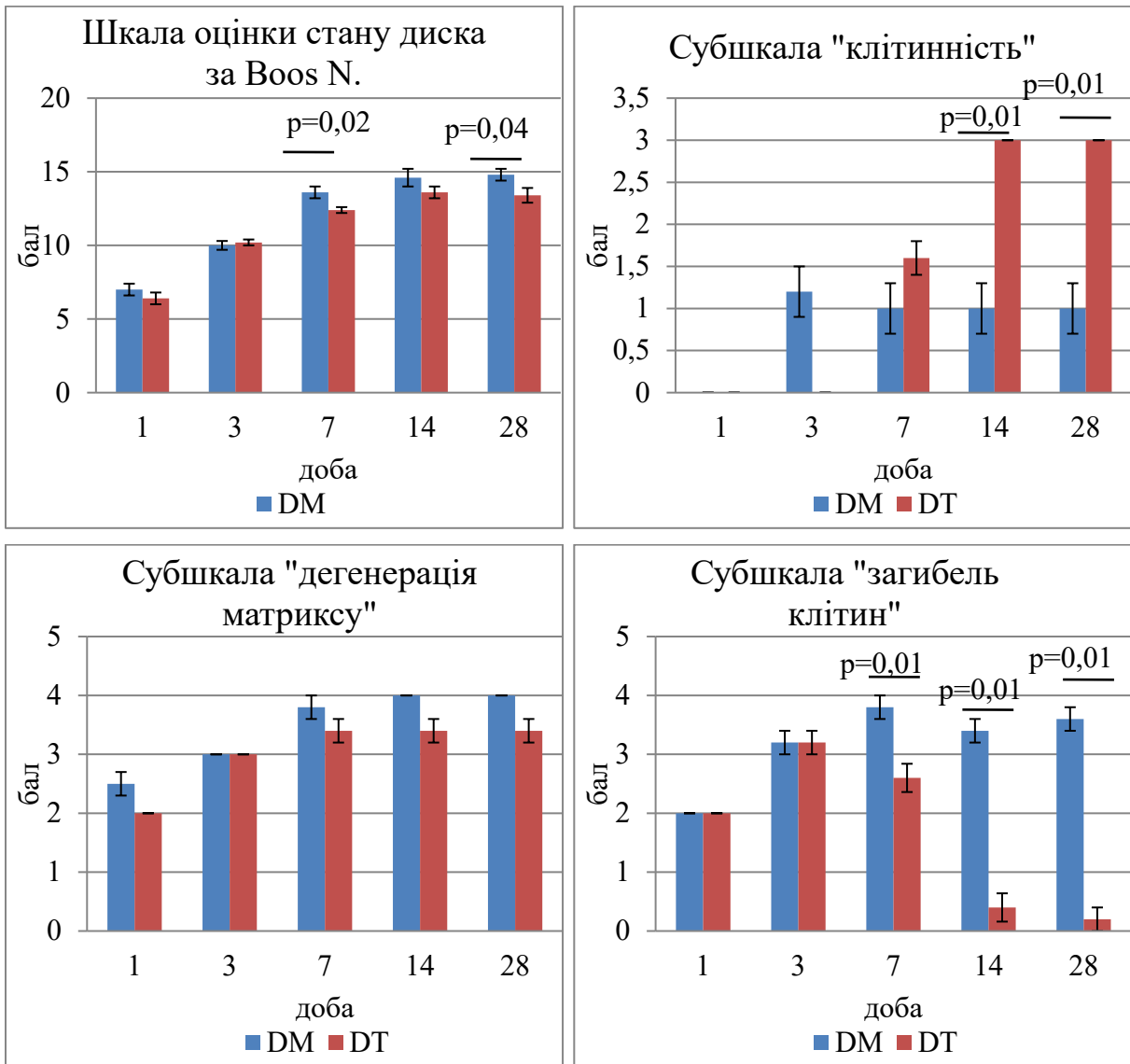


Рис. 3.25. Пошкоджений міжхребцевий диск після введення тромбоцитарної плазми. Термін спостереження 28 доба. Часткове збереження

клітинності хряща, збільшена щільність хондроцитів у лакунах хряща. Примітка: ← багатоклітинні ізогенні групи у лакунах. Забарвлення гематоксилином та еозином. Об. 20, ок. 10. Шкала 0,2 мм.

Таким чином, за результатами гістологічних досліджень встановлено деякі морфологічні прояви дії концентрату тромбоцитарної плазми. Домінуючі гістологічні зміни було класифіковано згідно шкали Voos N. (2002) і підраховано загальну кількість балів для обох груп з урахуванням середніх значень субшкал (клітинність, дегенерація (деструкція) матриксу, розриви і тріщини кільця диска, загибель клітин, грануляційна тканина) (рис. 3.26.) [15]. За результатами загальної оцінки достовірну різницю між групами встановлено на 7 та 28 добу ( $p \leq 0,04$ ) (рис. 3.26). Ця незначна, але достовірна різниця, свідчить про зміну клітинних реакцій у пошкодженому міжхребцевому диску після введення плазми. Аналіз субшкал дозволив виявити кількісну різницю згідно домінуючих змін у парах порівняння. Так, достовірно більшою виявилася показники «клітинна щільність» через 14 ( $p=0,01$ ) і 28 ( $p=0,01$ ) діб після пошкодження та введення плазми, показник «грануляційна тканина» після 7 ( $p=0,01$ ) та 28 ( $p=0,03$ ) доби дослідження. Це співпадає з основними теоретичними уявленнями про розвиток рубцевої тканини після пошкодження та власними спостереженнями на рівні ділянки пошкодженої капсули диска. Новоутворена грануляційна тканина проникала в ділянки фрагментації пластинок кільця диска і залишалася поєднаною із зміненою сполучною тканиною, що походить від капсули диска. Разом з тим, фрагментація, деструкція кілець диска (показники «дегенерація матриксу», «розриви кільця») кількісно не відрізнялися між двома групами. Результати вказують на те, що кількісно стан морфологічної організації хрящової тканини диска (зокрема кілець диска) між термінами дослідження 7, 14 і 28 діб не мають суттєвої різниці. Проте, таке заключення зроблено на основі напівкількісного аналізу за шкалою Voos N. (2002) і в повній мірі не

відображає можливі відмінності клітинних реакцій у ділянках пошкодження. Наприклад, зміни щільності новоутвореного колагену у грануляційній тканині не можливо оцінити за шкалою і це потребує визначення оптичної щільності. Тому далі проведено аналіз змін лінійних розмірів диска та визначення оптичної щільності колагену і кровоносних судин.



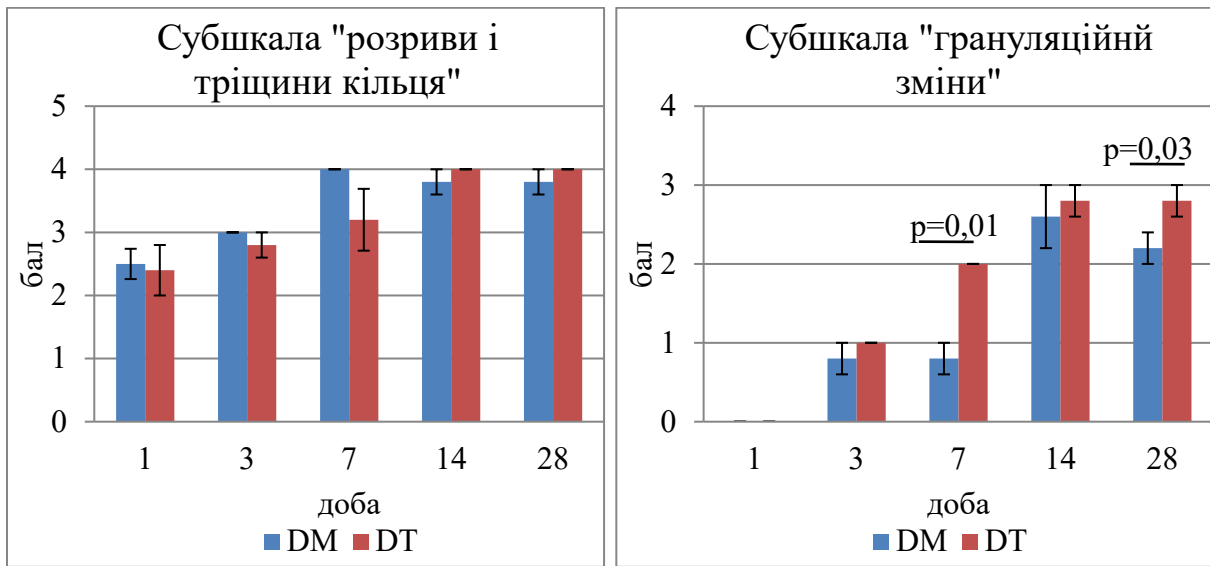


Рис. 3.26. Оцінка стану міжхребцевих дисків за шкалою Voos et al, з урахуванням субшкал.

Як вже зазначалося вище, вимірювання лінійних розмірів міжхребцевого диска є альтернативним підходом оцінки його змін і часто результати морфометрії співставляють з результатами напівкількісного аналізу, як це показано у багатьох інших дослідженнях [141,63]. Використано двофакторний дисперсійний аналіз для дослідження зміни морфометричних показників міжхребцевого диска (рис. 3.27.). Отримано наступні результати:

1) діаметр диска: вплив фактору групи не був достовірним ( $p=0,01$ ), фактор термінів спостереження оцінено як тенденцію ( $p=0,69$ ), залежність фактор група і термін ( $p<0,05$ ). Однак, наступні попарні порівняння показників диска після дії фізіологічного розчину та концентрату тромбоцитарної плазми за тестом Вілкоксона після поправки Холма не показали достовірної різниці між термінами спостереження для дослідної групи ( $p\geq 0,48$ ) і групи після введення тромбоцитарної плазми ( $p\geq 0,22$ ). Попарне порівняння дослідних груп за критерієм Манна-Уїтні також не показало достовірної різниці ( $p>0,15$ ). Порівняно до контрольної групи, діаметр диска відрізнявся між групами ( $p<0,05$ ). На 14 і 28 добу у групі з концентратом тромбоцитарної плазми значення показника були у межах статистичної похибки до контрольних



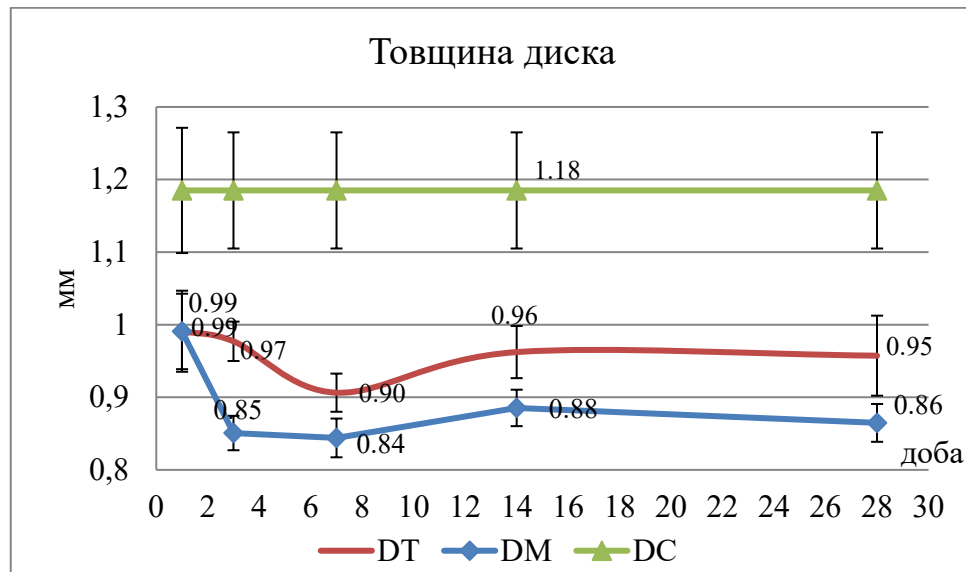


Рис. 3.27. Зміни морфометричних показників міжхребцевого диска. Примітка: DC – диск контрольної групи; DM – диск групи моделювання дефекту; DT – диск групи моделювання дефекту та введення концентрату тромбоцитарної плазми.

Це пояснюється тим, що у перші два тижні розвивається активна фаза формування грануляційної тканини. Цей період характеризується міграційними та проліфераційними процесами мезенхімальних стовбурових клітин, їх диференціацією у клітини фібробластичного ряду та клітин стінки судин. Розвиток рубцевої тканини поєднується синтезом білкових елементів позаклітинного матриксу, головним чином колагену. Останні у досліджуваних зразках капсули виявляли гістохімічно (барвником червоним сіріусом), що дозволило не тільки ідентифікувати, але і кількісно оцінити питому щільність регіонів збагачених колагеном. Через 28 діб спостерігалось зменшення товщини капсули, що вказує на зміну продуктивного процесу на ремоделювання рубцевої тканини. За цих умов відбувається ущільнення сполучної тканини, ремоделювання матриксу і дозрівання рубця. Результати вимірювань ділянки рубцювання оцінено статистичними методами (за

непараметричним тестом Крускала-Уоліса і наступним тестом Дана, з корекцією р-значень методом Бонфероні) (рис. 3.28).

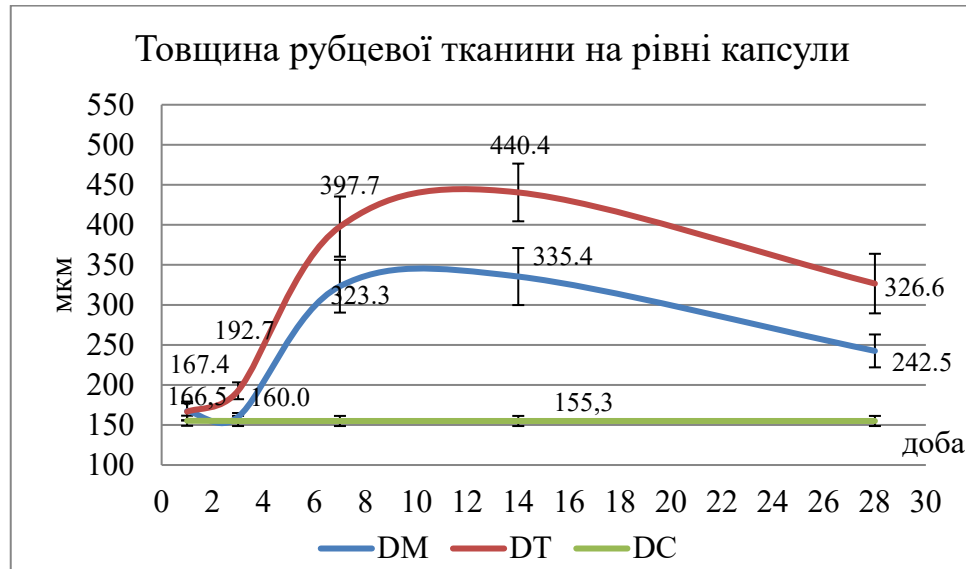


Рис. 3.28. Товщина ділянки рубцевої тканини з урахуванням пошкодженої капсули міжхребцевого диска. Примітка: DC – диск контрольної групи (як модельний об'єкт – товщина капсули інтактного диска); DM – диск групи моделювання дефекту; DT – диск групи моделювання дефекту та введення концентрату тромбоцитарної плазми.

У групі після застосування концентрату тромбоцитарної плазми показник достовірно збільшувався на 7 та 14 добу ( $p=0,012$ ), а через 28 діб був у межах статистичної похибки. У групі порівняння тільки через 14 діб мала місце тенденція ( $p=0,08$ ). Ці результати підтверджують вище зазначені закономірності формування рубця і вказують на те, що ефект концентрату тромбоцитарної плазми полягав у пришвидшенні та інтенсивнішому розвитку грануляційної тканини, більш глибокого, дистантного розвитку рубця, що походить від пошкодженої капсули міжхребцевого диска.

Ділянки капсули, які зазнали пошкодження, рубцювання та ремоделювання рубця додатково було оцінено на питому щільність колагену (рис. 3.29.). Тест Крускала-Уоліса і наступний тест Дана, не показали

достовірної різниці у межах термінів порівняння. За результатами двофакторного дисперсійного аналізу можна розглядати тенденцію щодо впливу фактору введення концентрату тромбоцитарної плазми на синтез колагену ( $p=0,05$ ). Але достовірно щільність колагену залежала від фактору часу (термін спостереження) ( $p<0,001$ ). За тестом Манна-Уїтні в обох дослідних групах показник питомої щільності колагену достовірно відрізнявся від контрольної групи з 3 доби спостереження ( $p<0,05$ ).

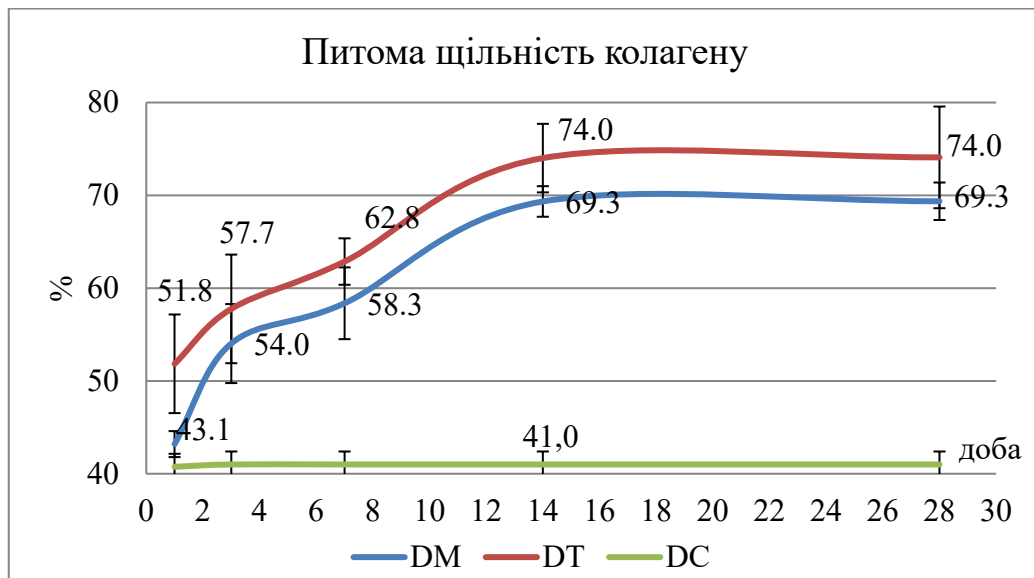


Рис. 3.29. Зміни питомої щільності колагену у ділянках формування рубцевої тканини. Примітка: DC – диск контрольної групи (як модельний об'єкт – товщина капсули інтактного диска); DM – диск групи моделювання дефекту; DT – диск групи моделювання дефекту та введення концентрату тромбоцитарної плазми.

Досліджено зміни питомої щільності кровоносних судин у ділянці капсули міжхребцевого диска, що зазнала процесів розвитку рубця (рис. 3.30.). Незважаючи на появу тонких, новоутворених кровоносних судин у групі з травмою, достовірних змін порівняно з контролем не встановлено, тобто відмічено лише тенденцію (рубцева тканина головним чином містила колаген). Разом з тим, після застосування концентрату тромбоцитарної плазми

виявлено достовірне збільшення питомої щільності новоутворених судин, а через 14 та 28 діб спостерігалися морфологічні ознаки диференціації стінки судин (капіляри, венули і рідше артеріоли). Різниця між групами, яким моделювали пошкодження диска, була статистично значущою, тобто встановлено достовірний вплив фактору введення концентрату тромбоцитарної плазми (за дво-факторним дисперсійним аналізом  $p < 0,001$ ).

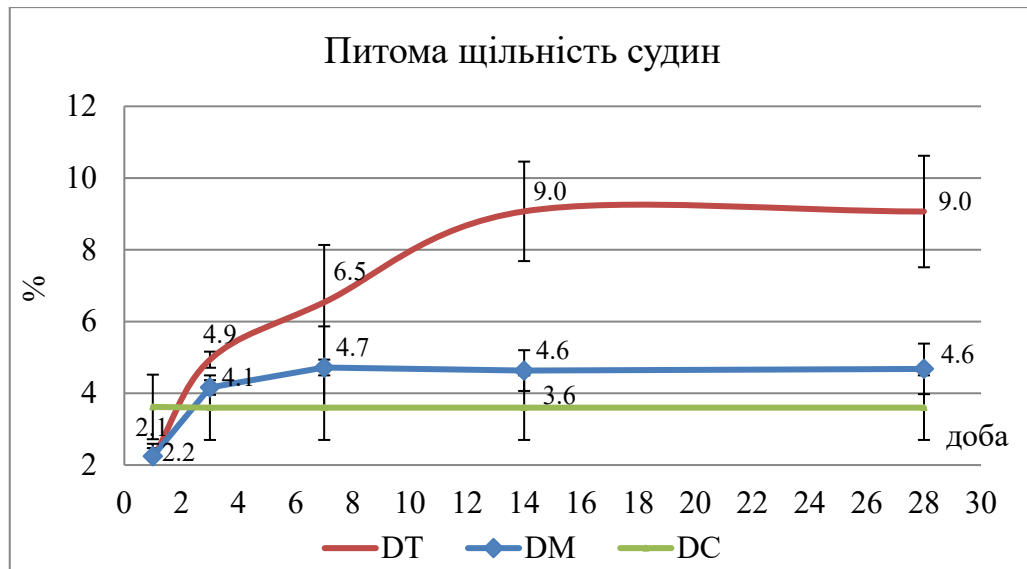


Рис. 3.30. Зміни питомої щільності кровоносних судин у пошкодженій капсулі міжхребцевого диска. Примітка: DC – диск контрольної групи; DM – диск групи моделювання дефекту; DT – диск групи моделювання дефекту та введення концентрату тромбоцитарної плазми.

