ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

HANDBOOK ON
HYPERBARIC MEDICINE

Edited by

DANIEL MATHIEU

Centre Hospitalier Régional et Université de Lille,
France

Springer

ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

Под редакцией
Д. Матьё

Перевод с английского
канд. мед. наук
А. А. Митрохина

под редакцией
д-ра мед. наук
М. В. Ромасенко

3-е издание (электронное)

Москва
Лаборатория знаний
2016

УДК 616-74+616-01
ББК 53.58
Г50

Г50 **Гипербарическая** медицина [Электронный ресурс] : практическое руководство / под ред. Д. Матьё ; пер. с англ. — 3-е изд. (эл.). — Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf : 720 с.). — М. : Лаборатория знаний, 2016. — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10".

ISBN 978-5-00101-401-0

Книга является результатом международного европейского проекта по научному и технологическому сотрудничеству, стартовавшего в 1998 г. и направленного на всестороннее изучение терапии гипербарическим кислородом (ГБО). Основными целями проекта явились расширение базовых знаний о рациональном применении ГБО; выработка рекомендаций по ведению работы и развитию центров ГБО и обеспечение научно обоснованных рекомендаций для применения ГБО в лечении различных заболеваний и состояний. В книге представлен опыт внедрения в практику результатов экспериментальных и клинических исследований, выполненных за последние 6 лет.

Для исследователей и клиницистов, а также преподавателей и студентов, заинтересованных в получении квалифицированных знаний по гипербарической медицине.

УДК 616-74+616-01
ББК 53.58

Деривативное электронное издание на основе печатного аналога: Гипербарическая медицина : практическое руководство / под ред. Д. Матьё ; пер. с англ. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. — 720 с. : ил. — ISBN 978-5-94774-773-7.

Приведенные в книге показания к применению, противопоказания и дозировки препаратов настоятельно рекомендуется сверять с информацией их производителей и соотносить с клиническими процедурами.

Авторы, редакторы и издатель не несут никакой юридической ответственности за любые содержащиеся в тексте и иллюстрациях ошибки или упущения.

В соответствии со ст. 1299 и 1301 ГК РФ при устранении ограничений, установленных техническими средствами защиты авторских прав, правообладатель вправе требовать от нарушителя возмещения убытков или выплаты компенсации

ISBN 978-5-00101-401-0

Translation from the English language edition: *Handbook on Hyperbaric Medicine* by Daniel Mathieu
Copyright © 2006 Springer, The Netherlands as a part of Science+Business Media
All Rights Reserved
© Лаборатория знаний, 2015

Оглавление

Предисловие (Д. Матьё) 9

Вступление (Д. Я. Беккер) 10

История гипербарической медицины (Ф. Ваттель) 15

Часть I

Физические и патофизиологические основы лечения гипербарическим кислородом

Редакторы: Б. Ратценхофер-Коменда,
Ю. Ниникоски, М. Гамильтон-Фарелл

1.1. Физика гипербарического давления (В. Уилслау) 26

1.2. Биохимия кислорода (А. Куртье) 34

1.3. Физиологические эффекты повышенного барометрического давления (В. Уилслау) . . . 39

1.4. Физиологические эффекты гипербарического кислорода на транспорт кислорода и давление кислорода в тканях (Б. Ратценхофер-Коменда, Р. Фейвори, В. Уилслау, Ф. М. Смоул-Ютнер, Д. Матьё) 54

1.5. Физиологические эффекты гипербарического кислорода на гемодинамику и микроциркуляцию (Д. Матьё, Р. Фейвори, Ф. Коллет, Ж.-К. Линк, Ф. Ваттель) 77

1.6. Физиологические эффекты гипербарического кислорода на микроорганизмы и иммунную защиту от инфекций (Д. Матьё, Ф. Ваттель) 101

1.7. Физиологические эффекты гипербарического кислорода на феномен ишемии-реперфузии (С. Ван Пук, Ф. Йоренс, Л. Биакурт) 117

1.8. Физиологические эффекты гипербарического кислорода на процесс заживления ран (Ю. Ниникоски) 129

1.9. Физиологические эффекты гипербарического кислорода на восстановление ДНК и РНК – генотоксичность гипербарического кислорода и ее предупреждение (К. Матс, М. Грёгер, П. Радермахер, Г. Шпайт) 139

Часть II

Показания к лечению гипербарическим кислородом в клинической практике

Редакторы: Д. Матьё, Й. Шмутц, Ф. Кронье

2.1. Методология оценки лечения гипербарическим кислородом в клинической практике (Ф. Ваттель, Д. Матьё) 153

2.2. Рекомендованные показания 159

2.2.1. Дизбарическая болезнь (А. Маррони, Ф. Кронье, Ж. Майнтьес, Р. Кали-Корлео) 159

2.2.2. Газовая эмболия (Д. Матьё, С. Тиссиер, М. Було) 201

2.2.3. Отравление окисью углерода (Д. Матьё, М. Мэтью-Нольф, Ж.-К. Линк, Р. Фэйвори, Ф. Ваттель) 221

2.2.4. Некротизирующие инфекции мягких тканей (Д. Матьё, Р. Фэйвори, Ж.-Ф. Цезари, Ф. Ваттель) 242

2.2.5. Внутричерепной абсцесс (Л. Лампл, Г. Фрэй) 268

2.2.6. Краш-травма и другие случаи острой посттравматической ишемии (А. Кеммер) 280

2.2.7. Осложненная пересадка кожи и кожного лоскута (Т. А. Месимерис) 301

2.2.8. Лучевое поражение нормальных тканей (Д. Пасквайер, Й. Шмутц, Э. Лартигау) 332

2.2.9. Незаживающие раны (Д. Матьё, Ж.-К. Линк, Ф. Ваттель) 366

2.2.10. Персистирующий остеомиелит (А. Кеммер, Т. Штайн, К. Хирхольцер) 391

2.2.11. Внезапная глухота (Э. Бартелеми, М. Рокко) 409

2.2.12. Нейробластома (А. Ван Дер Клай, П. Сминиа) 425

2.3. Показания на усмотрение 431
2.3.1. Ожоги (П. Джермонпре) 431
2.3.2. Аноксическая энцефалопатия (Ф. Ваттель) 445
2.3.3. Плевропульмональные анаэробные инфекции (Д. Матьё) 459
2.3.4. Синдром реперфузии после сосудистых операций и реплантации конечностей (Й. Шмутц) 469
2.3.5. Острые ишемические расстройства в офтальмологии (А. Вайнбергер, У. Зикманн) . . . 473
2.3.6. Кистозный пневматоз кишечника (Ю. Ниникоски) 481
2.4. Показания не доказанные и противоречивые 487
2.4.1. Некроз головки бедренной кости (Л. Дитри, М. Монтанари, Е. Меламед, Д. Райс) . . . 487
2.4.2. Нарушение мозгового кровообращения (инсульт) (Ф. Кронье, У. Дуим, А. Маррони, Р. Кали-Корлео) 493
2.4.3. Медиастинит после стернотомии (А. Бартелеми) 506
2.4.4. Серповидноклеточная болезнь (Х. Медауи) 515
2.4.5. Травма головного и спинного мозга (Й. Шмутц) 523
2.4.6. Инфаркт миокарда (Й. Шмутц) 528
2.4.7. Наружный злокачественный отит (Й. Шмутц) 533
2.4.8. Другие, не доказанные и противоречивые показания (Й. Шмутц) 536

Часть III

Практика гипербарической медицины

Редакторы: Я. Кот, А. Кеммер, П. Джермонпре

3.1. Гипербарическая камера и оборудование (Я. Кот, Р. Хаумен, П. Мюллер) 544
3.2. Организация гипербарического центра (Я. Кот, З. Сиско) 569
3.3. Ведение пациента (А. Кеммер, К. Матс, Д. Матьё) 581
3.4. Оценка экономической эффективности ГБО (А. Маррони, П. Лонгобарди, Р. Кали-Корлео) 599
3.5. Обучение и подготовка персонала для гипербарических центров (Й. Десола) 606

3.6. Безопасность в гипербарической медицине (Я. Кот, Р. Хаумен, Р. Гауг-Аллен) 617

3.7. Осложнения лечения гипербарическим кислородом 637

3.7.1. Баротравматизм (Ф. Рокуе, А. Симео) 637

3.7.2. Токсичность кислорода (Н. Биттерман, Х. Биттерман) 651

3.8. Организация гипербарической медицины в Европе (Д. Беккер, А. Маррони, Д. Матьё) . . . 685

3.9. Исследования в гипербарической медицине (П. Джермонпре, Д. Матьё) 696

Приложение 709

Соавторы 715

Предисловие

Программа по научному и технологическому сотрудничеству (COST) — инициатива, направленная на осуществление и улучшение сотрудничества между Европейскими исследовательскими группами в области науки и технологии. Благодаря усилиям наших бельгийских коллег, в декабре 1998 г. стартовала акция, специально посвященная терапии гипербарическим кислородом (акция COST B14). В ней приняли участие девятнадцать европейских стран, членов Европейского союза и ассоциированных с ним. Основными целями COST B14 были расширение базовых знаний о рациональном применении ГБО; выработка рекомендаций по ведению работы и развитию центров ГБО и обеспечение научно обоснованных рекомендаций для применения ГБО в лечении различных заболеваний и состояний.

По завершению акции Исполнительный комитет решил опубликовать книгу для представления итогов COST B14, а также внедрения результатов экспериментальных и клинических исследований, выполненных за последние 6 лет. Эта книга предлагается в качестве референтного документа как исследователям, так и клиницистам — для использования в исследовательской лаборатории и в повседневной клинической практике; она также представляет вспомогательный материал для преподавателей и поможет студентам в получении II и III уровней квалификации по гипербарической медицине Европейской комиссии по гипербарической медицине (ECHM).

Необходимо поблагодарить участников создания этой книги за их усилия и энтузиазм. Кроме того, мы хотели бы выразить благодарность нашим английским обозревателям М. Гамильтон-Фареллу и Ф. Кронье; а также Э. Диджилдер за ее прекрасную секретарскую работу и секретариату COST — за мощную и постоянную поддержку наших усилий.

Исполнительный комитет рассматривает эту книгу как кульминацию акции COST B14. Мы надеемся, что она будет с интересом принята международным научным сообществом.

Проф. Д. Матьё

Президент Исполнительного комитета
акции COST B14
по терапии гипербарическим кислородом

Вступление

В конце 1968 г. на второй день моей хирургической резидентуры под руководством профессора Боерема в амстердамской клинике «Вильгельмина Гастиус» я оказался в барокамере, присматривая за лечением пациента с газовой гангреной.

Когда двое суток спустя, в полночь, я стал свидетелем внезапного пробуждения пациента, серьезно пострадавшего в результате отравления окисью углерода, я в полной мере оказался приверженцем гипербарической медицины.

Эти процедуры и паллиативные хирургические операции у маленьких детей (до 1972 г.) были у нас практически единственными показаниями в то время.

Роль лечения гипербарическим кислородом была исследована при многих заболеваниях, а также экспериментально, но эти три показания были наиболее точными для клинического применения (помимо декомпрессионной болезни и газовой эмболии).

С тех пор произошло много перемен. Многие из предлагаемых показаний появлялись и исчезали, некоторые оставались, подтвердив свою обоснованность, кроме того, возникли новые. В Европе сложилась ситуация, при которой каждый врач, применяющий лечение в барокамере, следовал показаниям, которым верил и в применении которых имел опыт. Каждые четыре, а в дальнейшем даже три, года мы собирались с коллегами в госпитале или университете и обсуждали сделанное за прошедшее время. В результате эти встречи были утверждены в 1963 г. как Международный конгресс по гипербарической медицине (МКГМ). Была проделана огромная научная и клиническая работа, а деятельность конгресса принесла хорошие плоды. Если у вас появится возможность почитать эти книги внимательно, вас удивит качество научной работы, проделанной в те дни. Очень жаль, что многое из тех времен забыто в последние годы.

Примером тщательности нашей работы может служить факт, что почти каждый эксперимент на животных включал контрольную группу. Этого, к сожалению, не хватало большинству клинических серийных исследований. Причиной было то, что медицина, основанная на «опыте» и «консенсусе», была скорее правилом, чем исключением. Многие молодые исследователи, участвовавшие в разработках принципов лечения гипербарическим кислородом, позднее стали «светилами» в своих областях медицины.

По этой причине Конгресс в настоящее время изыскивает средства для повторной публикации своих ранних работ.

Общество подводной медицины (UMS, а позднее UHMS — Undersea and Hyperbaric Medical Society), основанное в 1967 г., было первым обществом, избравшим Комиссию по ГБО-терапии для разработки и классификации различных клинических показаний на основе имевшихся в то время научных данных. Первый доклад Комиссии был опубликован в 1977 г. и неоднократно обновлялся в дальнейшем. Постепенно страховые компании приняли эти доклады как руководство для оплаты лечения пациентов с рекомендуемыми в них показаниями.

В то время ситуация в Европе была такова, что мы в большей или меньшей степени следовали показаниям, излагаемым в Докладе Комиссии UHMS. Контакты между гипербарическими центрами были редки и ограничивались нерегулярными конгрессами или симпозиумами.

Контакты с Советским Союзом и Дальним Востоком были крайне редки — если существовали вообще. Другой проблемой был языковой барьер (Россия и Китай — как пример).

Доказательством тому могут служить Материалы VII Международного конгресса по гипербарической медицине, состоявшегося в г. Москве в 1981 г., которые были опубликованы полностью на русском языке, без какого-либо перевода.

Эта ситуация изменилась в 1989 г., когда осознание необходимости основания комиссии, целью которой было бы развитие качества и профиля гипербарической медицины, пришло во время неформальной дискуссии в Милане. В ней участвовали трое редакторов этой новой книги, а также автор этих строк.

Первая неформальная встреча произошла в ноябре 1989 г. Эту дату можно рассматривать как начало работы Европейской комиссии по гипербарической медицине (ECHM).

Первое пленарное заседание с представительством от специалистов в области дайвинга и гипербарической медицины от разных стран Европы состоялось в Амстердаме в августе 1990 г. во время встречи по дайвингу и гипербарической медицине (Международного конгресса, общества подводной и гипербарической медицины (UHMS) и Европейского подводного и биомедицинского общества (EUBS)).

Официальное основание ECHM произошло снова в Милане 1991 г.

Были определены следующие цели комиссии.

1. Изучение и определение типовых показаний к применению ГБО-терапии; исследовательских и лечебных протоколов; типичных стандартов для лечебных и технических процедур; оборудования и штатного состава; экономических критериев.
2. Деятельность в качестве представительного органа в Европейской организации здравоохранения европейского союза (ЕС) в Брюсселе (Бельгия).
3. Развитие сотрудничества существующих научных организаций, работающих в области дайвинга и гипербарической медицины (например, Европейским подводным и биомедицинским, позднее баромедицинским, обществом, которое было основано в 1965 г.).

Наиболее важной миссией ECHM было создание Европейских стандартов показаний для применения гипербарической медицины, обеспечения качества лечения пациентов, оборудования, штатного состава, подходов к обучению и исследованиям.

Все это совпадало с процессом развития доказательной медицины (в Канаде) и Кохрановской библиотеки (для метанализа рандомизированных клинических исследований и доказательных методов).

Для многих из нас, опытных клиницистов с многолетней клинической практикой, это была нелегкая задача. Мы были вынуждены пересматривать свои результаты, снова планировать нашу клиническую научную работу. Она более не включает ретроспективные исследования или ретроспективное изучение больших групп пролеченных пациентов, но все в большей степени основана на проспективных, рандомизированных, плацебо-контролируемых слепых клинических исследованиях (RCT), которые мы рассматриваем как золотой стандарт.

В отношении некоторых показаний, в которых мы имели большой клинический опыт и уже лечили по ним множество пациентов, клинические исследования были сочтены не этичными; и постепенно стало ясно, что обширный опыт тоже был доказательным, хотя и менее убедительным, чем RCT.

Я думаю, мы боролись и хорошо преуспели в этих изменениях. Мы показали, что гипербарическая медицина — современное и эффективное средство лечения, соответствующее стандартам 2005 г. Конечно, всегда можно сделать что-то еще лучше; и мы должны постоянно стремиться к получению наилучших результатов. В этом случае мы не отличаемся от многих других медицинских специальностей, часть из которых не смогли достичь такого прогресса, как наши.

Мы начали работу над показаниями в 1991 г. и организовали первую Европейскую консенсусную конференцию по гипербарической медицине в Лилле (Франция) в сентябре 1994 г.

Перечень показаний, принятых в большинстве стран Европы, был рассмотрен независимым жюри, применявшим правила доказательной медицины.

Этот перечень очень важен, так как практические врачи в гипербарической медицине Европы в настоящее время используют Европейский перечень показаний для собственного применения и для дискуссий с различными страховыми компаниями об оплате лечения. Более того, мы вместе решили, для каких показаний нужны дополнительные доказательства, прежде чем мы сможем их принять (что означает дополнительные исследования) и, что не менее важно, мы определили, что не является показаниями для лечения ГБО.

Эта работа над показаниями все еще продолжается на регулярных симпозиумах, семинарах и консенсусных конференциях (последняя из которых состоялась в Лилле в декабре 2004 г.).

В результате этой работы издательством Шпрингер в 1996 г. было опубликовано Руководство по гипербарической медицине под редакцией Джорджио Ориани из Милана (Италия), Алессандро Маррони из Розето

дель Абруцци (Италия) и Франсуа Ваттеля из Лилля (Франция). Это была первая всеобъемлющая книга по гипербарической медицине, появившаяся в Европе. В ней кроме физиологической и патофизиологической роли кислорода и гипербарического кислорода были описаны различные клинические показания. Дан обзор организационных аспектов гипербарического лечения, в том числе и для инцидентов при дайвинге. Обзор возможных будущих показаний был дан в разделе «Новые горизонты». Одним из предметов нашей гордости была вполне гармоничная совместная работа множества разных врачей и исследователей из стран Европы. Книга оказалась распроданной очень быстро. Вскоре было запланировано издание нового, дополненного европейского Руководства, но осуществление таких планов потребовало времени. К счастью, около пяти лет назад началась акция COST B14, когда спонсируемые Европейским союзом специалисты в области гипербарии получили возможность встречаться в различных городах Европы, обсуждая и разрабатывая лечебные и исследовательские протоколы в области гипербарической медицины. При презентации и обсуждении этой акции с руководством стало ясно, что нам представляется возможность написать и опубликовать книгу по гипербарической медицине.

Огромная заслуга Даниэля Матьё (избранный президент ECHM) и Франсуа Ваттеля (предыдущий президент) в том, что они немедленно реализовали представившуюся возможность.

В рамках акции COST было необходимо опубликовать книгу в августе–сентябре 2005 г. Авторами разных глав должны были быть коллеги, участвующие в акции COST.

Редакторы этой книги приступили к работе без каких-либо колебаний: выбрали авторов, определили сроки готовности материалов и проделали всю работу, необходимую для написания рукописи.

Оглавление книги показывает, что ничего не делалось в спешке. Мы видим логичный порядок изложения всех тем в области гипербарической медицины.

Первая часть начинается с физических и патофизиологических основ ГБО-терапии под уверенным редакторским руководством Мартина Гамильтон-Фарелла, Беатрис Ратценхофер-Коменда и Юхи Ниникоски из Финляндии. Представлены материалы по физике высокого давления и влиянию гипербарического кислорода на ДНК.

Во второй части описаны различные показания: рекомендованные, «на усмотрение» и обсуждаемые. В основном это результат всей работы, проделанной консенсусной конференцией в Лилле. Редакторами стали Даниэль Матьё, вместе с Йоргом Шмутцем из Швейцарии и Францем Кронье из Южной Африки — все опытные клиницисты и исследователи, сопричастные к началу эры современной гипербарической медицины.

Пятьдесят страниц посвящены обсуждаемым и недоказанным показаниям. Они важны не столько с точки зрения показаний вообще, сколько из-за скрупулезности, с которой авторы исследовали и взвешивали доказательность при формировании своих заключений.

Чрезвычайно важно знать, что не следует лечить и почему. Отсутствие такого подхода в прошлом стало причиной множества трудностей и проблем с ведущими учеными и клиницистами, а также органами управления здравоохранения в некоторых странах.

Третья часть посвящена практической реализации лечения гипербарической оксигенацией (ГБО). Яцек Кот из Польши, Армин Кеммер из Германии и Петер Джермонпре из Бельгии написали и отредактировали материал по конструкции и оборудованию барокамер, организации центра, отбору пациентов для лечения и мониторированию их в барокамере, подготовке персонала, безопасности в гипербарической среде и экономических аспектах ГБО — часто недооцениваемых и недопонимаемых, а также об исследованиях ГБО и организации гипербарической медицины в Европе в настоящее время.

Публикация этого нового Руководства по гипербарической медицине, безусловно, является большим достижением и новым взглядом на историю Европейской комиссии по гипербарической медицине. Редакторов и авторов можно поздравить с успешной работой по написанию этой книги.

Я искренне надеюсь, что эта книга распространится не только по всей Европе, но доберется до коллег во всех странах мира. Верю, что они тщательно изучат ее и будут следовать приведенным в ней рекомендациям.

Если что-нибудь изменится (наука всегда движется вперед), то Европейская комиссия будет рассматривать изменения на симпозиумах, круглых столах или консенсусной конференции.

Желаю этому первому изданию дойти до читателя как можно скорее.

Дирк Ян Беккер

Президент Европейской комиссии
по гипербарической медицине

Департамент хирургии/гипербарической медицины,
Университет Амстердама,
Академический медицинский центр,
Амстердам, Нидерланды

История гипербарической медицины

Ф. Ваттель

Service d'Urgence Respiratoire, de Reanimation Medicale et de Medecine Hyperbare, Hôpital Calmette, Centre Hospitalier Regional et Universitaire, Lille, France

1. Исторический обзор

Гипербарическая медицина прошла долгий путь, так как ее история берет начало от истории погружений, уходящей к древним временам.

История гипербарической медицины была тесно связана с развитием технологий подводной деятельности и познанием физических законов и физиологических механизмов дыхания кислородом под давлением выше атмосферного.

Можно выделить три периода:

Время открытий: от Ренессанса к эпохе Просвещения;

Время гипербарической терапии: от середины XIX до начала XX века;

Практическая гипербарическая медицина на научной основе: со второй половины XX века.

1.1. Время открытий

С началом Ренессанса начался расцвет науки и техники.

Главные вехи научного прогресса: в 1644 г. Торичелли изобрел барометрическую трубку; в 1653 г. Паскаль подтвердил изменения барометрического давления с высотой и открыл законы гидростатики; Бойль (1661 г.) и Мариотт (1676 г.) открыли закон, связывающий объем и давление идеального газа; в 1755 г. Блэк открыл двуокись углерода; в 1775 г. Пристли открыл кислород: и в 1789 г. Лавуазье описал феномен окисления.

Подводная деятельность была представлена мелководными погружениями, ограниченными по времени длительностью апноэ и зоной четкого обзора. Однако в XVI веке появилось множество идей и проектов, таких как дыхание через трубу между дайвером и поверхностью, предложенная Леонардо да Винчи и позднее несколько измененная Борелли. В 1690 г. Edmund Halle предложил систему водолазного колокола, воздух в котором обменивался посредством кожаного шланга из бочек с воздухом, погруженных на дно при помощи утяжелителей. Приблизительно в это же время (1662 г.), в Лондоне, Henshow первым придумал использовать атмосферное давление как средство лечения. Denis Pappin предложил использовать меха для постоянного накачивания свежего воздуха в водолазный

колокол. В 1791 г. англичанин Smeaton, главный инженер восстановления мостовых пирсов в Гексхэме, первым построил камеру в виде стальной бочки, наполняемую сжатым воздухом насосами, установленными на барже. Этот изобретенный в XVIII веке принцип камеры под давлением используется до сих пор. В тот же период Freminet разработал полностью закрытый водолазный костюм со шлемом, в которые сжатый воздух подавали по шлангу от мехов на поверхности.

