

Ukr Neurosurg J. 2021;27(4):16-22
doi: 10.25305/unj.240362

Використання гіпербаричної оксигенації в терапії травматичного ушкодження спинного мозку: пілотне дослідження

Нехлопочин О.С.¹, Воронов І.В.², Вербов В.В.³

¹ Відділення патології спинного мозку та хребта, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділення гіпербаричної оксигенації, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Відділення відновлювальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 22.09.2021
Прийнята до публікації 12.11.2021

Адреса для листування:

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

Травматичне ушкодження спинного мозку, яке часто супроводжується стійкими руховими та чутливими розладами, є наслідком впливу травмувального чинника, який найбільш інвалідизує, на організм людини. Незважаючи на велику кількість експериментальних і клінічних досліджень, спрямованих на розробку методів відновлення втрачених функцій, прийнятного за рівнем ефективності рішення проблеми немає. Одним з перспективних напрямів у лікуванні та реабілітації цієї категорії пацієнтів є використання гіпербаричної оксигенації (ГБО). В експериментальних моделях показано, що ГБО має нейропротекторний ефект при травмі спинного мозку, але результати клінічного застосування методу суперечливі.

Мета: визначити ефективність ГБО у комплексній терапії постраждалих з травматичним ушкодженням спинного мозку і доцільність подальшого вивчення цього напрямку.

Матеріали і методи. Дизайн дослідження – пілотне обсерваційне ретроспективне «випадок–контроль». Для аналізу використано базу даних пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України в період з 2010 до 2020 рр. з приводу хребетно-спинномозкової травми. При підборі контролю для кожного клінічного випадку враховували такі чинники: стать, вік, обставини отримання травми, тип ушкодження остеолігаментозного апарату, рівень неврологічного дефіциту, ступінь ушкодження і компресії спинного мозку, час, що минув з моменту отримання травми до операції. Проаналізовано 28 пар «випадок–контроль». Основним критерієм ефективності терапії була зміна функціонального класу за шкалою ASIA (American Spinal Injury Association).

Результати. Позитивну динаміку зареєстровано у 57% постраждалих, зокрема у 71% у групі пацієнтів, які отримували ГБО-терапію, та у 43% у контрольній групі. Проведення ГБО-терапії в післяопераційний період значно впливає на динаміку регресу неврологічних розладів ($p=0,0295$). Відношення шансів – 3,333 (95% довірчий інтервал – 1,098–10,116, $p=0,0335$). Розрахунок відношення шансів, скоригованого за додатковими аналізованими чинниками, продемонстрував виразнішу ефективність – 4,519 (95% довірчий інтервал – 1,279–15,962, $p=0,0192$).

Висновки. Отримані результати свідчать, що застосування ГБО як методу комплексної терапії травматичного ушкодження спинного мозку є перспективним для подальшого вивчення з метою визначення ефективності методу, оптимальних термінів початку лікування в післяопераційний період і його тривалості.

Ключові слова: травматичне ушкодження спинного мозку; гіпербарична оксигенація; неврологічний дефіцит

Вступ

Травматичне ушкодження спинного мозку (СМ), яке часто супроводжується перманентними руховими і чутливими розладами, має великий вплив на якість життя постраждалих та завжди певні соціально-економічні наслідки як для пацієнтів, так і для членів їх родин. Основною причиною значущості проблеми є відсутність ефективної терапії. Незважаючи на велику кількість експериментальних і клінічних досліджень,

спрямованих на розробку методів відновлення втрачених функцій у пацієнтів з травматичним ушкодженням СМ, прийнятного за рівнем ефективності рішення проблеми немає. Протягом останніх десятиліть опубліковано велику кількість праць, які демонструють ефективність різних тактичних підходів при моделюванні хребетно-спинномозкової травми (ХСМТ) у тварин, однак більшість з них неефективні при клінічному використанні.

Copyright © 2021 Нехлопочин О.С., Воронов І.В., Вербов В.В.



Робота опублікована під ліцензією Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Нині основними тактичними напрямками в лікуванні ушкодження СМ є фармакотерапія, використання нейротрофічних факторів і фізіотерапевтичних методів. Основними недоліками методів, які проходять апробацію або використовуються у клінічній практиці, є низька ефективність, висока вартість, значні побічні ефекти, висока частота ускладнень, вузьке терапевтичне вікно. Одним із перспективних напрямів у лікуванні та реабілітації постраждалих із ХСМТ є застосування гіпербаричної оксигенації (ГБО).

Метод ГБО має велику історію клінічного використання. На різних етапах розвитку медицини ставлення до методики було неоднозначним. Вперше стиснене повітря для гіпербаричної терапії використав у 1662 р. британський лікар Геншоу.

