

УДК 616.314-089.843-074

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-3-16>

Мирослав ГОНЧАРУК-ХОМИН

доктор філософії, доцент, доцент кафедри терапевтичної стоматології,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», myroslav.goncharuk-khomyn@uzhnu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-7482-3881

Ігор НОЄКО

аспірант, Президент Всеукраїнської спілки ендодонтистів, nickmess1@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0644-2702

Володимир ФЕДАК

приватна практика, стоматологічна клініка «Вівадент», голова осередку
Всеукраїнської спілки ендодонтистів у Чернівецькій області, Fedakovva@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6840-6945

Анатолій БОКОЧ

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри ортопедичної стоматології,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», anatolii.bokoch@uzhnu.edu.ua
ORCID: 0000-0001-8969-8043

Анастасія БІЛЕЙ

аспірант кафедри хірургічної стоматології та клінічних дисциплін,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», anastasiia.bilei@uzhnu.edu.ua
ORCID: 0009-0002-7673-6930

**СИНДРОМ НІКОЛАУ В ЕНДОДОНТІЇ:
МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ФАКТОРИ РИЗИКУ, ПРЕВЕНТИВНО-ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ**

В ендодонтії синдром Ніколау описаний як ускладнення, яке відмічається при екструзії кальцій гідроксидних середників в заапикальний простір по причині їх форсованого внесення з подальшим потраплянням у кровеносне русло. Оскільки кількість описаних клінічних випадків синдрому Ніколау в ендодонтії залишається обмеженою, патогенетичні механізми, діагностичні критерії та оптимальна тактика менеджменту даного ускладнення досі залишаються чітко не визначеними.

Мета. Комплексний аналіз та систематизація наявних літературних даних щодо етіопатогенетичних механізмів, клінічних проявів, діагностичних критеріїв, підходів до лікування та профілактики синдрому Ніколау у контексті ендодонтичного лікування.

Методи. Дане дослідження було виконано у форматі комплексного розширеного огляду літератури, що передбачає інтегративний пошук, критичне опрацювання, порівняння, синтез та інтерпретацію даних з широкого спектру доступних наукових джерел щодо тематики синдрому Ніколау в ендодонтії. Пошук інформації проводився у кілька етапів, опис котрих наведений нижче: 1) первинний широкопрофільний пошук серед наукових баз PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar та серед баз публікацій спеціалізованих стоматологічних видань; 2) цільовий пошук вузькоспеціалізованих джерел, включно з клінічними випадками, тематичними оглядами, консенсусними рекомендаціями професійних асоціацій, аналітичними звітами; 3) ретроспективний ручний пошук за бібліографіями знайдених публікацій та перехресний пошук цитувань.

Результати. У більшості описаних клінічних випадків синдром Ніколау виникав під час лікування молярів нижньої щелепи, найчастіше при спробах зупинити кровотечу з корневих каналів шляхом інтенсивного введення кальцій гідроксиду під тиском, і характеризувався розвитком трьох послідовних фаз: початкової (раптовий біль, еритема), гострої (індурація, ліведоїдний дерматит) та фінальної (виразкування, рубцювання). Патогенез включає поєднання запального васкуліту, емболічної або тромботичної оклюзії та вазоспазму, що можуть реалізовуватися на тлі цитотоксичного і корозивного впливу кальцій гідроксиду на ендотелій судин. В окремих випадках також можливе пошкодження нервових структур (особливо при потрапленні в канал нижнього альвеолярного нерва), що зумовлює розвиток неврологічного дефіциту різного ступеня.

Висновки. Менеджмент випадків синдрому Ніколау залежить від фази ураження та вираженості симптоматики, однак ключовим залишається раннє розпізнавання та негайний початок терапії, що може включати анальгезію, антибіотики, системні стероїди, антикоагулянти, гіпербаричну оксигенацію, локальну протизапальну терапію та, за показаннями, хірургічне втручання. Разом з тим, дані літератури свідчать, що найбільш ефективним і доцільним є

превентивний підхід, який передбачає обмеження глибини та тиску, а також контроль кількості при внесенні кальцій гідроксидних середників в кореневі канали, відмову від шприцевого уведення таких безпосередньо біля апікального отвору, уникнення гіперінструментації та нівелювання апікальної констрикції під час лікування кореневих каналів.

Ключові слова: ендодонтія, лікування кореневих каналів, якість лікування, ускладнення, кальцій гідроксид.

Myroslav Goncharuk-Khomyn, Ihor Noenko, Volodymyr Fedak, Anatolii Bokoch, Anastasiia Bilei. NICOLAU SYNDROME IN ENDODONTICS: PATHOGENETIC MECHANISMS, RISK FACTORS AND PREVENTIVE-THERAPEUTIC APPROACHES

In endodontics, Nicolau syndrome has been described as a rare complication associated with the extrusion of calcium hydroxide agents into the periapical tissues due to their forceful insertion and subsequent entry into the bloodstream. Since the number of documented clinical cases of Nicolau syndrome in endodontics remains limited, its pathogenetic mechanisms, diagnostic criteria, and optimal management strategies have not yet been clearly defined.

Objective. To conduct a comprehensive analysis and systematization of the available literature regarding the etiopathogenetic mechanisms, clinical manifestations, diagnostic criteria, therapeutic approaches, and preventive strategies for Nicolau syndrome in the context of endodontic treatment.