1.2. Время гипербарической терапии

Терапевтическое применение гипербарического кислорода началось во Франции между серединой XIX и началом XX веков. В 1834 г. Junod описал положительный эффект действия кислорода под высоким давлением на человека. Pravaz в Лионе и Tabarie в Монпелье сообщили о положительном эффекте погружения в сжатый воздух при различных заболеваниях. В 1876 г. Fontaine построил мобильную гипербарическую операционную, в которой 27 операций выполнил Pean. С 1860 г. в Европе было открыто удивительное количество центров (среди них Амстердам, Баден-Баден, Брюссель, Гарлем, Лондон, Малверн, Милан, Москва, Мюнхен, Одесса, Стокгольм, Вена); первая камера в Канаде была построена в Ашаве. Самую большую камеру построил в Кливленде (США) Cunningham. Она была в 6 этажей высотой и вмещала 72 комнаты. Проект был неудачным, так как отбор пациентов не имел клинических или научных показаний.

Среди людей, оказавших влияние на историю гипербарической медицины, наиболее известен Поль Берт. Его работа «Барометрическое давление» (1878 г.) широко известна и является фундаментальной. Он изучил эффекты ГБО, открыл токсическое действие высокого давления на живые организмы и настойчиво предупреждал об опасности судорог. Он пришел к заключению, что во избежание вредных эффектов кислород не следует ингалировать в концентрации выше 60% при 1 атм. Впоследствии токсическое действие кислорода на нервную систему было названо «эффект Поля Берта». Вскоре после этого Lorrain Smith в Эдинбурге описал влияние кислорода на легкие. Приблизительно в то же время, в 1895 г., Haldan выполнил эксперимент по влиянию CO на напряжение кислорода, в результате чего рекомендовал применять ГБО для лечения отравлений CO.

1.3. Практическая гипербарическая медицина на научной основе

1.3.1. За последние десятилетия развитие получили многие направления

Растущее количество экспериментов на животных улучшило понимание эффектов и физиологических последствий ГБО: ее способность повышать доставку кислорода к тканям, ее влияние на васкуляризацию и анаэробные бактерии, ее активность как средства защиты от инфекции и ее вклад в заживление ран.

Были более точно определены показания к ГБО как в критических ситуациях, так и при длительно текущих или хронических заболеваниях, составлен список только тех, кто мог участвовать в клинически контролируемых исследованиях, отвечающих требованиям доказательной медицины (ДМ).

Уделено особое внимание повышению безопасности и улучшению ведения пациентов в барокамерах, особенно пребывающих в критическом состоянии и нуждающихся в продолжении интенсивной терапии.

Наконец, были запущены образовательные программы, необходимые для развития гипербарической медицины как специальности.

Оглядываясь назад, можно видеть, что прогресс не был стабильным: 1950-е годы были годами первопроходцев. В последующие 20 лет гипербарическая медицина переживала бурное развитие: были заявлены более 60 показаний. Между 1980—1994 гг. эффективность ГБО подвергалась сомнениям и подозрениям. Последнее десятилетие (1994—2004 гг.) стало фазой строго научной.

Кто и какую роль играл в развитии гипербарической медицины?

Первыми реальный терапевтический подход научно обосновали Boerema в Амстердаме (1959 г.) при кардиохирургических операциях, сопровождавшихся остановкой сердца, и Brummelkamp (1961 г.) при все более часто применяемом лечении газовой гангрены. С тех пор вклад голландской школы в исследования инфекций, вызывающих некрозы мягких тканей, и их лечение стал основным. Среди первопроходцев ГБО также были Ledingham в Великобритании и Jacobson в США.

Следует заметить, что в разных странах врачи, работающие в разных областях терапии и хирургии, были полны решимости развивать гипербарическую медицину.

Во Франции, следуя предложениям L. Barthelemy, первыми начали заниматься ГБО интенсивисты в Тулоне, в Медицинском институте военно-морского флота. M. Goulon, A. Larcan, J. M. Mantz, Ph. Ohresser, C. Voisin, L. lareng и J. Ducailar внесли вклад в определение показаний к ГБО у пациентов в критическом состоянии.

В Соединенных Штатах Америки с самого начала было сильно влияние хирургов: G. Hart и M. Strauss (показания к ГБО в травматологии и пластической хирургии); J. C. Davis, T. K. Hunt (проблемы ран и ГБО) и R. E. Marx (остеонекроз нижней челюсти и ГБО).

В Италии с самого начала ГБО занимались главным образом анестезиологи-интенсивисты, среди которых были F. Gasparetto, A. Gismondi, A. Sparachia и другие. В Испании гипербарическую медицину инициировали интернисты, среди которых можно выделить J. Desola, проделавшего огромную работу по координации центров ГБО в этой стране.

В странах, где распространен дайвинг, исследования были сосредоточены на несчастных случаях, возникших при погружениях, что внесло большой вклад в разработку профилей погружения и рекомпрессионных таблиц. Эти таблицы вскоре начали использовать и для лечения пострадавших при любительском дайвинге.

1.3.2. Ведущие организации в подводной и гипербарической медицине

С одной стороны, существуют национальные и европейское научные общества; с другой — Европейская комиссия по гипербарической медицине (ECHM).

Научные общества

В их обязанности входит распространение знаний в области подводной и гипербарической медицины, организация научных мероприятий и ежегодных конференций, а также публикация результатов исследований. Одно из самых старых (Societe de Physiologie et de Medicine Sub-Aquatigues et Hyperbares de Langue Francaise, MEDSUBHYP) Общество подводной и гипербарической медицины и физиологии на французском языке. Из итальянских обществ одно было создано национальным обществом анестезии и интенсивной терапии (SIAARTI), другое — специально по гипербарической медицине (SIMSI). Немецкое (GTUM) и голландское (NVD) общества в большей степени занимаются подводной медициной. Шведское общество (SUHMS) и Британская гипербарическая ассоциация (BHA) занимаются обоими аспектами, в то время как в Испании эта задача возложена на Координационный комитет гипербарических центров. Тем не менее до 1986 г. между разными странами Европы связей было не много; да и мы не слишком много знали об этом, потому что даже материалы Московского съезда Международного колледжа гипербарической медицины (ICHM) в 1981 г. были опубликованы только на русском языке.

Европейское общество подводной биомедицины (EUBS) было основано в 1965 г. Его основная сфера — дайвинг и подводная медицина. В 1993 г. название EUBS было изменено на Европейское подводное и баромедицинское общество для того, чтобы охватить и клиническую часть гипербарической медицины. Это стало началом очень плодотворного сотрудничества и даже интеграции между подводной и гипербарической медициной. Такое же развитие наблюдается в США, где Общество подводной медицины (UMS), основанное в 1967 г., изменило свое название на Общество подводной и гипербарической медицины (UHMS) в 1986 г.

ECHM

Европейская комиссия — не образовательное общество, но организация для продвижения подводной и гипербарической медицины в Европе. Записано, что «в феврале 1989 г. в Милане (Италия) во время неформальных и дружественных дискуссий между некоторыми достойными джентльменами, занимающимися гипербарической и подводной медициной, появилось осознание необходимости основания комиссии для повышения знаний и уровня качества гипербарической медицины». Следующим шагом было проведение первой формальной встречи между вышеупомянутыми джентльменами (членами-основателями) в Лилле, в ноябре того же года. Члены основатели (D. J. Bakker, J. Desola, A. Marronu, D. Mathieu, G. Origani, P. Pelaia, J. Schmutz, F. Wattel (избранный прези-

дент) и J. Wendling) решили действовать как исполнительный орган Комиссии. Первое пленарное заседание (с участием представителей всех европейских стран) состоялось в Амстердаме в августе 1990 г. Оно произошло во время первой в истории объединенной конференции ICHM, UHMS и EUBS. Официальное основание Европейской комиссии, отвечающее всем необходимым правилам и установкам, состоялось в Милане в 1991 г.

Цели Комиссии были определены следующим образом.

- Изучение и определение типичных показаний к гипербарической терапии, исследовательских и лечебных протоколов, типичных стандартов лечебных и технических процедур, оборудования и персонала, экономических критериев.
- Работа в качестве представительного органа в европейских организациях здравоохранения Европейского сообщества в Брюсселе (Бельгия).
- Продвижение кооперации между существующими научными организациями, причастными к подводной и гипербарической медицине, такими как Сеть предупреждения дайверов (Divers Alert Network, DAN); Всемирная конфедерация подводных работ (Confederation Mondiale des Activites Subaquatiques, CMAS); Европейская техническая комиссия по дайвингу (EDTC); UHMS, которое действует как международное общество, хотя на самом деле является американским; Японское общество подводной и гипербарической медицины; южно-тихоокеанское общество подводной медицины; и Южно-Африканское общество подводной и гипербарической медицины.

Одним из основных достижений стала организация Европейской консенсусной конференции и круглых столов. Четыре круглых стола и семь консенсусных конференций удалось провести за прошедшие десять лет. Последняя состоялась в Лилле в декабре 2004 г. Основной целью был обзор всех материалов и литературных данных, опубликованных после первой конференции в 1994 г. За следующие 10 лет был усовершенствован перечень показаний, принятых ECHM, и сформированы руководства по организации, безопасности, обучению и исследованиям в области гипербарической медицины.

2. Гипербарическая медицина как искусство

Основными аспектами, определяющими гипербарическую медицину сегодня, остаются показания, требования к конструкции и параметрам безопасности барокамер и медицинского оборудования, подготовка персонала, необходимое постоянное обучение и исследовательские протоколы.

2.1. Показания к ГБО, обоснованные в настоящее время

В ходе консенсусной конференции в 1994 г. в Лилле было достигнуто соглашение относительно показаний, которые были расширены через 10 лет в Лилле, в декабре 2004 г. Для того чтобы показания были приняты, они должны основываться на экспериментальных и клинических исследо-

ваниях, выполненных со строгим соблюдением методологии и давших значительные положительные результаты.

В действительности, лучший способ оценки эффективности ГБО — это сопоставление с лучшими имеющимися данными фундаментальных исследований, исследованиями на животных с контрольными группами и исследованиями у людей, отвечающих требованиям ДМ. Такой подход включает: проспективные контролируемые рандомизированные клинические исследования; количественную оценку результатов; накопление результатов в сотрудничестве с Кохрановской библиотекой и метаанализ различных клинических исследований.

Жюри формирует свои рекомендации, используя трехступенчатую шкалу в соответствии с оценкой силы каждой из них.

Тип 1 — *Настоятельно рекомендуется*: Жюри считает применение рекомендации критически важным для окончательного результата лечения пациента/качества практики/специфических знаний в будущем.

Тип 2 — *Рекомендуется*: Жюри считает применение рекомендации как положительно влияющее на окончательный результат лечения пациента/качество практики/специфические знания в будущем.

Тип 3 — *На усмотрение*: Жюри считает, что применение рекомендации возможно по усмотрению (лечащего врача).

Жюри также сообщает об уровне доказательств, поддерживающих, по его мнению, предлагаемые рекомендации.

Уровень А — рекомендация поддерживается доказательствами уровня 1 (не менее двух согласующихся, больших двойных слепых контролируемых рандомизированных исследования без методологических погрешностей или с минимальными).

Уровень В — рекомендация поддерживается доказательствами уровня 2 (двойные контролируемые рандомизированные исследования, но с методологическими погрешностями; исследования с небольшим числом исследуемых объектов; или только одно исследование).

Уровень С — рекомендация поддерживается доказательствами только 3 уровня (консенсусное мнение экспертов).

Таблица 1. Принятые показания к ГБО (7-я Консенсусная конференция ECHM, Лилль, 2004 г.)

Состояние	Приняты		
	Уровень доказательности		
	A	B	C
Тип I			
Отравление CO		+	
Краш-синдромы		+	
Профилактика остеорадионекроза после удаления зуба		+	
Остеорадионекроз (нижняя челюсть)		+	
Лучевой некроз мягких тканей (цистит)		+	
Декомпрессионные происшествия			+
Газовая эмболия			+
Анаэробная или смешанная бактериальная инфекция			+

Окончание табл. 1

Состояние	Приняты		
	Уровень доказательности		
	A	B	C
Тип II			
Диабетическая стопа		+	
Осложненная пересадка кожи или мышечнокожного лоскута			+
Остеорадионекроз (другие кости)			+
Лучевой проктит/энтерит			+
Лучевое поражение мягких тканей			+
Операции и имплантации в облученные ткани (превентивное действие)			+
Внезапная глухота			+
Ишемические язвы			+
Рефрактерный хронический остеомиелит			+
Нейробластома 4 стадии			+
Тип III			
Постаноксическая энцефалопатия			+
Лучевой некроз гортани			+
Лучевые поражения ЦНС			+
Реперфузионный синдром после сосудистых операций			+
Реплантация конечностей			+
Ожоги >20% поверхности и 2-й степени			+
Острые ишемические расстройства в офтальмологии			+
Некоторые незаживающие вследствие воспаления раны			+
Кистозный пневматоз кишечника			+

2.2. Гипербарическое оборудование

За последние десятилетия были предприняты усилия, направленные на повышение **безопасности и надежности** оборудования. Для производителей и пользователей созданы строгие правила и инструкции, особенно в отношении пожаробезопасности. Дальнейшее развитие получила **медикализация камер**: в них больше пространства, прямоугольные двери облегчили вход. В настоящее время интенсивную терапию в барокамере можно проводить в том же объеме и с той же эффективностью, что и в ОРИТ.

Согласно Директиве Европейского совета 93/42 «Медицинские продукты», терапевтические барокамеры следует рассматривать как медицинские устройства.

Требования к качеству, тестированию и безопасности новых терапевтических барокамер должны соответствовать новой Европейской норме prEN 14931 CEN TF 127. Все новые барокамеры будут иметь маркировку CE. Необходимо стремиться к тому, чтобы существующие барокамеры также отвечали этой норме.

В гипербарических центрах необходимо применять контроль качества.

Одобрение применения медицинских устройств в гипербарической среде остается мировой проблемой. Лишь очень немногие медицинские устройства имеют маркировку ЕС, означающую их пригодность для использования в барокамере. Согласно европейской норме ISO14971, оценивать опасность следует до внесения оборудования внутрь барокамеры. Рекомендуется пуб-

ликовать и распространять опыт и информацию об опасностях между европейскими центрами ГБО. Производителей следует побуждать сертифицировать их изделия для использования в барокамерах на уровень CE.

Спектр показаний к ГБО породил идею о **функциональности оборудования**. Чтобы избежать лечения в одной и той же барокамере пациентов в критическом состоянии и амбулаторных, целесообразно иметь несколько камер, соединенных воздушной магистралью. Одна камера остается для экстренных ситуаций и показаний из области интенсивной терапии, другую используют для планового лечения хронических заболеваний. Наконец, есть барокамеры со специфическим оборудованием для функционального тестирования дайверов, работающих в гипербарических условиях и пациентов, нуждающихся в ГБО.

Жюри настоятельно рекомендует, чтобы Европейский код надлежащей практики (ECGP) для гипербарической оксигенации был принят как минимальный уровень требований, предъявляемых к гипербарическим центрам Европы, так как он был принят консенсусным мнением международно признанных европейских экспертов.

Процедуры следует выполнять в соответствии со стандартным описанием каждой из них в специфических руководствах. Аналогичным образом каждый гипербарический центр обязан разработать план действий на случай экстренных ситуаций. Необходимы регулярные занятия и тренинг с персоналом, поддерживающие эти знания.

2.3. Подготовка персонала

2.3.1. Врачи

Профессионалы-медики, работающие в области гипербарической медицины, как врачи, так и парамедики, нуждаются в специфической подготовке. Медицинская подготовка в этой области в некоторых европейских странах началась более 10 лет назад, однако подходы к содержанию тренинга, организации, длительности, выдаваемым дипломам и их признанию были разными.

Настороженность в связи с этими несоответствиями стала стимулом для продуктивного сотрудничества между Комитетом по подготовке и образованию ECHM и Медицинским комитетом EDTC, в результате которого были сформулированы общие требования к обеспечению руководств для гармонизации подготовки в различных странах Европы, с тем чтобы эта подготовка получила официальное признание. Эти требования включают:

- программу, разработанную для разных категорий гипербарического персонала, с уточнением уровней компетентности каждой профессии;
- стержневую программу модульного обучения, применимую для всего гипербарического персонала (как медицинского, так и не медицинского);
- образование, базирующееся на модульной системе, доступное в различных учреждениях Европы, со взаимным признанием стержневых стандартов и системой кредитов, базирующейся на минимальной длительности и выделении элементов преподавания. Критерии приема для обучения гипербарического медицинского персонала будут

зависеть от компетентности в любом случае необходимых для профессиональной категории;
– Европейский колледж баромедицины, поддерживаемый ECHM, должен давать оценку и аккредитацию образования и подготовки в Европейских странах.

2.3.2. Парамедицинский персонал

До настоящего времени Франция под эгидой министерства труда остается единственной страной, в которой сертификация на пригодность к работе в гипербарических условиях для парамедицинского персонала обязательна. Эта сертификация содержит разные показания, в зависимости от профессии сертифицируемого и разных категорий требований властей.

Программа образования и подготовки не медицинского гипербарического персонала в настоящее время разработана ассоциацией не медицинского персонала (как, например, EBASS) в сотрудничестве с ECHM.

2.4. Исследования

За последние десятилетия выполнено немало исследований по медицине как профессионального, так и любительского дайвинга. Разработка и эксплуатация нефтяных месторождений в Северном море стала стимулом для коллективных исследований в Абердине, ученых из NUTEC в Трондхейме и COMEX в Марселе. Благодаря всемирному развитию любительского дайвинга увеличилось число исследований по пригодности к дайвингу и лечению декомпрессионных расстройств. В то же время увеличилось число фундаментальных и клинических исследований, по возможности проспективных, контролируемых и мультицентровых.

В 2001 г., развивая доклад Й. Шмутца, представленный на Первой Консенсусной конференции в Лилле в 1994 г., Д. Матьё представил статусный доклад об исследованиях, содержащий анализ базы данных Medline за период с 1996 по 2000 г. Он сообщил, что среднее ежегодное число публикаций осталось постоянным, исследовательских групп было очень немного, но их осталось столько же; что значительной была доля экспериментальных исследований, но их стало меньше; и что значительно выросло количество клинических исследований. Он также отметил появление проспективных, рандомизированных, контролируемых и, в некоторых случаях, двойных слепых исследований.

Сравнение типа публикаций из области гипербарической медицины, интенсивной терапии и хирургии, появившихся в базе данных Medline за период с 1996 по 2000 г., дало следующие результаты: число публикаций, касающихся интенсивной терапии, варьировало от 1 до 20, и от 1 до 300 публикаций касалось хирургии. Клинических исследований во всех трех областях было приблизительно поровну, но доля проспективных рандомизированных контролируемых исследований одинаковая в области интенсивной терапии и гипербарической медицины, а в хирургии составила всего половину.

Это привело нас к выводу, что врачи-гипербаристы выполнили высококачественные и актуальные исследования.

Как и в отношении исследовательской сети, следует отметить, что многие исследования были выполнены во временном сотрудничестве местных исследователей и лабораторий. Это объясняет, почему экспериментальных исследований было больше, но само по себе тормозит клинические исследования, так как каждый центр будет иметь лишь по нескольку случаев редких заболеваний. Для решения этой проблемы необходимо организовывать мультицентровые исследования.

Тем не менее экспериментальные исследования, выполненные за последние несколько лет, обеспечили понимание механизма влияния ГБО, открывая новые перспективы. Это касается феномена ишемии-реперфузии, воспалительных реакций, механизмов защиты от окисления и апоптоза, а так же действия ГБО на аутоиммунные заболевания.

Акция B14 программы COST обеспечивает эффективный механизм, способствующий развитию клинических исследований в области гипербарической медицины. Стартовав в 1994 г., эта программа объединила 18 европейских стран. Ее действия основываются на активности рабочих групп под руководством исполнительного комитета, возглавляемого Д. Матьё. В числе других проектов разработаны методология исследований и Код надлежащей практики для гипербарической медицины. Были определены и инициированы с участием многих центров различные протоколы клинических исследований, среди которых: внезапная глухота, некроз головки бедренной кости, диабетическое поражение стоп, радиочувствительная глиобластома, регенерация облученных костей. Координацию обеспечивает вебсайт «Oxynet» (www.oxynet.org).

3. Заключение

19 июня 1997 г. была предпринята первая серьезная попытка сравнить показания к ГБО Европейской комиссии с показаниями Комитета UHMS. Были обсуждены не только показания, но и рекомендуемые протоколы, давления и пороги уровней лечения. Сделано заключение о том, что общего намного больше, чем различий, и что в будущем эти две системы следует гармонизировать. Отсутствующие в обоих списках состояния следует оценить и отрегулировать как можно скорее. Было так же запланировано включить в уровни рекомендаций по показаниям ECHM доклад Комитета UHMS по применению ГБО. Объединительная встреча состоялась во время ежегодной конференции UHMS в Сиднее в 2004 г.; но еще больше сделать предстоит со стороны как UHMS, так и ECHM.

В начале третьего тысячелетия гипербарическая медицина представляет собой область медицины, быстро развивающуюся во всем мире, со своими собственными одобренными и принятыми методами оценки эффективности (клинической и экономической), отвечающими требованиям доказательной медицины. Главными направлениями в клинической практике гипербарической медицины должны быть признание ее как таковой, решение этических и экологических проблем, исследования и обучение. Для этого как нигде необходимы воображение и креативность.

Часть I

Физические и патофизиологические основы лечения гипербарическим кислородом

Редакторы:

Б. Ратценхофер-Коменда, Ю. Ниникоски, М. Гамильтон-Фарелл

1.1. Физика гипербарического давления

В. Уилслау

Gesselschaft fur Tauch- und Uberdruckmedizin

Краткое содержание: в рамках этой книги представлен обзор общих характеристик газов (содержание, давление и плотность, состав воздуха) и характеристики кислорода, азота и двуокиси углерода как основных компонентов воздуха. Приведена информация, касающаяся основных законов газа Бойля и Амонтона, уравнение универсального газа, закон газа Дальтона и Генри и законы диффузии (Фика). Кроме того, описаны принципы адиабатического процесса (эффект Джоуля–Томсона и адиабатическая декомпрессия).
Ключевые слова: моль, молекулярный вес, число Авогадро, число Лошмидта, закон Авогадро, давление, единица давления, плотность, воздух, кислород, азот, двуокись углерода, закон Бойля, закон Бойля–Мариотта, закон Амонтона, закон Грэхэма (Грэма), закон идеального газа, уравнение универсального газа, закон Дальтона, парциальное давление, фракция, закон Генри, коэффициент растворимости Бунзена, диффузия, Первый закон диффузии Фика, Второй закон диффузии Фика, адиабатический процесс, эффект Джоуля–Томсона, адиабатическая компрессия, адиабатическая декомпрессия.

1. Характеристики газов

1.1. Основы

Молекулярный вес

1 *моль* вещества (атомов, ионов, молекул или единиц формулы) — молекулярный вес вещества в *граммах*, например 1 моль кислорода (O_2, молекулярный вес 32) весит 32 г.

Число Авогадро

Число Авогадро ($6{,}022 \times 10^{23}$) — приблизительное число частичек (атомов, ионов, молекул или единиц формулы), содержащихся в 1 моле вещества. В немецкоговорящих странах эта константа также известна как число Лошмидта.