У 1775 р. Джон Пристлі відкрив кисень, а в 1789 р. Лавуазьє і Сеген повідомили про його нечітко виражені токсичні ефекти на центральну нервову систему, детальніше описані в 1878 р. Полем Бертом, що поставило під сумнів доцільність застосування ГБО. Проте клінічний матеріал, який поступово накопичувався, сприяв розвитку методики. У 1860 р. у Канаді була побудована перша барокамера. Фактично активний розвиток гіпербарична медицина отримала після успішного лікування у 1937 р. Альбертом Бенке декомпресійної хвороби із застосуванням кисню під підвищеним тиском. Нині метод ГБО використовують для лікування широкого спектра патологічних станів (отруєння, зокрема чадним газом, інфекційні захворювання, травми), у комплексній терапії загоєння великих ранових процесів тощо.

В експериментальних моделях показано, що ГБО має нейропротекторний ефект при травмі СМ, черепно-мозковій травмі (ЧМТ), нейродегенеративних захворюваннях, ушкодженні периферичних нервів і нейротоксичних впливах. Основними механізмами, які зумовлюють позитивний ефект, є антиоксидантні, протизапальні, антиапоптотичні властивості, а також поліпшення постачання кисню нервовій тканині. Однак питання про доцільність клінічного використання ГБО в терапії травматичного ушкодження СМ мало вивчене, а наведені в публікаціях результати досліджень є суперечливими.

Мета: визначити ефективність гіпербаричної оксигенації в комплексній терапії постраждалих з травматичним ушкодженням спинного мозку і доцільність подальшого вивчення цього напрямку.

Матеріали і методи

Дизайн дослідження: пілотне обсерваційне ретроспективне «випадок-контроль».

Учасники дослідження: для аналізу використано базу даних пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України в період з 2010 до 2020 рр. з приводу ХСМТ. Пацієнтам виконували хірургічне втручання необхідного обсягу залежно від характеру ушкодження і ступеня компресії СМ.

Усі пацієнти підписали інформовану згоду на обробку результатів лікування при дотриманні конфіденційності. Дослідження схвалено Комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії ім. акад.

А.П. Ромоданова НАМН України (протокол №4 від 05.09.2018 р.). Робота є фрагментом науково-дослідної роботи (номер держреєстрації 0119U000110).

Критерії залучення

- ізольована ХСМТ на рівні шийного (субаксіальний рівень) і грудного відділу або грудо-поперекового переходу;

- компресійний характер ушкодження СМ;

- вік пацієнтів 18–60 років;

- наявність детально задокументованої динаміки зміни неврологічного статусу;

- неврологічний дефіцит на момент госпіталізації, що відповідає функціональному класу В–D за шкалою ASIA (American Spinal Injury Association) [1];

- наявність інформованої згоди пацієнта.

Критерії вилучення

- наявність компресії структур хребтового каналу в післяопераційний період, кіфотичної деформації прооперованого хреботно-рухового сегмента, неспроможності стабілізації або інших ознак неефективного хірургічного втручання;

- топічна невідповідність рівня ушкодження клінічній картині або поглиблення неврологічного дефіциту в динаміці;

- наявність післяопераційних інфекційно-запальних ускладнень;

- наявність до травми неврологічного дефіциту будь-якої етіології та ступеня виразності (унаслідок перенесених ЧМТ, демієлінізувальних процесів у центральній нервовій системі, ушкодженнь периферичних нервів тощо);

- наявність в анамнезі травм і/або хірургічних втручань на хребті або органах шиї до моменту отримання травми, аналізованої в цьому дослідженні;

- наявність до травми анамнестично та/або інструментально підтверджених запальних або клінічно значущих дегенеративно-дистрофічних змін будь-якого відділу хребта;

- наявність неопластичного процесу будь-якої локалізації або будь-якої соматичної патології в стадії декомпенсації;

- наявність стійких порушень психіки і поведінки.

У дослідження не залучали пацієнтів з рівнем неврологічних розладів, який відповідав функціональному класу ASIA A, оскільки такий неврологічний дефіцит неповною мірою характеризує ступінь морфологічних змін СМ. Як забій тяжкого ступеня, так і повний анатомічний перерив може характеризуватися ідентичною клінічною картиною, однак динаміка відновлення може значно відрізнятись.

Проаналізовано такі показники: стать, вік, механізм отримання травми, тривалість періоду з моменту отримання травми до виконання хірургічного втручання. На підставі даних доопераційної комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії визначали рівень ушкодження і характер кістково-травматичних змін за AOSpine subaxial cervical spine classification system або AOSpine Thoracolumbar Spine Injury Classification System [2,3]. Функціональний клас неврологічних розладів установлювали за шкалою ASIA при надходженні до стаціонару і виписці. Оцінку ступеня тяжкості ушкодження СМ проводили із застосуванням The Brain and Spinal Injury Center score (шкала BASIC) [4]. Ступінь компресії СМ у

доопераційний період визначали шляхом розрахунку фактора компресії [5].

Критерієм ефективності терапії було зменшення неврологічних розладів (зміна функціонального класу ASIA).