Результати статистичного аналізу свідчать, що вплив терміну спостереження після пошкодження диска на формування нової мікроциркуляторної мережі судин є не достатньо значущим, але відмічено тенденцію ( $p=0,098$ ). Ефект часу залежав від групи: зміни показника питомої щільності судин змінювалися динамічно і достовірно на тлі концентрату тромбоцитарної плазми. Статистично значущу різницю щодо контрольної групи та дослідної групи виявлено через 14 та 28 діб після пошкодження (за непараметричним тестом Крускала-Уоліса і наступним тестом Дана  $p=0,001$  і  $p=0,001$ , з корекцією  $p$ -значень методом Бонфероні).

### 3.5. Заключення до розділу

В експериментальному дослідженні поставлено мету відтворити модель пошкодження міжхребцевого диска і оцінити дії локального внесення концентрату тромбоцитарної плазми на клітинні реакції у хрящовій тканині та сполучній тканині капсули. Відтворення дегенеративних змін у міжхребцевих дисках є вкрай складним з методологічної точки зору завданням, оскільки для гризунів (ці лабораторні тварини використовуються найчастіше у доклінічних дослідженнях) не є характерним розвиток спонтанних дегенеративних змін. Саме тому принципи моделювання пошкодження диска обмежуються механічними впливами на хрящову тканину. Було проведено аналітичний аналіз відомих моделей пошкодження міжхребцевих дисків і зроблено висновок, що моделі локальної (ізолюваної) травми диска використовуються найчастіше. Відомі різні варіації локалізації моделювання дефекту, від L4 до Co10. Більшість публікацій зосереджені на хвостових дисках (Co4-Co9), оскільки це найпростіша у доступі ділянка, низький ризик летальності і висока стандартизація моделі. Для цього часто використовують ін'єкційну голку, якою пенетрують диск і обертовими рухами здійснюють деструкцію ядра диска (гострий косий край голки використано як свердло). Рідше застосовують автоматичний метод обертання стоматологічним або хірургічним буром. В такому випадку свердло обирається у межах діаметру ін'єкційної голки. У власному дослідженні також використано другий спосіб, оскільки автоматичне обертання зменшує фактор (індивідуальний, суб'єктивний) вміння дослідника. Крім моделей на гризунах, відомі моделі свердління диска на більших ссавцях, такі як свині [8] та кози [143]. Більш того, хрящова тканина є щільним типом тканини, тому ін'єкція досліджуваних засобів у тіло диска є досить обмеженим, а при використанні голки малого діаметру (наприклад, 31G, 33G) є майже неможливим, як і відтворення дегенеративних змін у диску. В додаток до цього механічне пошкодження диска відтворює доступ досліджуваним засобам до ядра диска, де розрахунковий об'єм

введення у пошкоджений диск становить 3-4 мкл. Ми не виключаємо фактору витоку частини об'єму з дефекту диска. Тому аутологічну збагачену тромбоцитами плазму одержували методом диференційованого центрифугування з високою концентрацією. Концентрація тромбоцитів, яку можна досягти таким методом відповідає на стимуляцію аденозинтрифосфатом і тому вважається як терапевтично дієвою [136]. Консистенція концентрату виявилась більш зручною для введення порівняно з плазмою крові, або низькоконцентрованою тромбоцитарною плазмою.

Таким чином, використана модель травматичного пошкодження дала можливість відтворити локальне ураження міжхребцевого диска без пошкодження тіл хребців. Згідно літературних даних, описані морфологічні зміни після травматичного пошкодження хрящової тканини класифіковані дослідниками як дегенеративні, а вплив досліджуваних засобів здійснювали як у першу добу після пошкодження, так і відтерміновано.

За результатами гістологічних досліджень визначено домінуючі зміни міжхребцевих дисків. Для ядра диска було характерним деформація і деструкція, його архітектоніка не відповідала стану інтактного диска. Матрикс кільця диска, який в інтактному диску має пластинчасту архітектоніку, характеризувався фрагментацією та деформацією пластиною, а в динаміці редукцією клітинного складу внаслідок загибелі клітин хрящової тканини хондроцитів. Між фрагментами пластинок кільця диска відмічалися безклітинні ділянки, які з боку капсули диска заповнювалися грануляційною тканиною. Ця тканина походить від сполучної тканини капсули диска і, ймовірно, мезенхімальних клітин, які мігрують у ділянку пошкодження [59].

Структурні порушення диска характеризуються динамічними тканинними реакціями, які полягають у зміні морфометричних показників через деструктивні процеси у хрящовій тканині. Це проявляється у редукції пулу хондроцитів хрящової тканини, дезорганізації матриксу хряща. Порушення хряща поєднувалися з реакціями сполучної тканини, яка формує

капсулу диска. Для капсули було характерним формування рубцевої тканини з ангиогенезом, що позначилося у зміні архітектоніки сполучної тканини, збільшенні клітинності та щільності колагену, збільшенні товщини капсули. Диференціація стінки судин і формування товстих пучків колагену слід розцінювати як морфологічний прояв диференціації, тобто зрілості, рубцевої тканини.

Важливо, що дія концентрату тромбоцитарної плазми має переважно модулюючий, а не регенеративно-відновний характер щодо хрящової тканини диска: відсутні ознаки повноцінної реституції ламелярної структури *annulus fibrosus*, однак спостерігається збереження та локальне відновлення клітинності хряща, формування ізогенних груп хондроцитів, що можна трактувати як прояв стимульованої репаративної регенерації у збережених ділянках диска.

Таким чином, концентрат тромбоцитарної плазми впливає на міжхребцевий диск опосередковано — через посилення репаративно-запальних та ангиогенних процесів у капсулі диска і прилеглих тканинах, що, з одного боку, сприяє стабілізації зони пошкодження і обмеженню подальшої деструкції, а з іншого — зумовлює формування фіброзно-рубцевих змін, характерних для загоєння хрящових структур за умов глибокого механічного дефекту. Отримані дані дозволяють розглядати концентрат тромбоцитарної плазми як біологічний модифікатор тканинної відповіді, який не відновлює структуру диска до інтактного стану, але змінює якість і динаміку репаративних процесів у напрямку більш організованого та контрольованого рубцювання.

### **3.6. Узагальнення**

1. Травма міжхребцевого диска викликала деструктивні (дегенеративні) зміни хрящової тканини, які позначилися у зміні морфометричних показників диска, зменшенні товщини диска на 15-24% ( $p < 0,05$ ) і збільшенні його ширини

(діаметру) на 9,3% у гострому періоді і на 5,5% через 28 діб ( $p < 0,05$ ). За дії концентрату тромбоцитарної плазми результати вимірювання діаметра диска через 14 та 28 діб були у межах статистичної похибки з контрольними, що стабілізувало (потенційно пригнічувало прогресію) деструкцію хрящової тканини у віддалений термін.

2. Напівкількісний аналіз морфології міжхребцевих дисків показав достовірно менший рівень пошкодження хрящової тканини диска через 7 ( $p < 0,05$ ) та 28 діб ( $p < 0,05$ ), в основі чого встановлено стимуляцію розвитку грануляційної тканини, збільшення клітинної щільності, в тому числі хондробластів ізогенних груп.

3. Дія концентрату тромбоцитарної плазми позначилася у збільшенні розвитку грануляційної тканини, диференціації рубця, який походить від пошкодженої капсули диска. Формування рубцевої сполучної тканини полягало у збільшенні дистантного росту грануляційної тканини у бік ядра диска через 7 та 14 діб ( $p = 0,012$ ), з тенденцією збільшення синтезу колагену в міжклітинний матрикс, що відобразилося у збільшенні товщини пошкодженої капсули.

4. Розвиток рубцевої тканини та її ремоделювання у ділянці пошкодження міжхребцевого диска характеризувалося формуванням нової мікросудинної системи. Щільність судин у ділянці пошкодження наближалася до показника щільності мікросудин капсули диска ( $p \geq 0,09$ ), тоді як дія концентрату тромбоцитарної плазми позначилася на достовірному збільшенні щільності судин через 14 та 28 діб в 1,9 рази ( $p = 0,001$ ).

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ДАНИХ ТА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ДИСКОГЕННОГО БОЛЮ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА

#### 4.1. Порівняння динаміки болю та функціонального стану. Загальний підхід до оцінки динаміки

Метою підрозділу є всебічне порівняння ефективності трьох методів лікування дискогенного больового синдрому поперекового відділу хребта за показниками інтенсивності больового синдрому (VAS) та функціонального стану за шкалою Oswestry (ODI) у динаміці: до початку лікування, через 1 місяць та через 6 місяців після лікування. Аналіз проводився для трьох груп: фармакотерапія (ФТ, група контролю), епідуральні стероїдні ін'єкції (ЕСІ, група порівняння) та внутрішньодискове введення збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП, основна група).

У вибірку були включені 105 пацієнтів (25 у групі ФТ, 36 в групі ЕСІ, та 44 в групі ЗТП). Втрати спостереження становили 3 особи в групі ФТ, 2 особи в групі ЕСІ та 1 особа в групі ЗТП – ці пацієнти не враховувалися в остаточному аналізі та не були включені у вибірку.

Для оцінки інтенсивності болю використовували візуально-аналогову шкалу (VAS, 0–10 см), для функціонального стану — індекс Oswestry (від 0 до 100 %).

Усі пацієнти, які брали участь у дослідженні, були розподілені на три групи залежно від виду отриманого лікування. Перша група отримувала консервативну фармакотерапію, другій — виконували по 1 епідуральній стероїдній ін'єкції, а третя — лікувалася шляхом внутрішньодискових ін'єкцій збагаченої тромбоцитами плазми. Кожна група спостерігалася у динаміці протягом шести місяців із фіксацією результатів у трьох часових точках: до початку лікування, через 30 днів та через 180 днів після проведеного

втручання. Такий підхід дозволив оцінити як швидкість досягнення терапевтичного ефекту, так і його стійкість у відтермінованій перспективі.

#### **4.1.1. Порівняльна характеристика клінічних результатів груп дослідження**

Першим кроком статистичного аналізу стало дослідження нормальності розподілу даних за критерієм Шапіро–Вілка. Для показників VAS у всіх трьох групах та в усі часові точки розподіл статистично не відповідав нормальному ( $p < 0,05$ ). Аналіз показників ODI показав, що групи мали розподіл близький до нормального у кількох випадках, але в більшості — не відповідали нормальному. Відтак для оцінки змін VAS та ODI в межах однієї групи застосовувався непараметричний критерій Вілкоксона.

Для порівняння результатів між трьома групами на кожному часовому відрізку було проведено однофакторний дисперсійний аналіз Краскела–Уолліса з подальшим пост-хок тестом Данна з поправкою Бонферроні. Для категоріальних даних (для пацієнтів із клінічно значущим ( $\geq 30\%$ ) зниженням VAS) застосовано точний тест Фішера.

З метою оцінки клінічної значущості отриманих результатів додатково розраховувалась величина клінічного ефекту (Effect Size, Cohen's d):  $d \approx 0.2–0.5$  — слабкий/помірний ефект;  $d \approx 0.8–1.2$  — виражений ефект;  $d > 1.2$  — дуже сильний;  $d > 2$  — винятково сильний, що дозволяло встановити не лише статистичну достовірність змін, а й їх реальну клінічну цінність, згідно з Sawilowsky SS (2009) [106].

Таким чином, обрана методологія дослідження дала змогу забезпечити об'єктивне і репрезентативне порівняння ефективності різних варіантів лікування пацієнтів із дискогенним больовим синдромом. У наступних підрозділах послідовно розглянуто динаміку інтенсивності болю та функціонального стану в межах кожної групи, а також проведено міжгрупову оцінку ефективності терапевтичних стратегій.

У таблицях та графіках наведено середні значення, стандартне відхилення (SD), мінімальні та максимальні показники, а також р-значення, що віддзеркалюють різницю як у межах груп, так і між групами.

Нижче наведена узагальнена подача описової статистики (Mean  $\pm$  SD; min–max) для трьох груп, що дозволяє побачити вихідні відмінності та загальну динаміку, результати перевірки нормальності розподілу показників VAS та ODI: Таблиця 4.1. Також на рисунках 4.1 та 4.2. вказана динаміка середніх значень VAS та ODI у групах ФТ, ЕСІ та ЗТП до початку лікування, через 1 місяць та через 6 місяців після лікування.

Таблиця 4.1.

## Описова статистика VAS та ODI у групах ФТ, ЕСІ та ЗТП

Група	Параметр	Mean	SD	Min	Max	p-value *
ФТ	VAS до лікування	5,6	0,73	4	7	0,0914
ФТ	VAS через 1 міс.	4,76	0,64	3	6	0,0095
ФТ	VAS через 6 міс.	5,28	0,87	3	7	0,0037
ФТ	ODI до лікування	50,2	7,66	36	72	0,0914
ФТ	ODI через 1 міс.	42,36	7,2	25	64	0,1182
ФТ	ODI через 6 міс.	48,0	7,52	28	70	0,0449
ЕСІ	VAS до лікування	5,83	0,65	5	7	0,0026

ЕСІ	VAS через 1 міс.	3,58	0,72	2	5	0,0044
ЕСІ	VAS через 6 міс.	4,61	0,66	2	6	0,0009
ЕСІ	ODI до лікування	55,69	6,07	34	72	0,0194
ЕСІ	ODI через 1 міс.	37,05	5,23	18	50	0,0271
ЕСІ	ODI через 6 міс.	44,77	5,33	22	58	0,0416
ЗТП	VAS до лікування	5,7	1,14	3	8	0,0041
ЗТП	VAS через 1 міс.	3,72	1,51	0	8	0,0019
ЗТП	VAS через 6 міс.	2,68	0,93	0	8	0,0006
ЗТП	ODI до лікування	45,54	6,7	26	72	0,0873
ЗТП	ODI через 1 міс.	27,63	7,92	8	46	0,0312
ЗТП	ODI через 6 міс.	21,59	6,55	4	46	0,0218

\* визначено за допомогою критерія перевірки нормальності розподілу

(Shapiro–Wilk).  $p < 0,05$  свідчить про відхилення розподілу від нормального.

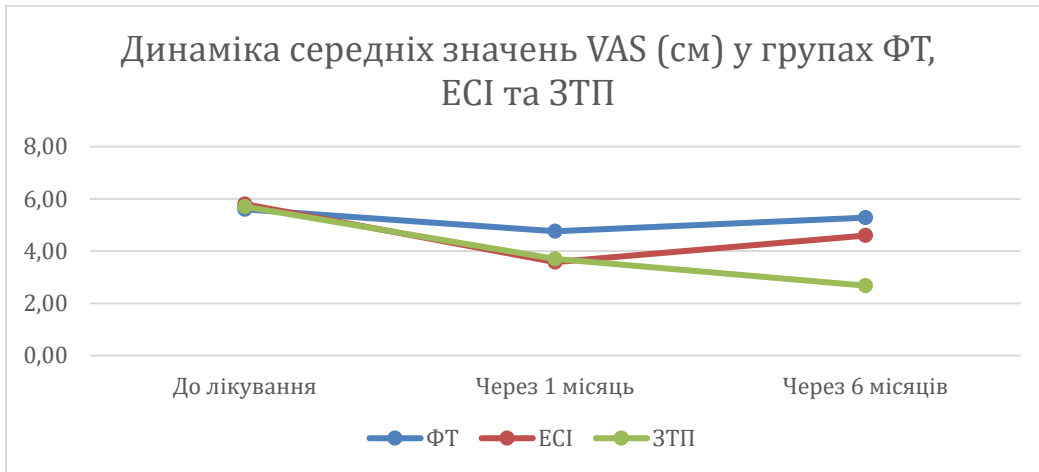


Рис. 4.1. Динаміка середніх значень VAS у групах ФТ, ЕСІ та ЗТП.

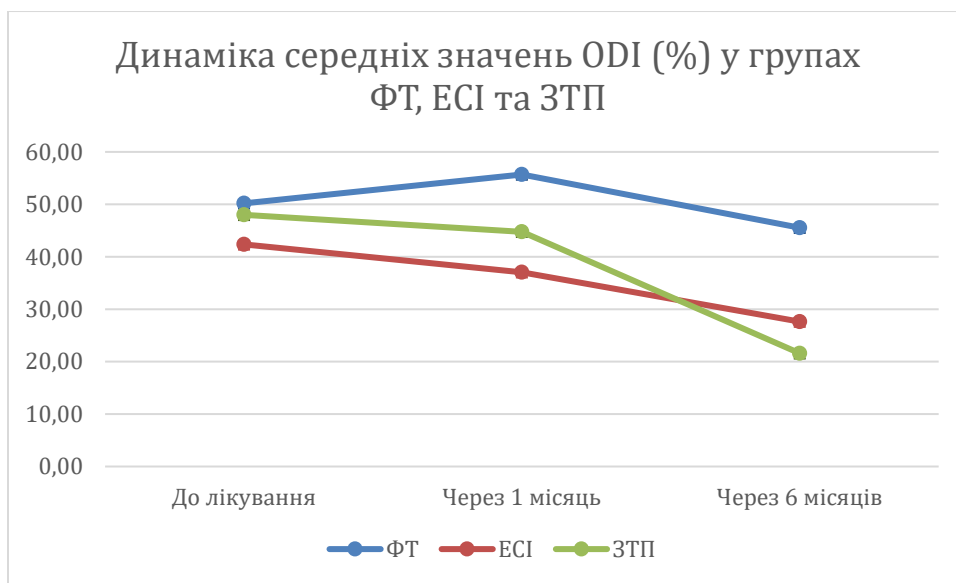


Рис. 4.2. Динаміка середніх значень ODI у групах ФТ, ЕСІ та ЗТП.

#### 4.1.2. Динаміка показників у групі фармакотерапії

У пацієнтів першої досліджуваної групи, які отримували стандартну медикаментозну терапію, оцінювалися зміни інтенсивності больового синдрому та рівень функціонального обмеження упродовж шести місяців. Склад терапії включав застосування нестероїдних протизапальних препаратів, міорелаксантів. Така комбінація є типовою для амбулаторного ведення пацієнтів із хронічним болем у попереку. Застосовані лікарські засоби були

підібрані індивідуально відповідно до інтенсивності больового синдрому, супутньої патології та переносимості препаратів.

Середній показник VAS до початку лікування становив  $5,6 \pm 0,73$  см, що відповідало помірному больовому синдрому. Через 30 днів після початку терапії значення знизилося до  $4,76 \pm 0,64$  см, що свідчило про позитивну динаміку. Проте, через 180 днів показник зріс до  $5,28 \pm 0,87$  см, що свідчить про часткову втрату досягнутого ефекту. При статистичному аналізі ці зміни виявилися достовірними: критерій Вілкоксона засвідчив наявність статистично значущого зниження інтенсивності болю як між 0 і 1 місяцем, так і між 0 і 6 місяцем ( $p < 0,01$ ), тоді як між 1 і 6 місяцем спостерігалось незначне, але достовірне підвищення ( $p < 0,05$ ).

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів за VAS у групі ФТ з використанням непараметричного критерію Вілкоксона відображені в таблицях 4.2., 4.3., 4.4.

Таблиця 4.2.

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів у групі ФТ, за VAS до початку лікування та через 1 місяць

Час спостереження	Середнє значення VAS	SD	p-value
До початку лікування	5,6	0,73	< 0,01
Через 1 місяць	4,76	0,64	

Таблиця 4.3. Результати оцінки динаміки стану пацієнтів у групі ФТ за VAS до початку лікування та через 6 місяців.

Час спостереження	Середнє значення VAS	SD	p-value
До початку лікування	5,6	0,73	< 0,01
Через 6 місяців	5,28	0,87	

Таблиця 4.4.

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів у групі ФТ за VAS через 1 місяць та через 6 місяців після лікування

Час спостереження	Середнє значення VAS	SD	p-value
Через 1 місяць	4,76	0,64	< 0,05
Через 6 місяців	5,28	0,87	

Динаміка індексу якості життя Oswestry у пацієнтів в групі ФТ продемонструвала схожі тенденції. До початку лікування середній рівень інвалідизації становив  $50,2 \pm 7,6\%$ , що відповідало легкому або помірному функціональному обмеженню. Через 30 днів цей показник знизився до  $42,36 \pm 7,2\%$ , а через 180 днів — становив  $48,0 \pm 7,52\%$ . Отримані дані свідчать про клінічно значуще, хоча й не стійке покращення функціонального стану. Застосування критерію Вілкоксона підтвердило статистичну значущість змін ( $p < 0,001$  для 0–1 міс.,  $p < 0,05$  для 0–6 міс. та  $p < 0,01$  для 1–6 міс.).

