

Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении ран

Е. Я. Колчина¹, В. Г. Багаев^{1, 2}, Р. Т. Налбандян²

¹кафедра гипербарической оксигенации ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;

Россия, 123242, Москва, Баррикадная улица, 2/1, стр. 1;

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы;

Россия, 119180, Москва, ул. Большая Полянка, д. 22

Контакты: Елена Яковлевна Колчина kolchl@mail.ru

Раневая инфекция — одно из самых частых показаний к применению метода гипербарической оксигенации (ГБО) в хирургической практике. Эффекты ГБО не всегда объяснимы с точки зрения общих представлений о «сверхдоставке» кислорода. При проведении ГБО модифицируется синтез целого ряда биологически активных веществ, отмечаются стойкие изменения в различных биохимических процессах. Периодические подъемы парциального давления кислорода (pO_2) в поврежденных тканях оказывают выраженное положительное действие на динамику раневого процесса. Активные формы кислорода и азота играют роль сигнальных молекул в запуске каскадов биохимических реакций, приводящих к синтезу факторов роста, цитокинов и других гормонально-активных веществ, участвующих в заживлении ран.

Ключевые слова: гипербарическая оксигенация, активные формы кислорода, факторы роста, ангиогенез, раневой процесс.

Для цитирования: Колчина Е.Я., Багаев В.Г. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении ран. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка 2016;3(3):20–25.

Hyperbaric oxygenation in treatment of wound infections

E.Ja. Kolchina¹, V.G. Bagaev^{1, 2}, R.T. Nalbandjan²

¹Department of hyperbaric oxygenation, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

²Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow Healthcare Department
22 Bol'shaya Polyanka St., Moscow, 119180, Russia

Wound infection is one of the most frequent indications for using the method of hyperbaric oxygenation (HBO) in surgical practice. The effects of HBO are not always explainable from the point of general ideas about the "super-delivery" of oxygen. During the HBO it is modified a synthesis of a number of biologically active substances and can be noted persistent changes in various biochemical processes. Periodic increases of oxygen partial pressure (pO_2) in damaged tissues afford evident effect on the dynamics of the wound process. Active forms of oxygen and nitrogen play the role of signaling molecules during the start of cascades of biochemical reactions leading to the synthesis of growth factors, cytokines and other hormonally active substances which are involved in wound healing.

Key words: hyperbaric oxygenation, ROS (Reactive Oxygen Species), growth factors, angiogenesis, wound process

For citation: E.Ja. Kolchina, V.G. Bagaev Hyperbaric oxygenation in complex treatment of wounds. Wounds and Wound Infections. The Prof. B.M. Kostyuchenok Journal 2016;3(3):20–25.

История гипербарической медицины насчитывает несколько веков. В современном представлении гипербарическая оксигенация (ГБО) — лечение кислородом под повышенным давлением — зародилась в Голландии и вот уже более полувека активно используется по всему миру. Россию можно назвать второй родиной ГБО: опыт применения данного метода в клинической практике наших специалистов превышает сорок лет. За это время в России сформировалась служба ГБО, накоплен серьезный клинический опыт и выполнено значительное количество научно-экспериментальных работ.

Принцип действия ГБО основан на законе Генри. В соответствии с ним при повышении давления возрастает растворимость газа в биологических жидкостях. В нашем случае речь идет о парциальном давлении кислорода. Плазма крови, в которой при обычных условиях растворено всего 0,3 об% кислорода, при ГБО способна полноценно выполнять транспортную функцию, практически не используя молекулы гемоглобина. При этом она доставляет кислород тканям по плазматическим капиллярам, в норме не предназначенным для прохождения эритроцитов. Благодаря этой особенности метод в первую очередь нашел

применение при состояниях, связанных с нарушением транспортировки кислорода к тканям: отравление угарным газом и метгемоглобинообразователями, гипоксии в результате массивной кровопотери, острой недостаточности кровообращения и т.д. При увеличении количества поступающего кислорода в тканях сокращается «кислородный долг», что приводит к нормализации процесса образования энергии в клетке. Таким образом, методика ГБО ликвидирует «кислородную задолженность» в организме и разрывает «порочные круги» патологических процессов, вызванных гипоксией. Однако, увеличение транспортировки кислорода к тканям – это лишь одна из нескольких составляющих лечебного действия ГБО. Метод ГБО используют не только для решения проблемы острого кислородного голодания в тканях, но и для пролонгированного влияния на различные функции организма. Современные представления о ГБО значительно расширяют сферу ее клинического применения. При проведении ГБО модифицируется синтез многих биологически активных веществ, возникают стойкие изменения в нейроэндокринной системе, что в сумме оказывает выраженное действие на различные звенья патогенеза и стимулирует механизмы саногенеза [1]. Сочетание антигипоксического эффекта с улучшением органной и тканевой перфузии позволяет использовать ГБО для лечения целого ряда синдромов.