Техніка виконання гіпербаричної оксигенації

Сеанси проводили в одномісних барокамерах «ОКА-МТ» і «Єнісей-3». На першому сеансі створювали надлишковий тиск 0,2 АТА протягом 30 хв, на наступних сеансах – 1,8–2,0 АТА протягом 60–70 хв. Середня кількість сеансів на курс – 10–12.

Статистична обробка

Статистичну обробку даних виконано з використанням R (версія 4.0.5., R Foundation for Statistical Computing) у середовищі розробки RStudio (версія 1.4.1106). При аналізі ймовірність статистичної похибки першого роду приймали як $\alpha=0,05$, похибки другого роду – як $\beta=0,2$. Оцінку відповідності ознаки нормальному закону розподілу проведено із застосуванням критерію Шапіро-Уїлкі, оцінку однорідності груп за номінативними ознаками – з використанням критерію χ^2 Пірсона або точного критерію Фішера. Для визначення ступеня впливу окремих параметрів на результат терапії проведено дисперсійний аналіз. Відношення шансів (ВШ) визначали як експоненту коефіцієнтів логістичної регресійної моделі. Оцінку якості бінарної передбаченої здатності класифікації виконано шляхом побудови ROC-кривої та визначення площі під кривою.

Дані наведено у вигляді медіани та 95% довірчого інтервалу.

Результати

Загальна характеристика пацієнтів

При аналізі історій хвороби виявлено 43 пацієнта, які відповідали критеріям цього дослідження. В результаті подальшої обробки 12 випадків було вилучено з таких причин: наростання неврологічної симптоматики ($n=2$), лікворея ($n=1$), перенесені раніше операції на хребті ($n=1$), ЧМТ в анамнезі ($n=2$), недостатня кількість клінічних даних ($n=6$). Таким чином, для остаточного аналізу використано дані 31 пацієнта.

З огляду на велику кількість чинників, які визначають динаміку регресу, при підборі контролю для кожного клінічного випадку використано такі припущення:

- стать – повна відповідність;
- вік – різниця не більше ніж 5 років;
- обставини травми – повна відповідність для травм нириця, в інших випадках – часткова;
- тип ушкодження – відповідність за основними класами AOSpine класифікацій;
- неврологічний дефіцит – відповідність у межах функціональних класів ASIA;
- характер ушкодження СМ – різниця не більше 1 класу за шкалою BASIC (у разі можливості оцінки);
- ступінь компресії СМ – різниця не більше 2 мм;
- час з моменту травми до операції:
 - до 24 год – різниця не більше 2 год;
 - від 1 до 3 діб – різниця не більше 6 год;
 - понад 3 доби – різниця не більше 2 діб.

Незважаючи на наявність великої бази пацієнтів, для 3 клінічних випадків контрольної пари не знайдено. Таким чином, у подальшому аналізували 28 пар «випадок-контроль» (Табл. 1).

Оцінка ефективності терапії

При аналізі результатів терапії виявлено, що позитивна динаміка згідно з обраним нами критерієм оцінки зареєстрована у 57% постраждалих, зокрема у 71% у групі пацієнтів, які отримували ГБО-терапію, та у 43% у контрольній групі.

За результатами оцінки впливу додаткових чинників, на динаміку регресу неврологічних розладів статистично найбільш значущо впливає ступінь компресії СМ ($p=0,025$) і час, що минув з моменту травми до хірургічного втручання ($p=0,032$), помірно – ступінь ушкодження СМ ($p=0,049$) і морфологічний тип перелому ($p=0,051$). Стать пацієнта і обставини травми значущо не впливають на ефективність терапії ($p=0,809$ та $p=0,268$ відповідно).

Установлено, що проведення ГБО-терапії в післяопераційний період значно впливає на динаміку регресу неврологічних розладів ($p=0,0295$): ВШ – 3,333 (95% довірчий інтервал – 1,098–10,116, $p=0,0335$). Розрахунок ВШ, скорингованого за ступенем компресії СМ, часом, який минув з моменту травми до хірургічного втручання, ступенем ушкодження СМ за даними магнітно-резонансної томографії і морфологічним типом ушкодження хреботно-рухового сегмента, продемонстрував виразнішу ефективність – 4,519 (95% довірчий інтервал – 1,279–15,962, $p=0,0192$) (Рис. 1).

Наведені дані свідчать, що використана при розрахунках модель досить ефективна (площа під ROC-кривою – 0,74) і, незважаючи на невелику вибірку, використану при її побудові, має достатню прогностичну здатність за бінарною ознакою. Відповідно, отримані результати свідчать про значний вплив досліджуваного методу на результати лікування.

Обговорення

Відомо, що у патофізіологічних процесах, які спричиняють травматичне ушкодження СМ, можна виділити первинне і вторинне ушкодження [6]. Первинно СМ травмується безпосередньо в результаті механічної дії, тоді як вторинне ушкодження є відстроченим і характеризується складним каскадом патофізіологічних процесів (оксидантний стрес, ішемія, набряк, запалення, ексайтотоксичність і апоптоз) [7,8]. Оскільки первинне ушкодження найчастіше є незворотним, основні терапевтичні способи поліпшення неврологічного статусу постраждалих спрямовані саме на механізми вторинного ушкодження [9].