Methods. Study was conducted as an expanded integrative literature review involving systematic search, critical appraisal, comparison, synthesis, and interpretation of data from a wide range of scientific sources on Nicolau syndrome in endodontics. The search process included: 1) initial broad search in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and specialized dental journal databases; 2) targeted search for highly specific sources, including clinical case reports, thematic reviews, consensus recommendations from professional associations, and analytical reports; 3) retrospective manual search of the reference lists of the retrieved articles and cross-citation tracking.

Results. Most reported clinical cases of Nicolau syndrome occurred during the treatment of mandibular molars, typically during attempts to control bleeding from root canals by forceful insertion of calcium hydroxide under pressure. The condition generally followed three successive phases: an initial phase (sudden pain, erythema), an acute phase (induration, livedoid dermatitis), and a final phase (ulceration, scarring). The proposed pathogenesis includes a combination of inflammatory vasculitis, embolic or thrombotic vascular occlusion, and vasospasm, potentially exacerbated by the cytotoxic and corrosive effects of calcium hydroxide on the vascular endothelium. In some cases, injury to adjacent neural structures (especially if the material enters the inferior alveolar nerve canal) has been reported, resulting in variable degrees of neurological deficits.

Conclusions. The management of Nicolau syndrome depends on the phase of lesion development and the severity of symptoms; however, early recognition and immediate intervention are critical. Reported therapeutic measures include analgesia, antibiotics, systemic corticosteroids, anticoagulants, hyperbaric oxygen therapy, local anti-inflammatory treatment, and, if indicated, surgical intervention. Nonetheless, literature data emphasize that the most effective and rational approach is prevention, which involves minimizing the depth and pressure and control over the quantity of calcium hydroxide inserted into root canals, avoiding syringe delivery close to the apical foramen, preventing hyper-instrumentation, and preserving apical constriction during endodontic treatment.

Key words: endodontics, root canal treatment, treatment quality, complications, calcium hydroxide.

Вступ. Синдром Ніколау (embolia cutis medicamentosa, або ж ліведоїдний дерматит), зазвичай, є рідкісним ускладненням внутрішньом'язових ін'єкцій, механізм котрого пов'язаний з емболією артеріальних судин ін'єкційним розчином, та подальшою міграцією ембола до термінальних судинних закінчень, і як наслідок – з ураженням м'яких тканин в ділянці кровопостачання та некротизуванням таких [8; 11; 13; 14; 15]. Вперше синдром Ніколау був зареєстрований в 1924 році як ускладнення на внутрішньом'язову ін'єкцію вісмуту при лікуванні сифілісу дерматологами Freudenthal та Nicolau [8]. Надалі поодинокі випадки синдрому були зафіксовані при застосуванні різноманітних лікарських засобів, зокрема вакцин, антибіотиків, глюкокортикостероїдів, нестероїдних протизапальних препаратів, місцевих анестетиків та вітамінних ін'єкцій [8; 11; 13; 14; 15; 16; 17].

Попри низьку частоту виникнення, синдром Ніколау становить значний клінічний інтерес через ризик розвитку виражених деструктивних змін у м'яких тканинах та шкірі, що можуть супроводжуватися формуванням глибоких дефектів і стійких рубців [8; 11; 15; 17]. В останні роки у медичній

літературі почали з'являтися поодинокі повідомлення про виникнення цього синдрому в стоматологічній практиці [2; 5; 7; 22], зокрема під час ендодонтичного лікування. Зважаючи на активне використання різноманітних медикаментозних засобів у процесі лікування кореневих каналів, навіть поодинокі ймовірності розвитку настільки агресивного ускладнення набуває важливого клінічного значення [2; 5; 7; 21].

В ендодонтії синдром Ніколау описаний як ускладнення, яке відмічається при екструзії кальцій гідроксидних середників в заапікальний простір по причині їх форсованого внесення в кореневий канал з подальшим потраплянням у кровеносне русло [2; 5; 7]. При аналізі випадків ускладнень, які виникають при некоректному застосування гіполориту натрію чи кальцій гідроксиду в ендодонтії, Swanljun O. та колеги зазначили, що більшість цих ускладнень були класифіковані як такі, розвитку котрих можна було б запобігти [21].

Оскільки кількість описаних клінічних випадків синдрому Ніколау в ендодонтії залишається обмеженою, патогенетичні механізми, діагностичні критерії та оптимальна тактика менеджменту даного

ускладнення досі залишаються чітко не визначеними. Несвоєчасна діагностика та відсутність стандартизованих протоколів лікування можуть призводити до розвитку тяжких функціональних та естетичних наслідків.

У вітчизняній спеціалізованій науковій літературі практично відсутні ґрунтовні клінічно-орієнтовані дослідження, що висвітлюють проблему синдрому Ніколау в ендодонтії та шляхи менеджменту даного ускладнення під час стоматологічного лікування. У зв'язку з цим актуальним завданням є узагальнення та впорядкування наявної інформації про причини виникнення, патогенетичні механізми та чинники ризику розвитку синдрому Ніколау під час лікування кореневих каналів, а також критичний аналіз можливих підходів до попередження розвитку даного ускладнення, клінічної тактики під час його виникнення та заходів, спрямованих на мінімізацію важкості потенційних наслідків. Таким чином, узагальнення наявних даних та аналіз клінічних характеристик цього ускладнення є актуальним завданням сучасної стоматології, що має важливе значення для підвищення рівня безпеки ендодонтичного лікування.

Мета. Комплексний аналіз та систематизація наявних літературних даних щодо етіопатогенетичних механізмів, клінічних проявів, діагностичних критеріїв, підходів до лікування та профілактики синдрому Ніколау у контексті ендодонтичного лікування.