Закон Авогадро

Закон Авогадро утверждает, что равные объемы газа, при одинаковых температуре и давлении содержат равное число молекул. При стандартных условиях (0 °C, 1,013 бар) объем любого газа составляет 22,42 л/моль.

1.2. Давление

Давление — это сила, приложенная к поверхности, и концентрация этой силы в данной площади. Палец можно упереть в стену без какого-либо эффекта, однако тот же палец, приложенный к канцелярской кнопке, может легко повредить стену, даже если приложена точно такая же сила, так как во втором случае она сконцентрирована на меньшей площади. Более формально, давление (символ: *P* или *p*) — это мера нормального компонента силы, действующей на единицу площади.

Таблица 1.1—1. Единицы давления

1 Pa	Паскаль (единица СИ)	=	1	Ньютон/м^2 (= N/m^2)
1 кPa	Килопаскаль (единица СИ)	=	1000	Н/м^2
1 MPa	Мегапаскаль (единица СИ)	=	1000000	Н/м^2
1 бар	бар (единица СИ)	=	100000	Pa
			100	кPa
			0,1	MPa
			750,06	мм рт. ст.
			14,5	пси
1 атм	Физическая атмосфера	=	1,013	бар
			760	мм рт. ст.
			1,033	кр/см^2 (=ат)
1 ата	Абсолютная атмосфера		14,696	пси
			10,08	метров над уровнем море
			33,07	футов над уровнем моря (=fsw)
			33,90	футов над уровнем пресной воды
1 мм рт. ст.		Миллиметров ртути		133,32 Pa
1 psi	Футов на квадратный дюйм	=	0,069	бар
1 psig	psi манометрического давления			

В литературе встречаются разные единицы давления, даже несмотря на существование в течение многих лет международно согласованной стандартизированной номенклатуры. Согласно этой международной стандартизации (СИ), следует применять единицы Паскаль [Pa], килопаскаль [кPa] или мегапаскаль [MPa] (единицы СИ), единица Бар [бар] приемлема. Тем не менее в гипербарической медицине вы все еще встретите старые единицы (ата) или имперские (psi, fsw). Во многих странах для измерения АД или газов крови все еще используют мм рт. ст.

1.3. Плотность

Плотность (символ: ρ = греческая буква «ро») — мера массы на единицу объема. Чем больше плотность объекта, тем больше его масса в объеме. Средняя плотность объекта равна его общей массе, деленной на его общий объем.

Практическое замечание: плотность газа (в дополнение к вязкости) является важным фактором, влияющим на сопротивление дыханию при вдыхании различных газов.

Таблица 1.1–2. Плотность различных газов и воздуха

Газ	Плотность при 0 °C и 101,3 кРа [кг/м³]
Гелий (He)	0,17868
Азот (N_2)	1,25060
Двуокись углерода (CO_2)	1,97690
Кислород (O_2)	1,42895
Воздух (смешанный газ)	1,29300

1.4. Воздух

Атмосферный воздух представляет собой газообразную смесь различных газов (см. табл. 1.1–3). Для гипербарической практики достаточно точным будет утверждение, что воздух состоит из смеси ~ 21% кислорода и ~ 79% азота (включая ~ 1% благородного газа *аргона*, который ведет себя так же, как азот). Фракция CO_2 пренебрежимо мала. CO_2 важен только в выдыхаемом газе, где его количество при атмосферном давлении (= нормобарическом) составляет ~ 4%.

Таблица 1.1–3. Состав воздуха

Газ	Объемный % в воздухе
Азот (N_2)	78,1
Кислород (O_2)	20,93
Двуокись углерода (CO_2)	0,038 (см. выше)
Аргон (Ar)	0,93
Неон (Ne)	0,0018
Гелий (He)	0,00053
Криптон (Kr)	0,00011
Водород (H_2)	0,00005
Ксенон (Xe)	0,000008
Озон (O_3)	0,000002
Водяной пар (H_2O)	(см. ниже)

Водяной пар — очень вариабельный компонент воздуха. При высоких температурах воздух может содержать большее количество водяного пара. Единица «% относительной влажности» зависит от температуры. Как и другие газы в воздушной смеси, водяной пар продуцирует давление газа (pH_2O). При 37 °C и 100%-й относительной влажности (= 100%-е насыщение водяными парами) pH_2O равно 47 мм рт. ст.

1.4.1. Кислород

Открытый Джозефом Пристли в 1774 г. кислород при температуре и давлении окружающей среды является газом без цвета, вкуса и запаха. Он состоит из двухатомной молекулы с химической формулой O_2, и молекулярным весом 32. Кислород является основным компонентом воздуха, необходимым для аэробного дыхания. Это второй по объему компонент атмосферы

Земли (20,947% объема). Вследствие своей электронегативности кислород образует химические связи почти со всеми другими элементами (что есть оригинальное определение окисления). Единственные элементы, свободные от возможного окисления, это немногочисленные благородные газы. Наиболее знаменитый из этих окислов оксид водорода, или вода (H_2O). Кислород способствует горению. Более подробно — в дальнейших главах.

1.4.2. Азот

Открытый Даниэлем Рутерфордом в 1772 г. азот при температуре и давлении окружающей среды — без цвета, вкуса и запаха, в основном не вступающий в реакции (т. е. инертный) двухатомный не металлический газ. Он состоит из двухатомной молекулы с химической формулой N_2 и молекулярным весом 28. Азот самый распространенный компонент атмосферы Земли (78,084% объема). Он почти нерастворим в воде, что важно при формировании пузырьков в перенасыщенных тканях при декомпрессионной болезни.

1.4.3. Двуокись углерода

Впервые описана Баптистом ван Хельмонтом в XXVII веке. При температуре и давлении окружающей среды это газ, без цвета, вкуса и запаха, с молекулярным весом 44. Молекула CO_2 — это химическое соединение с двумя двойными связями (O=C=O). Так как оно полностью окислено, оно не очень активно вступает в реакции и, в частности, невоспламенимо. CO_2 высоко растворимо в воде (0,145 г CO_2 в 100 г H_2O). При растворении в воде около 1% CO_2 превращается в угольную кислоту, которая в свою очередь, диссоциирует, формируя бикарбонат и карбонатные ионы. В 2004 г. концентрация CO_2 в атмосфере Земли составляла 0,038%.

2. Законы газов

2.1. Закон Бойля

Впервые независимо описан Робертом Бойлем (1627–1691) и Эдме Мариоттом (1620–1684), и также называется Закон Бойля–Мариотта:

Произведение давления (p)*, умноженного на объем* (V) *в ограниченном объеме газа при постоянной температуре, остается постоянным*:

$p \times V = \text{const}$ для $T = \text{const}$.

Для ограниченного количества газа в двух различных состояниях мы можем сказать:

$p_1 \times V_1 = p_2 \times V_2 = \text{const}$ для $T = \text{const}$,

где: $_1$ = состояние 1 ограниченного количества газа,
$_2$ = состояние 2 ограниченного количества газа.

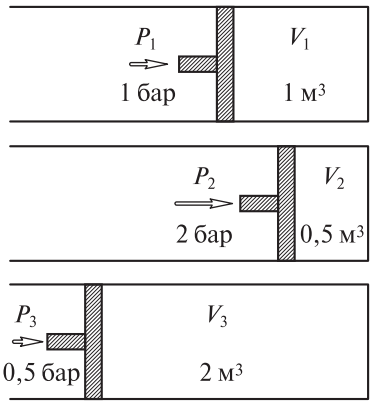


Рис. 1.1–1. Принцип закона Бойля (Welslau, 2004)

Практическое замечание: внутри барокамеры любой ограниченный объем газа в человеческом теле и в (медицинском) оборудовании представляет собой субъект этого закона. В газе, заполняющем полости с жесткими стенками, этот эффект необходимо учесть во время компрессии до высокого давления и обратной декомпрессии. Это наиболее важно между 1 бар и 1,5 бар (100 кРа — 150 кРа), когда изменения давления вызывают наиболее значительные относительные изменения объема.

2.2. Закон Амонтона

Открыт Гильомом Амонтоном (1663–1705) и опубликован в деталях Томасом Грэхэмом (1805–1869), также известен как закон Грэхэма. В упрощенном виде, он утверждает:

Коэффициент давления (p) *и температуры* (T) *в ограниченном количестве газа при равном объеме* (V) *остается постоянным.*

$p/T = \text{const}$ для $V = \text{const}$ или $p_1/T_1 = p_2/T_2$.

В вышеприведенной формуле температура должна быть выражена в градусах Кельвина [K]. Шкала Кельвина начинается с самой низкой измеряемой температуры ($0K = -273$ °C) и имеет такую же градуировку, что и шкала Цельсия. Для перевода из шкалы Цельсия [°C] в Кельвина [°K] вы должны только прибавить +273 (например, 273 °K = 0 °C, или 373 °K = 100 °C).

Практическое замечание: во время (быстрой) декомпрессии газ внутри барокамеры нагревается (см. ниже в *адиабатической компрессии*). Когда целевое давление достигнуто и все клапаны закрыты, сжатый газ медленно охлаждается до температуры окружающей среды за счет теплообмена через стенку барокамеры. Согласно закону Амонтона, это сопровождается падением давления, коррекция которого необходима для поддержания давления на терапевтических уровнях.

2.3. Закон идеального газа

Кроме законов Бойля и Амонтона есть еще несколько, которые мы здесь, к сожалению, объяснить не можем. Однако для понимания взаимоотношений между температурой, давлением и объемом газов допустимо сложить два вышеописанных закона вместе и составить упрощенное уравнение закона идеального газа, также известное как универсальное газовое уравнение

$$p \times V/T = \text{const} \text{ или } p_1 \times V_1/T_1 = p_2 \times V_2/T_2.$$

2.4. Закон Дальтона

Впервые описал Джон Дальтон (1766–1844) в 1801, этот закон газа также называют *закон парциального давления*. Он гласит:

Общее давление, оказываемое газообразной смесью, равно сумме давлений, которые бы оказывал каждый газ по отдельности, занимая в одиночку такой же объем

$$P_{\text{общ}} = p_1 + p_2 + \ldots + p_n,$$

где p_1, p_2, ... p_n — парциальное давление каждого компонента.

Каждый газ в смеси действует так, как будто других газов нет, давление, оказываемое каждым газом, можно просто прибавить. Закон Дальтона позволяет рассчитать парциальное давление каждого газа следующим образом:

Парциальное давление газа (p_1) *равно произведению общего давления газовой смеси* ($P_{\text{общ}}$) *и фракции газа* (F_1)

$$p_1 = P_{\text{общ}} \times F_1,$$

где фракция (F) определяется как часть 1; т. е. в воздухе FO_2 равна 0,21.

Практическое замечание: газы, не токсичные при вдыхании в условиях давления окружающей среды в определенном проценте газовой смеси (Об. %), могут стать токсичными при вдыхании при повышенном общем давлении, так как токсичность обусловливает парциальное давление, но не процентное содержание в газовой смеси.

2.5. Закон Генри

Впервые сформулирован Вильямом Генри (1775–1836) в 1803 г. и утверждает, что:

Масса газа (C), *растворенного в определенном объеме жидкости, прямо пропорциональна давлению газа* (P) (*при условии, что газ не вступает в реакцию с растворителем*)

$$\alpha \times P/C = \text{const при } T = \text{const},$$

где P = парциальное давление газа над жидкостью,

C = концентрация газа в жидкости,

α = коэффициент растворимости Бунзена (специфичный для газов и жидкостей).

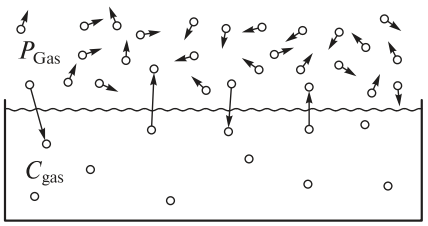


Рис. 1.1–2. Принцип закона Генри (Welslau, 2004)

Коэффициент растворимости газов в жидкости α [миллилитров газа/в литре жидкости], описанный Робертом Вильгельмом Бунзеном (1811–1899), можно также выразить как константу закона Генри (k). Растворимость газов в холодных жидкостях выше.

Таблица 1.1–4. Коэффициент растворимости Бунзена α для разных газов в воде

T [°C]	Воздух	Кислород	Азот	Гелий	CO_2
0	29,2	48,9	23,5	9,5	35,4
5	25,7	42,9	20,9	9,2	31,5
10	22,8	38,0	18,6	9,0	28,2
15	20,6	34,2	16,9	8,8	25,4
20	18,7	31,0	15,5	8,7	23,2
25	17,1	28,3	14,3	8,5	21,4
30	15,6	26,1	13,4	8,4	20,0
35	14,8	24,4	12,6	8,3	18,8
40	14,1	23,1	11,8	8,3	17,6

Практическое замечание: зависящая от давления растворимость инертных газов (например, азота) в жидкостях и тканях организма играет ключевую роль в развитии декомпрессионной болезни (ДКБ) вследствие перенасыщения тканей в связи со снижением давления окружающей среды после пребывания в высоком давлении.

2.6. Диффузия газа

Закон диффузии Фика был выведен Адольфом Фиком в 1958 г. Первый закон Фика применяется при стабильном состоянии диффузии. Этот закон становится основой для нижеприведенной формулы, которая определяет скорость диффузии газа через мембрану:

$$\textit{Скорость диффузии} = K \times A \times \Delta P / D,$$

где K = константа (определяемая экспериментально, для каждого газа и температуры),

A = площадь поверхности, на которой происходит диффузия,

ΔP = разность парциального давления газа по разные стороны мембраны,

D = расстояние диффузии, т. е. толщина мембраны.

Практическое замечание: в разных частях человеческого тела парциальные давления (или концентрации) растворенных газов, таких как кислород или азот, зависят от диффузии. Опираясь на первый закон диффузии Фика, мы можем идентифицировать варианты диффузии газов по размеру площади диффузии, толщине диффузионного барьера (или расстоянию) и дифференциалу парциального давления газа. Согласно второму закону диффузии Фика, время, необходимое для диффузии, зависит от размера молекул, что позволяет молекулам меньшего размера, таким как молекулы гелия, диффундировать быстрее, чем молекулы большего размера.

2.7. Адиабатические процессы

Адиабатические процессы происходят без внешнего нагревания или охлаждения. Для гипербарической медицины интересны эффект Жюля—Томсона и адиабатическая компрессия.

Эффект Джоуля–Томсона

Когда газу предоставлена возможность расширяться адиабатически (т. е. без внешнего нагревания), газ будет остывать

Эффект Джоуля–Томсона был впервые описан Джеймсом Прескоттом Джоулем (1818–1889) и сэром Вильямом Томсоном (1824–1907). Во время адиабатической декомпрессии большинство газов при атмосферном давлении ведут себя именно так, лишь один газ нагревается во время расширения при стандартных условиях — водород.

Адиабатическая компрессия

При адиабатическом сжимании газа (т. е. без внешнего охлаждения) газ будет нагреваться

Адиабатическая компрессия описывает противоположный эффект.

Практическое замечание: во время компрессии, газ внутри барокамеры нагревается. Чем быстрее происходит компрессия, тем больше нагревается газ. Компрессия в барокамере для лечения ДКБ до 280 кРа «как можно быстрее» (например, по лечебной схеме № 6 ВМФ США) может привести к повышению температуры до 40 °С или выше. Быстрая декомпрессия имеет обратный эффект.

Список литературы

1. Almeling M, Böhm F, Welslau W (eds.). Handbuch der Tauch- und Hyperbarmedizin, Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberd, ISBN 3-609-72390-4, 1998.
2. Welslau W. Tauchmedizin. In: Scholl J (ed.). *Handbuch Tauchen*, BLV-Buchverlag, Munchen, ISBN 3-405-14487-6, 1996.
3. Welslau W. Tauchmedizin, Skriptum fur Tauchmedizin-Kurse, author's edition, 2004.
4. Wikipedia the free encyclopedia. http://en.wikipedia.org/wiki/Main_Page, 2005.

1.2. Биохимия кислорода

А. Куртье

Institut de Medecine Navale du Service de Sante des Armees, Toulon Naval, France

Краткое содержание: кислород открыл Джозеф Пристли в 1772 г. С тех пор были установлены характеристики молекулы и его физиологические свойства, касающиеся транспорта и утилизации кислорода клетками и тканями. Роль свободных кислородных радикалов, являющихся токсическими веществами, важно учитывать в практике гипербарической медицины.
Ключевые слова: химия кислорода, дыхательная цепочка, свободные кислородные радикалы, перекисное окисление липидов.

1. История

Кислород, а точнее — «воздух жизни» для царства живого, открыл Джозеф Пристли. В 1772 г. он обнаружил, что воздух в закрытой камере, где свечи горели до тех пор, пока не погасли, можно регенерировать, выращивая внутри растения. Он также сообщил, что атмосфера, в которой умерли мыши, была регенерирована растениями. Им открыто, что растения возвращают кислород в атмосферу, в которой горели свечи или дышали мыши. Таким образом, Пристли гениально объединил в одной концепции горение свечей и дыхание животных. В 1774 г. этот ученый выделил новый газ из окиси ртути (II) и назвал его «дефлогистированный воздух», который на самом деле был кислородом.

2. Химия кислорода

Физические свойства

Формула	O_2
Атомный номер	$Z = 8$
Молекулярный вес	31,999
Объемная масса	1,429 кг/м$^{-3}$
Точка кипения	−182,97 °C

Кислород — восьмой элемент периодической таблицы элементов. Наиболее распространен его изотоп ^{16}O. Эта формула означает, что он состоит из восьми протонов и восьми нейтронов. Есть два редких изотопа кислорода: ^{17}O и ^{18}O. Согласно периодической таблице, кислород относится к VI группе, что означает наличие у него наружного электронного слоя из шести электронов, в связи с чем ему необходимо еще два дополнительных электрона, что объясняет его свойство электронегативности. Как и другие

элементарные газы, такие как водород или азот, в естественной среде кислород существует в виде диоксигена O_2, в котором пара электронов стягивает два атома кислорода. Таким образом молекула O_2 обладает общим дефицитом в два электрона, который в нормальных условиях (т. е. при комнатной температуре, нормобарии, вне раздражения) существует в виде двух непарных электронов. Кислород обычно реагирует как бирадикал ($^{*}O–O^{*}$).

3. Кислород как ключевой элемент живой клетки

3.1. Транспорт кислорода

В условиях нормоксии кислород доставляется в ткани в связанном с гемоглобином виде. Биохимия этого связывания подробно изучена; хорошо известно, что O_2/CO_2-обмен как в мышцах, так и в легких является результатом различной способности O_2 и CO_2 связываться с гемоглобином под влиянием химического состава окружающей среды. Это разное сродство к гемоглобину у O_2 и CO_2, обеспечивающее O_2/CO_2-обмен, отвечает за жизненный цикл. Фактически, под действием гипербарического кислорода, когда гемоглобин насыщен кислородом полностью, к тканям доставляется больше кислорода за счет его растворенной в плазме части.

3.2. Использование кислорода

Окончательное потребление кислорода происходит в митохондриях, клеточных органеллах, отвечающих за окисление конечных продуктов энергетических субстратов (рис. 1.2–1).

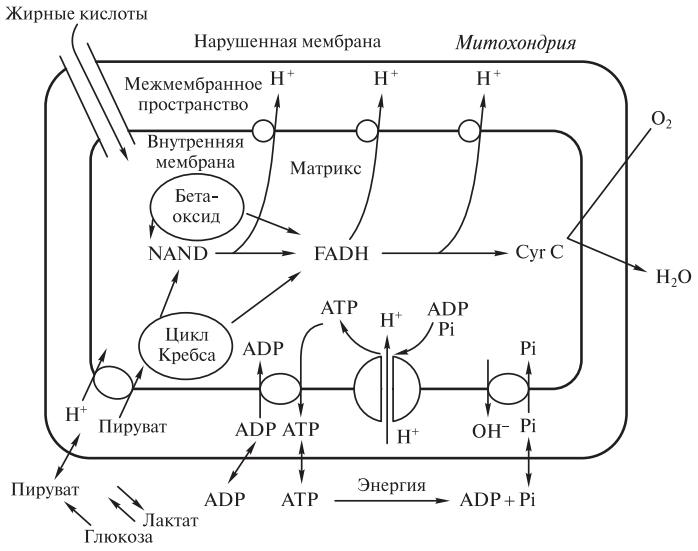


Рис. 1.2–1. Дыхательная цепь и метаболические пути в митохондрии

В самом деле, 90% кислорода потребляется в митохондрии. Конечные продукты веществ-энергоносителей, получающихся из жиров, углеводов и белков, попадают в митохондрию. Эти вещества, после прохождения цикла Кребса, снабжают носителей (NADH, $FADH_2$), которые переносят электроны и протоны к дыхательной цепочке внутренней поверхности мембраны митохондрии. И вот на этом уровне e^- и H^+ транспортируются с NADH и $FADH_2$ на акцепторы электронов транспортной цепочки. Процесс, называемый окислительным фосфорилированием, осуществляется посредством пяти мультипротеиновых комплексов, известных как комплексы I–V. Комплексы I–IV участвуют в переносе электронов к кислороду, окончательному акцептору электронов. Комплексы I, III и IV занимаются транслокацией протонов через внутреннюю мембрану, увеличивая электрохимический протононый градиент (протон-движущая сила), который обеспечивает синтез АТФ из АДФ и Ф при помощи комплекса V. Этими пятью мультипротеинами дыхательной цепи являются: NADH–CoQ-оксидоредуктаза, сукцинат-CoQ-оксидоредуктаза, CoQ-Cytc-оксидоредуктаза, Cytc-оксидаза (также называемая Cyt a_3) и АТФ-синтаза. Cytc-оксидаза главным образом отвечает за завершающую доставку 4 H^+ и 4 e^- к молекулярному O_2 для формирования молекулы воды (H_2O). Эти ферментные комплексы связаны с системой, которая прокачивает протоны к межмембранному пространству, создавая протонный градиент, который, в свою очередь, использует АТФ-синтазы для получения АТФ (аденозинтрифосфата), универсального источника энергии внутри клетки (см. рис. 1.2–1). Для понимания энергетической роли кислорода интересно сравнить энергетический баланс катаболизма глюкозы при различных условиях доступности кислорода. Распад глюкозы (гликолиз) начинается в цитоплазме, с целью формирования двух молекул пирувата. Чистый энергетический баланс этой первой стадии, для которой кислород не требуется, составляет две молекулы АТФ и две NADH.

В присутствии кислорода пируват (3С-молекула) проникает внутрь митохондрии, где декарбоксилируется до ацетил-CoA (2С-молекула) и продуцирует NADH. Вот на этой стадии ацетат вступает в цикл Кребса для образования двух дополнительных молекул CO_2, трех NADH и одной $FADH_2$ на каждый цикл. Энергия, полученная на этой первой стадии, составляет шесть АТФ на одну глюкозу (четыре из гликолиза + две из цикла Кребса).

Однако самое большое количество энергии обеспечивают NADH и $FADH_2$, которые входят в дыхательную цепь там, где 4 H^+ и 4 e^- переходят на молекулу O_2, образуя две H_2O. Транспортная цепь электронов, окисляя 4 H^+ и 4 e^-, продуцирует энергию, перенося H^+ в межмембранное пространство; этот электрохимический протонный градиент создает протонную силу, которая обеспечивает ему возврат на митохондриальный матрикс посредством АТФ-синтазы, связывающей эту транслокацию протонов с продукцией АТФ. Вот на этом уровне дыхательной цепи производство энергии наиболее выгодно, так как каждая NADH продуцирует три АТФ и каждая $FADH_2$ продуцирует две АТФ. В аэробных условиях одна молекула глюкозы генерирует 36 молекул АТФ.