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів за Oswestry у групі ФТ з використанням критерію Вілкоксона відображені в таблицях 4.5., 4.6., 4.7.

Таблиця 4.5.

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів у групі ФТ за ODI до початку лікування та через 1 місяць

Час спостереження	Середнє значення ODI	SD	p-value
До початку лікування	50,2	7,66	< 0,001
Через 1 місяць	42,36	7,2	

Таблиця 4.6.

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів у групі ФТ за ODI до початку лікування та через 6 місяців

Час спостереження	Середнє значення ODI	SD	p-value
До початку лікування	50,2	7,66	< 0,05
Через 6 місяців	48,0	7,52	

Таблиця 4.7.

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів у групі ФТ за ODI через 1 місяць та через 6 місяців після лікування

Час спостереження	Середнє значення ODI	SD	p-value
Через 1 місяць	42,36	7,2	< 0,01
Через 6 місяців	48,0	7,52	

За результатами розрахунку величини клінічного ефекту Cohen's d для зниження інтенсивності болю за VAS склав 1,22 в термін 30 діб та 0,4 в термін 6 місяців. Для ODI показник ефекту склав 1,06 та 0,29. У групі ФТ спостерігався виражений короточасний ефект щодо зменшення болю та покращення функціонального стану через 1 місяць ( $d > 1,0$ ), однак у віддаленому періоді (6 місяців) розмір ефекту знижувався до малого, що свідчить про нестійкий характер терапевтичного впливу. Необхідно зазначити, що отримані результати мають тенденцію до зниження ефективності в динаміці, що може бути пов'язано з адаптацією до лікування, неповним усуненням патогенетичних механізмів або розвитком толерантності до медикаментів.

Таким чином, стандартна медикаментозна терапія забезпечує достовірне зниження інтенсивності болю та покращення функціонального стану у короткотерміновій перспективі. Проте отримані результати свідчать про

обмежену стабільність ефекту у тривалому спостереженні, що зумовлює потребу у пошуку додаткових або комбінованих методів лікування для підвищення ефективності при хронічному дискогенному больовому синдромі.

#### **4.1.3. Динаміка показників у групі епідуральних стероїдних ін'єкцій**

Учасники другої досліджуваної групи отримували лікування у вигляді епідуральних стероїдних ін'єкцій, які містили комбінацію місцевого анестетика та глюкокортикостероїду. Процедури виконувались за стандартною технікою каудального доступу під контролем флюороскопії. Курс лікування передбачав 1 ін'єкцію.

У динаміці спостерігалася виражена позитивна реакція на лікування. Середній показник VAS до початку втручання становив  $5,83 \pm 0,65$  см. Через 30 днів після виконання ЕСІ значення зменшилося до  $3,58 \pm 0,72$  см, що свідчить про значне полегшення больового синдрому. Через 6 місяців середній рівень VAS дещо підвищився до  $4,61 \pm 0,66$  см, проте залишався значно нижчим за початковий. Застосування непараметричного критерію Вілкоксона для розподілів що не є нормальними виявило статистично значуще зменшення болю через 30 діб після лікування  $p < 0,001$ . Через 6 місяців після лікування показник VAS залишався достовірно нижчим, ніж до лікування  $p < 0,01$ , однак виявлено статистично значуще зростання VAS при порівнянні показників за 1 та 6 місяць після початку лікування  $p < 0,01$ , що свідчить про короткочасне зменшення больового синдрому, з частковою втратою ефекту до 6-го місяця.

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів за VAS у групі ЕСІ з використанням непараметричного критерію Вілкоксона відображені в таблицях 4.8., 4.9., 4.10.

Таблиця 4.8.

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів у групі ЕСІ за VAS до початку лікування та через 1 місяць

Час спостереження	Середнє значення VAS	SD	p-value
До початку лікування	5,83	0,65	< 0,001
Через 1 місяць	3,58	0,72	

Таблиця 4.9.

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів за VAS до початку лікування та через 6 місяців

Час спостереження	Середнє значення VAS	SD	p-value
До початку лікування	5,83	0,65	< 0,01
Через 6 місяців	4,61	0,66	

Таблиця 4.10.

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів за VAS через 1 місяць та через 6 місяців після лікування

Час спостереження	Середнє значення VAS	SD	p-value
Через 1 місяць	3,58	0,72	< 0,01
Через 6 місяців	4,61	0,66	

Функціональний стан, оцінений за допомогою ODI, також мав тенденцію до тимчасового покращення з подальшою регресією через 6 місяців. Базовий рівень індексу становив  $55,69 \pm 6,07\%$ , що відповідає середньотяжкому ступеню інвалідизації. Через один місяць показник знизився до  $37,05 \pm 5,23\%$ , а через 180 днів — становив  $44,77 \pm 5,33\%$ .

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів ODI у групі ФТ з використанням непараметричного критерію Вілкоксона відображені в таблицях 4.11, 4.12, 4.13

Таблиця 4.11.

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів за ODI до початку лікування та через 1 місяць

Час спостереження	Середнє значення ODI	SD	p-value
До початку лікування	55,69	6,07	< 0,001
Через 1 місяць	37,05	5,23	

Таблиця 4.12.

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів за ODI до початку лікування та через 6 місяців

Час спостереження	Середнє значення ODI	SD	p-value
До початку лікування	55,69	6,07	< 0,01
Через 6 місяців	44,77	5,33	

Таблиця 4.13.

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів за ODI через 1 місяць та через 6 місяців після лікування

Час спостереження	Середнє значення ODI	SD	p-value
Через 1 місяць	37,05	5,23	< 0,01
Через 6 місяців	44,77	5,33	

Розрахована величина клінічного ефекту Cohen's d для динаміки VAS у цій групі становила 3,28 через 1 місяць та 1,86 через 6, що свідчить про

виражений клінічний ефект. Показник для ODI також наближався до цього рівня склавши 3,29 та 1,91, підкреслюючи ефективність методу в короткотерміновій перспективі, однак у віддаленому періоді (6 місяців) розмір ефекту зменшувався, що узгоджується з клінічними даними про тимчасовий характер терапевтичного впливу. Отже, епідуральні стероїдні ін'єкції забезпечують потужне зменшення інтенсивності болю та покращення функціонального стану, особливо у короткостроковому періоді. Їх застосування доцільне у пацієнтів із вираженим больовим синдромом, які потребують швидкого симптоматичного полегшення. Проте для збереження результату в довготривалій перспективі може знадобитися додаткове лікування.

#### **4.1.4. Динаміка показників у групі збагаченої тромбоцитами плазми**

Пацієнти третьої групи отримували лікування у вигляді внутрішньодискових ін'єкцій збагаченої тромбоцитами плазми, яке ґрунтується на використанні аутологічного біоматеріалу з високою концентрацією тромбоцитів, що містять численні фактори росту. Ця методика спрямована не лише на зменшення запалення, а й на стимуляцію регенеративних процесів у міжхребцевому диску. Ін'єкції виконувались під флюороскопічним контролем, за допомогою електронно-оптичного перетворювача системи (Siemens Siremobil Compact), у режимі реального часу, у стерильних умовах із дотриманням стандартів малоінвазивної інтервенційної терапії.

До початку лікування середній показник інтенсивності болю за VAS у цій групі становив  $5,7 \pm 1,14$  см. Через 30 днів після проведення ін'єкції показник знизився до  $3,72 \pm 1,51$  см, що свідчить про виражений ранній анальгетичний ефект. Через 180 днів значення VAS продовжило знижуватись і становило  $2,68 \pm 0,93\%$ . Така позитивна динаміка свідчить про стійкий і довготривалий ефект лікування. За даними оцінки з використанням

непараметричного критерію Вілкоксона, усі зміни були статистично достовірними ( $p < 0,001$ ).

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів за VAS у групі ЗТП з використанням непараметричного критерію Вілкоксона відображені в таблицях 4.14., 4.15., 4.16.

Таблиця 4.14.

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів за VAS у групі ЗТП до початку лікування та через 1 місяць після маніпуляції

Час спостереження	Середнє значення VAS	SD	p-value
До початку лікування	5,7	1,14	< 0,001
Через 1 місяць	3,72	1,51	

Таблиця 4.15.

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів за VAS у групі ЗТП до початку лікування та через 6 місяців після маніпуляції

Час спостереження	Середнє значення VAS	SD	p-value
До початку лікування	5,7	1,14	< 0,001
Через 6 місяців	2,68	0,93	

Таблиця 4.16.

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів за VAS у групі ЗТП через 1 місяць та через 6 місяців після маніпуляції

Час спостереження	Середнє значення VAS	SD	p-value
Через 1 місяць	3,72	1,51	< 0,001
Через 6 місяців	2,68	0,93	

Індекс якості життя ODI до початку лікування становив у середньому  $45,54 \pm 6,7\%$ , що відповідало вираженому функціональному обмеженню. Через один місяць після втручання він знизився до  $27,63 \pm 7,92\%$ , а через 180 днів — до  $21,59 \pm 6,55\%$ . Таке зменшення свідчить не лише про клінічно значуще покращення, а й про відновлення функціонального потенціалу пацієнтів. Застосування непараметричного критерію Вілкоксона для пов'язаних вибірок підтвердило статистичну значущість кожного з порівнянь ( $p < 0,001$ ).

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів за ODI у групі ЗТП з використанням непараметричного критерію Вілкоксона відображені в таблицях 4.17., 4.18., 4.19.

Таблиця 4.17.

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів за ODI до початку лікування та через 1 місяць

Час спостереження	Середнє значення ODI	SD	p-value
До початку лікування	45,54	6,7	< 0,001
Через 1 місяць	27,63	7,92	

Таблиця 4.18.

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів за ODI до початку лікування та через 6 місяців

Час спостереження	Середнє значення ODI	SD	p-value
До початку лікування	45,54	6,7	< 0,001
Через 6 місяців	21,59	6,55	

Таблиця 4.19.

Результати оцінки динаміки стану пацієнтів за ODI через 1 місяць та через 6 місяців після лікування

Час спостереження	Середнє значення ODI	SD	p-value
Через 1 місяць	27,63	7,92	< 0,01
Через 6 місяців	21,59	6,55	

Розрахунок величини клінічного ефекту Cohen's d для VAS у групі ЗТП становив 1,48 через 1 місяць та 2,90 через 6 місяців, що відповідає дуже сильному клінічному ефекту [106]. Показник ефекту для ODI також був винятково сильним — 2,44 через 30 діб та 3,61 через 180 діб. Це вказує на ефективність ЗТП у зменшенні болю та покращенні функціонального стану навіть у середньостроковому періоді без ознак регресу результатів.

#### 4.1.5. Порівняння міжгрупових результатів

Порівняльний аналіз динаміки показників інтенсивності болю за шкалою VAS у трьох досліджуваних групах дозволяє оцінити ефективність різних терапевтичних підходів у лікуванні дискогенного больового синдрому. На вихідному етапі (до початку лікування) середні значення VAS у всіх групах були порівнянними і не мали статистично достовірних відмінностей ( $p > 0,05$ ), що свідчить про однорідність вибірки за початковим рівнем болю (рис. 4.3.).

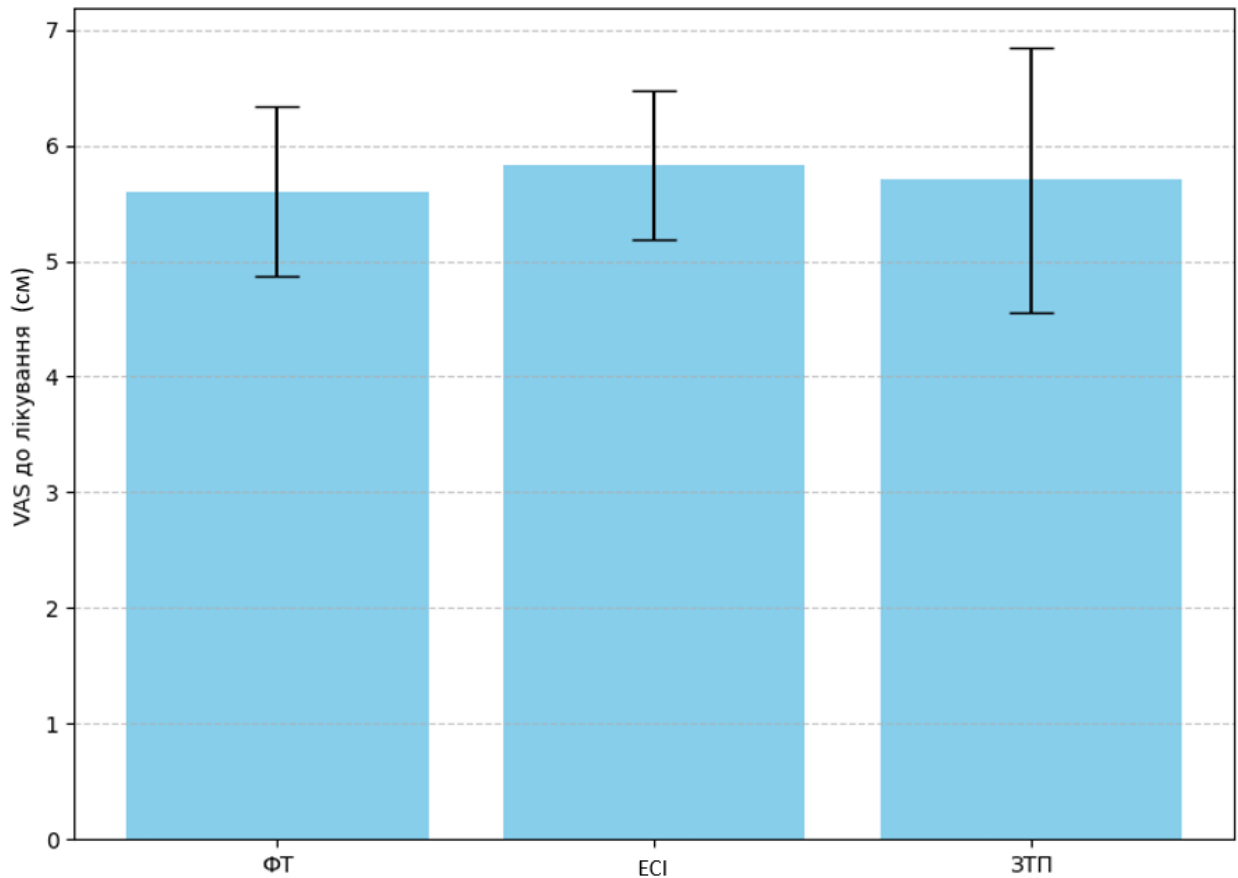


Рис. 4.3. Графік порівняння середніх показників VAS різних груп до початку лікування.

У динаміці спостерігалася різна ступінь редукції болю залежно від застосованого методу. Через 30 днів найвираженіше зниження інтенсивності болю спостерігалася в групі епідуральних стероїдних ін'єкцій (середнє VAS = 3,58 см), дещо менший ефект — у групі ЗТП (3,72 см), а найменший — у групі фармакотерапії (4,76 см). Аналіз міжгрупових відмінностей на цьому етапі за допомогою критерію Крассела–Уолліса виявив статистично значущу різницю між групами ( $p < 0,001$ ), а пост-хок аналіз (Бонферроні) показав, що через 1 місяць інтенсивність болю у групах ЗТП та ЕСІ була статистично значуще нижчою, ніж у групі ФТ, при відсутності достовірних відмінностей між ЗТП та ЕСІ (рис. 4.4).

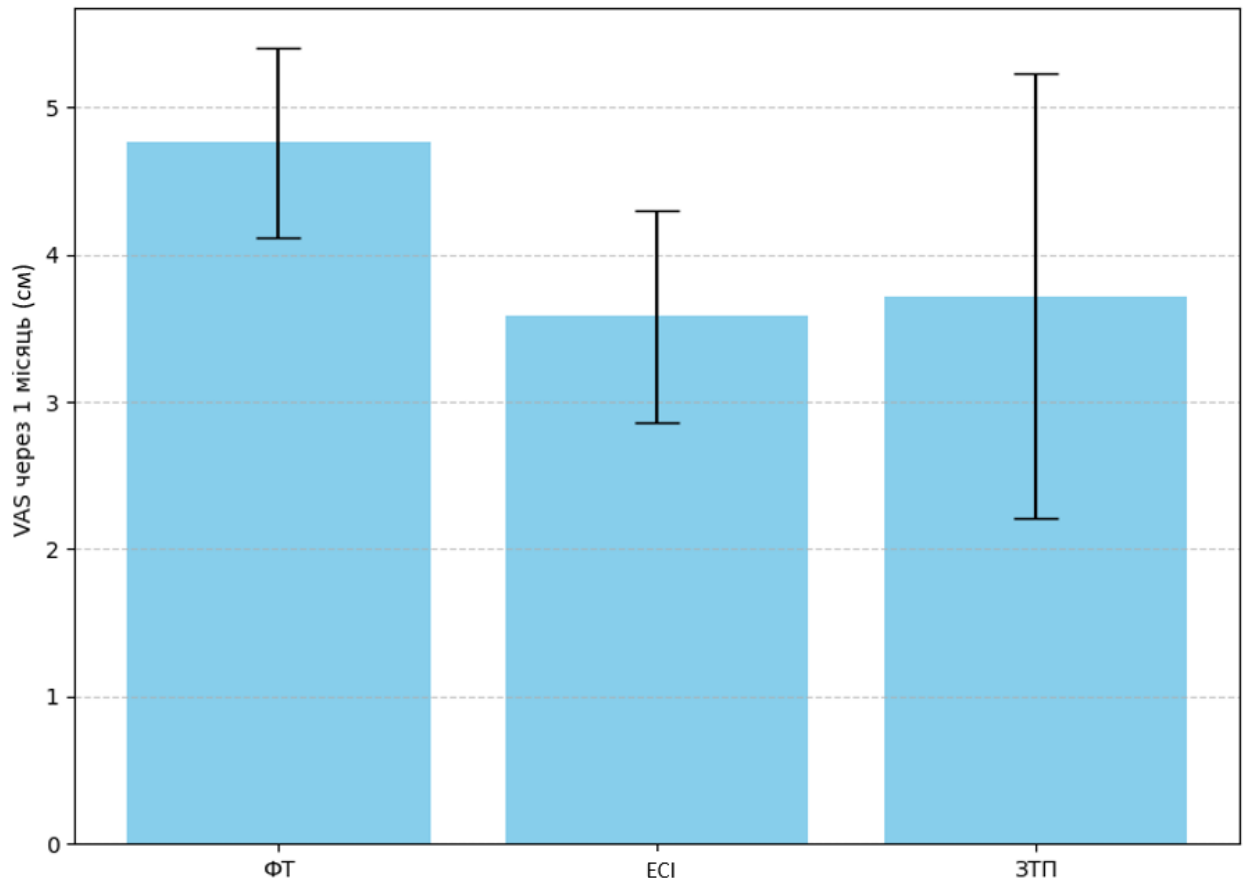


Рис. 4.4. Графік порівняння середніх показників VAS різних груп через 1 місяць після початку лікування.

Через 6 місяців середнє значення VAS у групі ЗТП становило 2,68 см, в групі ЕСІ — 4,61 см, тоді як у групі ФТ — 5,28 см. Таким чином, лише в групі ЗТП відзначено продовження позитивної динаміки, тоді як у групі ЕСІ спостерігалось підвищення інтенсивності болю порівняно з 1-місячним періодом, а в групі ФТ — майже повернення до початкових значень. Міжгрупові відмінності на 6 місяці залишалися статистично значущими ( $p < 0,001$ ), а порівняння пар показало достовірну перевагу ЗТП над ЕСІ і ФТ ( $p < 0,001$ ), а також перевагу ЕСІ над ФТ ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.5.).