Матеріали та методи. Дане дослідження було виконано у форматі комплексного розширеного огляду літератури, що передбачає інтегративний пошук, критичне опрацювання, порівняння, синтез та інтерпретацію даних з широкого спектра доступних наукових джерел щодо тематики синдрому Ніколау в ендодонтії. Такий підхід обрано у зв'язку з низькою частотою виникнення клінічних випадків синдрому Ніколау в ендодонтичній практиці та недостатньою кількістю стандартизованих досліджень, що унеможливує застосування традиційної методології систематичного або мета-аналітичного огляду.

Для реалізації комплексного огляду було сформульовано дослідницькі питання, які визначали логіку відбору, аналізу та підхід до групування інформації:

- які біологічні, ятрогенні та пацієнт-асоційовані фактори найчастіше асоціюються з розвитком синдрому Ніколау в ендодонтії;

- які патогенетичні механізми лежать в основі порушень, котрі відмічаються у зв'язку з потраплянням кальцій гідроксиду у судинне русло;

- які клінічні прояви, часові патерни та наслідки синдрому Ніколау, котрий мав місце в ході лікування кореневих каналів, задокументовані в літературі;

- які стратегії діагностики, лікування та профілактики були запропоновані або апробовані у клінічній практиці при розвитку синдрому Ніколау в ході ендодонтичного лікування.

Пошук інформації проводився у кілька етапів, опис котрих наведений нижче:

- на першому етапі було здійснено первинний широкопрофільний пошук серед наукових баз PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar та серед баз публікацій спеціалізованих стоматологічних видань;

- на другому етапі проведено цільовий пошук вузькоспеціалізованих джерел, включно з клінічними випадками, тематичними оглядами, консенсусними рекомендаціями професійних асоціацій (AAE, ESE), аналітичними звітами;

- третій етап включав ретроспективний ручний пошук за бібліографіями знайдених публікацій та перехресний пошук цитувань, що дозволило виявити ранні описи синдрому Ніколау, а також суміжні повідомлення з дерматології, неврології, щелепно-лицевої хірургії, судинної хірургії та фармакології.

В ході формування первинної вибірки публікацій, асоційованих із метою дослідження, та які в подальшому піддавалися контент-аналізу, критерії виключення не застосовувалися, аби охопити максимально повний масив релевантних даних. Проте перевагу надавали працям, що містили опис чітко встановленого причинно-наслідкового зв'язку між втручанням і розвитком синдрому, або докладно описували клінічний перебіг і наслідки, або ж деталізований протокол менеджменту ускладнення та його наслідків.

Опрацювання цільової вибірки публікацій, асоційованих з сформульованою метою дослідження, проводили у кілька послідовних етапів:

1. Попередній контент-аналіз – для виокремлення ключових понять, патологічних механізмів, клінічних ознак, терапевтичних підходів синдрому Ніколау в ендодонтичній практиці.

2. Аналітичне групування – класифікація блоків інформації за типом за тематичними кластерами (етіологія, патогенез, клініка, лікування, профілактика).

3. Порівняльний аналіз – зіставлення отриманих даних між різними блоками та тематичними кластерами для виявлення повторюваних патернів і суперечностей.

4. Інтегративний синтез – формування концепції огляду літератури, як узагальненого результату проведеного опрацювання наукових даних, котрі стосувалися аспектів синдрому Ніколау у ендодонтичній практиці.

Текстові дані, відібрані з попередніх наукових праць і такі, що містили унікальний та клінічно

релевантний зміст, були опрацьовані й згруповані згідно із заздалегідь визначеними аналітичними категоріями та дослідницькою метою роботи. Їх подальше впорядкування здійснювалося у програмному забезпеченні Microsoft Excel 2019 (Microsoft Office 2019, Microsoft, США), що слугувало інструментом для організованого представлення матеріалу та його комплексного якісного й кількісного аналізу. Такий підхід створив умови для виявлення закономірностей і встановлення взаємозв'язків між ключовими концептами, що дало змогу сформулювати узгоджену логічну структуру отриманих результатів, пізніше інтегровану у форматі наукової публікації.

Результати та їх обговорення. Описані в літературі випадки синдрому Ніколау в ендодонтичній практиці, як правило, мали місце при лікуванні кореневих каналів молярів, і в основному пов'язані з невдачними та некоректними спробами зупинки кровотечі з кореневих каналів шляхом інтенсивного введення в простір таких середників на основі кальцій гідроксиду [2; 5; 7; 9]. При аналізі випадків ускладнень, які виникають при некоректному застосуванні гіпохлориту натрію чи кальцій гідроксиду в ендодонтії, Swanljun O. та колеги продемонстрували, що такі вдвічі частіше виникають при лікуванні молярів, ніж інших зубів [21].

Огляд літератури дозволив встановити, що фактори внесення кальцій гідроксидного агента в безпосередній близькості до апікального отвору, проведення інструментації кореневого каналу на великих швидкостях ротації, нівелювання ділянки апікальної констрикції, а також внесення кальцій гідроксидного середника зі шприца, а не на паперових пінах, є тими чинниками, які провокують зростання ризику екструзії кальцій гідроксиду в заапікальний простір [1; 2; 5; 7]. До факторів ризику заапікальної екструзії кальцій гідроксиду при його внесенні в кореневі канали також можна віднести: використання $\text{Ca}(\text{OH})_2$ низької в'язкості, внесення $\text{Ca}(\text{OH})_2$ під тиском, відсутність контролю кількості внесеного $\text{Ca}(\text{OH})_2$ в простір кореневого каналу, внесення $\text{Ca}(\text{OH})_2$ через голку/канюлю з отвором на кінці та факт підгинання таких, відсутність контролю глибини занурення канюлі під час внесення $\text{Ca}(\text{OH})_2$ в кореневий канал [1; 2; 3; 5; 7; 22].