При кислородном голодании из глюкозы образуются две молекулы пирувата и две NADH, которые минуют митохондрию и восстанавливают NAD^+. NADH затем переходит в NAD^+, трансформируя пируват до лактата. Этот анаэробный гликолиз, помимо продуцирования некоторого количества молочной кислоты, эффекты которой хорошо известны, дает две АТФ на одну молекулу глюкозы (продуцируемых во время начального гликолиза). Такое количество лучше, чем ничего, но заметно меньше 36 АТФ, получаемых в аэробных условиях. Это упрощенное описание иллюстрирует, насколько энергетический метаболизм зависит от правильного снабжения кислородом.

4. Токсические кислородные соединения

4.1. Токсические факторы

В митохондрии существует «физиологическая утечка» частично редуцированных соединений кислорода — феномен, значительно усиливающийся в условиях недостаточного или избыточного поступления кислорода. Продуцируются частично редуцированные соединения кислорода, а именно супероксид–радикал $O_2^{\bullet -}$, гидроксил–радикал $^{\bullet}OH$, и перекись водорода H_2O_2. Эти различные химические соединения кислорода косвенно ответственны за токсические эффекты кислорода, и их токсичность связана с их высокой реактивностью. Эта крайняя химическая реактивность исключительно вредна для SH-белков, полиненасыщенных жирных кислот и нуклеиновых кислот.

4.2. Перекисное окисление липидов

Липиды мембран представляют собой основную цель для реактивных соединений кислорода, вызывающих окислительное повреждение. Особенно страдают полиненасыщенные жирные кислоты. Процесс перекисного окисления липидов можно разделить на три основные фазы.

1. Инициирующая фаза, состоящая из формирования радикалов жирных кислот за счет удаления метиленводорода $^{\bullet}H(CH_2)$ из полиненасыщенных жирных кислот (RH) кислородным радикалом (в основном $^{\bullet}OH$):

$$RH + {}^{\bullet}OH \longrightarrow R^{\bullet} + H_2O.$$

2. Фаза проведения совпадает с усилением процесса, начинающегося с кислорода, который инициирует первый перекисноводородный радикал:

$$R + O_2 \longrightarrow ROO^{\bullet}.$$

3. Этот перекисноводородный радикал может, в свою очередь, реагировать с окружающими жирными кислотами R′H, генерируя другой пероксиводород и радикал жирной кислоты:

$$ROO^{\bullet} + R'H \longrightarrow ROOH + R'.$$

Эта реакция самоподдерживающаяся и распространяется на окружающие молекулы; считается, что радикал $R^{\bullet}$ может произвести сотни гидропероксидных молекул прежде, чем терминальная фаза вступит формированием стабильного соединения из ассоциации двух радикалов:

$ROO^{\bullet} + ROO^{\bullet} \longrightarrow ROOR + O_2$,
$ROO^{\bullet} \longrightarrow R' \longrightarrow ROOR$,
$R'^{\bullet} + AH \longrightarrow R'H + A$ (AH = антиоксидант).

Перекисное окисление жирных кислот мембран, включая непрямые приспособительные и структурные изменения липидного бислоя, и есть токсическое действие радикалов кислорода на мембраны и связанные с ними протеины, такие как энзимы, ионные каналы и рецепторы. Даже при том, что суперокисленный радикал $O_2^{\bullet -}$ часто упоминается как причина перекисного окисления, в основном он действует как предшественник двух основных инициаторов перекисного окисления липидов: гидроксильного радикала $^{\bullet}OH$, получающегося из H_2O_2 и гидропероксидного радикала $ROO^{\bullet}$ H_2O_2, получаемого в результате дисмутации $O_2^{\bullet -}$, которая может быть спонтанной, но в основном катализируется супероксиддисмутазами (СОД):

$2O_2^{\bullet -} + 2H+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$.

Гидроксильный радикал ($^{\bullet}OH$) получается из H_2O_2 и $O_2^{\bullet -}$ через две, зависимые от железа, реакции:

– реакции Фентона $H_2O_2 + Fe^{2+} \longrightarrow Fe^{2+} + {}^{\bullet}OH + {}^{\bullet}OH$,
– реакции Габера–Вейсса $O_2^{\bullet -} + H_2O_2 \longrightarrow O_2 + {}^{\bullet}OH + {}^{-}OH$.

В физиологических условиях большую часть этих токсических соединений выводят различные системы защиты: клеточные или внеклеточные энзимы (супероксиддисмутазы, каталазы, глютатион пероксидазы) и не относящиеся к ферментам вещества (аскорбиновая кислота, токоферол, бета-каротин). Фактически токсичность кислорода развивается при усиленной продукции реактивных кислородных соединений или ослаблении системы защиты. Например, гемолиз после кровотечения и формирования гематомы может быть причиной массивного выброса ионизированного железа, которое становится инициатором окислительных процессов.

5. Кислород и ткани

Физиологические концентрации кислорода, растворенного в тканях, за исключением легких, находятся в диапазоне 20–120 мкМ (1 Торр = 1,4 мкМ). В действительности, в органах тканевое напряжение O_2 зависит от близости артериол и капилляров как поставщиков кислорода. Концентрации кислорода наиболее высоки в крови артерий, артериол и ниже всего в венулах и венах. Напряжение O_2 в данной ткани зависит от уровня потребления O_2 тканью, местного кровотока, относительного расстояния рассматриваемой зоны от ближайших артерий и капилляров. В самом деле, потребление O_2 вызывает быстрое падение его концентрации на отрезке между артериолами и венулами. Это подчеркивает факт того, что в тканях напряжение кислорода распределяется в соответствии с градиентом. Такой градиент также имеется на уровне клетки, в частности в митохондрии — конечном месте потребления кислорода, где концентрация кислорода варьирует от 1,5 до 3 мкМ.

1.3. Физиологические эффекты повышенного барометрического давления

В. Уилслау

Gesselschaft für Tauch- und Überdruckmedizin

Краткое содержание: повышенное давление не оказывает влияния на плотные части организма или жидкости, но влияет на наполненные газом полости. Описано прямое влияние давления на среднее ухо и непрямое на внутреннее ухо, с особым вниманием к выравниванию давления в среднем ухе и формированию альтернобарического вертиго. Давление влияет на синусы, дыхательные пути и легкие только при нарушенной вентиляции. Для лучшего понимания влияния давления на вентиляцию описаны влияние давления газа на газообмен и концепция кислородного окна. Изменения вентиляции показаны на базе уравнения альвеолярного газа и реакции дыхания на снижение или повышение давления кислорода. Обсуждены причины толерантности к гиперкапнии, изменения между ламинарным и турбулентным потоком газа при различных давлениях и варианты реакции вентиляции на повышенное давление. В заключительном разделе описано токсическое действие азота и других инертных газов, вместе с двуокисью углерода — в сравнении с дыханием воздухом при повышенном давлении.

Ключевые слова: эффект давления, среднее ухо, внутреннее ухо, евстахиева труба, выравнивание давления, прием Вальсальвы, вертиго, альтернобарическое вертиго, синус, вентиляция, дыхательные объемы, дыхательный газ, кислород, двуокись углерода, азот, инертный газ, водяные пары, кислородное окно, уравнение альвеолярного газа, дыхательный центр, хеморецептор, эффект Галдана, гиперкапния, ламинарный поток, турбулентный поток, плотность газа, вязкость газа, число Рейнольдса, скорость потока, сопротивление дыхания, петля поток-объем, максимальная добровольная вентиляция, токсичность азота, азотный наркоз, токсичность двуокиси углерода.

1. Влияние давления на организм

Лечение гипербарическим кислородом ограничено токсическими эффектами кислорода до максимального давления 300 кРа (3 бар). При некоторых показаниях используют смешанные газы для лечения при 600 кРа (6 бар). В пределах этого диапазона давлений все плотные и жидкие части организма практически несжимаемы и об эффектах, вызванных давлением как таковым, данных нет. При терапевтических давлениях эффект можно заметить только в связи полостями, заполненными газом[1].

1.1. Ухо

Если слуховой канал не блокирован каким-либо образом, среднее ухо является единственной заполненной газом полостью уха, которой могут повредить изменения давления. Вместе с сосцевидными клетками, с которыми оно сообщается, оно представляет собой единственную заполненную газом полость головы без перманентно открытого выхода в носоглотку.

Внутреннее ухо с улиткой и вестибулярным аппаратом полностью заполнено перилимфатической и эндолимфатической жидкостью, в связи с чем прямого влияния изменения давления на него не оказывают.

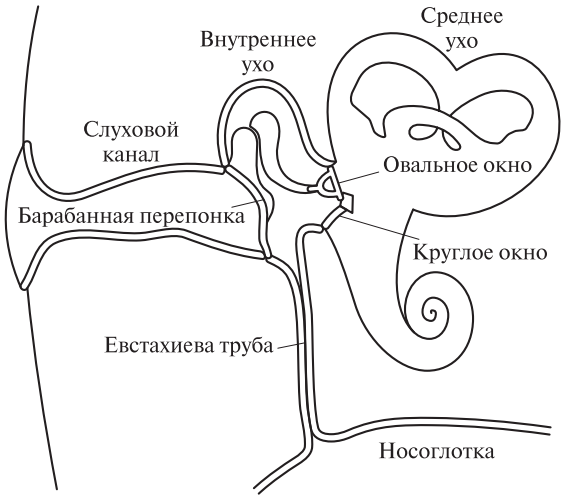


Рис. 1.3–1. Ухо человека (Welslau [2])

1.1.1. Выравнивание давления

Евстахиева труба, соединяющая среднее ухо с носоглоткой, в норме закрыта. При жевании, глотании или зевании *mm. tensors veli palatine u leatores veli palatine* активируются и открывают глоточное отверстие евстахиевой трубы, таким образом делая возможным выравнивание разных давлений газа в носоглотке и среднем ухе. Без сознательного действия труба открывается один раз в четыре минуты. Во время быстрого повышения давления трубу необходимо открывать активно.

Этого можно достичь жеванием, глотанием или зевком — действиями, которые позволяют давлению выравниваться пассивно. Можно использовать прием Вальсальвы: рот и нос закрыты, при попытке сделать короткий усиленный выдох против закрытого носа повышается давление газа в носоглотке, которое и открывает отверстие *евстахиевой* трубы.

Все эти методы выравнивания давления зависят от нормального состояния слизистой носоглотки и евстахиевой трубы. Если слизистая отечна вследствие инфекции верхних дыхательных путей, то выравнивание давления в среднем ухе может оказаться невозможным.

1.1.2. Альтернобарическое вертиго

Причина вертиго — в несоответствии информации, поступающей из правого и левого вестибулярных органов. В целом вертиго связано со спонтанным нистагмом и может сопровождаться такими симптомами, как тошнота, рвота, потливость и сердечно-сосудистыми реакциями.

При другой, менее типичной причине вертиго в гипербарической терапии, альтернобарическое вертиго развивается в результате разницы давлений в двух полостях среднего уха. Если вертиго появилось во время компрессии, его называют *альтернобарическое вертиго спуска*, — выражение, пришедшее из медицины дайвинга. Механизм альтернобарического вертиго, по-видимому, в том, что разница давления в правом и левом среднем ухе ведет к образованию разных давлений на овальное и круглое окна с каждой стороны, что становится причиной разной чувствительности вестибулярных аппаратов[3].

Вертиго так же может появиться, когда форсированное использование приема *Вальсальвы* оказалось эффективным только с одной стороны. Неясно, является это результатом внезапного одностороннего повышения давления в жидкости внутреннего уха или односторонней осцилляции жидкости внутреннего уха из-за быстрого движения овального и круглого окон. Эта причина вертиго описывается как обусловленная *гипермобильным* стремечком.

Если вертиго проявилось во время декомпрессии, его называют *альтернобарическим давлением всплытия*. Происходит одностороннее блокирование евстахиевой трубы с задержкой выравнивания давления с этой стороны. Эксперименты на животных показали, что повышенное лимфатическое давление во внутреннем ухе вызывает повышение электрической активности *n. vestibulo-cochlearis*[3].

1.2. Синусы

Кроме среднего уха в голове имеется много полостей, заполненных газом: основные дыхательные пути (нос, полость рта, носоглотка) и параназальные синусы. До тех пор пока их сообщение с носоглоткой интактно и не за-крыто, например отечной слизистой при инфекции верхних дыхательных путей, давление в синусах будет выравниваться автоматически, без каких-либо проблем.

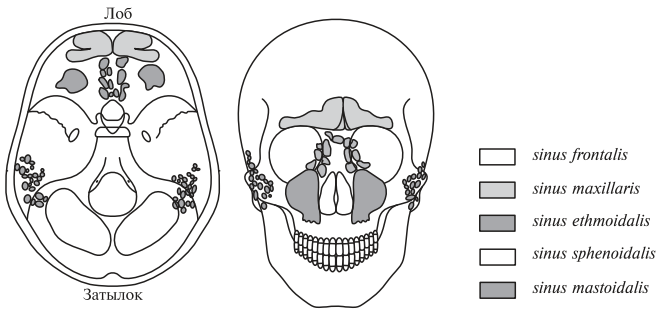


Рис. 1.3–2. Расположение синусов (Графика J. Mair [4])

1.3. Легкие и дыхательные пути

Дыхательные объемы широко варьируют в зависимости от роста, возраста и пола. Например, у молодого человека дыхательный объем может быть ~0,5 л с объемом резерва вдоха ~3,0 л и объемом резерва вдоха ~1,0 л, таким образом, жизненная емкость легких ~4,5 л. После самого глубокого выдоха остаточный объем в легких и дыхательных путях, который невозможно выдохнуть, составит ~1,5 л.

До тех пор пока дыхание постоянно и газ вдыхается под давлением окружающей среды все время, давление между легкими и окружающей атмосферой за пределами грудной стенки выравнивается постоянно. Проблема может возникнуть, только если дыхание остановлено во время декомпрессии (например, из-за генерализованных судорог вследствие токсического действия кислорода) или если какие-то участки легких не вентилируются должным образом в связи с быстрой декомпрессией (например, вследствие *бронхиальной астмы*).

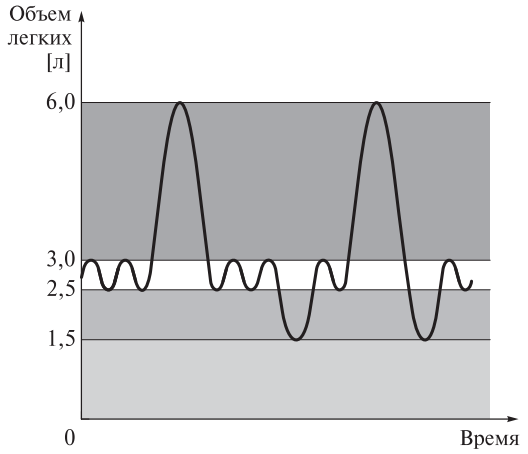


Рис. 1.3–3. Дыхательные объемы (График J. Mair[4])

2. Влияние давления на дыхание

2.1. Давления газа

Согласно первому закону *Фика* о диффузии, внешний газообмен между кровью и легкими зависит от парциального давления вдыхаемых газов и парциального давления газов, растворенных в крови. В этом отношении тот факт, что O_2 и CO_2 в связанном с гемоглобином виде, а CO_2, кроме того, еще и в виде иона HCO_3^-, активно переносятся кровью, имеет только непрямое значение. В месте газообмена только физически растворенные молекулы газа будут играть роль в процессах диффузии.

При дыхании воздухом, в дополнение к O_2 и CO_2, играют роль N_2 и водяной пар: N_2 диффундирует между легкими и кровью, как и другие газы. Так как N_2 газ «инертный», он не вступает в химические реакции в организме

человека, и поэтому парциальные его давления в крови и легких не отличаются до тех пор, пока не происходит изменений атмосферного давления в целом.

Вдыхаемый воздух может содержать различные количества водяного пара, который ведет себя, как другие газы, и так же образует парциальное давление pH_2O. После увлажнения в дыхательных путях вдыхаемый воздух в легких насыщается H_2O при 37 °C (т. е. 100%-й относительной влажности) и pH_2O равно 47 мм рт. ст.

Отсюда мы начинаем использовать понятие «мм рт. ст.» и оставляем единицы СИ, так как во многих европейских странах все еще обычно использование мм рт. ст. для газов крови.

Конверсия выглядит следующим образом:

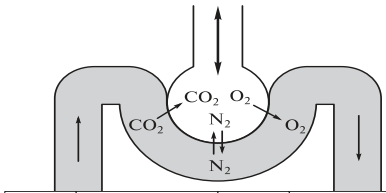
750 мм рт. ст. ≅ 1 бар = 100 кРа и 760 мм рт. ст. ≅ 1,013 бар = 101,3 кРа.

Общее атмосферное давление должно быть одинаковым в газе вдыхаемом, альвеолярном и выдыхаемом. Газы, кроме водяного пара, должны разделять остающееся давление. Например:

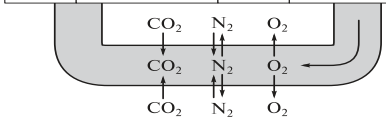
вдыхаемый газ: $P_{общ}$ 760 мм рт. ст. — pH_2O 6 мм рт. ст. = 754 мм рт. ст.
альвеолярный газ: $P_{общ}$ 760 мм рт. ст. — pH_2O 47 мм рт. ст. = 713 мм рт. ст.

Итак, каждый вдыхаемый газ, кроме водяного пара, должен разделить 754 мм рт. ст. и 713 мм рт. ст. соответственно согласно фракции их газа $F_{газ}$.

	Вдыхаемый газ	Альвеолярный газ	Выдыхаемый газ
pO_2	160 мм рт.ст.	100 мм рт.ст.	115 мм рт.ст.
pCO_2	0,28 мм рт.ст.	39 мм рт.ст.	33 мм рт.ст.
pN_2	594 мм рт.ст.	574 мм рт.ст.	565 мм рт.ст.
pH_2O	~6 мм рт.ст.	47 мм рт.ст.	47 мм рт.ст.



	Венозная кровь		Артериальная кровь
pO_2	40 мм рт.ст.	pO_2	95 мм рт.ст.
pCO_2	45 мм рт.ст.	pCO_2	40 мм рт.ст.
pN_2	574 мм рт.ст.	pN_2	574 мм рт.ст.
pH_2O	47 мм рт.ст.	pH_2O	47 мм рт.ст.



	Ткани тела
pO_2	40 мм рт.ст.
pCO_2	45 мм рт.ст.
pN_2	574 мм рт.ст.
pH_2O	47 мм рт.ст.

Рис. 1.3–4. Парциальные давления газов при дыхании воздухом при 101,3 кРа (760 мм рт. ст.) (Графика J. Mair[4])

2.2. Кислородное окно

В условиях атмосферного давления, общее давление газа в дыхательных путях ($P_{общ}$) равно 101,3 кРа (1 атм, 760 мм рт. ст.). pO_2 и pCO_2 в артерии не точно равны альвеолярным парциальным давлениям, так как перфузия и вентиляция оптимально не совпадают никогда и, таким образом, газообмен между легкими и кровью никогда не бывает полным.

Таким образом общее артериальное давление слегка ниже атмосферного (т. е. артериальное $P_{общ}$ 756 мм рт. ст.). Венозное $P_{общ}$ составляет всего 706 мм рт. ст., так как pO_2 падает с 95 мм рт. ст. до 40 мм рт. ст., в то время как pCO_2 только растет, с 40 мм рт. ст. до 45 мм рт. ст.[5].

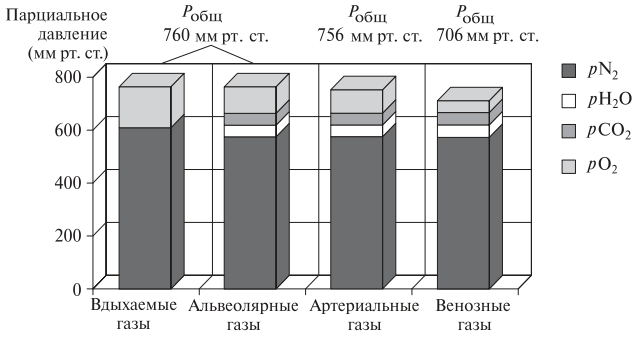


Рис. 1.3–5. Давление вдыхаемых газов при дыхании воздухом при 101,3 кРа (1 атм, 760 мм рт. ст.) (Welslau[2]; модифицировано из Brain[5])

Разница между барометрическим ($P_{общ\ B}$) и общим венозным давлением ($P_{общ\ V}$) называется «кислородным окном» ($P_{общ\ B}$ 760 мм рт. ст. – $P_{общ\ V}$ 706 мм рт. ст. = $\Delta P_{общ}$ 54 мм рт. ст.). Эта разница является причиной, по которой ограниченное количество газа может персистировать в организме при нормальных условиях. $P_{общ}$ любого количества газа будет равно атмосферному давлению (101,3 кРа, 1 атм, 760 мм рт. ст.), в то время как $P_{общ}$ окружающих тканей — таких как венозная кровь — приблизительно равно

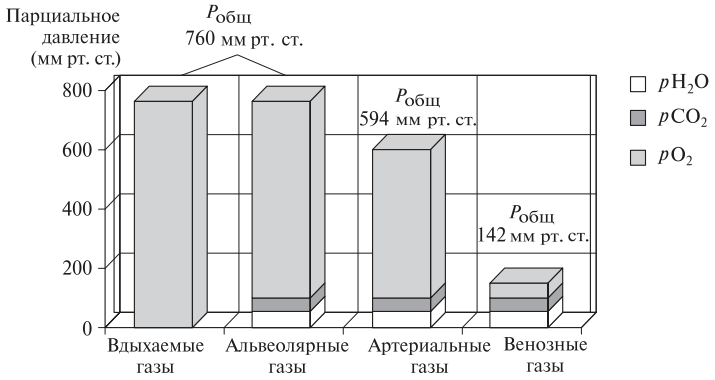


Рис. 1.3–6. Давление вдыхаемых газов при дыхании 100%-м O_2 при 101,3 кРа (1 атм, 760 мм рт. ст.) (Welslau[2]; модифицировано из Brain[5])

706 мм рт. ст. Газ будет диффундировать в ткани как растворенный газ, пока не реабсорбируется полностью.

При дыхании 100%-м O_2 артериальное pO_2 растет по закону диффузии Фика. В капиллярах тканей физически растворенный кислород утилизируется до того, как произойдет деоксигенация гемоглобина. Таким образом, внутрисосудистое pO_2 падает значительно больше, чем при дыхании воздухом; артерио-венозная разница по pO_2 усиливается и кислородное окно: $P_{\text{общ в}}$ 760 мм рт. ст. – $P_{\text{общ v}}$ 142 мм рт. ст. = $\Delta P_{\text{общ}}$ 618 мм рт. ст. Восстановление свободного газа будет ускорено [5].