Прикладом одного з найпоширеніших методів запобігання вторинному ушкодженню СМ є використання метилпреднізолону в найгостріший (перші 8 год) період травми [10]. В цьому аспекті значний інтерес становить дослідження, проведене S. Kahraman і співавт. [11]. Автори моделювали компресію СМ у мишей і порівнювали ефективність терапії із застосуванням ГБО або метилпреднізолону. Виявлено, що саме ГБО, а не фармакотерапія стероїдами знижувала вміст супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази в тканині СМ, що свідчить про більший вплив на процеси оксидантного стресу. Клінічну перевагу ГБО порівняно зі стероїдами продемонстрували J.D. Yeo і співавт. [12] при моделюванні контузійного ушкодження СМ у овець.

Очевидно, що доступність кисню відіграє ключову роль у виживанні клітин при травматичному

Таблиця 1. Загальна характеристика груп пацієнтів

Показник	Група, яка отримала курс ГБО (n=28)	Контрольна група (n=28)	P
Стать:			
чоловіки	18	18	1*
жінки	10	10	
Вік, років	36,0 (32,29–40,99)	31,5 (29,96–39,9)	0,588**
Рівень ушкодження:			
шийний відділ	12	12	1*
грудний відділ	5	5	
грудо-поперековий перехід	11	11	
Обставини травми:			
дорожньо-транспортна пригода	10	10	0,923***
пірнання	9	9	
падіння з висоти	4	3	
падіння на площині	4	3	
інше	1	3	
Тип ушкодження (за AOSpine):			
A	7	7	1*
B	13	13	
C	8	8	
Функціональний клас ASIA:			
B	10	10	1*
C	11	11	
D	7	7	
Ступінь ушкодження СМ:			
Basic 0	5	6	0,848*
Basic 1	11	9	
Basic 2	12	13	
Компресія СМ, мм	6,0 (5,41–6,34)	5,5 (5,39–6,29)	0,759**
Час з моменту травми до операції:			
<24 год, год	17,5 (10,97–22,36)	18,0 (11,47–22,2)	0,872**
1–3 доби, год	49,0 (35,06–57,94)	47,5 (36,85–55,65)	0,771**
>3 діб, доба	5,5 (4,75–6,25)	5,0 (4,74–5,92)	0,745**
Час від хірургічного втручання до початку курсу ГБО, доба	4,0 (3,69–4,81)	–	–

Примітки: * – χ^2 ; ** – асимптотичний критерій Вілкоксона–Манна–Уїтні; *** – точний тест Фішера.

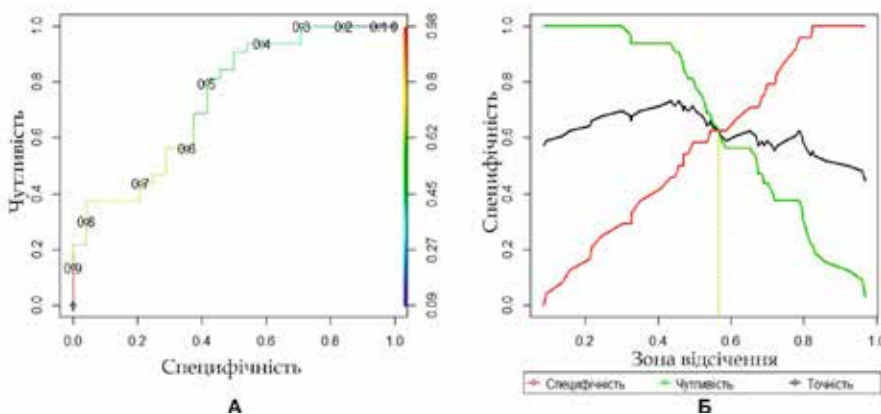


Рис. 1. Графічна характеристика прогностичної ефективності моделі: А – ROC-крива; Б – співвідношення чутливості та специфічності моделі, визначення порога відсічення

ушкодженням СМ. Крім того, низка експериментальних досліджень дала змогу виявити інші потенційні механізми нейропротекторного ефекту ГБО [13,14]: 1) пригнічення апоптозу, 2) зменшення оксидантного стресу, 3) зменшення запалення, 4) стимулювання ангиогенезу, 5) зменшення набряку спинного мозку, 6) посилення автофагії тощо.

Апоптоз – це форма запрограмованої загибелі клітин, яка спостерігається при різних захворюваннях і патологічних станах, зокрема при травматичних ушкодженнях СМ. Апоптотичні клітини виявляють по периферії вогнища ураження та у прилеглий білій речовині, переважно у висхідних шляхах, упродовж декількох місяців після травми [15]. Тому, на думку деяких авторів, апоптоз є перспективною мішенню терапевтичного впливу при травматичному ушкодженні СМ. Нині відома велика кількість як індукторів, так і маркерів програмованої загибелі клітин.