Патогенез розвитку синдрому Ніколау у випадках форсованого введення $\text{Ca}(\text{OH})_2$ в заапікальний простір включає ймовірність його інтра- та параартеріального розміщення з наступною варіацією змін:

– запальний васкуліт, який призводить до порушення цілісності стінок артерій, порушення кровопостачання тканин, і як наслідок – до розвитку ішемії шкіри та її некрозу;

– емболічна оклюзія – преципітат матеріалу в більшій мірі чи повністю перекриває просвіт дрібних артерій, порушуючи перфузію та провокуючи розвиток ішемічного некрозу;

– тромботична оклюзія – порушення цілісності судини при параартеріальному введенні кальцій гідроксидного середника може провокувати утворення тромба, який в подальшому відповідальний за оклюзію судин;

– вазоспазм – інтра- чи периаартеріальне введення кальцій гідроксиду також може індукувати рефлекторний симпатичний вазоспазм зі звуженням артерій та розвитком ішемічного некрозу [4; 8; 11; 13; 14; 15; 16; 17].

Враховуючи значну лужну дію кальцій гідроксиду навіть при параартеріальному введенні він провокує корозивний ефект на ендотелій кровонесних судин, спричиняючи тромбоутворення, чи безпосереднє формування ембола [2; 5; 7]. Проте, на думку окремих дослідників, для пошкодження судин, необхідного для розвитку синдрому Ніколау при форсованому внесенні кальцій гідроксиду, попередньою необхідною умовою є порушення цілісності стінки судин безпосередньо ендодонтичним інструментом, в таких умовах виведений за верхівку кальцій-гідроксидний середник має можливість потрапити в судинне русло через уже наявний дефект у судині [1]. Аналогічну думку щодо механізму розвитку синдрому Ніколау підтвердили Al-Sheed F. та колеги, які також зазначили, що для розвитку некрозу параартеріального введення кальційвмісного середника в периапікальний простір недостатньо, і відтак такому мусить передувати перфорація судин в результаті гіперінструментації [2]. Схематична ілюстрація механізму виникнення синдрому Ніколау під час ендодонтичного лікування зображена на (рис. 1).

Емболізація у випадках розвитку синдрому Ніколау під час ендодонтичного втручання прогресує по ретроградному патерну: спочатку ембол формується в судинах, які кровопостаючають ділянку апікальної частини кореня, потім він мігрує ретроградно до судин більшого калібру, де, змінюючи напрям свого руху уже за ходом кровотоку, мігрує до дистальних відділів артерій, провокуючи їх оклюзію [1; 2; 5; 7]. Первинний ретроградний механізм міграції ембола може бути обумовлений тиском, який виникає при форсованому введенні $\text{Ca}(\text{OH})_2$ в заапікальний простір, принаймні інших пояснень даного феномену в літературі не відмічається, водночас відомі випадки і вихідної міграції $\text{Ca}(\text{OH})_2$ за ходом кровотоку [2; 5; 7]. Sharma S. та колеги висловили сумнів щодо того, що некроз термінальних ділянок кровопостачання у випадках розвитку синдрому Ніколау під час ендодонтичного лікування, викликаний саме оклюзією

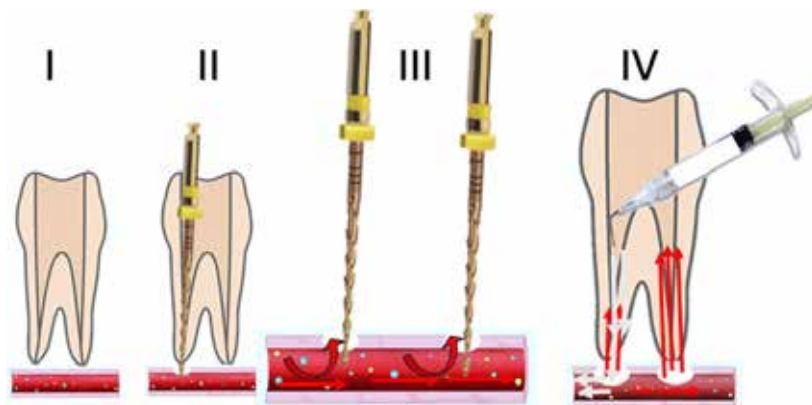


Рис. 1. Схематична ілюстрація механізму виникнення синдрому Ніколау під час ендодонтичного лікування:

I – зуб до початку проведення інструментації кореневих каналів, II – гіперінструментація кореневих каналів ендодонтичним файлом з перфорацією судини в запікальному просторі, III – розвиток кровотечі з перфорованої судини, IV – спроба зупинки кровотечі з перфорованої судини шляхом форсованого внесення кальційгидроксидного середника з його подальшим потраплянням в просвіт судини та послідуною ретроградною міграцією (ілюстрація Гончарука-Хоміна М.Ю.)

дією порції самого кальцій гідроксидного середника, оскільки ділянки щелепно-лицевої області характеризуються значною кількістю колатералей, котрі повинні були б компенсувати обструкцію [1]. Відтак виразкування, на думку авторів, може бути викликано не оклюзією судин, а прямим цитотоксичним ефектом кальцій гідроксиду [1].