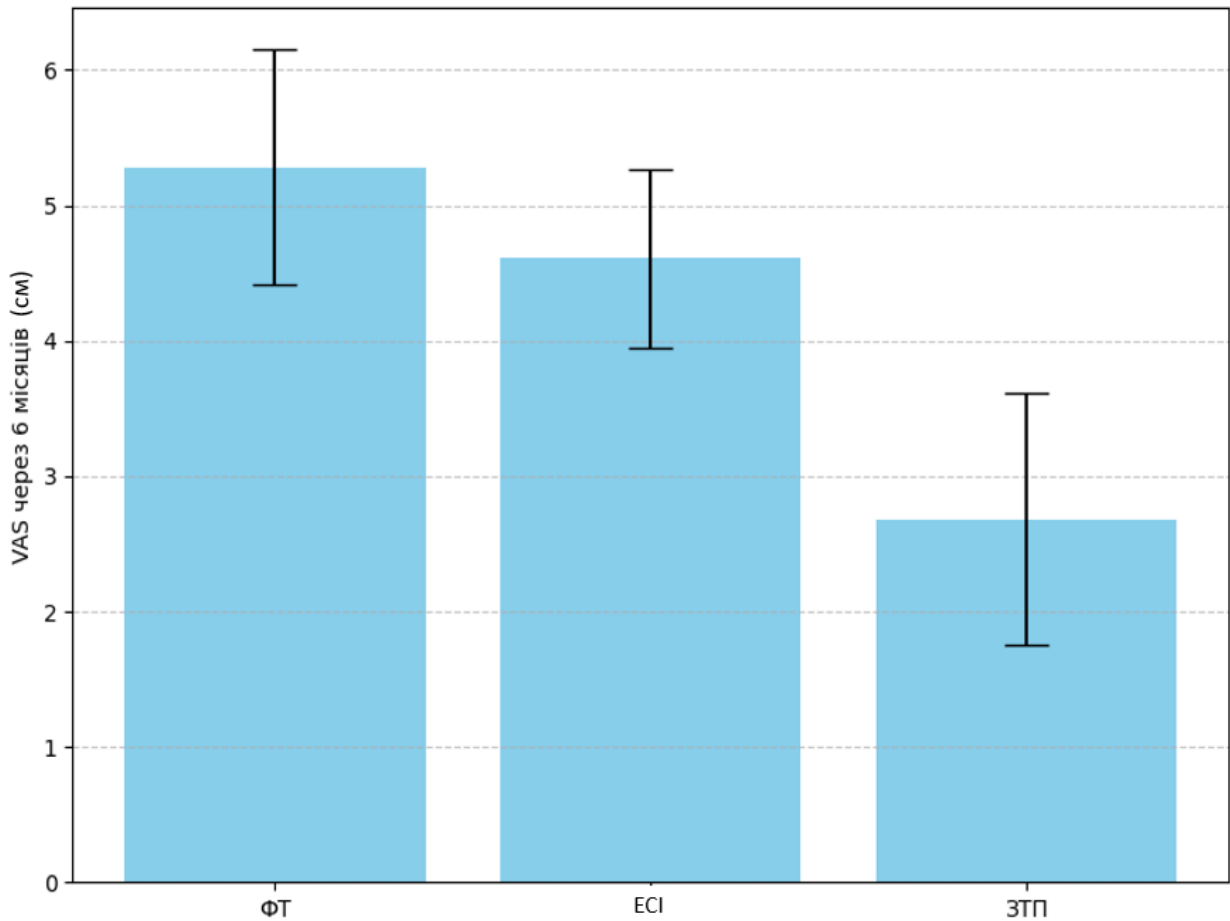


Рис. 4.5. Графік порівняння середніх показників VAS різних груп через 6 місяців після початку лікування.

Результати порівняльного аналізу свідчать, що метод внутрішньодискової ін'єкції ЗПІ має найбільш стійкий і виражений ефект у зменшенні больового синдрому як у коротко-, так і в середньостроковій перспективі. Епідуральні стероїдні ін'єкції демонструють швидке полегшення болю, однак мають тенденцію до зниження ефективності з часом. Фармакотерапія, попри початкове покращення, не забезпечує тривалого клінічного ефекту.

Аналіз динаміки показників функціонального стану пацієнтів за ODI дозволяє зробити висновки про ефективність терапії з точки зору покращення якості життя. До лікування у всіх трьох групах спостерігався високий рівень інвалідизації, причому найвищий — у групі ЕСІ (55,69%), дещо нижчий — у

групі ФТ (50,2 %) і найменший — у групі ЗТП (45,54%). Відмінності між групами на початку дослідження не були статистично значущими ( $p > 0,05$ ) (рис 4.6.).

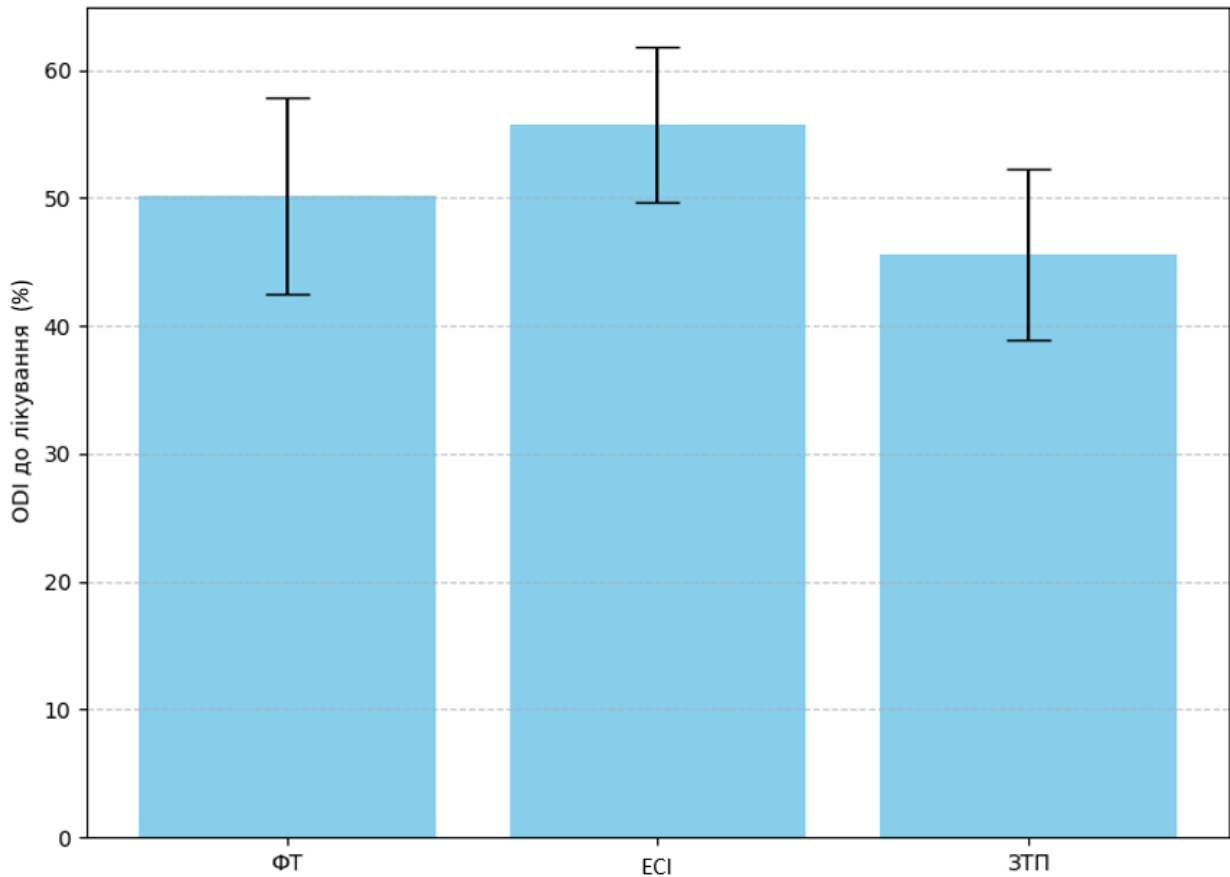


Рис. 4.6. Графік порівняння середніх показників ODI різних груп до початку лікування.

Через 30 днів після лікування найбільше зниження ODI зафіксовано у групі ФТ (до 42,36 %), у групі ЕСІ — до 37,05 %, а у групі ЗТП — до 27,63 %. Що свідчить про статистично значуще краще функціональне відновлення у групі ЗТП через 1 місяць, порівняно з групами ЕСІ та ФТ (рис 4.7.).

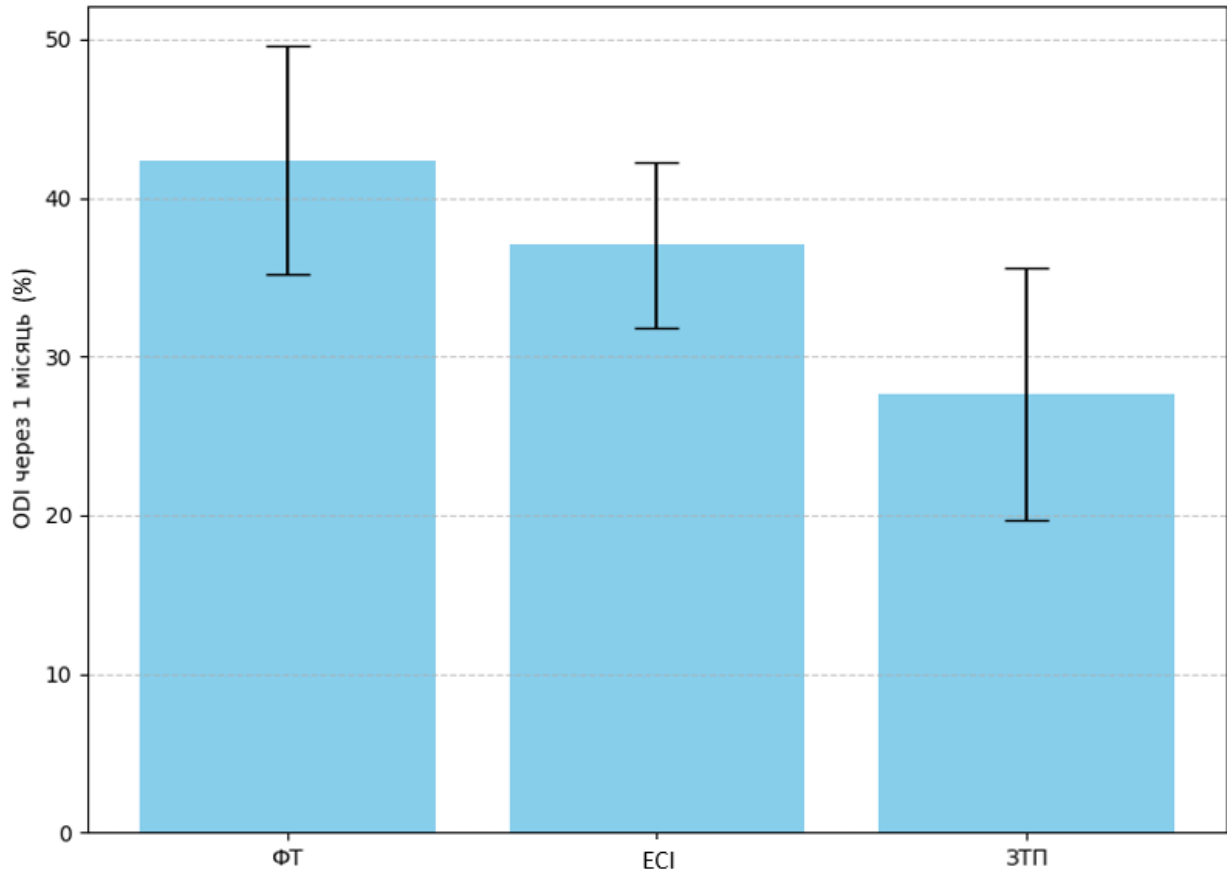


Рис. 4.7. Графік порівняння середніх показників ODI різних груп через 1 місяць після початку лікування.

На шостому місяці найнижчий рівень інвалідизації був зафіксований у групі ЗТП (21,59 см), тоді як у групі ЕСІ показник підвищився до 44,77 %, а у групі ФТ — до 48,00 %. Усі зміни були статистично значущими ( $p < 0,001$ ) (рис 4.8.).

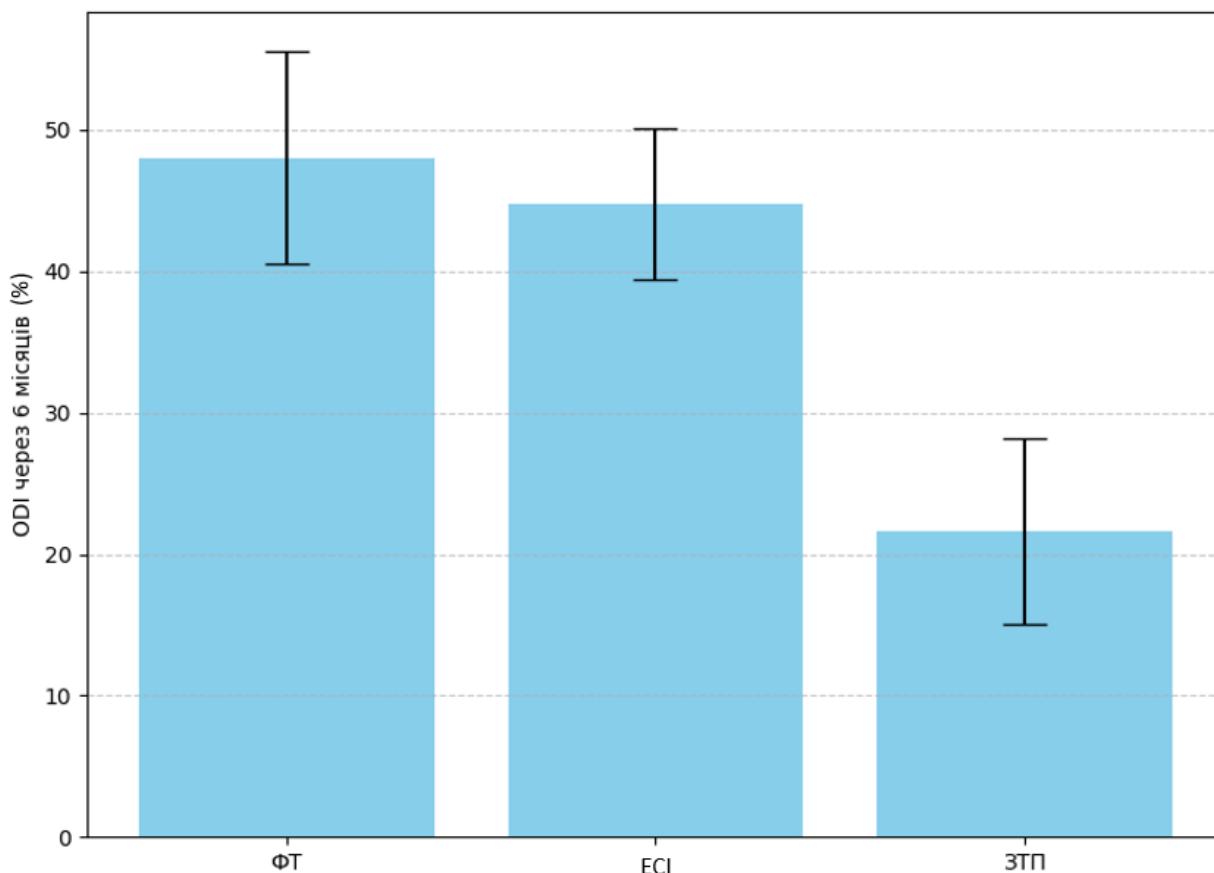


Рис. 4.8. Графік порівняння середніх показників ODI різних груп через 6 місяців після початку лікування.

Порівняльний аналіз із застосуванням критерію Краскела–Уолліса на кожному часовому етапі підтвердив достовірність міжгрупових відмінностей ( $p < 0,001$ ). Пост-хок аналіз (Бонферроні) показав, що на 6-му місяці група ЗТП мала статистично значущі кращі результати порівняно з групами ЕСІ і ФТ ( $p < 0,001$ ), а група ЕСІ перевершувала ФТ ( $p > 0,05$ ).

Також пост-хок аналіз (Бонферроні) показав статистично значущі відмінності у показнику VAS через 6 місяців між усіма групами. Зокрема, найбільш виражена різниця спостерігалась між групою ЗТП та іншими двома ( $p < 0,001$ ), що свідчить про вищу ефективність цієї методики у зменшенні болювого синдрому. Також була виявлена достовірна, але менш виражена різниця між групами ЕСІ та ФТ ( $< 0,05$ ).

Отже, внутрішньодискове введення ЗТП є найбільш ефективною методикою у відновленні функціональної активності пацієнтів із дискогенним больовим синдромом у середньостроковій перспективі за даними проведеного статистичного аналізу. ЕСІ демонструють високу ефективність у короткостроковому періоді, однак частково втрачають результат з часом. Фармакотерапія виявляється найменш ефективною у довгостроковому покращенні функціонального стану пацієнтів.

З метою оцінки клінічної ефективності досліджуваних методів лікування поряд зі статистичною значущістю змін показників було проведено аналіз клінічно значущого покращення, який відображає реальну користь терапії для пацієнта.

Для цього використовували порогові критерії мінімально клінічно важливої різниці:

- для інтенсивності больового синдрому за шкалою VAS — зниження показника не менше ніж на 30% від вихідного рівня (Ostelo RW та співавт. (2008)[90]).
- для функціонального стану за індексом ODI — зменшення показника не менше ніж на 15 % (Brennick C та співавт. (2021)[16]).

Оцінку клінічно значущого покращення проводили окремо:

- через 1 місяць після лікування.
- через 6 місяців після лікування.

Для кожного пацієнта результат класифікували як наявність клінічно значущого покращення або відсутність клінічно значущого покращення.

Отримані дані мали дихотомічний характер і були представлені у вигляді абсолютних значень та відсотків що відображено у табл. 4.20.; 4.21. та рис. 4.9.; 4.10.

Для порівняння частоти клінічно значущого покращення між групами застосовували:  $\chi^2$ -критерій Пірсона; точний критерій Фішера — у випадках, коли очікувана частота в окремих клітинках таблиці була меншою за 5.

Рівень статистичної значущості приймали рівним  $p < 0,05$ .

Таблиця 4.20.

Частота клінічно значущого зниження інтенсивності болю (VAS  $\geq 30\%$ )

Група	1 місяць, n/N (%)	6 місяців, n/N (%)
ЗТП	25/44 (56,8%)	39/44 (88,6%)
ЕСІ	28/36 (77,8%)	7/36 (19,4%)
ФТ	2/25 (8,0%)	2/25 (8,0%)

Міжгруповий аналіз виявив статистично значущі відмінності:

- через 1 місяць:  $\chi^2$ ,  $p < 0,001$ ;
- через 6 місяців:  $\chi^2$ ,  $p < 0,001$ .

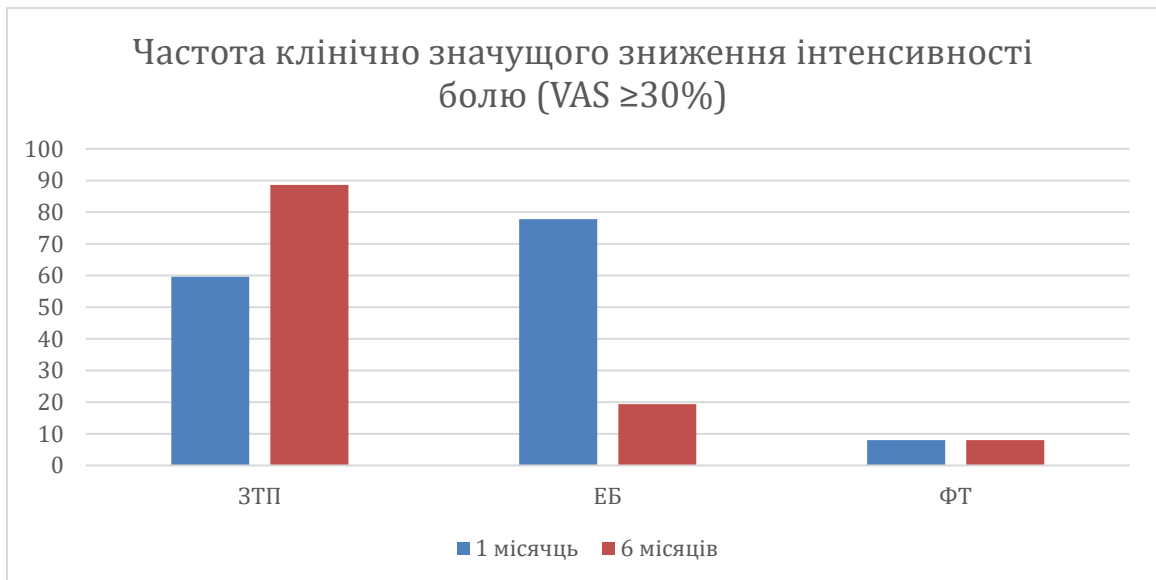


Рис. 4.9. Частота клінічно значущого зниження інтенсивності болю (VAS  $\geq 30\%$ )

У групі ЕСІ відзначалося найбільше зниження болю через 1 місяць, однак у подальшому цей ефект суттєво зменшувався. Натомість у групі ЗТП спостерігалось прогресивне зростання частки пацієнтів із клінічно значущим зменшенням болю, яке досягало максимальних значень через 6 місяців. У групі фізіотерапії клінічно значущий аналгетичний ефект відзначався лише у поодиноких випадках.

Таблиця 4.21.