Відомо, що після впливу травмувального агента на СМ транскрипція ядерного фактора-кВ (NF-кВ) активує багато прозапальних генів, зокрема індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS). Остання каталізує синтез оксиду азоту (NO) – ключового медіатора запалення, який активує апоптоз [16]. У. Ю і співавт. [17], використовуючи контузійну модель травми СМ у щурів, продемонстрували, що раннє проведення ГБО знижує експресію гена iNOS і таким чином запобігає розвитку апоптозу.

Відомими медіаторами апоптозу нервової тканини є також запальні цитокіни, інтерлейкін (ІЛ)-1 β і фактор некрозу пухлини (ФНП)- α [18]. Моделюючи компресію СМ у щурів Р.А. Таї та співавт. [19] зареєстрували значне зниження гіперпродукції ІЛ-1 β і ФНП- α після проведення ГБО порівняно з контрольною групою.

Інші дослідження продемонстрували зниження експресії апоптоз-асоційованого Среск-подібного білка (ASC), рівня ССААТ-енхансер-зв'язувального білка і збільшення вмісту мітохондріального білка Bcl-2 при травматичному ушкодженні СМ під впливом ГБО-терапії, що також свідчить про ефект пригнічення апоптозу [20,22].

Одним з базових механізмів вторинного ушкодження СМ при травматичному впливі є утворення вільних радикалів [23]. Центральна нервова система особливо сприйнятлива до оксидантного стресу через високий вміст ліпідів, тому перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), як зазначено вище, є популярною мішенню фармакологічної дії [13,24]. У низці досліджень виявлено здатність ГБО зменшувати вияви оксидантного стресу. Так, Н. Ніе і співавт. [25], вивчаючи вміст малонового діальдегіду – маркера ПОЛ у центральній нервовій системі, при ішемії-реперфузії СМ у кролів відзначили, що проведення ГБО один раз на добу протягом 5 днів сприяло значному зниженню рівня малонового діальдегіду. При цьому біохімічні показники корелювали з динамікою відновлення рухових функцій.

Показано, що ГБО при травматичному ушкодженні СМ сприяє активації антиоксидантних ферментів. К. Ториз і співавт. [26] із застосуванням компресійної моделі ушкодження СМ у щурів зареєстрували збільшення активності глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази і каталази після проведення курсу ГБО-терапії порівняно з контрольною групою. Автори також відзначили кореляцію між клінічними та біохімічними показниками.

Q. Лі та співавт. [27] у дослідженнях *in vitro* виявили, що ГБО стимулює експресію мРНК гемоксигенази – ферменту, який каталізує розпад гему до монооксиду вуглецю, заліза та білівердину з утворенням білірубіну в результаті подальшого відновлення білівердину. Відомо, що окис вуглецю, білівердин і білірубін мають антиоксидантні властивості та, відповідно, нейропротекторний ефект [28]. Крім того, виявлено інші біомеханічні механізми, що зумовлюють позитивний вплив ГБО на регуляцію ПОЛ [29,30].

У низці досліджень продемонстровано значний вплив ГБО на процеси запалення, які супроводжують травматичне ушкодження СМ. Так, показано, що застосування ГБО в експериментальних тварин після моделювання травмувальної дії супроводжується зниженням рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β і ФНП- α) та мієлопероксидази – індикатора нейтрофільної інфільтрації, а також сприяє збільшенню вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10 [19].

С.К. Geng і співавт. [31] при вивченні макрофагальної відповіді, яка має місце після травми СМ, відзначили зміну поляризації макрофагів при використанні ГБО-терапії. Авторами зареєстровано підвищення рівня альтернативно активованих макрофагів (фенотип М2: аргіназа-1 або CD206-позитивний) і зменшення вмісту класично активованих макрофагів (фенотип М1: iNOS або CD16/32-позитивний). Це корелювало зі збереженням аксонів та підвищеним рівнем мієліну, а, відповідно, і з функціональним відновленням у групі тварин, які отримували ГБО.

J. Yang і співавт. [32] спостерігали зниження рівня матричних металопротеїназ-2 і 9, що беруть участь у деградації позаклітинного матриксу, при використанні ГБО у тварин з експериментально змодельованою травмою СМ порівняно з контрольною групою. Крім того, відзначено зменшення під дією ГБО кількості хемоатрактантного білка-1 моноцитів (MCP-1) – хемокіну, який бере участь у залученні моноцитів і лімфоцитів до ділянок запалення. Це сприяє пригніченню запальної відповіді як чинника вторинного ушкодження нервової тканини [33]. Описано також інші імуністохімічні механізми пригнічення запальної реакції в СМ при ГБО-терапії [34–36].

В експериментальних моделях травматичного ушкодження СМ показано здатність ГБО стимулювати ангиогенез за допомогою фактора росту ендотелію судин, а також обмежувати розвиток набряку, пригнічуючи експресію аквапоринів-4 і 9 [37,38].