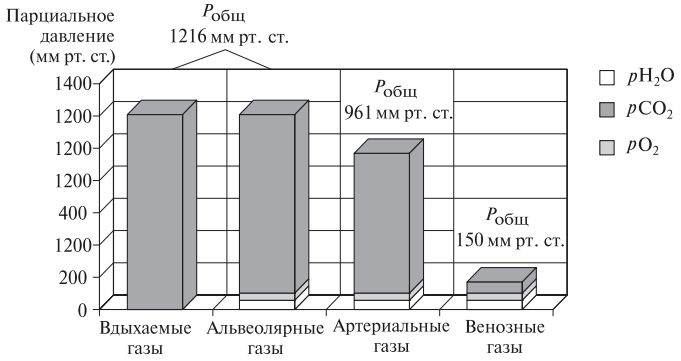


Рис. 1.3–7. Давление вдыхаемых газов при дыхании 100%-м O_2 при 162 кРа (1,6 атм, 1216 мм рт. ст.) (Welslau[2]; модифицировано из Brain[5])

2.3. Изменения при вентиляции

2.3.1. Альвеолярный газ

При помощи уравнения альвеолярного газа мы можем рассчитать альвеолярное парциальное давление O_2 (p_AO_2) и CO_2 (p_ACO_2). Ниже в приведенной упрощенной формуле требуется значение вдыхаемого газа, свободного от CO_2, который будет причиной только небольшой неточности. Уравнение показывает, что при дыхании воздухом в гипербарических условиях значительная гиповентиляция (т. е. с p_ACO_2 80 мм рт. ст.) не приведет к гипоксии. Это происходит потому, что постоянная фракция вдыхаемого O_2 будет вести к росту pO_2 пропорционально давлению. Основной проблемой гиповентиляции в гипербарических условиях является гиперкапния[3].

$$p_AO_2 = p_IO_2 - \frac{p_ACO_2}{R} + \frac{p_ACO_2 \times (1 - R) \times F_IO_2}{R} \quad \text{для } p_IO_2 = 0,$$

где p_AO_2 = парциальное давление [мм рт. ст.] альвеолярного O_2,
p_IO_2 = парциальное давление [мм рт. ст.] O_2 во вдыхаемом воздухе,
p_ACO_2 = парциальное давление [мм рт. ст.] альвеолярного CO_2,
R = респираторный коэффициентт (CO_2/O_2),
F_IO_2 = фракция кислорода в сухом вдыхаемом воздухе.

2.3.2. Реакция дыхания на изменения давления кислорода

Ответ дыхательного центра моделируется периферическими хеморецепторами в *aa. carotis* и *aorta*, а также центральными хеморецепторами в дне четвертого желудочка. Периферические хеморецепторы в основном реагируют на падение pO_2 ниже 60 мм рт. ст. Помимо этого, они так же реагируют на снижение pH, рост pCO_2, снижение АД, повышение температуры тела и стимулирующие агенты, такие как никотин, ацетилхолин и CO. Центральные хеморецепторы в основном реагируют на повышение pCO_2, которое ассоциируется со снижением pH в спинномозговой жидкости. Около 78% реакций на повышенное pCO_2 исходят от центральных хеморецепторов. На рис. 1.3–8 показаны реакции системы дыхания на изменения pCO_2 во вдыхаемом воздухе при различных уровнях pO_2 в нормобарических условиях[3].

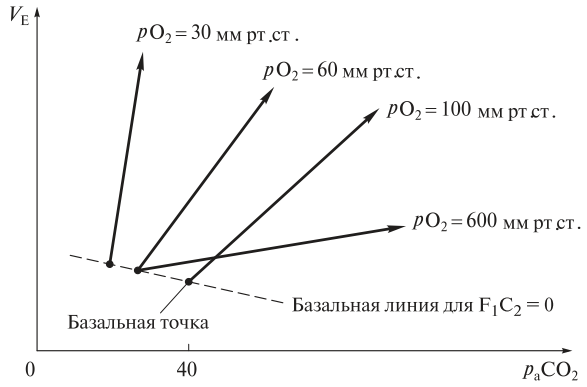


Рис. 1.3–8. Реакции системы дыхания на изменения pCO_2 во вдыхаемом воздухе при различных уровнях pO_2 в нормобарических условиях (Welslau[2]; модифицировано из Flynn[3])

Пониженное парциальное давление кислорода

Повышение артериального pCO_2 в нормобарических условиях при дыхании газовыми смесями, обогащенными CO_2, приведет к повышению вентиляции в любом случае, вне зависимости от того, насколько высоко артериальное pO_2. Вентиляция как функция pCO_2 ($\Delta V_E/\Delta P_aCO_2$) будет повышаться более строго при низких уровнях P_aO_2, чем при высоких уровнях P_aO_2. При нормальном P_aO_2 повышение вентиляции составляет приблизительно 4 л/мин/мм рт. ст. P_aCO_2. Если во вдыхаемом газе CO_2 нет (пунктирная линия на рис. 1.3–8), вентиляция повышается низкими уровнями pO_2 так же, как и высокими уровнями pO_2. По этому механизму низкое pO_2 стимулирует вентиляцию через периферические рецепторы[3].

Повышенное парциальное давление кислорода

Механизм, по которому повышенное pO_2 стимулирует вентиляцию, немного сложнее. При повышенном pO_2 по крайней мере одна часть мозго-

вого кислорода должна быть доставлена в физически растворенном виде. В этой ситуации кислорода нужно меньше, чем в норме связывает гемоглобин. Так как гемоглобин с высокой кислородной нагрузкой не способен связывать столько же CO_2, сколько и в норме (эффект Галдана[6]), CO_2 приходится транспортировать в большей степени в виде бикарбоната и физически растворенном. Таким образом содержание CO_2 в венозной крови и тканях мозга повышается. В результате, повышенное содержание в тканях мозга CO_2 стимулирует вентиляцию (V_E), что ведет к понижению венозного pCO_2 несмотря на продукцию CO_2,оставшуюся неизменной[3].

В гипербарических условиях гипероксия становится наиболее важным фактором развития гиперкапнии. При дыхании воздухом, нитроксом или гелиоксом, с фиксированным процентным содержанием O_2, pO_2 будет расти параллельно росту давления. В табл. 1.3–1 показан эффект гипербарической гипероксии на дыхательные реакции на повышение pCO_2 в покое[7].

Таблица 1.3–1. Эффект p_iO_2 на ΔV_E / Δp_aCO_2 в покое (модифицировано из Lambertsen[7])

p_iO_2 [бар]	ΔV_E / Δp_aCO_2 [л/мин/мм рт. ст.]
0,2	4,5
1,0	3,3
2,0	2,6
3,0	2,0

2.3.3. Переносимая гиперкапния

Максимум возможной минутной вентиляции ограничен. Это ограничение уменьшается при повышении плотности вдыхаемого газа. Когда необходимая для завершения физической работы вентиляция достигает этого верхнего ограничения, она просто будет достигать частоты дыхания, требуемой для соответствия метаболическим потребностей. Это будет вести к гиперкапнии. Похожее ограничение вентиляции наблюдается, когда работа дыхания становится слишком высокой при определенной рабочей нагрузке. Похоже, что дыхательный центр вполне толерантен к гиперкапнии, если это предупреждает избыточную работу дыхания[3].

2.3.4. Ламинарный и турбулентный потоки

Вдыхаемый газ переходит через дыхательные пути, следуя разнице между давлением в альвеоле (P_{alv}) и барометрическим давлением окружающей среды (P_B). Когда грудная клетка расширена газом, попавшим в легкие при вдохе, и когда грудная клетка сжимается, дыхательный газ идет в обратном направлении. Поток вдыхаемого газа либо «турбулентный», либо «ламинарный». Ламинарный поток обнаруживается в основном в мелких, терминальных отделах дыхательных путей, тогда как в верхних дыхательных путях превалирует турбулентный[3].

Ламинарный поток

При ламинарном потоке скорость потока прямо пропорциональна движущей разнице давления и радиусу дыхательного пути в четвертой степени, и обратно пропорциональна вязкости газа. Таким образом, если радиус дыхательного пути уменьшить вдвое, для достижения того же самого газотока потребуется 16-кратное увеличение разницы давления.

$$\dot{V} = \Delta P \frac{\pi r^4}{8 L \eta},$$

где $\dot{V}$ = скорость потока,
ΔP = движущая разница давлений ($P_B - P_{alv}$),
r = радиус дыхательного пути,
L = длина дыхательного пути,
η = вязкость вдыхаемого газа.

Турбулентный поток

Турбулентный поток имеет место при высокой скорости потока и когда коэффициент плотности газа и вязкости газа большой. По правилу большого пальца, поток газа ламинарный, когда число *Рейнольдса* ниже 1000, и поток газа турбулентный, когда число *Рейнольдса* выше 1500 (см. уравнение ниже). Но турбулентный поток возможен и при меньших значениях числа *Рейнольдса* при острых поворотах и бифуркациях или на нерегулярных поверхностях и меняющихся калибрах[3].

$$\mathrm{Re} = \dot{V} r \frac{\rho}{\eta},$$

где Re = число Рейнольдса,
$\dot{V}$ = скорость потока,
r = радиус дыхательного пути,
η = вязкость вдыхаемого газа,
ρ = плотность вдыхаемого газа.

Для турбулентных потоков нижеприведенное уравнение показывает взаимоотношения между движущей разницей давлений и скоростью потока. Пожалуйста, обратите внимание на то, что для ламинарных потоков ΔP зависит от скорости потока $\dot{V}$ в 1-й степени, тогда как для турбулентных потоков ΔP зависит от скорости потока $\dot{V}$ во 2-й степени. Кроме того, турбулентные потоки зависят от плотности газа.

$\Delta P = \mathrm{k} \times V^2$ для случая, когда k пропорциональна $\frac{\rho}{r^5}$,

где ΔP = движущая разница давлений,
k = константа,
$\dot{V}$ = скорость потока,
r = радиус дыхательного пути,
ρ = плотность вдыхаемого газа.

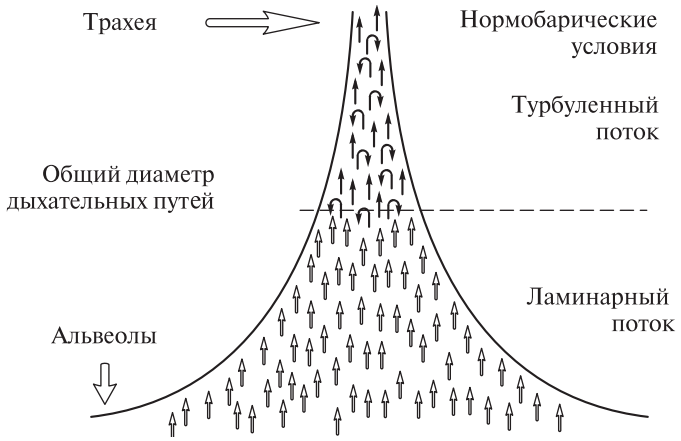


Рис. 1.3–9. Общий диаметр дыхательных путей от трахеи до уровня альвеол, при нормобарическом давлении поток газа турбулентен только в более крупных дыхательных путях, где общий диаметр мал и скорость потока высока. В периферических дыхательных путях, где общий диаметр больше, а скорость потока ниже, поток газа ламинарный (Welslau [2])

Во время выдоха газ перемещается от периферических дыхательных путей к центральным. Вследствие последовательного уменьшения общего диаметра дыхательных путей по мере приближения к трахее поток газа движется все быстрее и быстрее. В более крупных дыхательных путях ламинарный газовый поток становится турбулентным. Во время вдоха последовательность обратная. Поток дыхательного газа в дыхательных путях человека является смесью ламинарного и турбулентного потока[3].

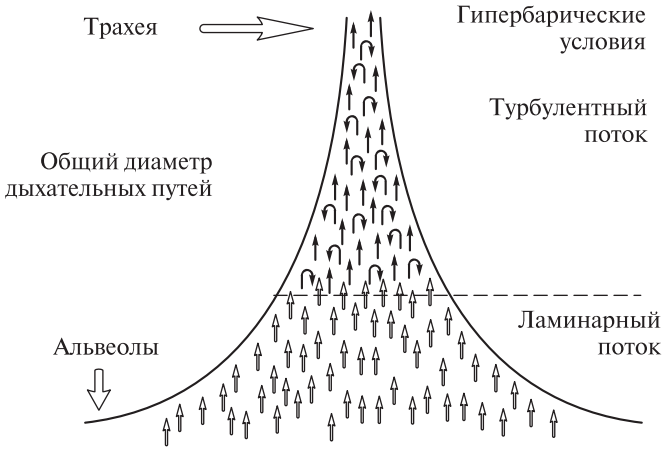


Рис. 1.3–10. Общий диаметр дыхательных путей вследствие более высокой плотности газа при гипербарическом давлении поток газа течет турбулентно также и в более периферических дыхательных путях (Welslau[2])

2.3.5. Реакция вентиляции на повышение давления

У газа с постоянным составом плотность растет пропорционально повышению давления. Поток газа во время выдоха всегда содержит турбулентные компоненты, так что повышение плотности газа всегда ведет к более высокому сопротивлению дыхания[8]. Так как максимальный поток выдыхаемого газа при данном объеме легких зависит от сопротивления дыхательных путей, максимальный выдыхаемый поток уменьшается с повышением плотности газа. Более высокая плотность газа приводит к уменьшению петли максимальных вдыхаемого и выдыхаемого потоков (рис. 1.3–11, слева), равно как и усилению работы дыхания, когда вентиляция вынуждена соответствовать физической нагрузке. Чем выше плотность газа, тем меньше петля поток-объем. Если поток выдыхаемого газа при данном объеме легких (например, 60% ЖЕЛ) изобразить как функцию повышенной плотности газа, вы заметите уменьшение потока газа, как показано на рис. 1.3–11 (справа)[9].

Не удивительно, что когда вдыхаемый и выдыхаемый потоки уменьшаются со снижением давления, максимальная добровольная вентиляция также снижается с повышением давления. Вентиляторная реакция на повышение pCO_2 во вдыхаемом газе в покое будет снижаться при повышении работы дыхания из-за высокой плотности газа[10]. Предположительно вентиляторная реакция ослабевает из-за дополнительной работы дыхания, требуемой более мощным стимулом CO_2. Во время физической работы при повышенной плотности газа частота дыхания ниже, а дыхательный объем выше нормальных. Это означает, что требуется дополнительная работа дыхания и вентиляция мертвого пространства минимизируется, в то время как минутный объем дыхания поддерживается на прежнем уровне[3].

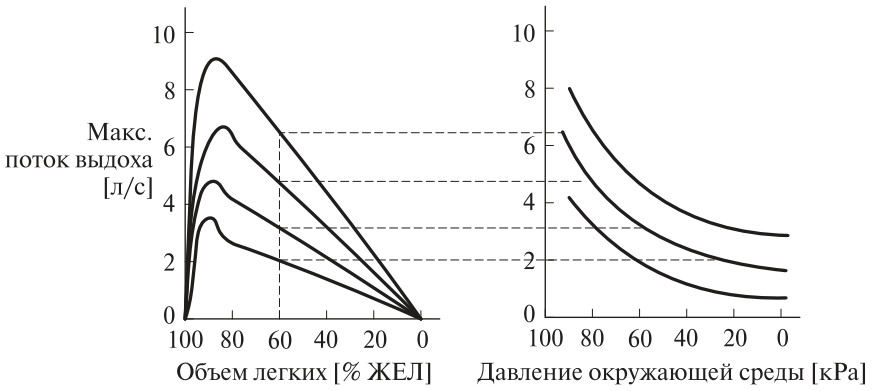


Рис. 1.3–11. Уменьшение потока выдыхаемого воздуха как функция повышения давления (Welslau[2]; модифицировано из Miller[9])

3. Азот и двуокись углерода

3.1. Токсичность азота

3.1.1. Развитие

Токсическое действие азота так же называют «азотным наркозом»[1]. Он может развиться при pN_2 превышающем ~ 320 кРа (3,2 бар). При дыхании воздухом это происходит при общем давлении 400 кРа (3,2 бар). При дыхании газовыми смесями со сниженной фракцией азота (F_{N_2}), симптоматика будет появляться при более высоком общем давлении, в зависимости от pN_2. Индивидуальная чувствительность к азоту варьирует очень широко. Высока также индивидуальная вариабельность развития симптомов день за днем. Разные факторы способны повысить чувствительность к азотному наркозу. Перечень влияющих факторов длинен, и риск кислородного наркоза полностью нельзя исключить никогда. Азотный наркоз в гипербарической медицине встречается редко, в связи с невысоким давлением, применяемым при стандартном лечении. Но если применяется лечение с высоким давлением и дыханием газовыми смесями по специальным показаниям (например, при тяжелых декомпрессионных инцидентах), это может стать проблемой для сопровождающего медицинского персонала внутри барокамеры, дышащего воздухом.

3.1.2. Симптоматика

Азот влияет на человека аналогично медицинским наркотическим газам, но в значительно меньшей степени. Описания первых стадий азотного наркоза похожи на описания действия алкоголя и ЛСД. Пострадавший может не понять, что с ним происходит.

Таблица 1.3–2. Азотный наркоз: усиливающие факторы и симптомы[1]

Факторы, усиливающие склонность к азотному наркозу	Симптомы азотного наркоза
Стресс	Эйфория/дисфория
Тревога	Нарушения концентрации мышления
Усталость	Нарушение способности думать логично
Неопытность	Замедление скорости реакций
Алкоголь	Кратковременные нарушения памяти
Лекарства	Нарушения арифметического мышления
Наркотики	Снижение критичности
Истощение	Галлюцинации (поздний симптом)
Отравление двуокисью углерода	Потеря сознания (поздний симптом)

3.1.3. Патогенез

Популярная гипотеза объясняет наркотический эффект азота его высокой растворимостью в жирах, что приводит к повышению концентрации N_2 в липофильных слоях клеточных мембран и особенно синаптических соединений. Считается, что это ведет к отечности клеток и синаптических

мембран, в связи с чем замедляется проведение импульсов между нервными клетками[11]. Одно из альтернативных объяснений в том, что белки мембран служат местом действия и наркоз является результатом нейротрансмиттерных механизмов[12].

При сравнении разных инертных газов, например газов, не принимающих участия в метаболизме человека, мы можем обнаружить корреляцию между относительной наркотической мощностью и растворимостью в жирах. Принимая относительный наркотический эффект азота за 1, другие газы можно расположить по их относительной наркотической мощности (см. табл. 1.3–3). Растворимость газов в жирах показывает, что газы с более высокой наркотической мощностью также имеют более высокую растворимость в жирах по сравнению с менее наркотическими газами[13].

Таблица 1.3–3. Сравнение молекулярного веса, растворимости в жирах и наркотической мощности различных газов (модифицировано из Bennett & Elliott[13])

Газ	Молекулярный вес [грамм]	Растворимость в жирах [коэффициент Бунзена]	Относительная наркотическая мощность [= 1]
Гелий (He)	4	0,015	0,24
Неон (Ne)	20	0,019	0,28
Водород (H_2)	2	0,036	0,55
Азот (N_2)	**28**	**0,067**	**1**
Аргон (Ar)	40	0,14	2,94
Криптон (Kr)	83,7	0,43	7,14
Ксенон (Xe)	131,3	1,7	25,64

3.2. Токсичность двуокиси углерода

3.2.1. Развитие

Есть два пути развития интоксикации CO_2: либо pCO_2 повышено во вдыхаемом газе, либо неадекватно вдыхается продуцируемая CO_2.

Повышение pCO_2 во вдыхаемом газе может случиться, если газообмен в барокамере недостаточен для поддержания pCO_2 на физиологическом уровне. Для предупреждения роста уровня pCO_2 барокамеру во время сеанса необходимо постоянно продувать дыхательным газом. Скорость потока должна быть подобрана по количеству находящихся внутри и общему давлению в атмосфере барокамеры.

Волнение может привести к частому и поверхностному дыханию и вызвать недостаточному выведению CO_2. Физическая усталость вследствие напряженной работы и повышение продукции CO_2 могут иметь похожий эффект. Повышенная плотность газа и повышенное сопротивление дыханию поддерживают этот механизм.

3.2.2. Симптоматика

Чаще всего и в первую очередь интоксикация CO_2 проявляется головной болью. Далее следуют сердцебиение, повышение АД или возбуждение.

При pCO_2 выше 6 кРа (0,06 бар) могут развиться ощущение нехватки воздуха, тахикардия и потеря сознания («CO_2 наркоз»).

Таблица 1.3–4. Симптомы различных уровней повышения pCO_2[1]

pCO_2 во вдыхаемом газе	**Симптомы**
0,38 кРа (0,0038 бар)	Нет (нормальное атмосферное значение pCO_2)
1,5 кРа (0,015 бар)	Увеличение частоты дыхания
2,5 кРа (0,025 бар)	Головная боль, головокружение, шум в ушах, тошнота, чувство нехватки воздуха, нарушения зрения
6,5 кРа (0,065 бар)	Потеря сознания

Список литературы

1. Almeling M, B□hm F, Welslau W (eds). Handbuch der Tauch- und Hyperbarmedizin, Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberd, 1998.
2. Welslau W. Tauchmedizin. Skriptum f□r Tauchmedizin-Kurse, author's edition, 2004.
3. Flynn ET, Catron PW, Bayne CG. Diving Medical Officer Student Guide, Naval Technical Training Command, US Navy, 1981.
4. Welslau W. Tauchmedizin. In: *Handbuch Tauchen*, BLV, M□nchen, 1996.
5. Brian JE Jr. Gas Exchange, Partial Pressure Gradients, and the Oxygen Window, Dept. of Anaesthesia, Univ. of Iowa College of Medicine, http://www.tec-dc.de, 2001. May 28, 2004.
6. Wikipedia, http://en.wikipedia.org/wiki/Main_Page, 2005 (April 10, 2005).
7. Lambertsen CJ. Chemical control of respiration at rest. In: *Medical Physiology*, 12(I), edited by Mountcastle VB, Mosby, St. Louis.
8. Marshall M, Lanphier EH, and DuBois AB. Resistance to breathing in normal subjects during simulated dive. *J Appl Physiol*, 1956; 9: 5-10.
9. Miller JN, Wangesteen OD, Lanphier EH. Respiratory limitations to work at depth. Proc. Third International Conference on Hyperbaric and Underwater Physiology, edited by Fructus X, Doin, Paris, 1972.
10. Salzano J, Rausch DC, Saltzman HA. Cardiorespiratory response to exercise at a simulated sea water depth of 1000 feet. *J Appl Physiol,* 1970; 28: 34-41.
11. Halsey MJ, Wardley-Smith B, Green CJ. Pressure reversal of general anaesthesia — a multi-site expansion hypothesis. *Br J Anaesth*, 1978; 50: 1091-1097.
12. Franks NP, Lieb WR. Molecular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*, 1982; 300: 487-493.
13. Bennett PB, Elliott DH (eds). The Physiology and Medicine of Diving, 4th ed., WB Saunders, Lodon, 1993.

1.4. Физиологические эффекты гипербарического кислорода на транспорт кислорода и давление кислорода в тканях

Б. Ратценхофер-Коменда[1], Р. Фейвори[2], В. Уилслау[3], Ф. М. Смоул-Ютнер[4], Д. Матьё[2]

[1]Dept. of Anaesthesiology and Intensive Care, University Medical School, Graz, Austria.
[2]Service d'Urgences Respiratoires, de Reanimation Mèdicale et de Mèdicine Hyperbare, Hôpital Calmette, Centre Hospitalier Regional et Universitaire, Lille, France.
[3]German Society for Diving and Hyperbaric Medicine [GTÜM e. V.].
[4]Dept. of Surgery, Division of Thoracic Surgery and Hyperbaric Medicine, University Medical School, Graz, Austria

Краткое содержание: рассмотрены механизмы транспорта кислорода, соотношения между доставкой, потреблением и потребностью в кислороде, факторы, определяющие напряжение кислорода в тканях, с коротким введением в ныне доступные в клинических условиях методики измерения. Представлен анализ клинических исследований за последнее десятилетие в отношении разных органов. Анализ влияния гипероксии на тканевом и клеточном уровнях, а также мониторинг и подбор дозы кислорода будут наиболее актуальным полем исследования в будущем.
Ключевые слова: кислородный каскад, транспорт кислорода, доставка кислорода, потребление кислорода, эластичность эритроцитов, вазоконстрикция, модель Крога, эргометрия в дайвинге, сердечный выброс, независимость от кислородоснабжения, полярография, тонометрия, почти инфракрасная спектроскопия, потребление кислорода мозгом, физическая нагрузка, методы измерения кислорода, диффузия, давление кислорода в тканях, цитохром с оксидаза, измерение $\dot{V}O_2$, давление кислорода в центральной нервной системе, давление кислорода в опухоли, давление кислорода в мягких тканях, давление кислорода в коже, давление кислорода в скелетных мышцах, гипероксическая вазоконстрикция.