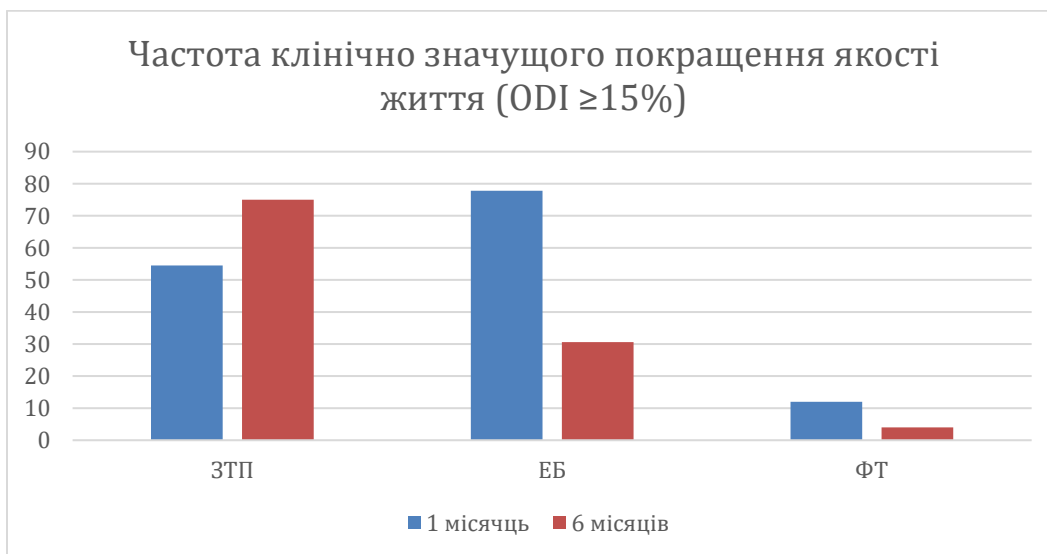
Частота клінічно значущого покращення функціонального стану (ODI  $\geq 15$  пунктів)

Група	1 місяць, n/N (%)	6 місяців, n/N (%)
ЗТП	24/44 (54,5%)	33/44 (75,0%)
ЕСІ	28/36 (77,8%)	11/36 (30,6%)
ФТ	3/25 (12,0%)	1/25 (4,0%)

Міжгрупові відмінності були статистично значущими:

через 1 місяць:  $\chi^2$ ,  $p < 0,001$ ;

через 6 місяців:  $\chi^2$ ,  $p < 0,001$ .

Рис. 4.10. Частота клінічно значущого покращення якості життя (ODI  $\geq 15\%$ )

Незважаючи на швидке функціональне покращення після епідуральних стероїдних ін'єкцій, через 6 місяців частка пацієнтів із клінічно значущим ефектом істотно зменшувалася. У групі ЗТП, навпаки, спостерігалось стійке та наростаюче покращення функціонального стану, що підтверджує довготривалий терапевтичний ефект. У групі фізіотерапії клінічно значуще функціональне покращення було мінімальним.

Аналіз клінічно значущого покращення дозволив доповнити результати статистичного аналізу та продемонструвати реальну клінічну ефективність досліджуваних методів лікування.

Внутрішньодискове введення збагаченої тромбоцитами плазми забезпечувало найвищу та найбільш стійку частку пацієнтів із клінічно значущим зменшенням болю та покращенням функціонального стану через 6 місяців.

Епідуральні стероїдні ін'єкції характеризувалися швидким, але нестійким клінічним ефектом, який знижувався у віддаленому періоді.

Фізіотерапевтичне лікування як монотерапія не забезпечувало достатнього рівня клінічно значущого покращення у більшості пацієнтів.

Внутрішньодискове введення збагаченої тромбоцитами плазми доцільно розглядати як метод вибору у пацієнтів із дискогенним больовим синдромом, орієнтований на довготривалий клінічний ефект.

Епідуральні стероїдні ін'єкції можуть бути рекомендовані для короткочасного зменшення болю, з обов'язковим поєднанням з іншими методами лікування. Фізіотерапію доцільно застосовувати як допоміжний компонент комплексного лікування, а не як самостійний метод.

Всі три, обрані для дослідження, методи лікування дискогенного больового синдрому сприяють зменшенню інтенсивності болю та покращенню функціонального стану пацієнтів, однак ступінь та стійкість ефекту суттєво відрізняються між групами.

Найменш ефективною у динаміці виявилася стандартна фармакотерапія: хоча вона забезпечувала статистично значуще покращення у перший місяць, на 6-му місяці спостерігалось зниження ефекту як за шкалою VAS, так і за ODI.

Епідуральні стероїдні ін'єкції продемонстрували виражений швидкий ефект із суттєвим зменшенням болю та інвалідизації вже через 30 днів після втручання. Проте з часом спостерігалася часткова втрата досягнутого результату, що свідчить про обмежену тривалість дії.

Внутрішньодискове введення збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) показало найкращі результати серед досліджуваних методів як за ступенем зменшення болю, так і за покращенням функціонального стану. Цей метод забезпечив стійкий клінічний ефект протягом усього 6-місячного періоду спостереження.

#### **4.2. Дослідження морфометричних змін у міжхребцевих дисках за даними МРТ до та через 6 місяців після внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми**

Усім пацієнтам (n=44), яким виконували внутрішньодискове введення збагаченої тромбоцитами плазми, проводили магнітно-резонансну томографію на томографі Philips Achieva 1.5 T не пізніше ніж за 1 місяць до інтервенції та повторно через 6 місяців. Для оцінки стану міжхребцевих дисків аналізували T2-зважені сагітальні зрізи, які забезпечують кращу візуалізацію гідратації диска та його внутрішньої структури. Ступінь дегенеративних змін визначали за класифікацією Pfirrmann (2001), а також розраховували індекс диска як кількісний морфометричний показник.

Статистичну обробку результатів проводили з урахуванням повторних вимірювань в одних і тих самих пацієнтів. Індекс диска подано у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm SD$ ). Ступінь дегенерації за Pfirrmann, як порядкову змінну, аналізували непараметричними методами. Оскільки розподіл парних різниць індексу диска відхилявся від нормального,

для аналізу динаміки показників до та через 6 місяців після ін'єкції застосовували критерій Вілкоксона для парних вибірок, що відображено у табл. 4.22.

Таблиця 4.22.

## Зміна показників до ін'єкції та через 6 місяців

Показник	До ін'єкції M±SD	Через 6 місяців після ін'єкції	Різниця показників Δ	Критерій Вілкоксона
Pfirmann	3,93±0,45	3,55±0,55	-0,39	p<0,01
Індекс диска	29,15±5,30	31,45±5,66	2,30	p<0,01

Через 6 місяців після введення ЗТП виявлено статистично значущі зміни морфологічних характеристик диска у напрямку покращення. Прогресування ступеня дегенерації за Pfirmann не зафіксовано в жодного пацієнта. У 61,4% випадків (n=27) МРТ-ознаки дегенерації залишалися стабільними: у 1 пацієнта (2,3%) зберігався 5 ступінь, у 20 (45,5%) — 4 ступінь, у 6 (13,6%) — 3 ступінь за Pfirmann. У 38,6% пацієнтів (n=17) зафіксовано зменшення ступеня дегенерації диска: у 2 пацієнтів (4,5%) — з 5 до 4 ступеня, у 15 (34,1%) — з 4 до 3 ступеня (рис. 4.11.). Середнє значення Pfirmann зменшилося з 3,93±0,45 до 3,55±0,55 (p<0,01). У 38,6% пацієнтів на T2-зважених зображеннях відзначено посилення інтенсивності сигналу від диска, що могло відображати підвищення його гідратації та розцінювалося як ознака зменшення ступеня дегенерації. Паралельно індекс диска статистично значущо зріс з 29,15±5,30 до 31,45±5,66 (p<0,01), що підтверджує позитивну морфометричну динаміку через 6 місяців після ін'єкції ЗТП.

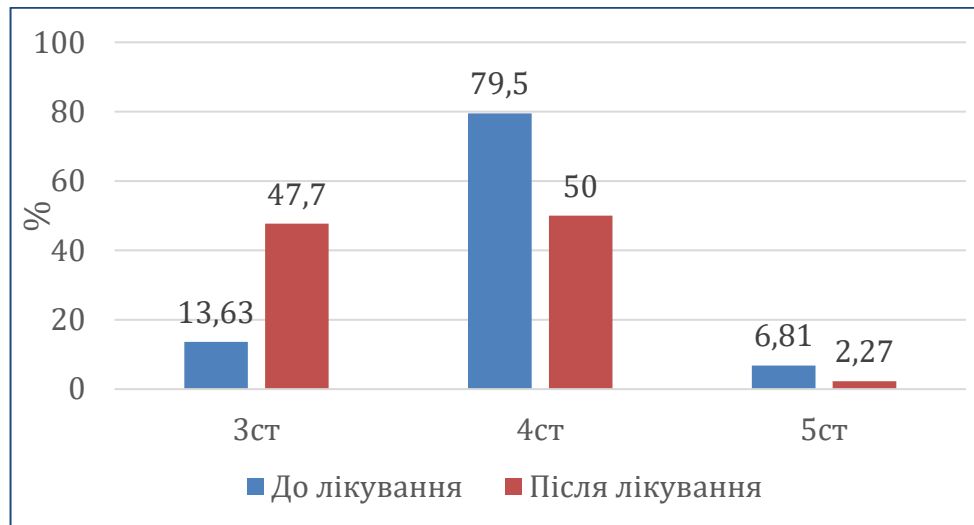


Рис. 4.11. Динаміка змін ступенів дегенерації МХД за класифікацією Pfirrmann (2001) до внутрішньодискової ін'єкції ЗТП та через 6 місяців після.

Інтерпретація отриманих змін узгоджується з даними експериментальних і морфологічних досліджень. Зокрема, Hasegawa та співавт. (2023) [46] показали, що зменшення ступеня дегенерації диска за modified Pfirrmann після внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми супроводжується кращим збереженням площі пульпозного ядра, вищою клітинною щільністю та появою осередків проліферації клітин як прояву репаративної відповіді тканини. Kawaguchi та співавт. (2023) [54] встановили, що ступінь дегенерації за Pfirrmann корелює з такими гістологічними характеристиками, як клітинна насиченість тканини та стан міжклітинної речовини. Це дає підстави розглядати зниження ступеня за Pfirrmann як непряму ознаку менш вираженої дезорганізації матриксу та кращого збереження структурної організації диска.

Через 6 місяців після внутрішньодискового введення ЗТП за даними МРТ у частини пацієнтів спостерігалось зменшення ступеня дегенерації за Pfirrmann, що проявлялося підвищенням T2-сигналу, кращою структурованістю диска та частковим відновленням диференціації між пульпозним ядром і фіброзним кільцем. В інших випадках ступінь дегенерації

залишався незмінним, без ознак прогресування. Позитивна динаміка індексу диска додатково вказувала на збереження або збільшення висоти міжхребцевого диска.

Клінічні приклади МРТ-зображень до внутрішньодискового введення ЗТП та через 6 місяців після лікування наведені на рис. 4.12–4.15. Оцінку морфологічного стану міжхребцевих дисків проводили за класифікацією Pfirrmann з урахуванням інтенсивності T2-сигналу, структури диска, чіткості диференціації між пульпозним ядром і фіброзним кільцем, а також висоти дискового простору.

У клінічному прикладі «А» до лікування диск відповідав IV ступеню дегенерації за Pfirrmann: визначалися знижений T2-сигнал, неомогенна структура диска, втрата чіткого розмежування між пульпозним ядром і фіброзним кільцем та помірне зниження висоти дискового простору. Через 6 місяців після введення ЗТП відзначено підвищення інтенсивності T2-сигналу в центральних відділах диска, часткове відновлення внутрішньої структурованості та кращу візуалізацію межі між пульпозним ядром і фіброзним кільцем. Індекс диска збільшився з 29,2 до 32,3, що разом із покращенням МР-сигналу відповідало III ступеню дегенерації за Pfirrmann.

У клінічному прикладі «Б» до лікування диск мав ознаки III ступеня дегенерації: T2-сигнал був помірно знижений, структура диска — неоднорідна, однак диференціація між пульпозним ядром і фіброзним кільцем частково зберігалася, без вираженого зменшення висоти диска. Через 6 місяців ступінь дегенерації за Pfirrmann залишався III, однак негативної динаміки не спостерігалось. Відзначено збільшення індексу диска з 33,5 до 38,6 та зменшення розміру екструзії, що свідчило про стабілізацію морфологічного стану диска без прогресування дегенеративних змін.

У клінічному прикладі «В» вихідні МРТ-ознаки відповідали IV ступеню за Pfirrmann: диск мав низький T2-сигнал, дезорганізовану внутрішню структуру, нечітке розмежування між пульпозним ядром і фіброзним кільцем

та знижену висоту. Через 6 місяців після введення ЗТП спостерігалось часткове відновлення T2-сигналу, менш виражена неоднорідність структури диска та покращення візуалізації його центральної частини. Індекс диска зріс з 27,7 до 30,0, що відповідало зменшенню вираженості дегенеративних змін до III ступеня за Pfirrmann.

У клінічному прикладі «Г» до лікування диск також характеризувався IV ступенем дегенерації: T2-сигнал був суттєво знижений, структура диска — негомогенна, межа між пульпозним ядром і фіброзним кільцем практично не диференціювалася, висота дискового простору була зменшена. Через 6 місяців після внутрішньодискового введення ЗТП відзначено помірне підвищення T2-сигналу, часткове відновлення внутрішньої архітекtonіки диска та збільшення індексу диска з 27,1 до 29,5. За сукупністю МРТ-ознак диск відповідав III ступеню дегенерації за Pfirrmann.

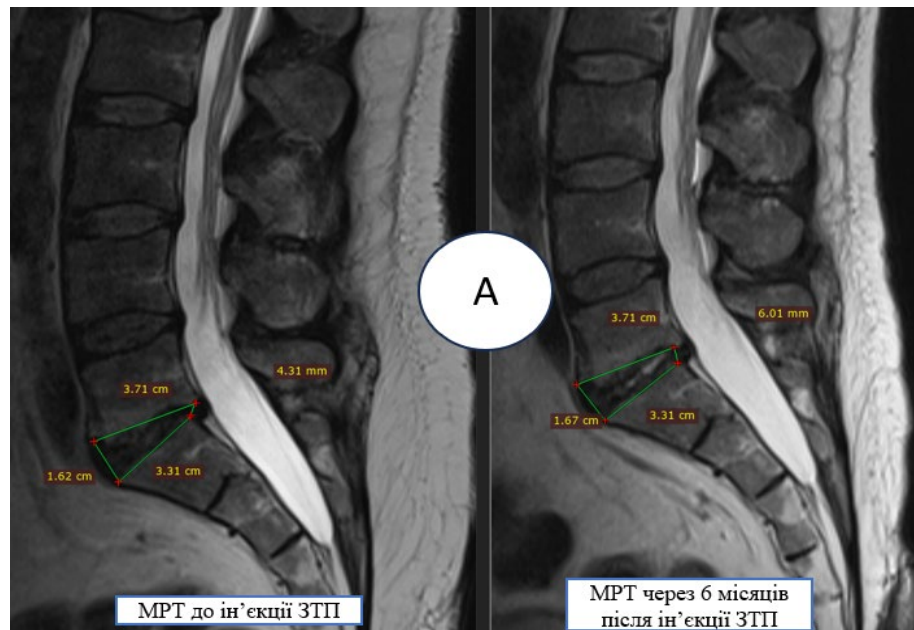


Рис. 4.12. Клінічний приклад «А» МРТ зображень з параметрами індекса диска до внутрішньодискової ін'єкції ЗТП та через 6 місяців після ін'єкції.

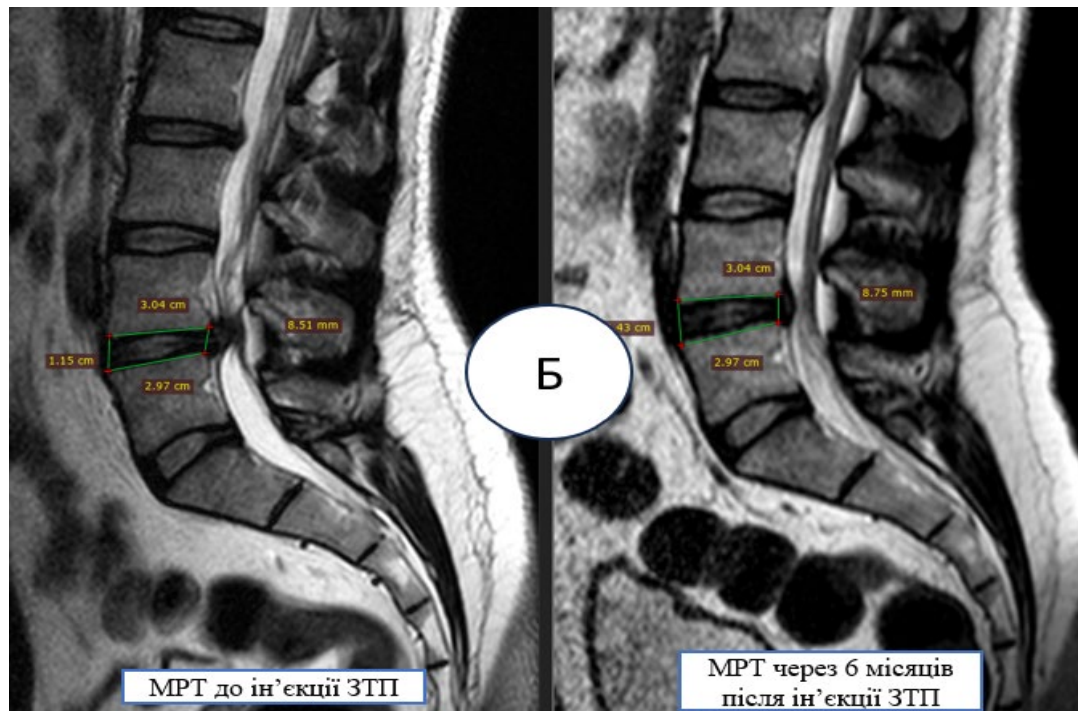


Рис. 4.13. Клінічний приклад «Б» МРТ зображень з параметрами індекса диска до внутрішньодискової ін'єкції ЗТП та через 6 місяців після ін'єкції.

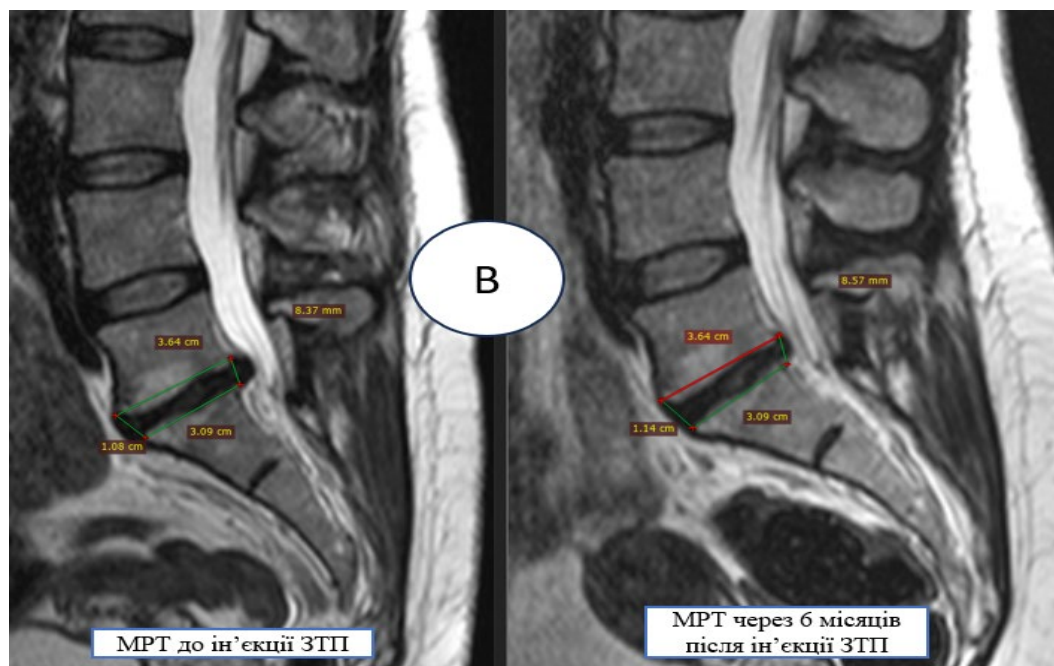


Рис. 4.14. Клінічний приклад «В» МРТ зображень з параметрами індекса диска до внутрішньодискової ін'єкції ЗТП та через 6 місяців після ін'єкції.