В описаних в літературі випадках розвитку синдрому Ніколау при ендодонтичному лікуванні найбільш часто ефект емболізації відмічався стосовно інфраорбітальної артерії, задньої верхньої альвеолярної артерії та передньої скроневої артерії, поодинокі випадки демонструють можливість емболізації дистальних гілок верхньощелепної та лицевої артерій [2; 5; 7; 9]. Досі не повідомлено про випадки обширного некрозу в проекції тканин, які кровопостаючаються нижньою альвеолярною артерією, що може бути пов'язано з її відносно великим діаметром та наявністю значної кількості колатералей.

При розвитку синдрому Ніколау в ендодонтії внаслідок потрапляння кальцій гідроксидного матеріалу в судинне русло у пацієнтів розвивається виражена больова симптоматика, яка супроводжується розвитком еритематозної ретикулярної плями, що в подальшому прогресує до некротичної виразки та скарифікації [1; 2; 5; 7]. Mojarrad P. та колеги зазначили, що при аналізі випадків синдрому Ніколау в загальномедичній практиці, розвиток такого у 90% випадків характеризувався інтенсивним больовими відчуття відразу в момент виникнення інциденту, і в 55% відмічалось виразкування ураженої ділянки в перспективі [17]. При виникненні випадків синдрому Ніколау як наслідку

спроб зупинити кровотечу з кореневого каналу через інтенсивне уведення кальцій гідроксидних середників дослідники описували можливу негайну симптоматику, яка окрім розвитку гострих больових відчуттів також включає появу гострого головного болю, нудоти, блювання та короткочасної втрати свідомості. Після відновлення свідомості пацієнти продовжують скаржитися на головний біль, і паралельно відмічається ціаноз в проекції ділянки обличчя, яка кровопостаючається емболізованими чи спазмованими судинами [2; 5; 7].

Виразкування та утворення рубця, як правило, відмічаються не безпосередньо в проекції зуба, а в проекції термінальних закінчень судинної сітки. Хоча в клінічному випадку Kang Q. та колеги описали розвиток ерозії в проекції ясен з вестибулярної сторони проблемного зуба [7].

Розвиток синдрому Ніколау під час лікування кореневих каналів можна розділити на три клінічні фази:

- початкова фаза (характеризується гострим негайним інтенсивним болем з послідуочим розвитком еритеми);
- гостра фаза (розвивається протягом 1–3 днів після інциденту, та характеризується індуративними змінами та ознаками ліведоїдного дерматиту);
- фінальна фаза (розвивається в період від 5 днів і до 2 тижнів після інциденту, характеризується вираженим виразкуванням) (рис. 2) [8; 14; 15; 16].

Підходи до менеджменту випадків синдрому Ніколау включають медикаментозний супровід із використанням анальгетиків, протизапальних, глюкокортикоїдів та антибіотиків для попередження



Рис. 2. Фази розвитку синдрому Ніколау, які можуть відмічатися під час його виникнення в ході ендодонтичного втручання

розвитку інтракраніальних інфекцій [4; 8; 11; 13; 14; 15; 16; 17]. Тромболітичні та антикоагулянтні заходи повинні бути імplementовані якнайшвидше після постановки коректного діагнозу. На початковій фазі змін доцільним є призначення анальгетиків та системних антибіотиків, і необхідно уникнути використання охолоджуючих компресів, які тільки поглиблюють спазм судини і спровокують прогресування ішемії [4; 8; 11; 13; 14; 15; 16; 17]. Під час гострої фази доцільним є призначення системних стероїдів та антикоагулюючих агентів, також може бути розглянутим варіант гіпербаричної терапії [8]. При ранніх випадках діагностики комплексний терапевтичний підхід може включати процедури тромболізу або ж тромбектомії, проте такі є недовірними при значущих часових проміжках між моментом настання ускладнення та діагностикою уже фактичних його наслідків [4; 8; 11; 13; 14; 15; 16; 17]. Стероїдні препарати дозволяють обмежити розвиток запалення, а відтак і ураження з ним асоційовановного. Ділянки виразкування можуть оброблятися шляхом аплікації кортикостероїдів місцевої дії, в окремих випадках – шляхом хірургічної очистки, однак з розумінням, що такі є ішемічного походження. Враховуючи естетичний дефект обличчя в подальшому пацієнту може знадобитися не тільки пластика, але й психологічна підтримка.

Консенсусне експертне рішення щодо менеджменту інтраваскулярних ускладнень пов'язаних з негативними наслідками косметологічних ін'єкцій кальцій гідроксилапатиту дозволило виокремити доцільність наступних заходів, частина з яких може бути аплікабельною і для випадків розвитку синдрому Ніколау в ендодонтії [10]:

- на ранній стадії при першій появі ознак:
 - прийом аспіріну (500–600 мг, як негайна доза + 75–100 мг, як підтримуюча доза протягом наступних 3–5 днів);
 - силденафіл або тадалафіл (для релаксації гладкої мускулатури та дилатації судин);
 - низькомолекулярний гепарин;
 - нанесення паст з нітрогліцерином (консенсус не досягнутий щодо доцільності призначення);

- кортикостероїди перорально;
 - в період перших 6 годин;
- антибіотики (для попередження інфікування);
- пентоксифілін (трентал) (для пришвидшення загоєння);
 - гіпербарична оксигенація;
 - фізіотерапія (монополярна радіочастотна терапія, терапія червоним світлом) [10].

Lindgren P. та колеги повідомили про можливі наслідки синдрому Ніколау у формі атрофії жувальних м'язів, некротизації ділянок шкіри в проекції лоба, скроні, вух [9]. Віддалені наслідки включають ймовірну втрату чи порушення чутливості ураженої ділянки, рубцювання зовнішніх шкірних покривів [2; 5; 7].