Більшість наведених даних отримано в дослідженнях, проведених в останнє десятиліття, що свідчить про зростаючий інтерес до ГБО як одного з методів терапії травматичного ушкодження СМ. Однак клінічне застосування методу нині обмежене. Лише поодинокі публікації присвячені клінічним дослідженням ефективності баротерапії [39,40]. Це, ймовірно, зумовлено технічними складнощами використання методу в межах досить вузького терапевтичного вікна, визначеного в експериментальних роботах. Очевидно, що проведення ГБО потерпілому із ХСМТ протягом першої доби і тим більше упродовж перших 6–8 год з моменту отримання травми є вкрай складним, а в більшості випадків – неможливим, що фактично тривалий час обмежувало дослідження в цьому напрямі.

Існує певна невідповідність експериментального моделювання травматичного ушкодження СМ

реальним клінічним ситуаціям. Відомо, що в більшості випадків травматичне ушкодження СМ поєднується з його компресією, яка триває з моменту травми до виконання декомпресійного хірургічного втручання, а ізолювані контузійні ушкодження трапляються рідко. В експериментах зазвичай використовують модель «компресія–невелика експозиція–декомпресія», тобто фактично оцінюють ефективність ГБО не лише через невеликий проміжок часу після травми, а і після декомпресії СМ.

Нині постдекомпресійні зміни СМ практично не вивчені, але поодинокі публікації свідчать, що, наприклад, набряк найбільш виразний саме після усунення механічного стиснення СМ [41]. Саме цей факт пояснює можливу доцільність використання методу в ранній післяопераційний період.

З огляду на ретроспективний характер нашого дослідження, досить гетерогенну і невелику групу пацієнтів, які отримували ГБО-терапію, розробити чіткі клінічні рекомендації щодо використання методу в комплексній терапії постраждалих із ХСМТ не видається можливим. Однак отримані результати переконливо свідчать про необхідність подальшого вивчення цього напрямку, оскільки навіть незначний додатковий регрес неврологічного дефіциту, який може бути досягнутий, має величезне значення для цієї категорії пацієнтів.

Висновки

Отримані в нашому пілотному дослідженні результати демонструють, що застосування гіпербаричної оксигенації як методу комплексної терапії травматичного ушкодження спинного мозку є перспективним для подальшого вивчення з метою визначення істинної ефективності методу, оптимальних термінів початку лікування в післяопераційний період та його тривалості. Застосування додаткових інструментальних і біохімічних тестів дасть змогу уточнити та об'єктивізувати клінічну складову результатів подальших досліджень.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні норми

Усі процедури, виконані хворим під час дослідження, відповідають етичним стандартам інституційного і національного комітетів з етики, Гельсінкської декларації 1964 року та поправкам до неї або аналогічним етичним стандартам.

Інформована згода

Усвідомлену та добровільну письмову згоду на участь у дослідженні отримано у кожного хворого.

Фінансування

Дослідження виконано без спонсорської підтримки.