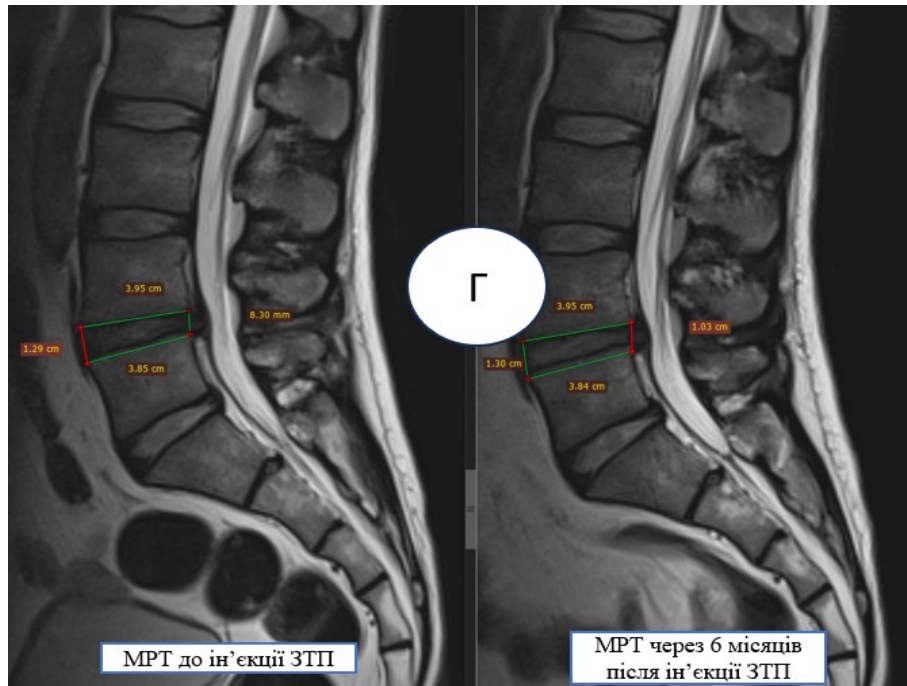


Рис. 4.15. Клінічний приклад «Г» МРТ зображень з параметрами індекса диска до внутрішньодискової ін'єкції ЗТП та через 6 місяців після ін'єкції.

#### 4.3. Визначення оптимальної щільності тромбоцитів у препараті ЗТП за клінічними та морфологічними показниками

Однією з ключових проблем застосування біологічної терапії при дегенеративних ураженнях міжхребцевих дисків залишається визначення оптимальної концентрації тромбоцитів у складі збагаченої тромбоцитами плазми. Попри поширене у клінічній практиці уявлення про пряму залежність ефективності ЗТП від кількості тромбоцитів, результати експериментальних досліджень свідчать про відсутність лінійного дозозалежного ефекту. Згідно з даними *in vitro* [121], підвищення концентрації тромбоцитів понад певний поріг не призводить до подальшого посилення проліферативної або регенеративної відповіді клітин, а в окремих випадках може супроводжуватися зниженням біологічної активності. Це дозволяє припустити наявність ефекту плато або навіть інгібування клітинної відповіді при надмірно високих концентраціях ЗТП, що може бути пов'язано з дисбалансом сигнальних медіаторів, локальними умовами мікросередовища та індивідуальною чутливістю тканин. У межах даного дослідження оптимізація

концентрації розглядалася як виявлення діапазону, в межах якого досягається максимальне або близьке до максимального клінічне покращення без доцільності подальшого підвищення концентрації.

Аналіз виконано у групі пацієнтів, яким проведено внутрішньодискове введення ЗТП ( $n = 44$ ). Концентрація тромбоцитів у препараті реєструвалася в абсолютних значеннях  $\times 10^9/\text{л}$ . В усіх пацієнтів застосовувався однаковий об'єм введення, що дозволило коректно інтерпретувати концентрацію як визначальний чинник ефекту.

Клінічно значущим аналгетичним ефектом вважали зменшення інтенсивності больового синдрому щонайменше на 30% від вихідного рівня за візуально-аналоговою шкалою, що відповідає загальноприйнятим критеріям клінічної значущості у пацієнтів із хронічним больовим синдромом.

Клінічно значущим функціональним покращенням вважали зниження показника індексу Oswestry щонайменше на 15%, що свідчить про суттєве зменшення ступеня функціональних обмежень та покращення якості життя пацієнтів.

Середня концентрація тромбоцитів становила  $10089,8 \pm 4762,5 \times 10^9/\text{л}$ , де  $\text{min } 2720 \times 10^9/\text{л}$ ;  $\text{max } 24740 \times 10^9/\text{л}$ .

#### **4.4. Аналіз залежності результатів лікування від концентрації збагаченої тромбоцитами плазми**

Умовні позначення:

$\Delta \text{VAS} = \text{VAS}_{\text{до лікування}} - \text{VAS}_{\text{через 6 міс.}}$  (зниження болю через 6 міс.)

$\Delta \text{ODI} = \text{ODI}_{\text{до лікування}} - \text{ODI}_{\text{через 6 міс.}}$  (покращення функції через 6 міс.)

$\text{ІД}_{\text{до лікування}}$  та  $\text{ІД}_{\text{через 6 міс.}}$  — індекс диска (мм) до лікування та через 6 міс.

$\Delta \text{ІД} = \text{ІД}_{\text{через 6 міс.}} - \text{ІД}_{\text{до лікування}}$  (позитивне значення = збільшення висоти)

Для первинної оцінки асоціацій застосовували кореляцію Спірмена ( $\rho$ ) (через ненормальний розподіл частини змінних). Для встановлення оптимального діапазону використовували нелінійну регресійну модель “доза–

відповідь”, що дозволяє виявляти плато та інверсію ефекту при високих значеннях.

Для оцінки практичної значущості концентрації тромбоцитів у препараті як чинника клінічного ефекту застосовували ROC-аналіз, який дозволяє оцінити здатність показника відрізняти пацієнтів із клінічно значущим покращенням від пацієнтів без такого покращення. Оптимальне порогове значення визначали за індексом Юдена, що враховує баланс між чутливістю та специфічністю методу.

Частка пацієнтів, у яких лікування дало клінічно значущий аналгетичний ефект ( $\Delta\text{VAS} \geq 30\%$ ): 39/44 (88,6%).

Частка пацієнтів із клінічно значущим функціональним покращенням ( $\Delta\text{ODI} \geq 15\%$ ): 33/44 (75,0%).

Таблиця 4.23.

Кореляція (Spearman  $\rho$ ) між ЗТП та змінами клінічних/морфометричних показників (6 міс.)

Пара змінних	$\rho$ (Spearman)	p-value
ЗТП $\leftrightarrow$ $\Delta\text{VAS}$	-0,333	0,027
ЗТП $\leftrightarrow$ $\Delta\text{ODI}$	-0,051	0,744
ЗТП $\leftrightarrow$ $\Delta\text{ID}$	0,278	0,068
ЗТП $\leftrightarrow$ $\Delta\text{Pfirmann}$	0,029	0,850

Проста кореляція показала, що в межах даної вибірки вищі концентрації тромбоцитів не асоціювалися з більшою величиною зниження болю, а навпаки демонстрували зворотній тренд. Для ODI статистично значущої асоціації не встановлено. Морфологічний показник ID демонстрував лише тенденцію до зв'язку з концентрацією, але без статистичної значущості ( $p=0,068$ ).

Оскільки кореляція не відображає можливу наявність оптимальної концентрації, виконано нелінійне моделювання залежності:

$$\Delta\text{VAS} \sim f(\text{ЗТП}) ; \Delta\text{ODI} \sim f(\text{ЗТП})$$

Нелінійна модель для  $\Delta\text{VAS}$  виявила статистично значущий зв'язок ( $p = 0,034$ ), причому форма кривої відповідала плато ефекту з тенденцією до зниження ефективності при надвисоких концентраціях.

Пік позитивного ефекту розташований поблизу  $\approx 11\,634 \times 10^9/\text{л}$ .

Оптимальний діапазон ефекту за  $\text{VAS}$  ( $\geq 95\%$  від максимуму прогнозованого  $\Delta\text{VAS}$ )  $\approx 9\,295 - 13\,531 \times 10^9/\text{л}$ , що відображено на рис. 4.16.

Для  $\Delta\text{ODI}$  нелінійна модель не була статистично значущою ( $p = 0,912$ ). Це означає, що в межах наявної вибірки не підтверджено чіткого “оптимуму” концентрації для  $\text{ODI}$  як безперервної кінцевої точки. Водночас крива не демонструвала покращення результатів при надвисоких концентраціях, що узгоджується з концепцією “відсутності додаткової користі” поза плато, як відображено на рис. 4.17.

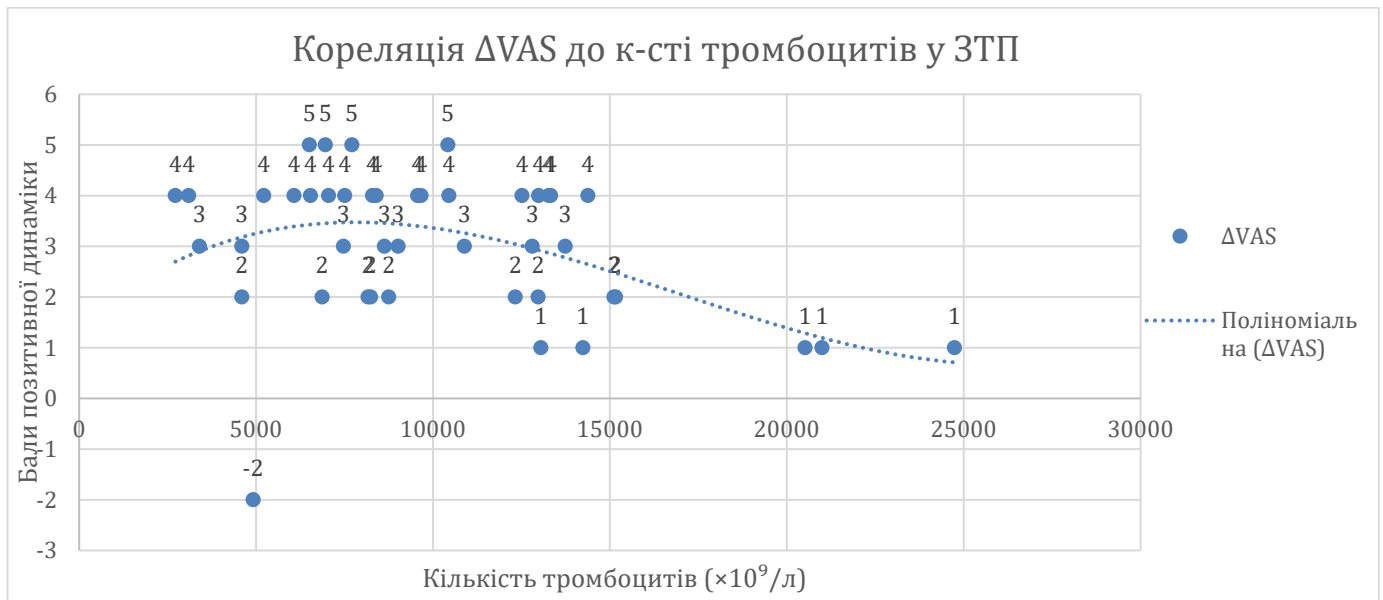


Рис. 4.16. Порівняльна залежність клінічного покращення ( $\Delta\text{VAS}$ ) від концентрації тромбоцитів у препараті ЗТП ( $\times 10^9/\text{л}$ ).

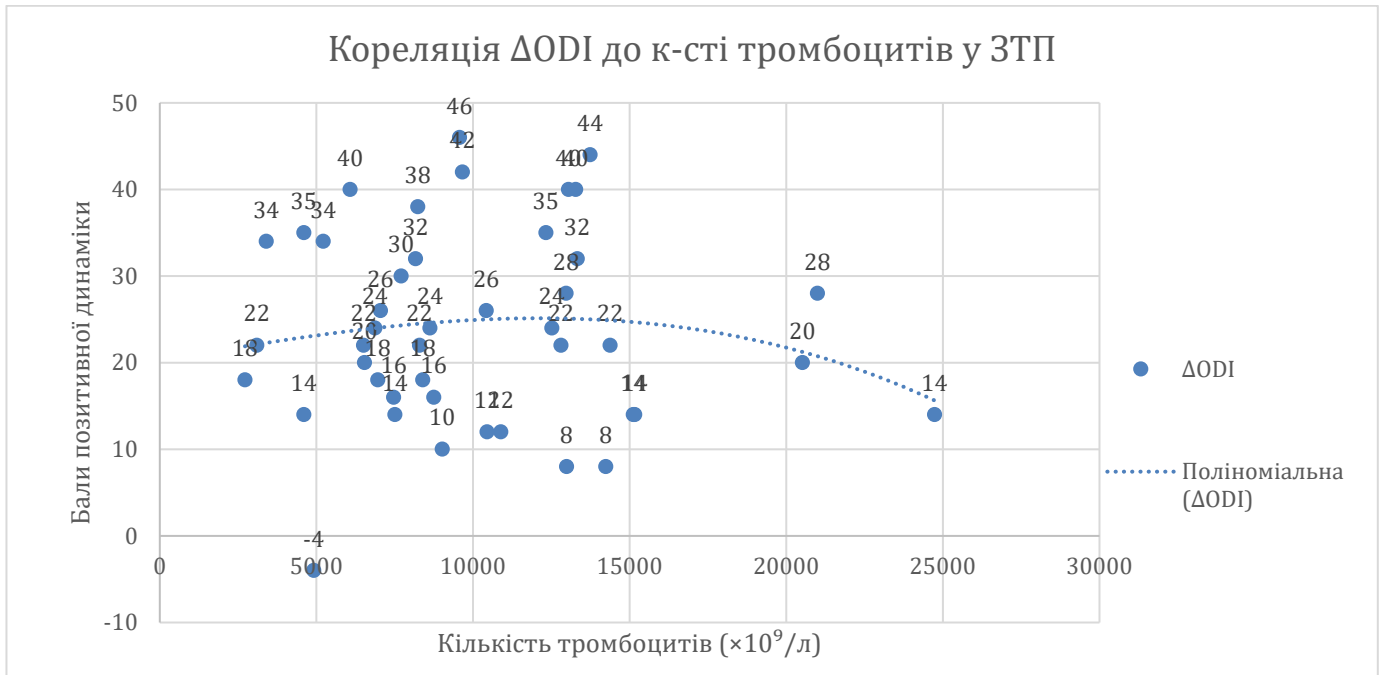


Рис. 4.17. Порівняльна залежність клінічного покращення ( $\Delta$ ODI) від концентрації тромбоцитів у препараті ЗТП ( $\times 10^9/\text{л}$ ).

Для VAS визначається плато ефекту в межах  $\sim 9\ 300\text{--}13\ 500 \times 10^9/\text{л}$ ; для ODI статистично значущої нелінійної залежності не встановлено.

Оскільки в клініці результат лікування зазвичай оцінюють за тим, чи досягнуто клінічно значущого покращення, ми додатково перевірили, як концентрація тромбоцитів у ЗТП пов'язана з наявністю такого ефекту. Для цього порівняли концентрацію тромбоцитів у пацієнтів, які мали клінічно значуще зменшення болю, та у пацієнтів без такого покращення.

Показано, що вищі значення концентрації тромбоцитів загалом частіше поєднувалися з досягненням знеболювального ефекту, однак цей зв'язок був помірним. Визначено діапазон концентрацій, у межах якого спостерігався найкращий клінічний результат. Подальше підвищення концентрації тромбоцитів не приводило до додаткового зростання ймовірності зменшення больового синдрому.

Залежність функціонального результату від концентрації тромбоцитів була менш вираженою, що, ймовірно, пов'язано з багатofакторним характером формування функціонального стану пацієнтів та впливом додаткових клінічних чинників, не обмежених лише характеристиками біологічного препарату.

Проведений аналіз у групі пацієнтів, яким виконувалося внутрішньодискове введення збагаченої тромбоцитами плазми, засвідчив, що клінічний анальгетичний ефект лікування залежить не стільки від максимального вмісту тромбоцитів у препараті, скільки від їх раціонально підібраної концентрації. Зміни інтенсивності больового синдрому через 6 місяців спостереження мали нелінійний характер і свідчили про наявність оптимального діапазону концентрацій, у межах якого досягається найбільш виражене зменшення болю. Зі зростанням концентрації тромбоцитів у препараті анальгетичний ефект поступово підвищувався, однак лише до певного рівня. Подальше підвищення концентрації не супроводжувалося додатковим зменшенням больового синдрому, що дозволяє говорити про формування плато клінічного ефекту. За результатами аналізу цей оптимальний діапазон концентрацій тромбоцитів знаходився в межах приблизно  $9\ 300\text{--}13\ 500 \times 10^9/\text{л}$ , що має важливе практичне значення для стандартизації підготовки препарату ЗТП.

Функціональний результат, оцінений за індексом інвалідизації Oswestry, не продемонстрував чіткої залежності від концентрації тромбоцитів у препараті. Водночас отримані дані свідчать про відсутність будь-яких ознак додаткової користі від застосування надвисоких концентрацій тромбоцитів, що узгоджується з результатами аналізу больового синдрому. Це підтверджує припущення про багатofакторний характер формування функціонального стану пацієнтів, який не може бути пояснений виключно характеристиками біологічного препарату.

Оцінка морфологічних змін міжхребцевого диска за індексом його висоти виявила лише тенденцію до зв'язку з концентрацією тромбоцитів, без досягнення статистично значущої асоціації у межах даної вибірки. Такий результат свідчить про те, що клінічне покращення після введення ЗТП може виникати навіть за відсутності виражених морфологічних змін диска в коротко- та середньостроковому періоді спостереження, або ж ці зміни виходять за межі чутливості застосованого морфометричного показника.

У цілому отримані результати дозволяють зробити висновок, що ефективність внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми визначається не максимізацією концентрації тромбоцитів, а її оптимізацією. Використання концентрацій у межах визначеного діапазону забезпечує виражений клінічний ефект щодо зменшення больового синдрому без необхідності подальшого підвищення біологічного навантаження, що є принципово важливим для практичного застосування методу.

## ВИСНОВКИ

1. За результатами експериментального дослідження виявлено, що травматичне ушкодження міжхребцевого диска супроводжувалося розвитком дегенеративних гістологічних змін, що морфометрично проявлялося зменшенням товщини диска на 15–24% та збільшенням його діаметра на 9,3% у гострому періоді й на 5,5% в подальшому.

2. Введення збагаченої тромбоцитами плазми достовірно зменшувало вираженість гістологічного ушкодження міжхребцевого диска через 7 і 28 діб, що супроводжувалося збільшенням клітинної щільності, активацією хондробластів та формуванням ізогенних груп клітин, тенденцією до посилення синтезу колагену та збільшенням товщини пошкодженої капсули, що свідчило про стабілізацію структурних змін та потенціювання регенаративних процесів у віддалений термін.

3. Ремодельовання тканини в зоні ушкодження міжхребцевого диска за дії концентрату тромбоцитарної плазми супроводжувалося активацією неоангіогенезу.

4. Внутрішньодискове введення збагаченої тромбоцитами плазми забезпечувало статистично значуще зниження інтенсивності болю за шкалою VAS упродовж усього періоду спостереження: з  $5,24 \pm 0,57$  см до  $3,47 \pm 0,50$  через 1 місяць і до  $2,51 \pm 0,51$  через 6 місяців. Одночасно встановлено достовірне покращення функціонального стану за індексом ODI — з  $36,69 \pm 2,16\%$  до  $20,51 \pm 1,41\%$  через 1 місяць та до  $4,09 \pm 1,16\%$  через 6 місяців. Отримані дані свідчать, що позитивний клінічний ефект формувався вже в ранні строки після ін'єкції та зберігався до 6 місяців спостереження.

5. В ході дослідження визначено оптимальну концентрацію тромбоцитів у препараті збагаченої тромбоцитами плазми, що сприяє найбільшому анальгетичному ефекту, так зі зростанням концентрації тромбоцитів у препараті анальгетичний ефект поступово підвищувався, однак лише до певного рівня. За результатами аналізу оптимальний діапазон

концентрацій тромбоцитів знаходився в межах приблизно  $9\ 300\text{--}13\ 500 \times 10^9/\text{л}$ , що має важливе практичне значення для стандартизації підготовки препарату збагаченої тромбоцитами плазми.

6. За результатами МРТ-оцінки морфологічних змін міжхребцевих дисків не встановлено чіткої відповідності між вираженістю клінічного покращення та динамікою структурних змін за шкалою Pfirrmann. Незважаючи на достовірне зменшення больового синдрому та покращення функціонального стану у пацієнтів групи збагаченої тромбоцитами плазми, середній ступінь дегенерації диска за Pfirrmann у динаміці змінювався лише помірно — з  $3,93 \pm 0,45$  до  $3,55 \pm 0,55$  см. Це свідчить про те, що суттєве клінічне покращення за показниками VAS та ODI не завжди супроводжувалося вираженими морфологічними змінами на МРТ у межах 6-місячного періоду спостереження.