1. Влияние ГБО на транспорт кислорода

1.1. Терминология

Гипербарический кислород (ГБО) оказывает влияние подъемом вдыхаемого газа вместе с повышением фракции кислорода во вдыхаемой смеси. Дальнейшие последствия представлены для обсуждения в этой главе. В этом контексте кислород следует рассматривать как лекарство с фар-

макологическими свойствами, показаниями, противопоказаниями и побочными эффектами.

Термин «транспорт кислорода» указывает на глобальный баланс между доставкой кислорода и потребностью в нем. Общую доставку кислорода в клинических условиях определить можно, в то время как оценить потребность значительно труднее.

Кислород продвигается по градиенту давления из альвеолярного газа, артериальной крови, капиллярного русла, через интерстициальную и межклеточную жидкость к месту утилизации внутри клетки (пероксисомы, митохондрии, эндоплазматический ретикулум). В нормобарических условиях, градиент парциального давления кислорода (pO_2), известный также как «кислородный каскад»[1], начинается с 21,2 кРа (159 мм рт. ст.) и заканчивается на 0,5–3 кРа (3,8–22, 5 мм рт. ст.), в зависимости от целевой ткани.

Парциальное давление pO_2 альвеолярного газа можно рассчитать с помощью уравнения альвеолярного газа (см. гл. 1.3, разд. 2.3.1).

Это уравнение применимо и для гипербарических условий. Давление водяных паров p_aCO_2 и дыхательный коэффициент (RQ) в диапазоне давлений 100–300 кРа (1–3 бар) меняются незначительно. Таким образом, например[2], дыхание 100%-м кислородом при 202,6 кРа (2 ата) соответствует альвеолярному pO_2 1423 мм рт. ст.

Уравнение альвеолярного газа рассчитывает «идеальный» альвеолярный газ без учета таких влияющих факторов, как нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения или исходно существовавшие ателектазы.

На следующем этапе альвеолярный кислород проходит через альвеолокапиллярное пространство и диффундирует в легочное капиллярное русло в соответствии с первым законом диффузии Фика. Большая часть кислорода затем транспортируется в связанном с гемоглобином виде, в то время как очень небольшое количество остается растворенным в плазме, что можно определить количественно и сформулировать в «уравнение содержания кислорода» (см. следующую страницу).

Все еще остаются противоречия относительно кислород-связывающей емкости гемоглобина, со значениями, варьирующими от 1,306 мл/г до 1,39 мл/г у взрослых, в зависимости от способа анализа.

Количественное определение фракции кислорода, связанной с гемоглобином, имеет основное значение, так как фракция кислорода, растворенного в плазме, очень мала. Однако количество кислорода, растворенного в плазме, в основном отвечает за доступность кислорода, диффундирующего через интерстициальную жидкость и мембраны. Количество кислорода, растворенного в крови, определяется законом Генри, который утверждает, что концентрация газа в жидкости (мл газа растворенного/единица объема воды) пропорциональна его давлению и его коэффициенту растворимости:

$$O_2 \text{ содержание} = O_2 \text{ связанный с гемоглобином} + O_2 \text{ растворенный в плазме}$$

$$CaO_2 = SaO_2 \times Hb \times 1,34 + 0,003 \times p_aO_2,$$

где

CaO_2 = мл O_2/10 мл артериальной крови,

SaO_2 = процент гемоглобина, насыщенного кислородом, выраженный как десятичная фракция,

Hb = содержание гемоглобина (г/100 мл крови),

1,34 = кислород-связывающая емкость гемоглобина (число Хюфнера), указывающего, что 1 г Hb может связывать 1,34 мл O_2 при полном насыщении кислородом,

0,003 = константа растворимости для растворенного O_2 в плазме, соотносящаяся с 0,003 мл O_2/100 мл плазы/мм рт. ст. p_aO_2,

p_aO_2 = pO_2 артериальной крови.

При дыхании воздухом 0,32 мл O_2 растворяется в 100 мл плазмы (% объема) повышаясь до 6,8 мл O_2/100мл плазмы при дыхании 100% O_2 при 303,9 кРа. Это количество равно разнице содержания кислорода в общей артериальной/смешанной венозной крови ($C_{[a-v]}O_2$), которая доступна для покрытия базовых метаболических потребностей организма в покое, с нормальным сердечным выбросом. Boerema[3] подтвердил эту гипотезу в своем фундаментальном эксперименте на животных «Жизнь без крови», который стал выдающейся вехой в исследованиях гипербарической медицины.

На pO_2 артериальной крови влияют легочный вентиляционно/перфузионный паттерн (соотношение V/Q) и количество легочного венозного примешивания или внутрилегочного/внутрисердечного шунтирования справа-налево. До некоторой степени, воздействие ГБО может облегчать патологические состояния за счет значительного повышения p_aO_2. Тем не менее острые или хронические изменения газообмена могут стать причиной недостаточного уровня p_aO_2. Таким образом, мониторинг газов крови важен для оценки того, достигнут ли в гипербарических условиях нужный для терапевтических целей уровень кислорода.

Транспорт кислорода от легких к клеткам осуществляет система кровообращения. Общее количество кислорода, транспортируемого к клеткам, известно как «доставка кислорода», которая пропорциональна сердечному выбросу и содержанию кислорода в артериальной крови. Доставку кислорода можно определить по следующему уравнению:

$DO_2 = CB \times CaO_2$,

где

DO_2 = доставка кислорода (мл/мин), СВ = сердечный выброс (мл/мин).

В соответствии с принципом Фика, количество кислорода, потребляемого всем организмом за единицу времени ($\dot{V}O_2$), равно кровотоку (т. е. сердечному выбросу), умноженному на количество кислорода, извлеченного организмом. Это можно рассчитать по разнице между содержанием кислорода в артериальной крови и в смешанной венозной крови в пределах легочной артерии ($C_{[a-v]}O_2$). Так, гипотетически, повышенное кисло-

родоснабжение в гипербарических условиях может быть в пользу улучшения потребления кислорода и лучшего обеспечения метаболических потребностей в условиях, когда $\dot{V}O_2$ зависит от $\dot{D}O_2$.

Таким же образом потребление кислорода любым органом можно рассчитать как разность между количеством кислорода, доставляемого к этому органу артериальным кровотоком и количеством кислорода в оттекающей от него венозной крови, умноженной на кровоток:

$$\dot{V}O_2 = Q \times ([O_2]a - [O_2]v),$$

где

Q = перфузия органа (л/мин),
$[O_2]a = CaO_2$ артериальной крови, притекающей к органу (измеренное),
$[O_2]v = CvO_2$ венозной крови, оттекающей от органа (измеренное).

Соотношение экстракции кислорода (EO_2) определяется как соотношение между кислородом потребленным и доставленным:

$$EO_2 = \frac{[O_2]a - [O_2]v}{[O_2]a}.$$

EO_2 зависит от метаболической активности каждого органа и составляет приблизительно 7% в почках, 4% в коже, 3% в печени, мозге и скелетных мышцах и 6% в миокарде. Экстракция кислорода может повышаться до 9% в работающих мышцах[4].

Таким образом, исходя из вышеупомянутого уравнения, потребление кислорода может возрастать за счет (1) усиления перфузии органа (Q), (2) повышения коэффициента экстракции или (3) повышения артериовенозной разницы содержания кислорода.

1.2. Модель $\dot{V}O_2$–$\dot{D}O_2$

В ряде исследований на животных было продемонстрировано, что $\dot{V}O_2$ остается стабильным в широком диапазоне $\dot{D}O_2$ за счет экстракции кислорода, соответствующей метаболическим потребностям организма. В этой ситуации $\dot{V}O_2$ не зависит от $\dot{D}O_2$. Это также называют «независимость от кислородоснабжения», и ее полагают свидетельством благополучия тканей и адекватной их оксигенации[5]. У организма в состоянии покоя $\dot{D}O_2$ приблизительно в два раза выше $\dot{V}O_2$ для сохранения $\dot{D}O_2$ – независимого окислительного метаболизма (нормальный диапазон $\dot{D}O_2$: 500–650 мл мин$^{-1}$ м$^{-2}$). При снижении кислородоснабжения ниже критического порога, как это происходит при патологических состояниях, потребление кислорода не может оставаться стабильным и снижается пропорционально доставке, что ведет к условиям, в которых $\dot{V}O_2$ зависит от $\dot{D}O_2$. Эта зависимость от кислородоснабжения является признаком тканевой дизоксии, которую можно наблюдать у различных млекопитающих, в организме в целом[6, 7] и в различных органах и системах, таких как скелетные мышцы[8], кишечник[9] и печень[10].

Принятие модели $\dot{V}O_2 - DO_2$ подразумевает, что $\dot{V}O_2$ потребность остается постоянной при всех значениях DO_2 и что DO_2 равно при всех физиологических состояниях. Так, вариабельность $\dot{V}O_2$ потребности мышц становится проблемой при строгом применении этой модели. До определенной степени, физиологическая зависимость от снабжения кислородом наблюдается при физической нагрузке.

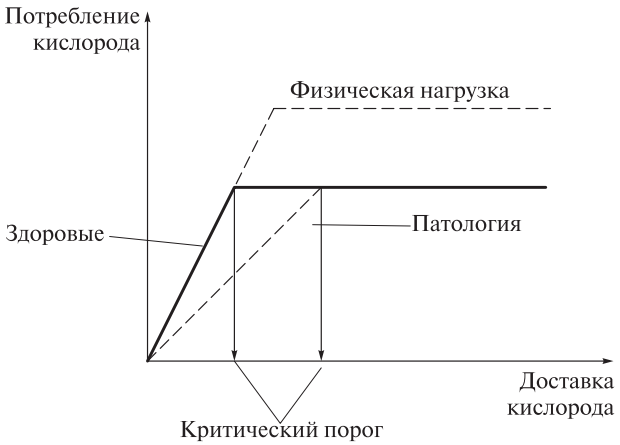


Рис. 1.4–1. Модель $\dot{V}O_2 - DO_2$. Схема показывает взаимоотношения между доставкой кислорода ($\dot{V}O_2$) и потреблением кислорода (DO_2). Условия независимости от снабжения кислородом у здоровых, условия зависимости от снабжения кислородом при физической нагрузке и в случае болезни

1.3. Методология измерения $\dot{V}O_2$

$\dot{V}O_2$ и DO_2 можно рассчитать по сердечному выбросу, определив его при помощи флотирующего катетера легочной артерии и газов артериальной и венозной крови (обратный метод Фика). Разработка прямых измерений $\dot{V}O_2$ и $\dot{V}CO_2$ по разнице газовых концентраций во вдыхаемой и выдыхаемой смесях позволила измерять метаболизм всего организма не инвазивно. Это показало разницу[11–13] между значениями, полученными при помощи термодилюционных методик и при помощи непрямой калориметрии. Непрямая калориметрия завышает значения, получаемые по обратному принципу Фика. Это объясняется тем, что при расчете по этому принципу не учитывается потребление кислорода легкими.

Измерения $\dot{V}O_2$ выполняют при помощи масс-спектрометрии или парамагнитными анализаторами кислорода: $\dot{V}CO_2$ обычно измеряют на основе инфракрасной части спектра. Точность коммерчески доступных метаболических мониторов гарантирована до FiO_2 0,6 в нормобарических условиях.

Гипербарические условия создают некоторые методологические проблемы. Газы артериальной крови, измеренные в нормобарических условиях в пробах, набранных в гипербарических условиях, необходимо интерпретировать с учетом способных вводить в заблуждение значений напряжения кислорода, так как невозможно точно калибровать газоанализаторы для напряжений газа выше, чем окружающее барометрическое давление. Един-

ственный способ получить точный результат — измерять газы крови внутри барокамеры. Однако Weaver[14] продемонстрировал, что измерения газов крови в нормобарических условиях могут обеспечить надежные результаты у здоровых лиц в покое, подвергающихся воздействию ГБО при использовании корректирующей формулы.

1.4. Потребление кислорода во время гипероксии

Назначение ГБО повышает доставку кислорода, что гипотетически может способствовать усилению потребления кислорода и улучшению покрытия метаболических потребностей в условиях зависимости от кислородоснабжения. Эта гипотеза согласуется с находками Welch[15], которые демонстрируют, что нормобарическая оксигенация (НБО) повышает переносимость физической нагрузки. Напротив, несколько авторов[16, 17] наблюдали снижение $\dot{V}O_2$ при НБО. Сообщения о реакции $\dot{V}O_2$ на НБО до сих пор не едины и трудно сопоставимы из-за различного дизайна исследований и методик измерения. Прежде всего реакцию на ГБО справедливо было бы рассматривать в контексте с базовым состоянием испытуемого: состояния без зависимости от кислорода (здоровый человек в покое), состояния с зависимостью от кислорода (физическая нагрузка) и при заболевании (состояние шока). Кроме эффекта гипербарического кислорода как лекарства необходимо учитывать влияние изменения физических свойств (например, давления) вдыхаемого газа на $\dot{V}O_2$.

1.4.1. Влияние гипероксии на $\dot{V}O_2$ здорового человека в покое

(Состояние без зависимости от кислорода)

$\dot{V}O_2$ всего организма

В противоположность взаимоотношению $DO_2 - \dot{V}O_2$ у мелких животных, у здорового человека и крупных животных нет зависимости потребления кислорода от его доставки, что может объяснить некоторую противоречивость получаемых результатов.

Нормобарическая гипероксия не изменяет $\dot{V}O_2$ у человека[18]; однако $\dot{V}O_2$ может снижаться при анемии или блокаде автономной нервной системы в экспериментах на животных[19].

Региональная $\dot{V}O_2$

Имеются данные о снижении мозговой $\dot{V}O_2$ на 12% при 202,6 кРа (2 ата) у человека[20].

Есть сообщение об умеренном повышении потребления кислорода в печени[21] при pO_2 выше 100 мм рт. ст. Эти данные были интерпретированы как признак пограничной оксигенации печени в нормобарических условиях при здоровом органе, но несоответствии ауторгеуляторных возможностей этого органа повышать экстракцию кислорода в условиях гипоксии.

Потребление кислорода миокардом[22] и гемодинамические параметры определяли у 10 неанестезированных собак с хронически имплантирован-

ными датчиками во время фармакологической блокады автономной нервной системы и воздействия ГБО при 303,9 кРа. Кроме снижения ударного объема левого желудочка были значительно снижены ($p<0,05$) (пропорционально повышению фракции вдыхаемого кислорода) общий коронарный кровоток, сердечный выброс и потребление кислорода миокардом.

1.4.2. Влияние гипероксии на $\dot{V}O_2$ здорового человека при физической нагрузке

(Состояние физиологической зависимости от кислорода)

Webster[23] не нашел эффекта повышения работоспособности при постепенно повышающейся физической нагрузке или максимального потребления кислорода после 1-часовой физической нагрузки в условиях ГБО при 202,6 кРа (2 ата).

Противоречивы наблюдения и интерпретации относительно количества кислорода, потребляемого испытуемым при физической нагрузке: некоторые авторы находят повышение $\dot{V}O_2$ макс при повышении DO_2 в исследованиях у людей[24] и на животных[25], другие этого не наблюдали[26, 27]. Тем не менее большинство авторов наблюдали улучшение переносимости физической нагрузки и снижение уровней лактата в плазме, что дает основания полагать присутствие дополнительных метаболических влияний, индуцированных гипероксией.

Региональные влияния гипероксии на потребление кислорода наиболее интенсивно были изучены на модели работающей скелетной мышцы *in vivo*, и на модели изолированной мышцы, с противоречивыми результатами: есть сообщения о значительном увеличении[28, 29] потребления кислорода мышцей во время гипоксии — в других такого повышения найдено не было[30–32]. Wilson[33] продемонстрировал, что снижение локального кровотока совпадает с повышением содержания кислорода в артерии при гипероксии, в связи с чем результирующего повышения $\dot{V}O_2$ не происходит.

В эксперименте на крысах Eynan[34] продемонстрировал, что 24-часовое воздействие нормобарическим кислородом реверсирует эффект экономии энергии (сниженного потребления кислорода) вследствие тренировок, при сравнении с малоподвижными животными. Под действием НБО $\dot{V}O_2$ тренированных крыс повышалась на 17%, что было сходно с $\dot{V}O_2$ не тренированных животных. Авторы пришли к заключению, что длительной воздействие гипероксии ведет к снижению энергетической эффективности тренированных крыс.

Основной причиной этих противоположных наблюдений может быть вариабельность экспериментальных условий и объектов, а также модификация ауторегуляторных механизмов, которые до конца еще не изучены и не предсказуемы.

Гипероксия влияет на точность коммерчески доступных устройств для измерения потребления кислорода, что ограничивает их применение в гипербарической среде.

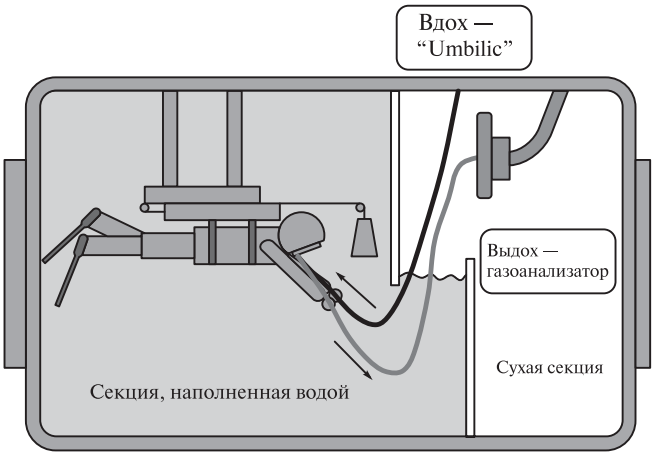


Рис. 1.4–2. Водолазная камера с подвесной взвешивающей системой, позволяющей при помощи ласт оставаться в нормальном плавательном положении и выполнять эргоспирометрию по методу полуоткрытого мешка Дугласа (модифицировано из Koch с соавторами)

Koch[35] создал комплекс для эргоспирометрии водолазов в режиме реального времени во время плавания с ластами в реальных водолазных условиях (рис. 1.4–2). Дайверов тестировали в подвесной взвешивающей системе в нормальном плавательном положении, в котором они должны были уравновешивать повышающуюся весовую нагрузку. Эргоспирометрию выполняли по методу полуоткрытого мешка Дугласа с плотно подогнанной маской на все лицо. У тренированных лиц не было найдено значительной разницы в общем потреблении кислорода между нормобарическим циклом, циклом на давлении окружающей среды 300 кРа (глубина 20 м), а также при плавании в ластах (300 кРа) при сравнимой рабочей нагрузке.

1.4.3. Влияние гипероксии на VO_2 в условиях патологии (Состояние зависимости от кислорода)

У здоровых лиц в покое $\dot{V}O_2$ сохраняется постоянным и не ограничивается доставкой кислорода. Однако при определенных патологических состояниях, DO_2 падает ниже критического значения и индуцирует сопутствующее снижение $\dot{V}O_2$, которое характеризует период патологической зависимости от снабжения кислородом и которое наблюдается при разных патологических состояниях, таких как синдром сепсиса, кровотечение или полиорганная недостаточность[36]. Зависимость $\dot{V}O_2$ от DO_2 была продемонстрирована, даже если DO_2 выше критического порога, и использовалась как прогностический индекс исхода у пациентов в критических состояниях[37].

Хотя повышенная фракция вдыхаемого кислорода (FiO_2) широко используется в клинической практике для улучшения оксигенации тканей, лишь немногие исследования рассматривают повреждающее действие гипероксии на $\dot{V}O_2$. Исследование 20 пациентов в критических состояниях

(11 с сепсисом, 9 — без)[38] показало обратимое снижение потребления кислорода на 10%, и поддержание сердечного индекса с повышением FiO_2 с 0,4 до 1,0. По мнению авторов, снижение VO_2 без снижения DO_2 было признаком нарушения распределения кровотока и функционального шунтирования кислорода в порядке защиты от нормобарической гипероксии.

Данные о влиянии гипербарической гипероксии на потребление кислорода редки. Mathieu[39] изучал взаимоотношения VO_2–DO_2 у 8 пациентов в критических состояниях, получавших ГБО при 253,2 кРа (2,5 ата) в течение 90 мин при помощи непрямой калориметрии и обратного метода Фика. Целью исследования было оценить, будет ли VO_2 меняться под действием ГБО и будет ли эффект повышения DO_2 под действием ГБО сравним с повышением DO_2 в результате стандартизированного изменения объема. Жидкостная нагрузка ведет к росту DO_2 без сопутствующего роста VO_2. Гипербарический кислород не индуцирует рост VO_2, несмотря на рост DO_2.

Потребление кислорода мозгом было исследовано у 37 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой[40]. Было выполнено максимум по 7 сеансов каждому пациенту с давлением 151,9 кРа (1,5 ата) и длительностью 60 мин. Пациенты были разделены на три категории: со сниженным, нормальным и повышенным мозговым кровотоком. Оценивали мозговой кровоток, артериовенозную разницу по содержанию кислорода, скорость мозгового метаболизма кислорода ($CMRO_2$), лактат в ликворе желудочков и внутричерепное давление за час до, и через один и шесть часов после лечения ГБО. После лечения $CMRO_2$ увеличивалась, а уровни лактата снижались, что указывает на улучшение аэробного мозгового метаболизма и показывает длительность эффекта ГБО, который все же до следующего сеанса не дотягивает. Авторы пришли к заключению, что учащение сеансов могло бы быть полезным у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой.

2. Влияние ГБО на другие детерминанты транспорта кислорода

Гипероксическая вазоконстрикция

Гипероксическая вазоконстрикция не индуцирует снижения доставки кислорода к тканям в отличие от вазоконстрикции, вызываемой катехоламинами. Гипероксическая вазоконстрикция вызывает уменьшение формирования отека вследствие уменьшения капиллярной транссудации. Следовательно, ГБО целесообразно для лечения компартментного синдрома, а также при отеке мозга. Чрезвычайно важно, что этот тип вазоконстрикции происходит только в гипероксигенированных тканях в порядке защиты от гипероксических нарушений и для снижения риска токсического действия кислорода. Она не происходит в гипоксических тканях, в которых давление кислорода под действием ГБО нормализуется[41]. Вазоконстрикция в здоровых зонах и сохранение кровотока в ишемизированных ведут к перераспределению кровотока к зонам с пониженной перфузией. Влияние ГБО на характер микроциркуляции будет обсуждено в гл. 1.5.

Влияние на эритроциты

Красные кровяные клетки (эритроциты) представляют собой двояковогнутые диски, способные принимать любую форму при прохождении через капилляры, так как диаметр последних меньше диаметра эритроцита. Степень эластичности — это важная детерминанта вязкости крови. В экспериментах на животных эластичность возрастала при давлении ниже 202,6 кРа (2 ата) и снижалась при более высоких давлениях.