Крім власне синдрому Ніколау виведення кальцій гідроксидних середників в заапикальний простір може провокувати розвиток інших ускладнень, на зразок, неврологічних дефіцитів, секвестрації та остеомієліту щелепи [12; 18; 19; 20; 22]. Хоча систематичний огляд Olsen J. та колег дозволив резюмувати, що клінічно-небезпечні ускладнення мають місце лише в половині випадків заапикальної екструзії нетвердіючих порцій кальцій гідроксиду [12].

При виведенні кальцій гідроксиду в просвіт каналу нижнього альвеолярного нерва виокремлюють чотири механізми впливу кальційвмісного середника на нервові волокна:

- 1) компресія;
- 2) хімічна нейротоксичність;
- 3) термічне ураження;
- 4) біологічний вплив (через виведення бактерій в простір каналу) [12].

Виокремлюють три типи механічного пошкодження периферичних нервів залежно від мікроскопічних змін:

- нейропраксія;
- аксонотмезис;
- нейротмезис [12; 20; 23].

Нейропраксія – це пошкодження нерва, при якому має розвивається тимчасовий блок проведення імпульсу без структурних змін, ізгодом функція відновлюється повністю. Аксонотмезис – це

пошкодження аксонів зі збереженням оболонок нерва, при якому виникає валлерівська дегенерація, але регенерація можлива. Нейротмезис – найважча форма ураження, при якій перериваються і аксони, і сполучнотканинні оболонки, що робить самовільне відновлення неможливим [12; 20; 23]. Клінічно нейропраксія проявляється тимчасовою втратою функції, аксонотмезис – довготривалим дефіцитом із частковим відновленням, а нейротмезис – стійкою втратою функції. Прогноз залежить від ступеня важкості ураження: при нейропраксії – прогноз сприятливий, при аксонотмезисі – обмежено сприятливий, а при нейротмезисі – існує потреба хірургічного втручання. Порушення нервової чутливості можуть проявлятися у формі анестезії (відсутності чутливості на подразник), парестезії (відчуття печіння чи часткового оніміння) та гіперестезії (підвищеної чутливості) [12; 20; 23].

Довша експозиція пасти кальцій гідроксиду та її вплив на нервові волокна асоційовані з аксональними та мієліновими порушеннями більшої вираженості, при цьому $\text{Ca}(\text{OH})_2$ на водній основі є більш агресивним по відношенню до нервових волокон, ніж $\text{Ca}(\text{OH})_2$ на метилцелюлозній основі. Патологічні зміни нервових волокон включають аксональний набряк, мієлінові зміни, втрата клітинного контуру [23].

Якщо після виведення кальцій гідроксидного середника в простір каналу нижнього альвеолярного нерва у пацієнта відмічаються функціональні неврологічні порушення, і від моменту виникнення інциденту пройшло до 72 годин – доцільним є проведення хірургічного втручання, спрямованого на вилучення стороннього тіла з просвіту каналу нерва [12; 20; 23]. Дані втручання можуть бути представлені екстракцією зуба (у разі його сумнівного прогнозу функціонування), маніпуляціями апікоектомії, остеотомії (декортикації) чи п'єзотомії, з розумінням того, що усі ці маніпуляції спрямовані на вилучення кальційовмісного середника з простору каналу нерва. Якщо після виникнення інциденту пройшло більше, ніж 72 години, однак у пацієнта зберігаються виражені нейропатичні симптоми, це може бути пов'язано з нейротоксичною дією ендодонтичного середника, і у таких випадках також показані хірургічні втручання, однак подальший прогноз є менш успішним. Якщо після виникнення інциденту пройшло більше 72 годин, однак симптоми є помірними, або ж демонструють тенденцію до зниження їх вираженості, то доцільність у проведенні хірургічних маніпуляцій знижується, і в таких випадках слід розглянути варіанти втручання на зразок кортикотерапії, призначення прегабаліну та комплексу вітамінів групи B [12; 20; 23].

Диференційна діагностика синдрому Ніколау може проводитися із некротизуючим фасциїтом та ліведоїдним васкулітом, однак факт виконання ін'єкції, а при ендодонтичному лікуванні – форсованому уведенні кальційовмісного середника в простір кореневого каналу, є основним чинником для постановки остаточного діагнозу [16]. Важливою є диференційна діагностика випадків синдрому Ніколау із випадками гіпохлоритної аварії та підшкірної емфіземи в ендодонтичній практиці. В попередніх роботах Гончарук-Хомин М. Ю. та колег було констатовано, що гіпохлоритна аварія характеризується швидким розвитком гострих больових відчуттів та набряку, при цьому розвиток різкої больової симптоматики відмічається незалежно від типу виконаної перед проведенням ендодонтичного втручання анестезії, а набряк характеризується загально поширеним патерном [24]. У випадках синдрому Ніколау в ендодонтичній практиці також відмічається факт розвитку різких та гостро-виражених больових відчуттів, однак такі розвиваються після форсованого внесення в простір кореневого каналу кальційгідроксидної пасти, а не під час ірригації гіпохлоритом натрію, і не супроводжуються вираженим набряком, характерним для гіпохлоритної аварії, а лише розвитком еритеми. При повітряній емфіземі специфічного патерну поширення набряку не відмічається, оскільки повітря може мігрувати по траєкторії найменшого опору серед міжтканинних просторів [6]. Больові відчуття при синдромі Ніколау є значно вираженішими та критичнішими, ніж при підшкірній емфіземі, крім того лише в умовах останньої відмічається крепітація.