7. Порівняльний аналіз динаміки больового синдрому за шкалою VAS показав відмінності між методами лікування за вираженістю та стійкістю аналгетичного ефекту. У групі фармакологічної терапії показник VAS зменшився з  $5,80 \pm 0,87$  см до  $4,16 \pm 1,11$  см через 1 місяць, однак через 6 місяців зріс до  $4,84 \pm 1,31$  см, що свідчило про частковий регрес досягнутого ефекту. Каудальні епідуральні стероїдні ін'єкції забезпечували найбільш виражене раннє зменшення болю — з  $5,97 \pm 0,74$  до  $1,78 \pm 0,42$  см через 1 місяць, проте через 6 місяців VAS зростав до  $3,61 \pm 0,49$  см. Водночас внутрішньодискове введення збагаченої тромбоцитами плазми характеризувалося поступовою та найбільш стійкою позитивною динамікою: VAS знижувався з  $5,24 \pm 0,57$  до  $3,47 \pm 0,50$  см через 1 місяць і до  $2,51 \pm 0,51$  см через 6 місяців. Отримані дані свідчать, що за показником VAS найбільш стабільний аналгетичний ефект у віддаленому періоді забезпечувало внутрішньодискове введення збагаченої тромбоцитами плазми.

8. Порівняльний аналіз функціонального стану пацієнтів за індексом ODI також виявив відмінності у тривалості та стабільності клінічного ефекту

між досліджуваними методами лікування. У групі фармакологічної терапії ODI знизився з  $25,28 \pm 3,96\%$  до  $17,80 \pm 3,80\%$  через 1 місяць, однак через 6 місяців становив  $19,28 \pm 3,97\%$ , що вказувало на часткове зниження досягнутого функціонального покращення. У групі каудальних епідуральних стероїдних ін'єкцій спостерігалось виражене раннє покращення функціонального стану: ODI зменшився з  $39,67 \pm 2,85\%$  до  $7,47 \pm 1,06\%$  через 1 місяць, проте через 6 місяців зростав до  $12,00 \pm 0,93\%$ . Натомість у групі внутрішньодискового введення збагаченої тромбоцитами плазми відзначалась найбільш виражена позитивна динаміка у віддаленому періоді: ODI знизився з  $36,69 \pm 2,16\%$  до  $20,51 \pm 1,41\%$  через 1 місяць і до  $4,09 \pm 1,16\%$  через 6 місяців. Таким чином, за показником ODI внутрішньодискове введення збагаченої тромбоцитами плазми забезпечувало найбільш стійке та виражене функціональне покращення протягом шестимісячного спостереження.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Черватюк МС, Савосько СІ, Грабовий ОМ. Порівняльний аналіз моделей тунельного дефекту міжхребцевого диска: переваги і недоліки. «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці – 2025». USMJ;155(2):146-259.242-243.  
<https://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/view/550>
2. Akeda K, Anno R, Tateishi K, et al. Use of prp for intervertebral disc degeneration: a meta-analysis. *Eur Spine J.* 2021;30(8):2283–2293. doi:10.1007/s00586-021-06863-w/
3. Akeda K, Yamada T, Inoue N, Nishimura A, Sudo A. Risk factors for lumbar intervertebral disc height narrowing: a population-based longitudinal study in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Nov 9;16:344. doi: 10.1186/s12891-015-0798-5.
4. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). Management of Osteoarthritis of the Knee. Evidence-Based Clinical Practice Guideline. 2021. <https://www.aaos.org/kneeguidelines>
5. Anjayani S, Harandi S, Pandit A. Platelet-rich plasma for intervertebral disc degeneration: review. *J Orthop.* 2020;21:59–67 doi:10.1016/j.jor.2020.02.008
6. Aoyama R., Yamane J., Ninomiya K., Takahashi Y., Kitamura K., Nori S., Suzuki S., Shiraishi T. Disc Height Narrowing Could Not Stabilize the Mobility at the Level of Cervical Spondylolisthesis: A Retrospective Study of 83 Patients with Cervical Single-Level Spondylolisthesis. *Asian Spine J.* 2022:5–11.
7. Atlas SJ, Keller RB, Wu YA, Deyo RA, Singer DE. Long-term outcomes of surgical and nonsurgical management of lumbar spinal stenosis: 8 to 10 year results from the Maine Lumbar Spine Study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(8):936-943.

8. Baranto A, Ekström L, Holm S, Hellström M, Hansson HA, Swärd L. Vertebral fractures and separations of endplates after traumatic loading of adolescent porcine spines with experimentally-induced disc degeneration. *Clin Biomech (Bristol)*. 2005 Dec;20(10):1046-54. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2005.06.014.
9. Barcellona MN, McDonnell EE, Samuel S, Buckley CT. Rat tail models for the assessment of injectable nucleus pulposus regeneration strategies. *JOR Spine*. 2022 Jul 11;5(3):1216. doi: 10.1002/jsp2.1216.
10. Barkov OO, Maltseva VYe, Nikolchenko OA, Danyshchuk ZM, Samoylova KM. Histological changes in adjacent intervertebral discs in a rat model of nucleus pulposus injury and spinal nerve compression. *Orthopaedics Traumatology and Prosthetics*. 2025;3(3):37-46. doi:10.15674/0030-59872025337-46.
11. Benoist M, Boulu P, Hayem G. Epidural steroid injections in the management of low-back pain with radiculopathy: an update of their efficacy and safety. *Eur Spine J*. 2012 Feb;21(2):204-13. doi: 10.1007/s00586-011-2007-z.
12. Bermudez-Lekerika P., Crump K.B., Tseranidou S., Nüesch A., Kanelis E., Alminnawi A., Baumgartner L., Muñoz-Moya E., Compte R., Gualdi F., et al. Immuno-Modulatory Effects of Intervertebral Disc Cells. *Front. Cell Dev. Biol*. 2022;10:1–32.
13. Binch A.L.A., Fitzgerald J.C., Growney E.A., Barry F. Cell-based Strategies for IVD Repair: Clinical Progress and Translational Obstacles. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2021;17:158–175.
14. Boffa A, Moraca G, Sangiorgio A, Di Martino A, Bensa A, Filardo G. Corticosteroids versus platelet-rich plasma injections for knee osteoarthritis: Where is there more evidence? A systematic review of 60 years of literature. *Knee*. 2025 Aug;55:104-111. doi: 10.1016/j.knee.2025.03.010.

- 15.Boos N, Weissbach S, Rohrbach H, Weiler C, Spratt KF, Nerlich AG. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science. *Spine*. 2002; 27(23):2631–2644.
- 16.Brennick C, Bickelhaupt B, Boies B, Nagpal A. Simplicity Radiofrequency Ablation Demonstrates Greater Functional Improvement Than Analgesia: A Prospective Case Series. *Pain Physician*. 2021 Mar;24(2):185-190.
- 17.Carassiti M, Pascarella G, Strumia A, et al. Epidural Steroid Injections for Low Back Pain: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(1):231.
- 18.Carassiti M, Pascarella G, Strumia A, Russo F, Papalia GF, Cataldo R, Gargano F, Costa F, Pierri M, De Tommasi F, et al. Epidural Steroid Injections for Low Back Pain: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(1):231. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010231>
- 19.Cavallo C, Filardo G, Mariani E, Kon E, Marcacci M, Pereira Ruiz MT, Facchini A, Grigolo B. Comparison of platelet-rich plasma formulations for cartilage healing: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Mar 5;96(5):423-9. doi: 10.2106/JBJS.M.00726.
- 20.Chang Y, Yang M, Ke S, Zhang Y, Xu G, Li Z. Effect of Platelet-Rich Plasma on Intervertebral Disc Degeneration *In Vivo* and *In Vitro*: A Critical Review. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Nov 21;2020:8893819. doi: 10.1155/2020/8893819. PMID: 33299533; PMCID: PMC7704139.
- 21.Cheng J, Arnone TJ, Grunert P. Transforaminal PRP for lumbar discogenic pain: follow-up study. *Pain Med*. 2023;24(1):55–61. doi:10.1093/pm/pnac###
- 22.Cheng J, Arnone TJ, Grunert P. Two-injection intradiscal PRP protocol: 48-week follow-up. *Cureus*. 2025;17(2)
- 23.Cheng J, Santiago KA, Nguyen JT, Solomon JL, Lutz GE. Treatment of symptomatic degenerative intervertebral discs with autologous platelet-rich plasma: follow-up at 5-9 years. *Regen Med*. 2019 Sep;14(9):831-840. doi:

- 10.2217/rme-2019-0040. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31464577; PMCID: PMC6770415.
24. Choi UY, Joshi HP, Payne S, Kim KT, Kyung JW, Choi H, Cooke MJ, Kwon SY, Roh EJ, Sohn S, Shoichet MS, Han I. An Injectable Hyaluronan-Methylcellulose (HAMC) Hydrogel Combined with Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stromal Cells (WJ-MSCs) Promotes Degenerative Disc Repair. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 7;21(19):7391. doi: 10.3390/ijms21197391.
25. Choi YS. Pathophysiology of degenerative disc disease. *Asian Spine J* 2009;3:39-44.
26. Chou D., Samartzis D., Bellabarba C., Patel A., Luk K.D.K., Kissner J.M.S., Skelly A.C. Degenerative Magnetic Resonance Imaging Changes in Patients with Chronic Low Back Pain. *Spine.* 2011;36:S43–S53.
27. Chou R, Atlas SJ, Stanos SP, et al. Psychological and functional outcomes in low back pain. *J Pain.* 2019;20(2):115–125. doi:10.1016/j.jpain.2018.07.008
28. Chou R, Atlas SJ, Stanos SP, Rosenquist RW. Nonsurgical interventional therapies for low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society clinical practice guideline. *Spine.* 2009;34(10):1078–1093.
29. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Safety of platelet-rich plasma for musculoskeletal pain: a systematic review. *Pain.* 2021;162(2):23–32. doi:10.1097/j.pain.0000000000002085
30. Coppes M.H., Marani E., Thomeer R.T.W.M., Groen G.J. Innervation of Painful Lumbar Discs. *Spine.* 1997;22:2342–2350.
31. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy.* 2012;28(7):998-1009. doi:10.1016/j.arthro.2012.04.148.
32. Deyo RA, Hickam D, Duckart JP, Piedra M. Complications after surgery for lumbar stenosis in a veteran population. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013;38(19):1695–1702.

33. Deyo RA, Mirza SK, Turner JA, Martin BI. Overtreating chronic back pain: time to back off? *J Am Board Fam Med.* 2009 Jan-Feb;22(1):62-8.
34. Enthoven WTM, Roelofs PD, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD012087.
35. Fischgrund J, Coffey RJ, Hedggen RH, et al. Intraosseous basivertebral nerve ablation for chronic low back pain. *Eur Spine J.* 2018;27(5):1146–1156. doi:10.1007/s00586-018-5608-6
36. Fischgrund JS, Rhyne A, Franke J, Sasso R, Kitchel S, Bae H, et al. Intraosseous basivertebral nerve ablation for the treatment of chronic low back pain: a prospective randomized double-blind sham-controlled multi-center study. *Eur Spine J.* 2018;27(5):1146-1156. doi:10.1007/s00586-018-5496-1.
37. Freemont A.J., Peacock T.E., Goupille P., Hoyland J.A., Brien J.O., Jayson M.I. V Early Report Nerve Ingrowth into Diseased Intervertebral Disc in Chronic Back Pain. *Lancet.* 1997;350:178–181.
38. Freemont A.J., Watkins A., Le Maitre C., Baird P., Jeziorska M., Knight M.T.N., Ross E.R.S., O'Brien J.P., Hoyland J.A. Nerve Growth Factor Expression and Innervation of the Painful Intervertebral Disc. *J. Pathol.* 2002;197:286–292.
39. Freemont AJ. The cellular pathobiology of the degenerate intervertebral disc and discogenic back pain. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:5-10.
40. Friedly JL, Comstock BA, Turner JA, et al. A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. *N Engl J Med.* 2014;371(1):11–21. doi:10.1056/NEJMoa1307545
41. Fujii K., Yamazaki M., Kang J.D., Risbud M.V., Cho S.K., Qureshi S.A., Hecht A.C., Iatridis J.C. Discogenic Back Pain: Literature Review of Definition, Diagnosis, and Treatment. *JBMR Plus.* 2019;3:10180.

42. Fujiwara A, Tamai K, Yamato M, et al. The relationship between facet joint osteoarthritis and disc degeneration of the lumbar spine: An MRJ study // *Eur. Spine J.* –1999. -№8. -P.396-401.
43. Gill SS, Ramkumar, Kamath AG, *et al.* Intra-articular steroid injections for lumbar disk herniation: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir* 167, 293 (2025). <https://doi.org/10.1007/s00701-025-06676-4>
44. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386:743–800.
45. Groh AMR, Fournier DE, Battié MC, Séguin CA. Innervation of the human intervertebral disc: a scoping review. *Pain Med.* 2021;22(5):1281–1304. doi:10.1093/pm/pnaa34.
46. Hasegawa T, Akeda K, Yamada J, Kawaguchi K, Takegami N, Fujiwara T, Natsume T, Ide K, Matsuyama Y, Sudo A. Regenerative effects of platelet-rich plasma releasate injection in rabbit discs degenerated by intradiscal injection of chondrolase. *Arthritis Res Ther.* 2023 Nov 8;25(1):216. doi: 10.1186/s13075-023-03200-w.
47. Hayden JA, Ellis J, Ogilvie R, Malmivaara A, van Tulder MW. Exercise therapy for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Sep 28;9(9):CD009790. doi: 10.1002/14651858.CD009790.
48. Hirase T, Jankovic D, Kashiwagi N. Systematic review: intradiscal PRP effectiveness. *Cureus.* 2020;12(11)
49. Hiyama A., Sakai D., Tanaka M., Arai F., Nakajima D., Abe K., Mochida J. The Relationship Between the Wnt/ $\beta$ -catenin and TGF- $\beta$ /BMP Signals in the Intervertebral Disc Cell. *J. Cell. Physiol.* 2011;226:1139–1148.
50. Hiyama A., Suyama K., Sakai D., Tanaka M., Watanabe M. Correlational Analysis of Chemokine and Inflammatory Cytokine Expression in the

- Intervertebral Disc and Blood in Patients with Lumbar Disc Disease. *J. Orthop. Res.* 2021;40:1213–1222.
51. Hsieh A., Yoon S.T. Update on the Pathophysiology of Degenerative Disc Disease and New Developments in Treatment Strategies. *Open Access J. Sport. Med.* 2010;1:191.
52. Huang Y, Wang L, Luo B, Yang K, Zeng X, Chen J, Zhang Z, Li Y, Cheng X, He B. Associations of Lumbar Disc Degeneration With Paraspinal Muscles Myosteatosis in Discogenic Low Back Pain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 May 13;13:891088. Doi: 10.3389/fendo.2022.891088.
53. Ito K, Creemers L. Mechanisms of intervertebral disk degeneration/injury and pain: a review. *Global Spine J.* 2013 Jun;3(3):145-52.
54. Kawaguchi, K., Akeda, K., Yamada, J., Hasegawa, T., Takegami, N., Fujiwara, T., & Sudo, A. (2023). Expression of GADD45G and CAPRN1 in Human Nucleus Pulposus: Implications for Intervertebral Disc Degeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5768. <https://doi.org/10.3390/ijms24065768>
55. Kazezian Z., Gawri R., Haglund L., Ouellet J., Mwale F., Tarrant F., O’Gaora P., Pandit A., Alini M., Grad S. Gene Expression Profiling Identifies Interferon Signalling Molecules and IGFBP3 in Human Degenerative Annulus Fibrosus. *Sci. Rep.* 2015;5:15662.
56. Khan A.N., Jacobsen H.E., Khan J., Filippi C.G., Levine M., Lehman R.A., Riew K.D., Lenke L.G., Chahine N.O. Inflammatory Biomarkers of Low Back Pain and Disc Degeneration: A Review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2017;1410:68–84.
57. Kim H.S., Wu P.H., Jang I.T. Lumbar Degenerative Disease Part 1: Anatomy and Pathophysiology of Intervertebral Discogenic Pain and Radiofrequency Ablation of Basivertebral and Sinuvertebral Nerve Treatment for Chronic Discogenic Back Pain: A Prospective Case Series and Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:1483.

58. Kim, JS., Kroin, J.S., Li, X. et al. The rat intervertebral disk degeneration pain model: relationships between biological and structural alterations and pain. *Arthritis Res Ther* 13, R165 (2011). doi:10.1186/ar3485
59. Kim, Y., An, S. B., Lee, S.-H., Lee, J. J., Kim, S. B., Ahn, J.-C., Hwang, D.-Y., & Han, I. Enhanced Intervertebral Disc Repair via Genetically Engineered Mesenchymal Stem Cells with Tetracycline Regulatory System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(22):16024. doi:10.3390/ijms242216024
60. Kong M, Zhang Y, Song M, Cong W, Gao C, Zhang J, Han S, Tu Q, Ma X. Myocardin-related transcription factor A nuclear translocation contributes to mechanical overload-induced nucleus pulposus fibrosis in rats with intervertebral disc degeneration. *Int J Mol Med*. 2021 Jul;48(1):123. doi: 10.3892/ijmm.2021.4956.
61. Lee J.M., Song J.Y., Baek M., Jung H.-Y., Kang H., Han I.B., Kwon Y.D., Shin D.E. Interleukin-1 $\beta$  Induces Angiogenesis and Innervation in Human Intervertebral Disc Degeneration. *J. Orthop. Res*. 2011;29:265–269.
62. Levi D, Tawk C, Henson L, et al. Safety of intradiscal biologic therapy for lumbar degenerative disease: a prospective study. *Spine J*. 2022;22(3):512–521. doi:10.1016/j.spinee.2021.10.011
63. Liang S, Li N, Zhan J, Li Z, Tie C, Zhu Y, Guo H, Ke L, Li J, Xu Z, Zhang P, Cheng W. Magnetic resonance imaging classification in a percutaneous needle injury rat model of intervertebral disc degeneration. *J Orthop Surg Res*. 2024 Oct 7;19(1):632. doi: 10.1186/s13018-024-05110-2
64. Liang S, Ren C, Huang Y, Li M, Jin W, Luo Z, et al. Magnetic resonance imaging classification in a rat puncture-induced model of intervertebral disc degeneration. *JOR Spine*. 2024;7(4):70001. doi:10.1002/jsp2.70001.
65. Linton SJ, van Tulder MW. Preventive interventions for back and neck pain problems: what is the evidence?. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(7):778-787. doi:10.1097/00007632-200104010-00019.

66. Luo R, Li G, Zhang W, Liang H, Lu S, Cheung JPY, et al. O-GlcNAc transferase regulates intervertebral disc degeneration by targeting FAM134B-mediated ER-phagy. *Exp Mol Med.* 2022 Sep;54(9):1472-1485. doi: 10.1038/s12276-022-00844-7.
67. Lutz G, Ouyang A, Giuffre JL, et al. Intradiscal high-concentration prp in chronic lumbar discogenic pain. *Int Orthop.* 2022;46(9):1971–1979. doi: 10.1007/s00264-022-05389-y
68. Lv F., Leung V.Y.L., Huang S., Huang Y., Sun Y., Cheung K.M.C. In Search of Nucleus Pulposus-specific Molecular Markers. *Rheumatology.* 2014;53:600–610. doi: 10.1093/rheumatology/ket303.
69. Lyu F.J., Cheung K.M., Zheng Z., Wang H., Sakai D., Leung V.Y. IVD Progenitor Cells: A New Horizon for Understanding Disc Homeostasis and Repair. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2019;15:102–112.
70. Lyu F.J., Cui H., Pan H., MC Cheung K., Cao X., Iatridis J.C., Zheng Z. Painful Intervertebral Disc Degeneration and Inflammation: From Laboratory Evidence to Clinical Interventions. *Bone Res.* 2021;9:7.
71. Malik M.H.A., Singh D., Mansor M., Mohamed Kamil O.I., Yin Choy C., Cardoso M.S., Hasnan N., Vijayan R. The Malaysian Low Back Pain Guideline. Volume 1 Malaysian Association for the Study of Pain and Spine Society; Kuala Lumpur, Malaysia: 2014.
72. Manira M., Shamsul B.S., Aminuddin B.S., Ruszymah B.H.I. Cultivation of Intervertebral Disc Cells in Medium Fortified with Growth Factors Improved In Vitro Chondrogenesis. *Biomed. Res.* 2011;22:435–441.
73. Martin MD, Boxell CM, Malone DG. Pathophysiology of lumbar disc degeneration: a review of the literature. *Neurosurg Focus.* 2002 Aug 15;13(2):1-4.
74. Mayer J.E., Iatridis J.C., Chan D., Qureshi S.A., Gottesman O., Hecht A.C. Genetic Polymorphisms Associated with Intervertebral Disc Degeneration. *Spine J.* 2013;13:299–317.