В эксперименте на крысах[42], например, эластичность эритроцитов была оценена по двум различным методикам, эктацитометром и микропористым фильтром. Воздействие ГБО при 283,6 кРа (2,8 ата) в течение 6 ч приводило к значительному снижению эластичности эритроцитов ($p < 0{,}0001$) по методу микропористого фильтра. Этот эффект был обратимым, так как в группе животных, обследованных через 24 после воздействия ГБО, его не наблюдалось.

Исследование 70 пациентов[43] показало повышение эластичности эритроцитов после воздействия ГБО при 202,6 кРа (2 ата) в течение 90 мин ($p < 0{,}001$), при измерении по методу Штольца. Сниженная вязкость может поддерживать кровоток и газообмен на уровне капилляров. Повышенное давление окружающей среды само по себе повышает агрегационную способность эритроцитов, которая была изучена на 11 добровольцах[44] во время погружений до 919 кРа (9,19 бар). Средний размер агрегата эритроцитов с глубиной значительно увеличивался.

Влияние на сердечный выброс

Снижение сердечного выброса также наблюдается при дыхании нормобарическим кислородом[45].

Abel[46] исследовал сердечно-сосудистые эффекты гипербарического воздуха при 303,9 кРа (3 ата), ГБО при 303,9 кРа и НБО у тридцати анестезированных собак. Частота сердечных сокращений и сердечный выброс в большинстве случаев при воздействии ГБО снижались, в то время как гипербарический воздух оказывал лишь умеренный эффект. Реакция на НБО была схожей, но менее выраженной. Авторы нашли дисбаланс между производительностью правого и левого желудочков и пришли к заключению, что ГБО может иметь различное влияние на автономную иннервацию правого и левого желудочков. Это может объяснять развитие отека мозга у пациентов с застойной сердечной недостаточностью под действием ГБО.

Сердечный выброс снижался на 36% и среднее число сердечных сокращений на 10% от нормобарического исходного уровня при исследовании группы из 23 здоровых дайверов — военных моряков[47], выполнявших стабильную работу на велотренажере в нормобарических условиях и гипербарических, при 400 кРа.

Другие эффекты ГБО на гемодинамику будут обсуждены в гл. 1.5.

3. Влияние ГБО на давление кислорода в тканях

3.1. Базовые аспекты

Последний этап кислородного каскада — транспорт O_2 в клетку. Он достигается при помощи конвекции, т. е. DO_2 (локальное кровообращение) и пассивной диффузии. Актуальное давление кислорода в тканях — результат выравнивания между количеством кислорода извлеченного конкретной тканью и количеством кислорода, потребленного клетками[48]. Показатели, окончательно определяющие уровень давления кислорода в тканях, выглядят следующим образом:

а) региональный расход энергии в соответствии с метаболизмом тканей;
б) состояние сердечно-сосудистой системы и микрососудистой перфузии;
в) кислородотранспортная емкость крови;
г) состояние диффузии от капилляров к митохондриям в целевой ткани.

Для описания их взаимодействия и производительности было разработано несколько математических моделей[49, 50].

Тканевой метаболизм

Потребность в энергии в разных органах различна. Их микроциркуляция хорошо адаптирована, иллюстрацией чего является более плотная капиллярная сеть в тканях с более высоким метаболическим запросом, таких как мозг, мышцы и миокард.

Скелетные мышцы, например, могут восьмикратно повышать расход энергии при физической нагрузке по сравнению с покоем, чему способствуют два механизма: большое количество капилляров увеличивает кровоток, а повышение соотношения экстракции кислорода ведет к понижению венозного pO_2.

Состояние сердечно-сосудистой системы и микрососудистой перфузии

Сердечный выброс определяет количество кислорода, доставляемого организму в целом. VO_2 можно рассчитать по следующей формуле:

$$VO_2 = Q \times (CaO_2 - CvO_2),$$

где Q = сердечный выброс (л/мин),
CaO_2 = содержание кислорода в артериальной крови,
CvO_2 = содержание кислорода в смешанной венозной крови.

Сердечный выброс у здоровых лиц в покое составляет в среднем 3,5 л/м^2 площади поверхности тела (ППТ) и может увеличиваться до пятикратного при физической нагрузке или гипердинамических состояниях, таких как септицемия. Усиление метаболической активности является основным

триггером повышения сердечного выброса, региональной вазодилятации и усиления кровотока в целевом органе.

Макрососудистые параметры утилизации кислорода не отражают распределения кислорода и его потребления в различных специфических системах органов; но микрососудистые параметры утилизации кислорода неприменимы в клинической практике.

Очень важно понимать, что из данных всего организма можно получить лишь ограниченное представление о благосостоянии отдельного органа.

В отличие от DO_2, pO_2 тканей обеспечивает прямое измерение клеточной оксигенации в исследуемой ткани. В любом органе тканевое pO_2 значительно варьирует, и некоторые клетки могут быть гипоксичными, в то время как другие оксигенированы хорошо. Этот диапазон был описан в гистограммах[51] pO_2. Окислительное фосфорилирование в митохондриях определяется митохондриальным pO_2.

Кислородотранспортная емкость крови

Определяется концентрацией гемоглобина, сродством кислорода к гемоглобину и количеством кислорода, растворенного в плазме. Уровень гемоглобина (нормальный диапазон: 12–15 г/100 мл крови) регулируется эритропоэтином, гликопротеином, продуцируемым почками. Он секретируется в плазму в ответ и в прямой пропорции на гипоксию.

Взаимоотношения между pO_2 и степенью сатурации гемоглобина кислородом (sO_2) не линейны, что имеет фундаментальное биологическое значение. Плоская часть сигмовидной кривой диссоциации оксигемоглобина показывает связывание кислорода с гемоглобином в широком диапазоне pO_2 на уровне легких, в то время как кислород хорошо диссоциирует от гемоглобина на нисходящей части кривой в небольшом диапазоне низких напряжений кислорода на уровне тканей, что облегчает его диффузию в эти ткани.

Состояние диффузии

На микроциркуляторном уровне доставка кислорода к тканям осуществляется за счет диффузии. Движущей силой, определяющей ее количественно, является разница парциальных давлений крови между капиллярами и митохондриями прилежащих клеток. Количество диффундирующего агента за единицу времени (J) пропорционально поверхности диффузии (F), абсолютной температуре (T), и константе идеального газа (R) и обратно пропорционально вязкости растворенных веществ (η) и радиусу (r) диффундирующих частиц. Внутренние взаимоотношения этих параметров выражаются коэффициентом диффузии (D) в уравнении Стокса и Эйнштейна следующим образом: $D = RT/6\pi r\eta$. Первый закон диффузии был открыт Фиком в 1855 г.:

$$J\,(\text{моль} \times s^{-1}) = F \times D\,(dC/dx),$$

где C = концентрация,
x = расстояние диффузии.

Транскапиллярную диффузию кислорода можно описать при помощи цилиндра Крога[52], модели, предложенной Лауреатом Нобелевской премии Крогом в последнем столетии. Эта структурная единица предполагает, что каждый отрезок капилляра снабжает кислородом соответствующий цилиндрический участок окружающих тканей. Кислород и другие метаболиты, транспортируемые оксигенированной кровью, будут диффундировать из капилляра радиально, по направлению к тканям для потребления клетками.

Эта модель применима, если допустить, что:

- цилиндр Крога — приемлемая модель для геометрии данной ткани;
- ткани, окружающие цилиндр, гомогенны и однообразны по метаболической активности;
- ось цилиндра совпадает с осью капилляров-тканей.

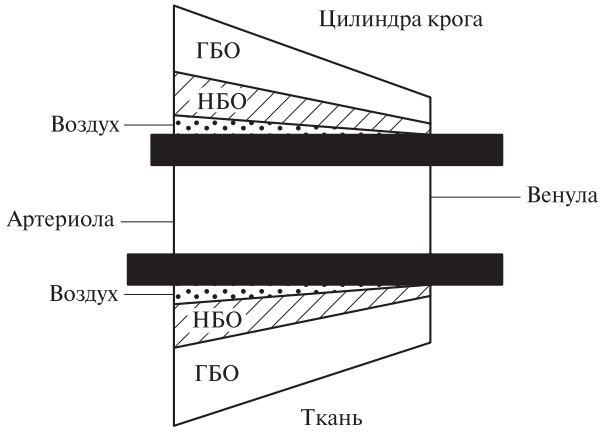


Рис. 1.4–3. Поперечный срез объема оксигенируемой зоны вокруг отдельно взятого капилляра в различных условиях: при дыхании воздухом, нормобарическим кислородом (НБО) и гипербарическим кислородом (ГБО) согласно модели Крога

Эта модель позволяет глубже вникнуть в оксигенацию тканей, хотя она и не учитывает геометрических особенностей, таких как ответвления капиллярного русла, изменений сосудистого тонуса, которые могут ограничивать капиллярный кровоток или изменять местные метаболические потребности. Тем не менее на основе этой модели можно определить ключевые параметры тканевой оксигенации — *расстояние между капиллярами* и *время транзита* эритроцитов от артериолы к венуле.

Таким образом, среднее расстояние между капиллярами или средняя плотность капилляров в данном объеме тканей есть основная детерминанта тканевой оксигенации, что может объяснить тканевую гипоксию, несмотря на нормальное напряжение кислорода в артериальной крови и сердечный выброс. Кроме того, период времени, в который pO_2 капилляра превышает тканевое pO_2, также определяет тканевую оксигенацию. Сокращение времени транзита уменьшает доставку кислорода к окружающим тканям.

Парциальное давление кислорода постоянно снижается по пути эритроцитов от артериол к венулам, то же происходит и с оксигенацией окружающих тканей. Таким образом, клетки у венозного конца капилляров менее оксигенированы и риск гипоксии у них выше («летальный угол»). Можно выделить три порога значений ниже нормы. При венозном pO_2 25–28 мм рт. ст. происходит реактивная вазодилятация; p_vO_2 20 мм рт. ст. следует рассматривать как критическое для тканевой оксигенации; и при p_vO_2 12 мм рт. ст. давление кислорода в митохондрии приблизительно равно нулю.

В нормобарических условиях pO_2 в артериолах равно артериальному pO_2 приблизительно 100 мм рт. ст., pO_2 в венуле составляет приблизительно 34 мм рт. ст. расстояние диффузии равно 100 μм с артериолярной и 36 μм с венулярной стороны, что ведет к диффузионному объему с кривой в виде усеченного конуса. Напротив, при воздействии ГБО при 303,9 кРа (3 ата) артериальное pO_2 равно 2000 мм рт. ст., а венулярное pO_2 100 мм рт. ст., если принять потребление кислорода постоянным. Расстояние диффузии равно 247 μм в артериолярном и 64 μм в венулярном концах капилляра, что ведет к более чем 10-кратному увеличению объема диффузии кислорода. Эти теоретические соображения были подтверждены прямыми измерениями давления кислорода в различных тканях[53].

Тем не менее модель Крога остается упрощением, так как морфология капилляров не единообразна, равно как и направление кровотока[54, 55].

Внутриклеточное потребление кислорода в основном происходит внутри митохондрий и заканчивается генерацией аденозинтрифосфата (АТФ). Детерминантой окислительного фосфорилирования является pO_2 в митохондрии. Минимальным движущим давлением кислорода внутри митохондрии считается давление[56] менее 0,5 мм рт. ст. Среднее тканевое pO_2 15 мм рт. ст. указывает на тканевую дизоксию[57]. Диффузионные барьеры[58] могут нарушать диффузию от капилляра к митохондрии. Это могут быть анатомические барьеры, такие как аномальная структура и/или толщина стенки эритроцита, артериовенозные шунты, или физические, такие как нарушение сродства O_2 к гемоглобину или скорость эритроцитов.

3.2. Влияние ГБО на pO_2 в тканях различных органов

Центральная нервная система

Полярографические измерения pO_2 в тканях ($p_{tk}O_2$) в центральной нервной системе (ЦНС)[59] крыс показало диапазон 10–34 мм рт. ст. при дыхании нормобарическим воздухом. Значения $p_{tk}O_2$ при дыхании чистым кислородом при 303,9 кРа (3 ата) растут до 452±68 мм рт. ст. и до 917±123 мм рт. ст. при дыхании чистым кислородом при 506,5 кРа (5 ата). Если CO_2 добавлена к вдыхаемому газу, кортикальное pO_2 повышается еще больше, так как вазоконстрикторная реакция на гипероксию преодолевается. При дыхании газовой смесью из 95% O_2 и 5% CO_2, $p_{tk}O_2$ ЦНС повышается до 791±5 мм рт. ст. при 303,9 кРа (3 ата) и до 1540±94 мм рт. ст. при 506,5 кРа (5 ата). Региональные колебания $p_{tk}O_2$ зависят от нейрональной активнос-

ти скорости церебрального метаболизма и кровотока. ГБО снижает концентрацию NO, мощного вазодилятатора, обеспечивающего защиту от гипероксического повреждения мозга. Напротив, длительная гипероксия и/или более высокие уровни давления окружающей среды (506,5–607,8 кРа, 5–6 ата) ведут к повышению продукции NO и кровотока, что подробно объяснить невозможно.

Церебральная вазоконстрикция, определяющая тканевое давление кислорода, есть результат тонкого биохимического каскада реакций в ответ на появление супероксид аниона (O_2^-), индуцируемого ГБО. В этом контексте внеклеточная концентрация супероксиддисмутазы (СОД) играет критически важную роль в регуляции мозгового кровотока *in vivo*, что можно продемонстрировать на генетически измененных породах мышей[60]. Высокая концентрация СОД обнаруживается в сосудах, в которых NO важна для релаксации сосудов.

Daugherty[61] изучал влияние ГБО при 1,5 ата на церебральное $p_{tk}O_2$, потребление кислорода и функцию митохондрий после бокового повреждении жидкостным ударом у крыс, сравнивая их с дышавшими 30% кислородом. ГБО оказывалась способна восстанавливать сниженный посттравматический редокс потенциал, указывавший на повреждение метаболизма кислорода в митохондриях и повышение $p_{tk}O_2$ и $\dot{V}O_2$.

Воздействие ГБО на оксигенацию мозга при 192,5 кРа (1,9 ата) и 283,6 кРа (2,8 ата), внутричерепное давление и уровни лактата/глюкозы определяли у анестезированных свиней на ИВЛ, не имевших повреждения мозга[62]. Нормобарическое повышение FiO_2 с 0,4 до 1,0 приводило к росту $p_{tk}O_2$ в мозге с 33±14 до 63±28 мм рт. ст. Дальнейшее повышение наблюдалось при 192,5 кРа (1,9 ата) (FiO_2 = 1,0) до 151±65 мм рт. ст. и при 283,6 кРа (2,8 ата) до 294±134 мм рт. ст. Внутричерепное давление и уровни глюкозы/лактата оставались неизменными.

Опухоли

В большинстве опухолей есть гипоксичные зоны, в связи с чем ГБО является полезным инструментом для реверсии этого феномена и действует как агент, повышающий чувствительность опухоли к облучению и усиливающий реакцию на него[63, 64].

Brizel[65] во время дыхания НБО, нормобарическим карбогеном, ГБО при 303,9 кРа (3 ата) и гипербарическим карбогеном при 303,9 кРа (3 ата) измерял оксигенацию опухолей у крыс, которым имплантировали R3230Ac аденокарциному молочной железы. НБО или нормобарический карбоген эффекта не имели, но ГБО и гипербарический карбоген улучшали оксигенацию опухоли с ростом среднего $p_{tk}O_2$ с 8 до 55 мм рт. ст.

Мягкие ткани

Напряжение газа в тканях определяли у 6 пациентов с некротизирующим фасциитом и у 3 здоровых людей (контроль) Korhonen[66]. Пробы брали со здоровых, удаленных тканей и в непосредственной близости от инфици-

рованной зоны. Исходные значения при дыхании комнатным воздухом составили 87 мм рт. ст. в здоровой подкожной ткани плеча и 92 мм рт. ст. в инфицированной зоне. Среднее значение pO_2, полученное в здоровых тканях, было ниже (283 мм рт. ст.), чем в непосредственной близости от инфицированной зоны (387 мм рт. ст.) во время сеанса ГБО при 253,2 кРа (2,5 ата) длительностью 100 мин, с сопутствующим средним pO_2 в артерии 742 мм рт. ст. Это развитие событий можно отнести на счет повышения микроциркуляции, усиливающей воспалительный ответ на инфекцию или вследствие ухудшения местной утилизации кислорода.

ГБО часто используют для лечения незаживающих ран для восстановления уровня тканевого кислорода в ишемизированных зонах. Измерения давления тканевого кислорода позволяет сопоставлять структурные изменения в тканях с локальными уровнями кислорода. Siddiqui[67] оценил реакцию тканей, сравнив результаты курсов из 14 и 5 сеансов ГБО с точки зрения напряжения кислорода в тканях на модели ишемизированного уха кролика. У 31 кролика породы новозеландский белый, женского пола выполняли селективное отделение артерий на основании одного уха, второе служило внутренним не ишемизированным контролем. Девять из них получали только ГБО, остальные ГБО и НБО. Реакцию тканей определяли как плато $p_{tk}O_2$, достигаемое под действием НБО. Ишемизированные уши кроликов, получавших 14 ежедневных сеансов, достигали статистически значительно более значительного повышения напряжения кислорода в гипербарических условиях (253,2 кРа [2,5 ата], 90 мин) и во время ГБО, чем в других группах. Напротив, изменения напряжения кислорода в тканях при дыхании нормобарическим воздухом в каждой группе не отличались значительно от исходных значений и значений после 14 дней лечения ГБО. Действие ГБО рассматривается как передача энергогенерирующего эффекта при заживлении ран.

Кожа

Анализ публикаций за последние 15 лет показывает, что чрескожное pO_2 применяют в сочетании лечением ГБО как прогностический критерий заживления проблемных ран[68] и диабетических язв[69] или окончательного исхода после трансплантации мышечно-кожного лоскута на ножке[70, 71]. Заживление ран и деление клеток требуют базового напряжения кислорода 30 мм рт. ст. Были определены пограничные значения, необходимые для успешного заживления ран: Wattel[72] сообщил о заживлении язв у пациентов с артериальной недостаточностью, у которых $p_{tk}O_2$ превышало 100 мм рт. ст. при воздействии ГБО 253,2 кРа (2,5 ата).

Значения чрескожного $p_{tk}O_2$, превышающие 400 мм рт. ст. при воздействии ГБО 253,2 кРа (2,5 ата) или превышающие 50 мм рт. ст. при воздействии НБО, считаются хорошими прогностическими критериями заживления хронических язв стоп у пациентов, страдающих диабетом[73].

Другие органы

Напряжение кислорода исследовано в глазу[74] и даже внутриклеточно[75], тем не менее данные о гипербарическом воздействии остаются скудными.

У пациентов с газовой гангреной, у которых $p_{tk}O_2$ выше, чем при других анаэробных инфекциях мягких тканей[76] (измеряли pO_2 скелетных мышц). Это повышение у пациентов с газовой гангреной может быть следствием разрушения альфатоксином клеточных мембран и, таким образом, барьеров для диффузии O_2.

Напряжение кислорода[77] в продолговатом мозге и возбудимость измеряли на изолированном нейроне крысы под действием гипербарического гелия для проверки эффекта давления как такового, так и под действием ГБО от 253,2 кРа (2,5 ата) до 344,4 кРа (3,4 ата). Повышение давления и ГБО независимо повышали возбудимость в некоторых изолированных нейронах.

3.3. Методы измерения pO_2 в тканях

Идеальный метод должен удовлетворять следующим критериям: точность и воспроизводимость в широком диапазоне значений кислорода, простота выполнения, безопасность и неинвазивность, небольшие размеры устройства.

В целом доступны две группы методов оценки pO_2: полярографические методики, включающие тканевую тонометрию, чрескожные или игольные электроды; и не полярографические методики, включающие масс-спектроскопию, почти инфракрасную спектроскопию (NIRS), магнитнорезонансную спектроскопию, спектроскопию замороженного образца, позитронно эмиссионную томографию, электронно-спинный резонанс и фосфоресцирующее подавление.

Будут коротко описаны наиболее часто применяемые в клинических условиях при давлении окружающей среды: чрескожные измерения, тканевая тонометрия и NIRS.

Полярография

Основана на открытии полярографии[78] чехословацким химиком Ярославом Гейровским в начале 1920-х годов, монолитные платиновые (Pt) электроды были разработаны 20 лет спустя Davies и Brink для облегчения измерений локального давления кислорода *in vivo*. В 1956 г. Clark представил быстро измеряющие биохимические камеры, которые с тех пор используются в газоанализаторах и для мониторинга кислорода. В 1972 г. Huch модифицировал электрод Кларка для неинвазивного чрескожного применения[79], что сделало возможным применение его внутри барокамеры и что сделало его наиболее ценным инструментом для мониторинга в рутинной практике. Кислородный электрод Кларка состоит из камеры, разделенной пополам солевым мостиком. Платиновый электрод отделен от монолитного серебряного электрода. Электроды окружены концентрированным раствором калия хлорида. Кислородный монитор держит постоянную раз-

ницу вольтажа между обоими электродами так, чтобы платиновый электрод становился катодом (отрицательно заряженным), на котором происходит электрохимическая редукция и образуется ток от серебряного электрода к платиновому. Ток, генерируемый редукцией кислорода, пропорционален числу молекул кислорода, попадающих в камеру между анодом и катодом через мембрану, проницаемую для молекул кислорода.

Электрод подогревается для получения более достоверных значений напряжения кислорода за счет вазодилятации и облегчения диффузии кислорода из подлежащих тканей. Его прикрепляют к коже клейким кольцом, наполненным контактным раствором.

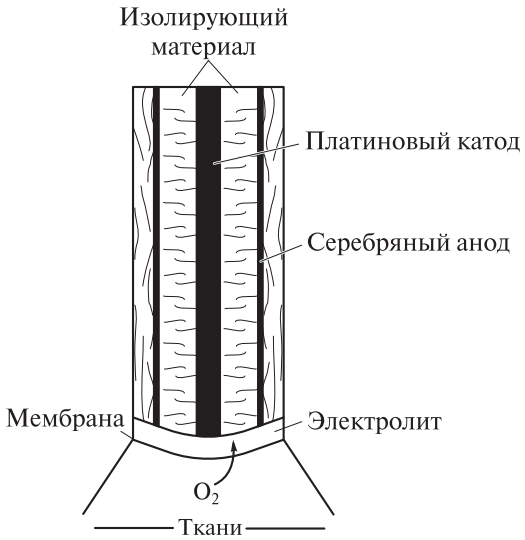


Рис. 1.4–4. Схема кислородного электрода

Тонометрия тканей

Миниатюрную трубку со стенками, проницаемыми для газов, вводят в ткани и наполняют бескислородной жидкостью. Напряжение кислорода в жидкости постепенно сравнивается с напряжением кислорода в прилежащих тканях и после 5–10 мин выравнивания его можно определить. Korhonen[80] выполнил измерения тканевых pO_2 и pCO_2 при помощи имплантированного силастикового тонометра и методики отбора проб в капилляры и продемонстрировал их надежность и возможность использования в гипербарических условиях. Пробы отбирали в стеклянные капилляры, запечатывали и хранили во льду до исследования в газоанализаторе. Этот метод применим в учреждениях, имеющих газоанализаторы, и не очень дорог. Как недостаток можно рассматривать то, что капилляры слегка повреждены после введения, что может влиять на получаемые показатели.