Часто набряк та екхімози/крововиливи при гіпохлоритній аварії мають специфічну первинну локалізацію: в інфраорбітальній області та в області кута рота, що спричинено тим, що поширення екхімозів при гіпохлоритній аварії відповідає ходу поверхневих венозних судин [24]. В описаних в літературі випадках розвитку синдрому Ніколау при ендодонтичному лікуванні найбільш часто ефект емболізації відмічався стосовно інфраорбітальної артерії, задньої верхньої альвеолярної артерії та передньої скроневої артерії, поодинокі випадки демонструють можливість емболізації дистальних гілок верхньощелепової та лицевої артерій, відповідно формування еритеми та ліведоїдної бляшки відмічається в проекції ділянок, які кровопостачаються термінальними гілками даних судин.

В 38,89% гіпохлоритних аварій реєструються набряк та екхімози [24], тоді як при підшкірній емфіземі ознаки крововиливів відсутні, або ж слабо виражені у відстрочений період [6], а у випадках синдрому Ніколау спочатку розвивається еритема,

потім ліведоїдна бляшка, а опісля – некротична індуративна бляшка та виразкування.

У випадках синдрому Ніколау комп'ютерна томографія дозволяє виявити фрагменти високої щільності по ходу судин [2; 5; 7; 9]. Субстракційна ангиографія може ідентифікувати оклюзію дистальних сегментів артерій, які відповідають за кровопостачання шкіри та підлеглих шарів м'яких тканин [5; 7; 9].

В умовах порушення чутливості ділянки ураженої внаслідок розвитку синдрому Ніколау механоцептивні підходи до оцінки порушень чутливості включають проведення наступних тестів: дискримінації двох наближених точок та статичного легкого доторку [12; 20]. Тест дискримінації двох точок полягає у вимірюванні мінімальної відстані між двома точками контакту зі шкірою, які пацієнт може диференціювати саме як дві окремі точки доторку. Тест статичного легкого доторку визначає наскільки сильним має бути прикладене зусилля, аби пацієнт міг ідентифікувати його як доторк [12; 20]. Також застосовують тести для оцінки можливості пацієнтом визначення напрямку мазка щіточкою. Тест уколу передбачає оцінку відповіді пацієнта на подразнення: гострого болю, протяжного болю чи повної відсутності болю. Даний тест уже відноситься до підходів ноцицептивної

діагностики. Ноцицептивне тестування також може включати перевірку термальної дискримінації. Однак перед перевіркою чутливості необхідно з використанням маркувального зонда чітко окреслити зону порушення чутливості [12; 20].

Доповнені рекомендації Gluskin A. щодо профілактики розвитку заапикальної екструзії кальцій гідроксиду, яка потенційно може призвести до розвитку синдрому Ніколау в ході лікування кореневих каналів, включають наступні, зображені на рисунку 3 [22].

Відтак менеджмент випадків синдрому Ніколау залежить від фази ураження та вираженості симптоматики, однак ключовим залишається раннє розпізнавання та негайний початок терапії, що може включати аналгезію, антибіотики, системні стероїди, антикоагулянти, локальну протизапальну терапію та, за показаннями, хірургічне втручання. Разом з тим, дані літератури свідчать, що найбільш ефективним і доцільним є превентивний підхід, який передбачає обмеження глибини та тиску, а також контроль кількості при внесенні кальцій гідроксидних середників в кореневі канали, відмову від шприцевого уведення таких безпосередньо біля апікального отвору, уникнення гіперінструментації та нівелювання апікальної констрикції під час лікування кореневих каналів.



Рис. 3. Рекомендації щодо профілактики розвитку заапикальної екструзії кальцій гідроксиду, яка потенційно може призвести до розвитку синдрому Ніколау в ході лікування кореневих каналів

Висновки. Дані, агреговані та проаналізовані в ході даного огляду літератури, дозволили встановити, що синдром Ніколау є вкрай рідкісним, але потенційно тяжким ускладненням ендодонтичного лікування, яке виникає при заапикальній екструзії кальцій гідроксиду з його потраплянням у судинне русло. У більшості описаних клінічних випадків синдром Ніколау виникав під час лікування молярів нижньої щелепи, найчастіше при спробах зупинити кровотечу з корневих каналів шляхом інтенсивного уведення кальцій гідроксиду під тиском, і характеризувався розвитком трьох послідовних фаз: початкової (раптовий біль, еритема), гострої (індурація, ліведоїдний дерматит) та фінальної (виразкування, рубцювання).

Патогенез включає поєднання запального васкуліту, емболічної або тромботичної оклюзії та вазоспазму, що можуть реалізовуватися на тлі цитотоксичного і корозивного впливу кальцій гідроксиду на ендотелій судин. В окремих випадках також можливе пошкодження нервових структур (особливо при потрапленні в канал нижнього альвеолярного нерва), що зумовлює розвиток неврологічного дефіциту різного ступеня. Терапевтична тактика базується на ранньому виявленні та комплексному втручанні, тоді як найбільш ефективним є превентивний підхід, що передбачає мінімізацію впливу факторів асоційованих із ятрогенною екструзією кальцій гідроксиду в заапикальний простір.