75. Millan M.J. Descending Control of Pain. *Prog. Neurobiol.* 2002;66:355–474.
76. Mohanty S, Pinelli R, Pricop P, et al. SHH and Brachyury regulation in NP cells. *Aging Cell.* 2019;18(5):13006. doi:10.1111/ace1.13006
77. Mohd Isa I.L., Günay B., Joyce K., Pandit A. Tissue Engineering: Biomaterials for Disc Repair. *Curr. Mol. Biol. Rep.* 2018;4:161–172.
78. Mohd Isa I.L., Srivastava A., Tiernan D., Owens P., Rooney P., Dockery P., Pandit A. Hyaluronic Acid Based Hydrogels Attenuate Inflammatory Receptors and Neurotrophins in Interleukin-1 $\beta$  Induced Inflammation Model of Nucleus Pulposus Cells. *Biomacromolecules.* 2015;16:1714–1725.
79. Mohd Isa IL, Teoh SL, Mohd Nor NH, Mokhtar SA. Discogenic low back pain: anatomy, pathophysiology and treatments of intervertebral disc degeneration. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):208. doi:10.3390/ijms24010208
80. Molladavoodi S., McMorran J., Gregory D. Mechanobiology of Annulus Fibrosus and Nucleus Pulposus Cells in Intervertebral Discs. *Cell Tissue Res.* 2020;379:429–444.
81. Moon SM, Yoder JH, Wright AC, et al. Evaluation of intervertebral disc cartilaginous endplate structure using magnetic resonance imaging. *Eur Spine J.* 2013;22(8):1820–1828. doi:10.1007/s00586-013-2798-1
82. Moore K.L., Dalley I A.F., Agur A.M.R. Clinically Oriented Anatomy. Lippincott Williams & Wilkins; Baltimore, MA, USA: Philadelphia, PA, USA: 2014.
83. Muhammad Osama, Naeem, A., Tariq, S., Mushtaq, S., Ahmed Siddiqi, F., & Afridi, S. (2025). Effects of physical therapy on improving disc height index, postural stability, pain and function in persons with discogenic low back pain. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 75(03), 378–382. <https://doi.org/10.47391/JPMA.20384>
84. Nakamura S.-I., Takahashi K., Takahashi Y., Yamagata M., Moriya H. The Afferent Pathways of Discogenic Low-back Pain. *J. Bone Jt. Surg.* 1996;78:606.

85. National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management (NICE guideline NG59). London; 2016.
86. Navone S.E., Marfia G., Giannoni A., Beretta M., Guarnaccia L., Gualtierotti R., Nicoli D., Rampini P., Campanella R. Inflammatory Mediators and Signalling Pathways Controlling Intervertebral Disc Degeneration. *Histol. Histopathol.* 2017;32:523–542.
87. Newell N., Little J.P., Christou A., Adams M.A., Adam C.J., Masouros S.D. Biomechanics of the Human Intervertebral Disc: A Review of Testing Techniques and Results. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2017;69:420–434.
88. Niu H, Qi H, Zhang P, Meng H, Liu N, Zhang D. Single-Cell Analysis Reveals Aspirin Restores Intervertebral Disc Integrity via Ferroptosis Regulation. *Journal of Inflammation Research.* 2025;18:6889-6905. doi:10.2147/JIR.S519218.
89. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, Traeger AC, Lin CC, Chenot JF, van Tulder M, Koes BW. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J.* 2018 Nov;27(11):2791-2803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2.
90. Ostelo RW, Deyo RA, Stratford P, Waddell G, Croft P, Von Korf M, Bouter LM, de Vet HC. Interpreting change scores for pain and functional status in low back pain: towards international consensus regarding minimal important change. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008 Jan 1;33(1):90-4. doi: 10.1097/BRS.0b013e31815e3a10.
91. Parenteau CS, Lau EC, Campbell IC, Courtney A. Prevalence of spine degeneration diagnosis by type, age, gender, and obesity using Medicare data. *Sci Rep.* 2021 Mar 8;11(1):5389.
92. Peng B., Wu W., Hou S., Li P., Zhang C., Yang Y. The Pathogenesis of Discogenic Low Back Pain. *J. Bone Jt. Surg.-Ser. B.* 2005;87:62–67.

93. Peng BG. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of discogenic low back pain. *World J Orthop.* 2013;4(2):42–52. doi:10.5312/wjo.v4.i2.42
94. Pfirrmann C.W.A., Metzdorf A., Zanetti M., Hodler J., Boos N. Magnetic Resonance Classification of Lumbar Intervertebral Disc Degeneration. *Spine.* 2001;26:1873–1878.
95. Pincus T, Burton AK, Vogel S, Field AP. A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002;27(5):E109–120. doi:10.1097/00007632-200203010-00011
96. Prithvi R.P. Intervertebral Disc: Anatomy-Physiology-Pathophysiology-Treatment. *Pain Pract.* 2008;8:18–44.
97. Purmessur D., Freemont A.J., Hoyland J.A. Expression and Regulation of Neurotrophins in the Nondegenerate and Degenerate Human Intervertebral Disc. *Arthritis Res. Ther.* 2008;10:99.
98. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514–530.
99. Raj PP. Intervertebral disc: anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain Pract* 2008;8:18-44.
100. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier LA, Cole BJ. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of tendinopathy: a systematic review. *Am J Sports Med.* 2016;44(8):2131–2141. doi:10.1177/0363546515580786
101. Richardson S.M., Ludwinski F.E., Gnanalingham K.K., Atkinson R.A., Freemont A.J., Hoyland J.A. Notochordal and Nucleus Pulposus Marker Expression is Maintained by Sub-populations of Adult Human Nucleus Pulposus Cells through Aging and Degeneration. *Sci. Rep.* 2017;7:1501.

102. Riester S.M., Lin Y., Wang W., Cong L., Mohamed Ali A.M., Peck S.H., Smith L.J., Currier B.L., Clark M., Huddleston P., et al. RNA Sequencing Identifies Gene Regulatory Networks Controlling Extracellular Matrix Synthesis in Intervertebral Disk Tissues. *J. Orthop. Res.* 2018;36:1356–1369.
103. Risbud M.V., Shapiro I.M. Role of Cytokines in Intervertebral Disc Degeneration: Pain and Disc Content. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014;10:44–56.
104. Rutges JPHJ, Duit RA, Kummer JA, Bekkers JEJ, Oner FC, Castelein RM, Dhert WJA, Creemers LB. A validated new histological classification for intervertebral disc degeneration. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2013;21(12):2039–2047. DOI: 10.1016/j.joca.2013.10.001.
105. Sakai D., Nakamura Y., Nakai T., Mishima T., Kato S., Grad S., Alini M., Risbud M.V., Chan D., Cheah K.S.E., et al. Exhaustion of Nucleus Pulposus Progenitor Cells with Ageing and Degeneration of the Intervertebral Disc. *Nat. Commun.* 2012;3:1264.
106. Sawilowsky SS. New Effect Size Rules of Thumb. *Journal of Modern Applied Statistical Methods.* 2009;8(2):597–599. DOI: 10.22237/jmasm/1257035100.
107. Sha'Ban M., Yoon S.J., Ko Y.K., Ha H.J., Kim S.H., So J.W., Idrus R.B.H., Khang G. Fibrin Promotes Proliferation and Matrix Production of Intervertebral Disc Cells Cultured in Three-dimensional Poly(lactic-co-glycolic acid) Scaffold. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2008;19:1219–1237.
108. Shankar H., Scarlett J.A., Abram S.E. Anatomy and Pathophysiology of Intervertebral Disc Disease. *Tech. Reg. Anesth. Pain Manag.* 2009;13:67–75.
109. Shapiro I.M., Risbud M.V. *The Intervertebral Disc.* Springer; Wien, Austria: Heidelberg, Germany: New York, NY, USA: Dordrecht, The Netherlands: London, UK: 2014. Introduction to the Structure, Function, and

- Comparative Anatomy of the Vertebrae and the Intervertebral Disc; pp. 3–429.
110. Sharma A, Aggarwal A, Yadav R, et al. Efficacy of PRP vs steroids for low back pain: a meta-analysis of RCTs. *Eur Spine J.* 2023;32(3):567–578. doi:10.1007/s00586-023-07531-2
  111. Sheyn D., Ben-David S., Tawackoli W., Zhou Z., Salehi K., Bez M., de Mel S., Chan V., Roth J., Avalos P., et al. Human iPSCs Can Be Differentiated Into Notochordal Cells That Reduce Intervertebral Disc Degeneration in A Porcine Model. *Theranostics.* 2019;9:7506–7524.
  112. Shirazi-Adl A., Taheri M., Urban J.P.G. Analysis of Cell Viability in Intervertebral Disc: Effect of Endplate Permeability on Cell Population. *J. Biomech.* 2010;43:1330–1336.
  113. Shiri R., Karppinen J., Leino-Arjas P., Solovieva S., Viikari-Juntura E. The Association between Smoking and Low Back Pain: A Meta-analysis. *Am. J. Med.* 2010;123:87.7–87.35.
  114. Shiri R., Karppinen J., Leino-Arjas P., Solovieva S., Viikari-Juntura E. The Association Between Obesity and Low Back Pain: A meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2010;171:135–154.
  115. Singh K., Park D.K., Shah J., Phillips F.M. The Biomechanics and Biology of the Spinal Degenerative Cascade. *Semin. Spine Surg.* 2005;17:128–136.
  116. Slätis P, Malmivaara A, Heliövaara M, et al. Long-term results of surgery for lumbar spinal stenosis: a randomised controlled trial. *Eur Spine J.* 2011;20(7):1174-1181.
  117. Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice.* Churchill Livingstone Elsevier; London, UK: 2020.
  118. Steeds C.E. *The Anatomy and Physiology of Pain.* *Basic Sci.* 2016;34:55–59.

119. Stefanakis M., Al-Abbasi M., Harding I., Pollintine P., Dolan P., Tarlton J., Adams M.A. Annulus Fissures are Mechanically and Chemically Conducive to the Ingrowth of Nerves and Blood Vessels. *Spine*. 2012;37:1883–1891.
120. Stein D., Assaf Y., Dar G., Cohen H., Slon V., Kedar E., Medlej B., Abbas J., Hay O., Barazany D., et al. 3D Virtual Reconstruction and Quantitative Assessment of the Human Intervertebral Disc's Annulus Fibrosus: A DTI Tractography Study. *Sci. Rep.* 2021;11:6815.
121. Straum OK. The optimal platelet concentration in platelet-rich plasma for proliferation of human cells in vitro-diversity, biases, and possible basic experimental principles for further research in the field: A review. *PeerJ*. 2020 Nov 13;8:e10303. doi: 10.7717/peerj.10303.
122. Suman A, Schaafsma FG, Buchbinder R, van Tulder MW, Anema JR. Implementation of a Multidisciplinary Guideline for Low Back Pain: Process-Evaluation Among Health Care Professionals. *J Occup Rehabil*. 2017;27(3):422-433. doi:10.1007/s10926-016-9673-y.
123. Sundman EA, Cole BJ, Fortier LA. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med*. 2011;39(10):2135–40. doi:10.1177/0363546511417792
124. Szász C, Pap D, Szebeni B, Bokrossy P, Örfi L, Szabó AJ, Vannay Á, Veres-Székely A. Optimization of Sirius Red-Based Microplate Assay to Investigate Collagen Production In Vitro. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17435. doi: 10.3390/ijms242417435.
125. Taher F, Essig D, Lebl DR, Hughes AP, Sama AA, Cammisa FP, Girardi FP. Lumbar degenerative disc disease: current and future concepts of diagnosis and management. *Adv Orthop*. 2012;2012:970752.
126. Takahashi K., Aoki Y., Ohtori S. Resolving Discogenic Pain. *Eur. Spine J*. 2008;17(Suppl. S4):428.

127. Takashima H, Takebayashi T, Yoshimoto M. Transforaminal intradiscal PRP: clinical results. *J Orthop Sci.* 2020;25(3):503–510. doi:10.1016/j.jos.2020.05.002
128. Tang JZ, Nie MJ, Zhao JZ, Zhang GC, Zhang Q, Wang B. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2020 Sep 11;15(1):403. doi: 10.1186/s13018-020-01919-9.
129. Tang X, Jing L, Chen J. Changes in the molecular phenotype of nucleus pulposus cells with intervertebral disc aging. *PLoS One.* 2012;7(12):e52020. doi:10.1371/journal.pone.0052020
130. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, et al. Prevalence and distribution of intervertebral disc degeneration over the entire spine in a population-based cohort: The Wakayama Spine Study. *Osteoarthr Cartil.* 2013;22(1):104–110. doi:10.1016/j.joca.2013.09.022
131. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, et al. The association of combination of disc degeneration, end plate signal change, and Schmorl's node with low back pain in a large population study: The Wakayama Spine Study. *Spine J.* 2014;15(4):622–628. doi:10.1016/j.spinee.2013.12.003
132. Thompson J.P., Pearce R.H., Schechter M.T., Adams M.E., Tsang I.K., Bishop P.B. Preliminary Evaluation of a Scheme for Grading the Gross Morphology of the Human Intervertebral Disc. *Spine.* 1990;15:411–415.
133. Torre O.M., Mroz V., Bartelstein M.K., Huang A.H., Iatridis J.C. Annulus Fibrosus Cell Phenotypes in Homeostasis and Injury: Implications for Regenerative Strategies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2019;1442:61–78.
134. Tuakli-Wosornu YA, Terry A, Boachie-Adjei K, et al. Lumbar intradiscal platelet-rich plasma injections: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *PM R.* 2016;8(1):1–10. doi:10.1016/j.pmrj.2015.07.014

135. Ulrich NH, Burgstaller JM, Pichierri G, Wertli MM, Farshad M, Porchet F, et al. Decompression surgery alone versus decompression plus fusion in symptomatic lumbar spinal stenosis: a Swiss prospective multicenter cohort study with 3 years of follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017 Sep 15;42(18):1077-1086. doi:10.1097/BRS.0000000000002068.
136. V. Chernyshenko, K. Shteinberg, N. Lugovska, M. Ryzhykova, T. Platonova, D. Korolova, E. Lugovskoy. Preparation of highly-concentrated autologous platelet-rich plasma for biomedical use. *Ukr.Biochem.J.* 2019; Volume 91, Issue 2, pp. 19-27. doi: 10.15407/ubj91.02.019
137. Vogel B, Siebert H, Hofmann U, Frantz S. Determination of collagen content within picosirius red stained paraffin-embedded tissue sections using fluorescence microscopy. *MethodsX*. 2015 Feb 21;2:124-34. doi: 10.1016/j.mex.2015.02.007
138. Wang J., Markova D., Anderson D.G., Zheng Z., Shapiro I.M., Risbud M.V. TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  Promote A Disintegrin-like and Metalloprotease with Thrombospondin Type I Motif-5-mediated Aggrecan Degradation Through Syndecan-4 in Intervertebral disc. *J. Biol. Chem.* 2011;286:39738–39749.
139. Wang Y., Che M., Xin J., Zheng Z., Li J., Zhang S. The Role of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in Intervertebral Disc Degeneration. *Biomed. Pharmacother.* 2020;131:110660.
140. Wu A., March L., Zheng X., Huang J., Wang X., Zhao J., Blyth F.M., Smith E., Buchbinder R., Hoy D. Global Low Back Pain Prevalence and Years Lived with Disability from 1990 to 2017: Estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann. Transl. Med.* 2020;8:299.
141. Wu X, Liu Y, Guo X, Zhou W, Wang L, Shi J, Tao Y, Zhu M, Geng D, Yang H, Mao H. Prolactin inhibits the progression of intervertebral disc degeneration through inactivation of the NF- $\kappa$ B pathway in rats. *Cell Death Dis.* 2018 Jan 24;9(2):98. doi: 10.1038/s41419-017-0151-z;

142. Xu A, Hilton E, Arkema R, Tintle NL, Helming LM. Epidemiology of chronic pain in Ukraine: Findings from the World Mental Health Survey. *PLoS One*. 2019 Oct 17;14(10):0224084. doi: 10.1371/journal.pone.0224084. PMID: 31622425; PMCID: PMC6797182.
143. Y. Zhang, S. Drapeau, H. S. An, D. Markova, B. A. Lenart, D. G. Anderson, “Histological features of the degenerating intervertebral disc in a goat disc-injury model,” *Spine*, 2011; vol. 36,no. 19, pp. 1519–1527.
144. Zhang J, Yuan T, Wang JH. Role of leukocyte-rich PRP in inflammation and healing. *Am J Sports Med*. 2019;47(9):2046–2053. doi:10.1177/0363546519850478
145. Zhang YG, Guo TM, Guo X, et al. Clinical diagnosis for discogenic low back pain. *Int J Biol Sci* 2009;5:647-58.

## ДОДАТКИ

### Додаток А

Опитувальник Oswestry Disability Questionnaire 2.0, що використовувався для визначення індексу якості життя пацієнтів

### Індекс якості життя Oswestry (версія 2.0) ПІБ \_\_\_\_\_

№ секції	Назва секційного питання	Бали	Поступлення	Через 1 місяць	Через 6 місяців
1	2	3	4	5	6
1	<b>Інтенсивність болю</b>				
	- Болю немає	0			
	- Легкий біль	1			
	- Значний біль	2			
	- Біль середньої тяжкості	3			
	- Дуже сильний біль	4			
	- Нестерпний біль	5			
2	<b>Самообслуговування</b>				
	- Можу нормально обслуговувати себе без болю	0			
	- Можу обслуговувати себе нормально але це боляче	1			
	- Самообслуговування болюче, я повинен робити все обережно і повільно	2			

	- Інколи необхідна стороння допомога але з більшістю справ справляюсь самостійно	3			
	- Необхідна стороння допомога кожний день в більшості справ	4			
	- Не можу самостійно обслуговувати себе, більшу частину дня лежу	5			
<b>3</b>	<b>Підняття вантажу</b>				
	- Можу піднімати важкі предмети без болю	0			
	- Можу піднімати важкі предмети, але це боляче	1			
	- Біль не дозволяє мені піднімати важкі предмети з підлоги, але я можу їх пересувати, якщо вони лежать на столі	2			
	- Біль не дозволяє мені піднімати важкі предмети, але предмети середньої ваги можу підняти, якщо вони зручно лежать	3			
	- Можу піднімати тільки дуже легкі предмети	4			
	- Взагалі не можу нічого піднімати або носити	5			
<b>4</b>	<b>Хода</b>				
	- Можу пройти безболісно, скільки захочу	0			
	- Біль не дозволяє мені пройти більше, ніж 1,5км	1			

	- Біль не дозволяє мені пройти більше, ніж 800м	2			
	- Біль не дозволяє мені пройти більше, ніж 100м	3			
	- Можу ходити тільки за допомогою милиць або палиці	4			
	- Не можу ходити	5			
<b>5</b>	<b>Сидіння</b>				
	- Можу сидіти на будь-якому кріслі скільки захочу	0			
	- Можу сидіти на моєму спеціальному кріслі, скільки захочу	1			
	- Біль не дозволяє мені сидіти більше, ніж 1год	2			
	- Біль не дозволяє мені сидіти більше, ніж 30хв	3			
	- Біль не дозволяє мені сидіти більше, ніж 10хв	4			
	- Біль взагалі не дозволяє мені сидіти	5			
<b>6</b>	<b>Стояння</b>				
	- Можу стояти безболісно, скільки захочу	0			
	- Можу стояти, скільки хочу, але це викликає біль	1			
	- Біль не дозволяє мені стояти більше ніж 1год	2			
	- Біль не дозволяє мені стояти більше ніж 30хв	3			

	- Біль не дозволяє мені стояти більше ніж 10хв	4			
	- Біль взагалі не дозволяє мені стояти	5			
7	<b>Сон</b>				
	- Сплю, не прокидаючись від болю	0			
	- Інколи прокидаюсь через біль	1			
	- Через біль не сплю більше ніж бгод	2			
	- Через біль не сплю більше ніж 4год	3			
	- Через біль не сплю більше ніж 2год	4			
	- Не можу взагалі спати через біль	5			
8	<b>Статеве життя (якщо Вас це питання не бентежить)</b>				
	- Статеве життя нормальне, безболісне	0			
	- Статеве життя нормальне, але дещо посилює біль	1			
	- Статеве життя майже нормальне, але дуже болоче	2			
	- Статеве життя дуже обмежене через біль	3			
	- Біль не дозволяє мати статеве життя взагалі	4			
9	<b>Суспільне життя</b>				
	- Суспільне життя нормальне і не посилює болю	0			
	- Суспільне життя нормальне але посилює біль	1			

	- Біль не впливає суттєво на моє суспільне життя, за виключенням більш активних інтересів (наприклад спорт)	2			
	- Через біль не можу займатися суспільним життям і тому я не часто виходжу із дому	3			
	- Біль обмежує моє суспільне життя тільки межами дому (квартири)	4			
	- Через біль не беру участь в суспільному житті	5			
10	<b>Поїздки</b>				
	- Можу їздити, куда завгодно без посилення болю	0			
	- Можу їздити, куда завгодно але це посилює біль	1			
	- Біль дозволяє мені поїздки більше 2год	2			
	- Біль не дозволяє мені поїздки більше 1год	3			
	- Біль не дозволяє мені поїздки більше 30хв	4			
	- Біль не дозволяє мені їздити нікуди, крім як на лікування	5			
11	<b>За останніх 3місяці отримували Ви яке-небудь лікування з приводу болю в спині і (або) ногах (таблетки, медикаменти та ін.)?</b>				
	Так				

	Ні				
	Середня сума балів				
	Середній індекс дісабілітації				
	Індекс реабілітації				

Індекс дісабілітації (Josw)

$$\text{Josw} = \frac{\text{кількість балів у хворого}}{50} \times 100$$

50