По мнению Международного общества подводной и гипербарической медицины, (The Undersea and Hyperbaric Medical Society, UHMS), раневая инфекция – одно из самых частых показаний к применению ГБО. При наличии разных методов лечения ран, необходимо четко представлять, какую роль играет именно ГБО, в чем особенности ее применения и ключевые преимущества.

Несомненно, главным методом лечения раневой инфекции остается хирургическое пособие, основной задачей которого является удаление некротизированных тканей. Но нередко механических манипуляций хирурга бывает недостаточно для полноценного очищения раневой поверхности. В таком случае для скорейшего начала репаративных процессов и закрытия раневого дефекта требуются дополнительные мероприятия. При лечении патологически протекающего раневого процесса используется комплекс методов медикаментозного и физического воздействия на пораженные ткани, приводящих к отторжению некротизированных участков, очищению раневой поверхности и подготовки ее к заживлению. Однако и этого часто бывает недостаточно, так как быстрое и полное очищение раны возможно лишь при адекватной реакции ткани на повреждение, в результате чего активируются механизмы отграничения патологического очага от здоровой ткани. Кроме этого, начинается процесс естественного очищения раны

и повышается регенерационная способность тканей. Адекватность реакции на повреждение во многом зависит от состояния иммунной системы пациента и характера кровообращения в области раны.

Очевидно, что в результате острой травмы нарушается кровообращение в пораженной области, ухудшается трофика и снабжение тканей кислородом. Проведение сеанса ГБО приводит к увеличению транспортировки кислорода в область повреждения. Даже кратковременное улучшение оксигенации является мощным стимулом активации иммунных реакций, что приводит к снижению концентрации токсических продуктов в ране [1,2]. В то же время эффекты ГБО не всегда объяснимы с точки зрения обычных представлений о «сверхдоставке» кислорода, так как его избыток в организме нивелируется достаточно быстро после возвращения пациента к дыханию атмосферным воздухом, но терапевтический эффект при этом сохраняется. Очевидно, что действие ГБО при лечении раневой инфекции основывается на более тонких механизмах. Повышая парциальное напряжение кислорода в ране, мы сталкиваемся с парадоксом. С одной стороны, известно, что умеренная гипоксия является стимулом к нормальному протеканию раневого процесса. В то же время без кислорода абсолютно невозможно протекание множества биохимических реакций, необходимых для заживления ран: активация, полноценность иммунных процессов, трансформация фибробластов, синтез коллагена, гидроксирование продуктов распада, эпителизация и т.д. Все перечисленные механизмы должны быть задействованы для успешного закрытия раневого дефекта, особенно, если процесс отличается патологическим характером. Кислороду принадлежит важнейшая роль как в регулировании последовательности стадий раневого процесса, так и в их соподчинении [3].

Современные представления о механизмах действия ГБО ликвидируют данный парадокс. Сама методика клинического использования ГБО предполагает периодичность избыточного поступления кислорода в организм.

Таким образом, после прекращения сеанса ГБО концентрация кислорода в тканях снижается, и реализуется эффект «относительной гипоксии». При этом отсутствуют отрицательные последствия недостатка кислорода. Периодические подъемы парциального напряжения кислорода (pO_2) в поврежденных тканях оказывают выраженное положительное действие на динамику раневого процесса. Увеличение образования активных форм кислорода и усиление активности антиоксидантной системы играют ключевую роль в терапевтическом механизме ГБО [4]. Активные формы кислорода и азота, играют роль сигнальных молекул в активации каскадов