Список літератури

- Fehlings MG, Tetreault LA, Wilson JR, Kwon BK, Burns AS, Martin AR, Hawryluk G, Harrop JS. A Clinical Practice Guideline for the Management of Acute Spinal Cord Injury: Introduction, Rationale, and Scope. *Global Spine J.* 2017 Sep;7(3 Suppl):84S-94S. doi: 10.1177/2192568217703387
- Vaccaro AR, Koerner JD, Radcliff KE, Oner FC, Reinhold M, Schnake KJ, Kandziora F, Fehlings MG, Dvorak MF, Aarabi B, Rajasekaran S, Schroeder GD, Kepler CK, Vialle LR. AOSpine subaxial cervical spine injury classification system. *Eur Spine J.* 2016 Jul;25(7):2173-84. doi: 10.1007/s00586-015-3831-3
- Vaccaro AR, Oner C, Kepler CK, Dvorak M, Schnake K, Bellabarba C, Reinhold M, Aarabi B, Kandziora F, Chapman J, Shanmuganathan R, Fehlings M, Vialle L; AOSpine Spinal Cord Injury & Trauma Knowledge Forum. AOSpine thoracolumbar spine injury classification system: fracture description, neurological status, and key modifiers. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013 Nov 1;38(23):2028-37. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182a8a381
- Talbott JF, Whetstone WD, Readdy WJ, Ferguson AR, Bresnahan JC, Saigal R, Hawryluk GW, Beattie MS, Mabray MC, Pan JZ, Manley GT, Dhall SS. The Brain and Spinal Injury Center score: a novel, simple, and reproducible method for assessing the severity of acute cervical spinal cord injury with axial T2-weighted MRI findings. *J Neurosurg Spine.* 2015 Oct;23(4):495-504. doi: 10.3171/2015.1.SPINE141033
- Slynyk EI, Nekhlopochny OS, Verbov VV. Development and validation of the method for assessing ventral spinal cord compression in spinal cord injury. *Trauma.* 2019;20(6):27-34. doi: 10.22141/1608-1706.6.20.2019.186032
- Witiw CD, Fehlings MG. Acute Spinal Cord Injury. *J Spinal Disord Tech.* 2015;28(6):202-210. doi: 10.1097/bsd.0000000000000287
- Eckert MJ, Martin MJ. Trauma: Spinal Cord Injury. *The Surgical clinics of North America.* 2017;97(5):1031-1045. doi: 10.1016/j.suc.2017.06.008
- Zhou X, He X, Ren Y. Function of microglia and macrophages in secondary damage after spinal cord injury. *Neural Regen Res.* 2014;9(20):1787-1795. doi: 10.4103/1673-5374.143423
- Orr MB, Gensel JC. Spinal Cord Injury Scarring and Inflammation: Therapies Targeting Glial and Inflammatory Responses. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics.* 2018;15(3):541-553. doi: 10.1007/s13311-018-0631-6
- Bracken MB. Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1(1):Cd001046. doi: 10.1002/14651858.CD001046.pub2
- Kahraman S, Düz B, Kayali H, Korkmaz A, Oter S, Aydin A, Sayal A. Effects of methylprednisolone and hyperbaric oxygen on oxidative status after experimental spinal cord injury: a comparative study in rats. *Neurochem Res.* 2007 Sep;32(9):1547-51. doi: 10.1007/s11064-007-9354-5
- Yeo JD, Stabback S, McKenzie B. A study of the effects of hyperbaric oxygen on the experimental spinal cord injury. *The Medical journal of Australia.* 1977;2(5):145-147. doi: 10.5694/j.1326-5377.1977.tb99109.x
- Patel NP, Huang JH. Hyperbaric oxygen therapy of spinal cord injury. *Medical gas research.* 2017;7(2):133-143. doi: 10.4103/2045-9912.208520
- Ahmadi F, Khalatbary AR. A review on the neuroprotective effects of hyperbaric oxygen therapy. *Medical gas research.* 2021;11(2):72-82. doi: 10.4103/2045-9912.311498
- Emery E, Aldana P, Bunge MB, Puckett W, Srinivasan A, Keane RW, Bethea J, Levi AD. Apoptosis after traumatic human spinal cord injury. *J Neurosurg.* 1998 Dec;89(6):911-20. doi: 10.3171/jns.1998.89.6.0911
- Satake K, Matsuyama Y, Kamiya M, Kawakami H, Iwata H, Adachi K, Kiuchi K. Nitric oxide via macrophage iNOS induces apoptosis following traumatic spinal cord injury. *Brain Res Mol Brain Res.* 2000 Dec 28;85(1-2):114-22. doi: 10.1016/s0169-328x(00)00253-9
- Yu Y, Matsuyama Y, Yanase M, Ito S, Adachi K, Satake K, Ishiguro N, Kiuchi K. Effects of hyperbaric oxygen on GDNF expression and apoptosis in spinal cord injury. *Neuroreport.* 2004 Oct 25;15(15):2369-73. doi: 10.1097/00001756-200410250-00014
- Ehrlich LC, Peterson PK, Hu S. Interleukin (IL)-1beta-mediated apoptosis of human astrocytes. *Neuroreport.* 1999;10(9):1849-1852. doi: 10.1097/00001756-199906230-00009
- Tai PA, Chang CK, Niu KC, Lin MT, Chiu WT, Lin CM. Attenuating experimental spinal cord injury by hyperbaric oxygen: stimulating production of vasculoendothelial and glial cell line-derived neurotrophic growth factors and interleukin-10. *J Neurotrauma.* 2010;27(6):1121-1127. doi: 10.1089/neu.2009.1162
- Long Y, Liang F, Gao C, Li Z, Yang J. Hyperbaric oxygen