Література:

1. Accidental periapical extrusion of non-setting calcium hydroxide: Unusual bone response and management / D.S. Sharma, S.P.S. Chauhan, V.K. Kulkarni, [et al.]. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2014. Vol. 32(1). P. 63–67.
2. Al-Sheeb F, Al Mannai G., Tharupeedikayil S. Nicolau Syndrome after endodontic treatment: a case report. *Journal of endodontics*. 2022. Vol. 48(2). P. 269–272.
3. Comparison of calcium hydroxide extrusion with syringe versus spiral filler delivery: A pilot study / G.S. Lai, S. Davis, A. H. Gluskin, [et al.]. *Australian Endodontic Journal*. 2021. Vol. 47(3). P. 408–414.
4. Desai K., Raju B. P., Manjunath V. V. Embolia Cutis Medicamentosa: A Forgotten Entity. *The Journal of Medical Sciences*. 2023. Vol. 8(1-4). P. 17–19.
5. Embolia cutis medicamentosa (Nicolau syndrome) after endodontic treatment: a case report / J.F. Wilbrand, M. Wilbrand, H. Schaaf, [et al.]. *Journal of Endodontics*. 2011. Vol. 37(6). P. 875–877.
6. Fasoulas A., Boutsoukis C., Lambrianidis T. Subcutaneous emphysema in patients undergoing root canal treatment: a systematic review of the factors affecting its development and management. *International Endodontic Journal*. 2019. Vol. 52(11). P. 1586–1604.
7. Kang Q., Huang Z., Qian W. Nicolau syndrome with severe facial ischemic necrosis after endodontic treatment: a case report. *Journal of Endodontics*. 2024. Vol. 50(5). P. 680–686.
8. Kim K.K., Chae D.S. Nicolau syndrome: A literature review. *World J Dermatol*. 2015. Vol. 4(2). P. 103–107.
9. Lindgren P., Eriksson K. F., Ringberg A. Severe facial ischemia after endodontic treatment. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2022. Vol. 60(5). P. 576–579.
10. Managing intravascular complications following treatment with calcium hydroxylapatite: an expert consensus / J. van Loghem, D. Funt, T. Pavicic, [et al.]. *Journal of cosmetic dermatology*. 2020. Vol. 19(11). P. 2845–2858.
11. McKinney C., Sharma N., Jerath R. S. Livedoid dermatitis (Nicolau syndrome) following intra-articular glucocorticoid injection. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2014. Vol. 20(6). P. 339–340.
12. Nerve lesions following apical extrusion of non-setting calcium hydroxide: a systematic case review and report of two cases / J. Olsen, J. Thorn, N. Korsgaard, [et al.]. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2014. Vol. 42(6). P. 757–762.
13. Nicolau syndrome after intramuscular benzathine penicillin injection / Y. G. serge Kouamé, J.B. Yaokreh, M. Sounkeré, [et al.]. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*. 2021. Vol. 64. P. 101597.
14. Nicolau syndrome after intramuscular injection of methocarbamol: a rare case report / R. Goli, N. Faraji, R. Janghiyamachi, [et al.]. *Toxicology Reports*. 2023. Vol. 11. P. 346–348.
15. Nicolau syndrome in a pediatric patient after corticosteroid injection: a case report and review of the literature / B. Abtahi-Naeini, S. Babaie, S. Seyedyousefi, [et al.]. *Journal of Medical Case Reports*. 2025. Vol. 19(1). P. 370.
16. Nicolau syndrome, masquerader of postinjection sciatic nerve injury: case report and review of literature / B. Raju, O. Ashraf, F. Jumah, [et al.]. *World Neurosurgery*. 2020. Vol. 143. P. 51–55.
17. Nicolau syndrome: a review of case studies / P. Mojarrad, H. Mollazadeh, B. Barikbin, [et al.]. *Pharmaceutical Sciences*. 2021. Vol. 28(1). P. 27–38.
18. Non-surgical management of paresthesia induced by calcium hydroxide extrusion—a case report with a 4-year follow-up / A. Ali, S. Tok, A. Bakhsh, [et al.]. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac*. 2024. Vol. 65. P. 40–5.
19. Overextension of nonsetting calcium hydroxide in endodontic treatment: literature review and case report / A. Shahravan, S. Jalali, B. Mozaffari, [et al.]. *Iranian Endodontic Journal*. 2021. Vol. 7(2). P. 102.
20. Surgical management of damaged inferior alveolar nerve caused by endodontic overfilling of calcium hydroxide paste / S. Byun, S. Kim, H. Chung, [et al.]. *International endodontic journal*. 2016. Vol. 49(11). P. 1020–1029.
21. Swanlung O., Vehkalahti M. M. Root canal irrigants and medicaments in endodontic malpractice cases: a nationwide longitudinal observation. *Journal of endodontics*. 2018. Vol. 44(4). P. 559–564.

22. The double-edged sword of calcium hydroxide in endodontics: Precautions and preventive strategies for extrusion injuries into neurovascular anatomy / A. Gluskin, G. Lai, C. Peters, [et al.]. *The Journal of the American Dental Association*. 2020. Vol. 151(5). P. 317–326.

23. The effect of calcium hydroxide pastes on isolated vital nerve fibers / D. Rice, A. Grandhi, G. Roque-Torres, [et al.]. *Journal of Endodontics*. 2024. Vol. 50(3). P. 355–361.

24. Гіпохлоритна аварія під час ендодонтичного лікування: причини виникнення, фактори ризику та протокол дій / М.Ю. Гончарук-Хомин, І.В. Ноєнко, В.В. Федак, [та ін.]. *Інновації в стоматології*. 2023. № (2). С. 36–50.

Дата надходження статті: 29.10.2025

Дата прийняття статті: 25.11.2025

Опубліковано: 29.12.2025