биохимических реакций, приводящих к образованию факторов роста, цитокинов и других веществ, участвующих в заживлении раневой поверхности [5]. Во время сеанса ГБО повышается активность фагоцитоза (эффект «дыхательного взрыва» нейтрофилов), ускоряются процессы некроза в нежизнеспособных тканях, формируется демаркационная линия, включаются процессы ферментного очищения раны. В то же время, «относительная гипоксия» после сеанса ГБО поддерживает функциональность системы «окисление-антиокисление» и, тем самым, оказывает стимулирующее воздействие на процессы регенерации, индуцируемые факторами роста [4, 5]. Во время курса ГБО активизируется фагоцитарная деятельность макрофагов, осуществляющих важнейшие звенья иммунных реакций, а также отмечается нормализация деятельности тучных клеток [6]. Важно отметить суммарный эффект стимуляции, увеличивающийся после каждого нового сеанса. Общеизвестно, что важнейшим фактором закрытия тканевых дефектов являются процессы новообразования сосудов — ангиогенеза. При проведении курса ГБО ускоряется появление новых капилляров, в том числе, и тех, за счет которых формируется грануляционная ткань. Не менее важно и образование сосудов большего диаметра для обеспечения нормального кровоснабжения ткани. Этот процесс более сложен и требует дополнительных механизмов регенерации. Исследователи из Пенсильванского университета (Филадельфия, США), изучающие процессы новообразования сосудов при травме ткани, показали, что уже первый сеанс ГБО увеличивает количество циркулирующих стволовых прогениторных клеток в 2 раза, а к концу курса их уровень возрастает в 4 раза по сравнению с исходным состоянием [7].

Активация выхода стволовых клеток из костного мозга и их «хоуминг» под действием ГБО, является следствием сложной цепи реакций, связанных с влиянием активных форм кислорода на систему редокс-сигнализации в результате периодических подъемов парциального напряжения кислорода в тканях. Зависимость выхода стволовых клеток из костного мозга от количества проведенных сеансов ГБО представлена на рис. 1.

На рис. 1 видно, что увеличение количества сеансов ГБО в курсе лечения прямо пропорционально росту стволовых клеток.

Таким образом, можно считать, что наряду с улучшением транспортировки кислорода в поврежденные ткани, ГБО является уникальным методом восстановления адекватной реакции организма на травму и способствует нормализации течения раневого процесса [8, 9].

Оптимизация течения раневого процесса клинически заметна уже после первых сеансов ГБО.

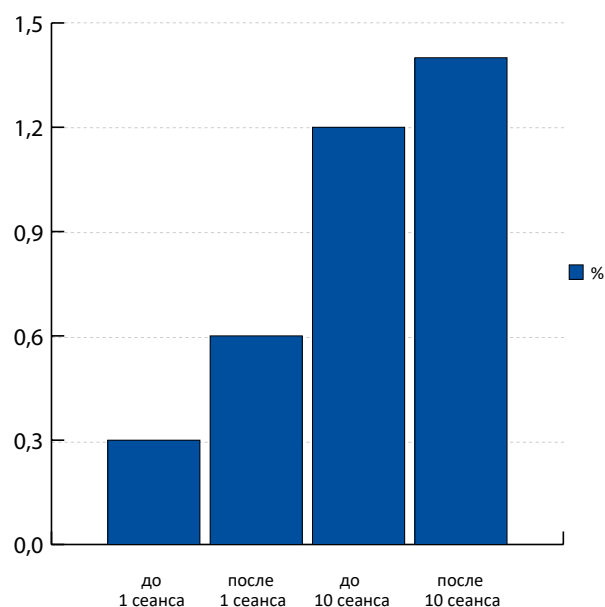


Рис. 1. Мобилизация прогениторных стволовых клеток под действием ГБО.

Fig. 1. Mobilization of progenitor stem cells under the influence of HBO.

Раневая поверхность приобретает розовый оттенок, уменьшается отек, формируется четкая демаркационная линия, происходит видимое очищение раневой поверхности от продуктов распада (рис. 2).

На рис. 2 - А видно, что на 6-е сутки после травмы рана имеет отечные края, вялые грануляции и покрыта гнойно-фибринозными наложениями. Активное общее (антибиотикотерапия) и местное хирургическое лечение раневого процесса, включающее перевязки с мазью «Левомеколь», раствором «Йодопирон» и курс ГБО из 12 сеансов, позволили очистить рану, перевести течение раневого процесса из патологического в нормальный. Клинически это проявилось активизацией роста зрелой мелкозернистой грануляционной ткани, уменьшением тканевого отека и краевой эпителизацией (рис. 2 - Б), то есть переходом раневого процесса во вторую или репаративную фазу в сроки, приближенные к физиологическим, что позволило осуществить пластическое закрытие дефекта (рис. 2 - В).