- therapy reduces apoptosis after spinal cord injury in rats. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014;7(11):4073-4081
21. Liu X, Yang J, Li Z, Liang F, Wang Y, Su Q, Li C. Hyperbaric Oxygen Treatment Protects Against Spinal Cord Injury by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress in Rats. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Dec;40(24):E1276-83. doi: 10.1097/BRS.0000000000001056
 22. Wang L, Li W, Kang Z, Liu Y, Deng X, Tao H, Xu W, Li R, Sun X, Zhang JH. Hyperbaric oxygen preconditioning attenuates early apoptosis after spinal cord ischemia in rats. *J Neurotrauma*. 2009 Jan;26(1):55-66. doi: 10.1089/neu.2008.0538
 23. Anderson DK, Hall ED. Pathophysiology of spinal cord trauma. *Ann Emerg Med*. 1993;22(6):987-992. doi: 10.1016/s0196-0644(05)82739-8
 24. Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *Spine J*. 2004;4(4):451-464. doi: 10.1016/j.spinee.2003.07.007
 25. Nie H, Xiong L, Lao N, Chen S, Xu N, Zhu Z. Hyperbaric oxygen preconditioning induces tolerance against spinal cord ischemia by upregulation of antioxidant enzymes in rabbits. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2006;26(5):666-674. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600221
 26. Topuz K, Colak A, Cemil B, Kutlay M, Demircan MN, Simsek H, Ipcioglu O, Kucukodaci Z, Uzun G. Combined hyperbaric oxygen and hypothermia treatment on oxidative stress parameters after spinal cord injury: an experimental study. *Arch Med Res*. 2010 Oct;41(7):506-12. doi: 10.1016/j.arcmed.2010.10.004
 27. Li Q, Li J, Zhang L, Wang B, Xiong L. Preconditioning with hyperbaric oxygen induces tolerance against oxidative injury via increased expression of heme oxygenase-1 in primary cultured spinal cord neurons. *Life sciences*. 2007;80(12):1087-1093. doi: 10.1016/j.lfs.2006.11.043
 28. Mauter AE, Bergeron M, Sharp FR, Panter SS, Weinzierl M, Guenther K, Noble LJ. Sustained induction of heme oxygenase-1 in the traumatized spinal cord. *Exp Neurol*. 2000 Dec;166(2):254-65. doi: 10.1006/exnr.2000.7520
 29. Xu J, Huang G, Zhang K, Sun J, Xu T, Li R, Tao H, Xu W. Nrf2 activation in astrocytes contributes to spinal cord ischemic tolerance induced by hyperbaric oxygen preconditioning. *J Neurotrauma*. 2014 Aug 1;31(15):1343-53. doi: 10.1089/neu.2013.3222
 30. Wang X, de Rivero Vaccari JP, Wang H, Diaz P, German R, Marcillo AE, Keane RW. Activation of the nuclear factor E2-related factor 2/antioxidant response element pathway is neuroprotective after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2012 Mar 20;29(5):936-45. doi: 10.1089/neu.2011.1922
 31. Geng CK, Cao HH, Ying X, Zhang HT, Yu HL. The effects of hyperbaric oxygen on macrophage polarization after rat spinal cord injury. *Brain research*. 2015;1606:68-76. doi: 10.1016/j.brainres.2015.01.029
 32. Yang J, Wang G, Gao C, Shao G, Kang N. Effects of hyperbaric oxygen on MMP-2 and MMP-9 expression and spinal cord edema after spinal cord injury. *Life sciences*. 2013;93(25-26):1033-1038
 33. Wang Y, Li C, Gao C, Li Z, Yang J, Liu X, Liang F. Effects of hyperbaric oxygen therapy on RAGE and MCP-1 expression in rats with spinal cord injury. *Mol Med Rep*. 2016 Dec;14(6):5619-5625. doi: 10.3892/mmr.2016.5935
 34. Liang F, Li C, Gao C, Li Z, Yang J, Liu X, Wang Y. Effects of hyperbaric oxygen therapy on NACHT domain-leucine-rich-repeat- and pyrin domain-containing protein 3 inflammasome expression in rats following spinal cord injury. *Mol Med Rep*. 2015 Jun;11(6):4650-6. doi: 10.3892/mmr.2015.3314
 35. Kang N, Hai Y, Yang J, Liang F, Gao CJ. Hyperbaric oxygen intervention reduces secondary spinal cord injury in rats via regulation of HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(2):1141-1153
 36. Tan J, Zhang F, Liang F, Wang Y, Li Z, Yang J, Liu X. Protective effects of hyperbaric oxygen treatment against spinal cord injury in rats via toll-like receptor 2/nuclear factor- κ B signaling. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Apr 15;7(5):1911-9
 37. Liu X, Zhou Y, Wang Z, Yang J, Gao C, Su Q. Effect of VEGF and CX33 on the promotion of neurological recovery by hyperbaric oxygen treatment in spinal cord-injured rats. *Spine J*. 2014;14(1):119-127. doi: 10.1016/j.spinee.2013.06.084
 38. Wang Y, Zhang S, Luo M, Li Y. Hyperbaric oxygen therapy improves local microenvironment after spinal cord injury. *Neural Regen Res*. 2014;9(24):2182-2188. doi: 10.4103/1673-5374.147951
 39. Feng JJ, Li YH. Effects of hyperbaric oxygen therapy on depression and anxiety in the patients with incomplete spinal cord injury (a STROBE-compliant article). *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(29):e7334. doi: 10.1097/md.0000000000007334
 40. Sun L, Zhao L, Li P, Liu X, Liang F, Jiang Y, Kang N, Gao C, Yang J. Effect of hyperbaric oxygen therapy on HMGB1/NF- κ B expression and prognosis of acute spinal cord injury: A randomized clinical trial. *Neurosci Lett*. 2019 Jan 23;692:47-52. doi: 10.1016/j.neulet.2018.10.059
 41. Jones CF, Crompton PA, Kwon BK. Gross morphological changes of the spinal cord immediately after surgical decompression in a large animal model of traumatic spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(15):E890-899. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182553d1d