Использование метода ГБО в предоперационной подготовке помогает в более короткие сроки определить жизнеспособность тканей благодаря ускорению формирования демаркации. Это позволяет быстрее определить хирургическую тактику и сохранить ткани, находящиеся в пограничном состоянии (рис. 3).

На рис. 3 - А видно, что у ребенка после ДТП сформировалась обширная скальпированная рана в области нижней трети левого бедра и голени с травмированным кожным лоскутом сомнительной

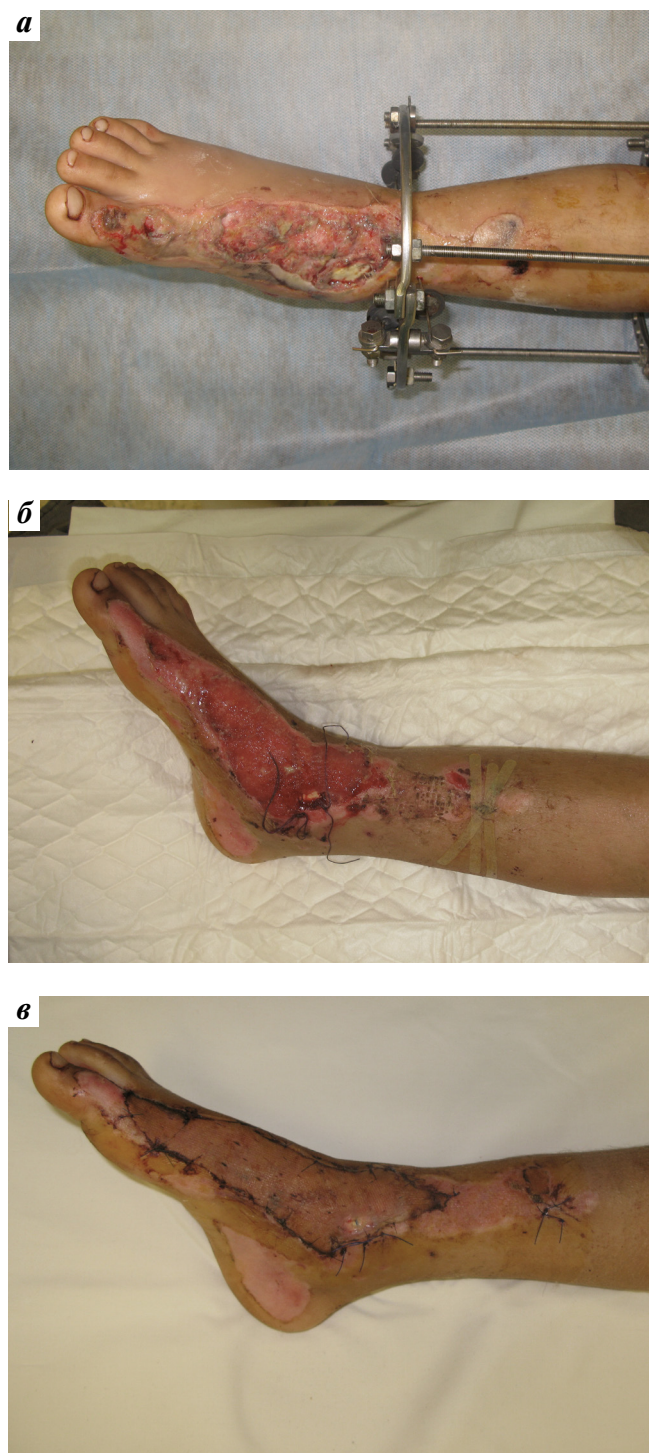


Рис. 2. Больной Г., 6 лет (ДТП, пешеход), диагноз: обширная скальпированная гнойно-некротическая рана стопы и голеностопного сустава.

А — на 6 сутки после травмы (до курса ГБО);

Б — после проведения 12 сеансов ГБО ($P = 1,2 - 1,5$ атмосфер);

В — после пластического закрытия раневого дефекта.

Fig. 2. Patient G., 6 years old (RTI, pedestrian), diagnosis: vast degloving purulonecrotic wound of the foot and ankle joint.

A — on the 6th day after the trauma (before the course of HBO);

B — after 12 sessions of HBO (Pressure = 1,2 - 1,5 atmospheres);

C — after plastic anaplerosis of the wound defect.

жизнеспособности. Для определения границ жизнеспособности лоскута и ускорения лечения раневой поверхности в комплексную терапию был включен курс ГБО. После проведения 10 сеансов ГБО (давление 1,2 – 1,5 атмосфер) кожный лоскут приобрел вид черного струпа с четкими границами живых тканей (рис. 3 - Б). После удаления струпа (рис. 3 - В) обнажилась чистая раневая поверхность с хорошими грануляциями и неотечными краями, готовая к пластическому закрытию.

Благоприятный эффект ГБО подтверждается и лабораторными исследованиями. Цитологические методы контроля позволяют обнаружить нормализацию клеточного состава раны, уменьшение в раневом отделяемом и сыворотке крови концентрации токсических веществ [10]. Современные методики позволяют определить содержание регуляторов нормальной смены фаз раневого процесса — факторов роста. Многочисленные клинические и экспериментальные работы, включая рандомизированные исследования, демонстрируют важную роль ГБО в протекании процессов ревазуляризации в ране, стимуляции образования грануляций и ускорении эпителизации [11, 22].

Особую роль ГБО играет в тех случаях, когда у пациента, получившего травму, отмечается изначальное ухудшение кровообращения в результате какого-либо системного заболевания [12]. Общеизвестно, что раны у пациентов с сахарным диабетом или атеросклеротическим поражением сосудов представляют собой огромную опасность [13, 14, 15].

Эффективность ГБО при лечении раневой инфекции клинически доказана. Вопрос о влиянии повышенной концентрации кислорода на микробный процесс в ране очень сложен и требует детального освещения. Но принципиально важно отметить, что под действием ГБО меняется реакция макроорганизма на инфекционный фактор. В ранее проведенных исследованиях было показано, что у пациентов с открытыми травмами конечностей сниженные показатели иммунитета (фагоцитарный индекс, уровень иммуноглобулинов А и G) приходили в норму на 5-7 дней раньше, чем в контрольной группе, где методика ГБО не использовалась [16].

Одной из важнейших особенностей ГБО в лечении ран можно считать возможность профилактики развития посттравматического инфекционного процесса [17]. Оценка эффективности ГБО в предупреждении раневой инфекции проводилась путем сопоставления клинического течения раневого процесса в двух группах пациентов. В первой группе больные посещали сеансы ГБО, во второй же группе лечение ограничивалось традиционными методами. Сравнение двух групп продемонстрировало значительное уменьшение количества гнойно-септических осложнений в основной группе — в 2,4 раза [16]. Кроме

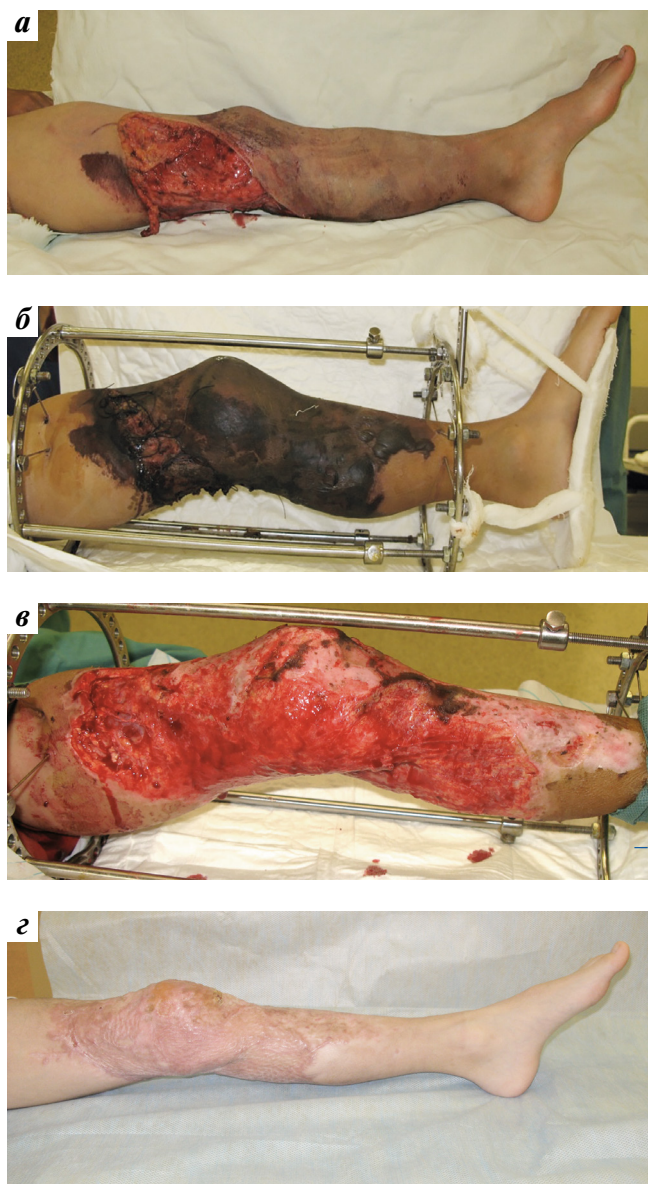


Рис. 3. Больной Ц., 6 лет (ДТП, пешеход), диагноз: скальпированная рана нижней трети левого бедра и голени.

А – при поступлении;

Б – после 10 сеансов ГБО ($P = 1,2 - 1,6$ АТА);

В – перед пластическим закрытием раневого дефекта;

Г – через 2 месяца после аутодермопластики.

Fig. 3. Patient C. 6 years (RTI, pedestrian), diagnosis: degloving wound of the lower third of the left thigh and lower leg.

A – on presentation

B – after 10 sessions of HBO (Pressure = 1,2 - 1,6 atmospheres);

C – before plastic anaplerosis of the wound defect;

G – 2 month ago after skin grafting.

улучшения состояния ран, метод ГБО позволяет уменьшить проявления посттравматического синдрома: ускоряются процессы детоксикации, снижается температура, улучшается общее состояние организма, нормализуются показатели периферической крови и т.д. Исследования показали, что в группе больных, получавших ГБО в посттравматическом периоде, значительно быстрее происходило восстановление параметров и центральной гемодинамики, и микроциркуляции в виде улучшения капиллярного кровотока в пораженной зоне [16]. У пациентов, получавших ГБО в составе комплексной терапии, быстрее восстанавливается функция внешнего дыхания и уменьшается гипервентиляционный синдром, характерный для острого периода обширных раневых повреждений. При ГБО отмечается снижение повышенной потребности клеток в кислороде – этому фактору придается особенное значение, поскольку в условиях раннего посттравматического периода страдают все звенья кислородного каскада, а возможности транспорта кислорода к тканям при этом ограничены [18]. Своевременное включение ГБО в комплексную терапию ран позволяет не только оптимизировать течение раневого процесса, но и ограничить или даже полностью предупредить инфекционный процесс, а также предотвратить развитие системных нарушений, включая неуправляемую системную воспалительную реакцию, ведущую к генерализации раневой инфекции [19, 20, 21].

Заключение

На основании проведенного обзора специализированной литературы можно сделать вывод, что гипербарическая оксигенация, как метод лечения нормализует и ограничивает системную реакцию организма на травму, создает предпосылки для профилактики посттравматических осложнений и в целом позитивно влияет на течение раневого процесса, предотвращая развитие раневой инфекции, что позволяет выполнить заключительный этап лечения – аутодермопластику (рис. 3- г).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гипероксия: адаптация, саногенез. Под ред. А.Н. Леонова. Воронеж: Издательство ВГМА, 2006. 190 с. [Hyper-

oxia: adaptation, sanogenesis. Eds. By: A.N. Leonov A.N. Voronezh: Izdatel'stvo VGMA, 2006. P. 190 (In Russ.).]

2. Hopf H.W., Holm J. Hyperoxia and infection. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2008 Sep 22(3):553-569.

3. Hong W.X., Hu M.S., Esquivel M. et al. The Role of Hypoxia-Inducible Factor in Wound Healing. *Adv Wound Care* (New Rochelle) 2014 May 1;3(5):390-399.
4. Сазонтова Т.Г. Адаптация организма к изменению уровня кислорода к гипоксии и гипероксии: роль активных форм кислорода и редокс-сигналикации. Вопросы гипербарической медицины 2006;(1):4-19 [Sazontova T.G. *Adaptation of the body to the changing in the oxygen level of the hypoxia and hyperoxia: the role of active oxygen and redox-signalling. Questions of hyperbaric medicine* 2006;(1):4-19 (In Russ.)].
5. Rodriguez P.G., Felix F.N., Woodley D.T. et al. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatol Surg* 2008 Sep;34(9):1159-1169.
6. Zhang Y.Y., Yu Y.Y., Zhang Y.R. et al. The modulatory effect of TLR2 on LL-37-induced human mast cells activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2016 Feb 5;470(2): 368-374.
7. Thom S.R., Bhopale V.M., Velazquez O.C. et al. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006 Apr;290(4):1378-1386.
8. Tra W.M., Spiegelberg L., Tuk B. et al. Hyperbaric oxygen treatment of tissue-engineered mucosa enhances secretion of angiogenic factors in vitro. *Tissue Eng Part A* 2014 May; 20(9-10):1523-1530.
9. Thackham J.A., McElwain D.L., Long R.J. The use of hyperbaric oxygen therapy to treat chronic wounds: A review. *Wound Repair Regen* 2008 May-Jun; 16(3):321-330.
10. Николайчук Е.В. Клинико-физиологическое обоснование применения гипербарической оксигенации при лечении больных с закрытыми переломами костей голени. Автореф.дисс.канд. Курган. 2004. 12 с. [Nikolajchuk E.V. *Clinical physiological basis for using of hyperbaric oxygenation in the treatment of patients with closed fractures of the shin-bones. Author's Ph.D. Kurgan. 2004. P. 12 (In Russ.)*].
11. Opananon S., Pongsapich W., Taweepraditpol S. et al. Clinical Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy in Complex Wounds. *J Am Coll Clin Wound Spec* 2015 Apr; 9;6(1-2): 9-13.
12. Hom D.B., Unger G.M., Pernell K.J. et al. Improving surgical wound healing with basic fibroblast growth factor after radiation. *Laryngoscope* 2005 Mar; 115(3):412-422.
13. Bass A. Prevention is the name of the game. *Harefuah* 2010 Dec; 149(12):782-783, 811.
14. Sunkari V.G., Lind F., Botusan I.R. et al. Hyperbaric oxygen therapy activates hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), which contributes to improved wound healing in diabetic mice. *Wound Repair Regen* 2015 Jan-Feb;23(1): 98-103.
15. Zhang Q., Chang Q., Cox R.A. et al. Hyperbaric oxygen attenuates apoptosis and decreases inflammation in an ischemic wound model. *J Invest Dermatol* 2008 Aug;128(8):2102-2112.
16. Атрощенко З.Б. Гипербарическая оксигенация в профилактике и лечении раневой инфекции при открытой травме конечностей. Автореф.канд.дисс. Москва. 1981. [Atroshhenko Z.B. *Hyperbaric oxygenation in the prevention and treatment of wound infection of open limb trauma. Author's Ph.D. Moscow. 1981. (In Russ.)*].
17. Родионов В.В., Колчина Е.Я., Лотоцкий М.Ю. и др. Гипербарическая оксигенация в одноместной барокамере как эффективный компонент интенсивной терапии при минно-взрывных ранениях. Мат. 25 съезда Европейского общества Гиперб. Мед. (EUBS). Хайфа. 1999. [Rodionov V.V., Kolchina E.Ja., Lotockij M.Ju. et al. *Hyperbaric oxygenation in the altitude single-chamber as an effective component of intensive therapy for mine-blast wounds. Info from the 25th Congress of the European Society Hyperb. Med. Haifa. 1999. (In Russ.)*].
18. Yamakoshi K., Yagishita K., Tsuchimochi H. et al. Microvascular oxygen partial pressure during hyperbaric oxygen in diabetic rat skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015 Dec;15;309(12):1512-1520.
19. Nikfarjam M., Cuthbertson C.M., Malcontenti-Wilson C. et al. Hyperbaric oxygen therapy reduces severity and improves survival in severe acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2007 Aug;11(8): 1008-1015.
20. Slotman GJ. Hyperbaric oxygen in systemic inflammation. HBO is not just a movie channel anymore. *Crit Care Med* 1998 Dec;26(12):1932-1933.
21. Gordillo G.M., Roy S., Khanna S., et al. Topical oxygen therapy induces vascular endothelial growth factor expression and improves closure of clinically presented chronic wounds. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008 Aug;35(8):957-964.