Почти инфракрасная спектроскопия (NIRS)

Ткани человека содержат вещества, которые можно определить количественно и качественно по их хорошо известным спектрам поглощения при почти инфракрасных длинах волн[81]. Концентрации в тканях гемоглобина оксигенированного и деоксигенированного, равно как и окисленной цитохром оксидазы, пропорциональна тканевой оксигенации и метаболизму. J□bsis [82] первым продемонстрировал, что измерения проходящего света почти инфракрасного излучения можно использовать для мониторирования степени оксигенации определенных соединений. В соответствии с законом Ламберта—Бера, абсорбция пропорциональна концентрации соединения в растворе и длине оптического пути:

$$A = \log_{10} [P_O/P] = a \times c \times d,$$

где

A = абсорбция измеренная по оптической плотности,
P_O = параллельный луч,
P = мощность излучения проходящего через середину абсорбции,
a = специфический коэффициент угасания абсорбирующего компонента,
c = концентрация абсорбируемого соединения в растворе,
d = расстояние между точками входа и выхода света.

Цитохромоксидаза расположена на мембране митохондрии и является терминальным ферментом дыхательной цепи. Она содержит четыре активных редокс-группы: с гемом железа и a_3 меди в центрах Cu_A и Cu_B. Определение цитохромоксидазы труднее, чем определение оксигенированного гемоглобина, из-за ее низкой концентрации в тканях. Доступность кислорода в клетке ограничена скоростью его потребления цитохромоксидазой, в результате чего имеет место более высокий уровень редукции центра меди. Абсорбция почти инфракрасного света цитохромоксидазой отражает доступность кислорода на клеточном уровне.

Основная цель мониторирования оксигенации тканей — раннее выявление дыхательной недостаточности на клеточном уровне. Терапевтические меры коррекции тканевой гипоксии требуют глубокого знания критических порогов кислородоснабжения каждого органа. Мониторинг оксигенации на тканевом и клеточном уровнях[83] будет важен для подбора доз кислорода во время лечения ГБО. При интерпретации результатов необходимо учитывать качество забора проб, объем ткани в каждой отдельной пробе, расположение датчика и распределение капилляров.

Список литературы

1. Nunn JF. The Oxygen Cascade. In: *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, edited by Nunn JF. Butterworth-Heinemann Ltd. ISBN 0-7506-1336-X, 1993: 255-268.
2. Martin L. What is meant by interpreting arterial blood gases. In: *All you really need to know to interpret arterial blood gases*, edited by Martin L. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 2nd edition. ISBN 0-683-30604-9, 1999: 1-83.
3. Boerema I, Meyne NG, Brummelkamp WH. Life without blood. *Arch Chir Neer,* 1959; 11: 70-83.

4. Silbernagl S, Despopoulos A. Respiration tissulaire, hypoxie. In: *Atlas de poche de physiologie*, edited by Silbernagl S, Despopoulos A. Medicine-Sciences Flammarion, 3rd edition, 2004: 130-131.
5. Schlichtig R. O_2 Uptake, Critical O_2 Delivery, and Tissue Wellness. In: *Pathophysiologic Foundations of Critical Care*, edited by Pinsky MR, Dhainaut JF (Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, ISBN 0-683-06888-1, 1993: 119-139.
6. Cain SM. Peripheral oxygen uptake and delivery in health and disease. *Clin Chest Med*, 1983; 4: 139-148.
7. Schlichtig R, Kramer DJ, Pinsky MR. Flow redistribution during progressive hemorrhage. *J Appl Physiol*, 1991; 70: 169-178.
8. Samsel RW, Nelson DP, Sanders WM. Effect of endotoxin on systemic and skeletal muscle O_2 extraction. *J Appl Physiol*, 1988; 65: 1377-1382.
9. Nelson DP, Samsel RW, Wood LDH, Schumacker PT. Pathological supply dependency of systemic and intestinal O_2 uptake during endotoxemia. *J Appl Physiol*, 1988; 64: 2410-2419.
10. Nagano K, Gelman S, Parks DA, Bradley EL. Hepatic oxygen-supply-uptake relationship and metabolism during anesthesia in miniature pigs. *Anesthesiology,* 1990; 72: 902-910 .
11. Smithies MN, Royston B, Makita K, Konieczko K, Nunn JF. Comparison of oxygen consumption measurements indirect calorimetry versus the reversed Fick method. *Crit Care Med*, 1991; 19: 1401.
12. Svenson KL, Henrikson BA, Sonander HG, Stenqvist O. Metabolic gas exchange during aortocoronary bypass surgery using a double pump system and mechanical ventilation. A comparison between indirect calorimetry and invasive blood gas measurements using Fick's principle. *Acta Anaesthisiol Scand*, 1991; 35: 188-189 .
13. Peyton PJ, Robinson GJ. Measured pulmonary oxygen consumption: difference between systemic oxygen uptake measured by the reverse Fick method and indirect calorimetry in cardiac surgery. *Anesthesia,* 2005; 60(2): 146-150.
14. Weaver LK, Howe S. Normobaric measurement of arterial oxygen tension in subjects exposed to hyperbaric oxygen. *Chest*, 1992; 102: 1175-1181.
15. Welch HG, Pedersen PK. Hyperoxia and human performance: a brief review. *Med Sci Sports Exercise,* 1982; 14: 253-262.
16. Lodato R. Decreased oxygen consumption and cardiac output during normobaric hypoxia. *J Appl Physiol,* 1989; 67: 1551-1559.
17. Reinhart K, Bloos F, Konig F, Bredle D, Hannemann L. Reversible decrease of oxygen consumption by hyperoxia. *Chest,* 1991; 99: 690-694.
18. Johnson LF, Neville JR, Bancroft RW. The effect of decreased barometric pressure on oxygen consumption. *Aerosp Med*, 1963; 34: 97-100.
19. Chapler CK, Cain SM, Stainsby WN. The effects of hyperoxia on oxygen uptake during acute anemia. *Can J Physiol Pharmacol*, 1984; 62: 809-814.
20. Lambertsen CJ, Kough RH, Cooper DY, Emmel GL, Loeschke HH, Schmidt CF. Oxygen toxicity. Effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3.5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation, and cerebral metabolism. *J Appl Physiol*, 1953; 5: 471-486.
21. Hughes RL, Mathieu RT, Campbell D, Fitch PG. Systemic hypoxia and hyperoxia, and liver flow and oxygen consumption in the greyhound. *Pfluegers Arch*, 1979; 381: 151-157.
22. Savitt MA, Rankin JS, Elberry JR, Owen CH, Camporesi EM. Influence of hyperbaric oxygen on left ventriclular contractility, total coronary blood flow, and myocardial oxygen consumption in the conscious dog. *Undersea Hyperb Med*, 1994; 21(2): 169-183.
23. Webster AL, Syrotuik DG, Bell GJ, Jones RL, Bhambani Y, Young M. Exercise after acute hyperbaric oxygenation: is there an ergogenic effect? *Undersea Hyperb Med Fall*, 1998; 25(3): 153-159.
24. Adams RP, Welch HG. Oxygen uptake, acid-base status, and performance with varied inspired oxygen fractions. *J Appl Physiol*, 1980; 49: 863-868.
25. Stanek KA, Nagle FJ, Bisgard GE, Byrnes WC. Effect of hyperoxia on oxygen consumption on exercising ponies. *J Appl Physiol*, 1979; 46: 1115-1118.
26. Kaiser L. Limiting factor for aerobic muscle performance. The influence of varying oxygen pressure and temperature. *Acta Physiol Scand*, (Suppl), 1970; 346: 1-96.
27. Welch HG, Bonde-Petersen G, Graham T, Klausen K, Secher N. Effects of hyperoxia on leg blood flow and metabolism during exercise. *J Appl Physiol*, 1977; 42(3): 385-390.

28. Horstman DH, Gleser M, Delehunt J. Effects of altering oxygen delivery on $\dot{V}O_2$ of isolated, working muscle. *Am J Physiol*, 1976; 230: 327-334.
29. Richardson RS, Grassi B, Gavin TB, Haseler IJ, Tagore K, Roca J, Wagner PD. Evidence of O_2-supply-dependent $\dot{V}O_2$ max in the exercise-trained human quadriceps. *J Appl Physiol*, 1999; 86(3): 1048-1053.
30. Pedersen PK, Kiens B, Saltin B. Hyperoxia does not increase peak muscle oxygen uptake in small muscle group exercise. *Acta Physiol Scand*, 1999; 166(4): 309-318.
31. Savasi I, Evans MK, Heigenhauser GJ, Spriet LL. Skeletal muscle metabolism is unaffected by DCA infusion and hyperoxia after onset of intense aerobic exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002; 283(1), E: 108-115.
32. Kohzuki H, Sakata S, Ohga Y, Misawa H, Kishi T, Takashi M. Increase in O_2 delivery with hyperoxia does not increase O_2 uptake in tetanically contracting muscle. *Jpn J Physiol Feb*, 2000; 50(1): 167-169.
33. Wilson BA, Stainsby WN. Effects of oxygen breathing on RQ, blood flow, and developed tension in situ dog muscle. *Med Sci Sports*, 1978; 10: 167-170.
34. Eynan M, Arieli Y, Arieli R, Bomzon A. Hyperoxia may reduce energetic efficiency in the trained rat. *Aviat Space Environ Med*, 2003; 74(10): 1029-1033.
35. Koch A, Kramkowski D, Rump A, Bettinghausen E, Rieckert H. First results with diving ergospirometry in the dive-chamber of the German Naval Medical Institute. *Proceedings of the Annual Meeting of the European Underwater and Baromedical Society* (Copenhagen), 2002: 19-21.
36. Danek SJ, Lynch JP, Weg JD, Dantzker DR. The dependence of oxygen uptake on oxygen delivery in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 1980; 122: 387-395.
37. Bihari D, Smithies M, Gimson A, Tinker J. The effects of vasodilation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. *N Engl J Med*, 1987; 317: 397-403.
38. Reinhart K, Bloos F, Konig F, Bredle D, Hannemann L. Reversible decrease of oxygen consumption by hyperoxia. *Chest*, 99(3), 1991; 690-694.
39. Mathieu D. Effets hemodynamiques et microcirculatoires de l'oxygenotherapie hyperbare. *These*, Universite de Lille II, 1994.
40. Sukoff MH. Effects of hyperbaric oxygenation. *J Neurosurg*, 2001; 95(3): 544-546.
41. Mathieu D, Neviere R, Millien JP, Coget JM, Wattel F. Non invasive assessment of vacoconstrictive effects of hyperoxigention in focal ischemia. In: *Basic and Applied High Pressure Biology*, edited by Bennett PB, Marquis RE. University of Rochester Press, Rochester, 1993: 375-381.
42. Amin HM, Kaniewski WS, Cohen D, Camporesi EM, Hakim TS. Effects of acute exposure to hyperbaric oxygen on the rheology and morphology of red blood cells in the rat. *Microvasc Res,* 1995; 50(3): 417-428.
43. Mathieu D, Coget JM, Vinckier L, Saulnier F, Durocher A, Wattel F. Filtrabilite erythrocitaire et oxygenotherapie hyperbare. *Med Sup Hyp*, 1984; 3: 100-104.
44. Taylor WF, Chen S, Barshtein G, Hyde DH, Yedgar S. Enhanced aggregability of human blood cells by diving. *Undersea Hyperb Med*, 1998; 25(3): 167-170.
45. Kenmure AC, Murdoch WR, Hutton II, Cameron AJ. Hemodynamic effects of hyperbaric oxygen at 1 and 2 Ata pressure in healthy subjects. *J Appl Physiol*, 1972; 32(2): 223-226.
46. Abel FL, McNamee JE, Cone DL, Clarke D, Tao J. Effects of hyperbaric oxygen on ventricular performance, pulmonary blood volume, and systemic and pulmonary vascular resistance. *Undersea Hyperb Med*, 2000; 27(2): 67-73.
47. Neubauer B, Tetzlaff K, Staschen CM, Bettinghausen E. Cardiac output changes during hyperbaric hyperoxia. *Int Arch Occup Environ Health*, 2001; 74(2): 119-122.
48. Camus F. Dłterminants de l'Oxygenation tissulaire. In: *Rèamination et Medecine d'Urgence*, edited by Camus F. Expansion Scientifique Francaise, Paris, 1990: 305-316.
49. Popel AS. Theory of oxygen transport to tissue. *Crit Rev Biomed Eng*, 1989; 17: 257-321.
50. Tenney SM. A theoretical analysis of the relationship between venous blood and mean tissue oxygen pressures. *Resp Phys*, 1974; 20: 283-296.
51. Gutierrez G, Lund N, Palizas F. Rabbit skeletal muscle pO_2 during hemodynamic sepsis. *Chest*, 1991; 99: 224-229.
52. Krogh A. The anatomy and physiology of capillaries, Hatner, New York. 1959.

53. West JB. In: *Physiological Basis of Medical Practice*, edited by West JB. William and Wilkins, Baltimore, 12th ed, 1990; 517-564.
54. Honing CR, Frierson JL, Nelson CN. Oxygen transport and $\dot{V}O_2$ in resting muscle: significance for tissue capillary exchange. *Am J Physiol,* 1971; 220(2): 357-363.
55. Renkin EM. Regulation of the microcirculation, *Microvasc Res,* 1985; 30: 251-263.
56. Fisher AB, Forman HJ. Oxygen utilization and toxicity in the lungs. In: *Handbook of physiology, The respiratory system, circulation and non-respiratory functions*, edited by the American Physiological Society. Bethesda, 1985; 231-254.
57. Gutierrez G, Marini C, Acero AL, Lund N. Skeletal muscle pO_2 during hypoxemia and isovolemic anemia. *J Appl Physiol*, 1990; 68: 2047-2053.
58. Van der Kleij A. Invasive and non-invasive pO_2 measurements in clinical practice. *Clin Hemorheology and Microcirculation*, 1999; 21: 263-266.
59. Dean JB, Mulkey DK, Garcia AJ, Putnam RW, Henderson RA. Neuronal sensitivity to hyperoxia, hypercapnia, and inert gases at hyperbaric pressures. *J Appl Physiol,* 2003; 95: 883-909.
60. Demchenko IT, Oury TD, Crapo JD, Piantadosi CA. Regulation of the brain's vascular responses to oxygen. *Circ Res,* 2002; 91: 1031-1047.
61. Daugherty WP, Levasseur JE, Sun D, Rockswold GL, Bullock MR. Effects of hyperbaric oxygen therapy on cerebral oxygenation and mitochondrial function following moderate lateral fluid-percussion injury in rats. *J Neurosurg,* 2004; 101(3): 499-504.
62. Van Hulst RA, Haitsma JJ, Klein J, Lachmann B. Oxygen tension under hyperbaric conditions in healthy pig brain. *Clin Physiol Fund Imaging,* 2003; 23(3): 143-148.
63. Mayer R, Hamilton-Farrell M, van der Kleij A, Schmutz J, Granstrom G, Sicko Z, Melamed Y, Carl UM, Hartmann KA, Jansen E, Ditri L, Sminia P. Hyperbaric Oxygen Therapy and Radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie,* 2005; 181: 113-123.
64. Mueller-Klieser W, Vaupel P, Manz R. Tumour oxygenation under normobaric and hyperbaric conditions. *Br J Radiol,* 1983; 56: 559-564.
65. Brizel DM, Lin SS, Johnson JL, Brooks J, Dewhirst MW, Piantadosi CA. The mechanisms by which hyperbaric oxygen and carbogen improve tumour oxygenation. *Br J Cancer,* 1995; 72(5): 1120-1124.
66. Korhonen K, Kuttila K, Niinikoski J. Tissue gas tensions in patients with necrotizing fasciitis and healthy controls during treatment with hyperbaric oxygen: a clinical study. *Eur J Surg,* 2000; 166: 530-534.
67. Siddiqui A, Davidson J, Mustoe T. Ischemic tissue oxygen capacitance after hyperbaric oxygen therapy: a new physiologic concept. *Plast Reconstr Surg,* 1997; 99: 148-155.
68. Strauss MB, Bryant BJ, Hart GB. Transcutaneous oxygen measurements under hyperbaric oxygen conditions as a predictor for healing of problem wounds. *Foot Ankle Int,* 2002; 23(10): 933-937.
69. Fife CE, Buyukcakir CC, Otto GH, Sheffield PJ, Warriner RA, Love TL, Mader J. The predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in diabetic lower extremity ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis of 1144 patients. *Wound Repair Regen,* 2002; 10(4): 198-207.
70. Mathieu D, Neviere R, Pellerin P, Patenotre P, Wattel F. Pedicle musculucutaneous flap transplantation: prediction of final outcome by transcutaneous oxygen measurements in hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg,* 1993; 91(2): 329-334.
71. Wattel FE, Mathieu D, Fossati P. Hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot lesions — search for healing predictive factors. *J Hyperb Med,* 1991; 6: 263-268.
72. Wattel F, Mathieu D, Coget JM, Billard F. Hyperbaric oxygen therapy in chronic vascular wound management. *Angiology*, 1990; 41(1): 49-65.
73. Niinikoski JH. Clinical hyperbaric oxygen therapy. Wound perfusion, and transcutaneous oximetry. *World J Surg,* 2004; 28(3): 307-311.
74. Yu DY, Cringle SJ, Alder VA. The response of rat vitreal oxygen tension to stepwise increases in inspired percentage oxygen. *Invest Opthalmol Vis Sci,* 1990; 31(12): 2493-2499.
75. Honig CR. Effect of tachycardia on intracellular pO_2 and reserves of O_2 transport in subendocardium of mouse left ventricle. *Adv Exp Med Biol,* 1990; 277: 395-402.

76. Van der Kleij AJ, Bakker DJ, Lubbers M, Henny CP. Skeletal muscle pO_2 in anaerobic soft tissue infections during hyperbaric oxygen therapy. *Adv Exp Med Biol,* 1992; 317: 125-129.
77. Mulkey DK, Henderson RA, Dean JB. Hyperbaric oxygen depolarizes solitary complex neurons in tissue slices of rat medulla oblongata. *Adv Exp Med Biol,* 2000; 475: 465-476.
78. Skoog DA, West DM. Votammetry. In: *Principles of Instrumental Analysis*, edited by Skoog DA, West DM. Holt, Reinhard and Winston, Inc, 1971: 553-598.
79. Franzeck UK, Bollinger AA, Huch RR, Huch A. Transcutaneous oxygen tension and capillary morphologic characteristics and density in patients with chronic venous incompetence. *Circulation,* 1984; 70(5): 806-811.
80. Korhonen K, Kuttila K, Niinikoski J. Subcutaneous tissue oxygen and carbon dioxide tensions during hyperbaric oxygenation: an experimental study in rats. *Eur J Surg,* 1999; 165: 885-890.
81. Elwell, Hebden (May 23, 2005); http://www.medphys.ucl.ac.uk
82. Jöbsis FF. Non-invasive infrared monitoring of cerebral and myocardial insufficiency and circulatory parameters. *Science,* 1977; 198: 1264-1267.
83. Scheufler KM. Tissue oxygenation and capacity to deliver O_2 do the two go together? *Transfusion and Apheresis Science,* 2004; 31: 45-54.

1.5. Физиологические эффекты гипербарического кислорода на гемодинамику и микроциркуляцию

Д. Матьё, Р. Фейвори, Ф. Коллет, Ж.-К. Линк, Ф. Ваттель

Service d'Urgence Respiratoire, de Reanimation Medicale et de Medecine Hyperbare, Hôpital Calmette, Centre Hospitalier Regional Universitaire, Lille, France

Краткое содержание: Гипербарический кислород (ГБО) в диапазоне давлений, используемых в лечебных целях, вызывает гемодинамические изменения на уровне как макро-, так и микроциркуляции. У нормальных субъектов системные гемодинамические изменения в основном касаются частоты сердечных сокращений (эффект, связанный как с давлением барометрическим, так и с давлением кислорода). Артериальное давление имеет умеренную тенденцию к повышению. Сердечный выброс поддерживается или умеренно снижается вследствие компенсаторных реакций, которые могут оказаться несостоятельными у пациентов с ранее существовавшей сердечной недостаточностью. На уровне микроциркуляции ГБО вызывает вазоконстрикцию со снижением микроциркуляторного кровотока, но без снижения давления кислорода в тканях. Эта гипероксическая вазоконстрикция не проявляется в ранее гипоксичных зонах, где микроциркуляторный кровоток остается неизменным. Следовательно, давление кислорода в тканях повышается до уровней, близких к нормальным. Повторное проявление вазомоторной реакции, по-видимому, указывает на локальное улучшение локальных метаболических условий, влияние ГБО на гемодинамику и микроциркуляцию представляется эффективной компенсацией ишемических состояний, особенно в случаях гетерогенной микроциркуляторной гипоперфузии.

Ключевые слова: гемодинамика, гипербарическая брадикардия, гипероксическая брадикардия, гипероксическая гипертензия, сердечный выброс, региональное кровообращение, мозговой кровоток, коронарный кровоток, почечный кровоток, гепатоспланхнический кровоток, мышечный кровоток, микроциркуляция, капиллярный кровоток, гипероксическая вазоконстрикция, вазомоторная реакция.

Лечение гипербарическим кислородом (ГБО) это терапевтическое средство, при котором кислород назначается пациенту через систему дыхания при давлении выше атмосферного. Целью является повышение давления кислорода в тканях либо для компенсации дефицита кислородоснабжения, либо рекрутирования особых эффектов кислорода, проявляющихся при давлении выше нормального.

Однако подача высоких давлений кислорода обладает не только положительными свойствами, случаются и токсические эффекты — к счастью, редко. Давления и длительность воздействия кислорода, применяемые в клинической практике, по большей части далеки от токсических пределов. Тем не менее высокое давление кислорода вызывает важные изменения гемодинамики и кровообращения, среди которых наиболее известны брадикардия и гипероксическая вазоконстрикция. Эти изменения, которые были отчетливо продемонстрированы на здоровых людях, — проявление защиты тканей от последствий гипероксии.

Опубликованы результаты ряда исследований этой темы с отчетливо противоречивыми результатами. Различия экспериментальных протоколов, популяций и сравниваемых ситуаций делают глобальный синтез затруднительным. Здесь мы предлагаем синтез доступных литературных данных и результаты наших собственных исследований в этой области.

В последовательности событий, переносящих кислород из окружающей атмосферы туда, где его могут использовать клетки, есть три базовые стадии, давно идентифицированные физиологами:

- дыхание, которое включает поступление кислорода в организм и его распределение в крови;
- кровообращение, которое включает доставку кислорода из малой циркуляции к капиллярам в тканях;
- оксигенация клеток, стадия, на которой кислород попадает в клетки, где и будет использован.

Период, в течение которого происходит эта циркуляция, необходимо рассматривать как многоуровневый процесс.

- Прежде всего, существует глобальный уровень макроциркуляции, на котором циркуляцию можно сравнить с замкнутой системой трубок (артерий и вен), насосов (правый и левый желудочки) и источников снабжения (легкие и ткани). Влияние ГБО на уровень макроциркуляции физиологи и клиницисты изучают весьма активно, в этой главе мы представим влияние на *центральную гемодинамику*.
- Второй уровень в исследованиях циркуляции включает распределение кровотока к каждому органу и даже разным частям органа. Он будет включать исследование влияния ГБО на *региональный кровоток*.
- Третий уровень — *микроциркуляция*, которая доставляет кислород к местам его потребления.

На каждом уровне высокие давления кислорода оказывают разное влияние. В частности, окончательный эффект варьирует в зависимости от состояния — нормального или патологического — организма, органа или ткани.

1. Влияние на центральную гемодинамику

В масштабе всего организма ГБО проявляет многогранную активность, в которой нелегко провести границу между актуальным действием высокого давления кислорода и других, однонаправленных или противодействующих, факторов окружающей среды, таких как гидростатическое давле-

ние, колебания температуры или плотности газа и т. д. Анализ многочисленных, хотя нередко и противоречивых, литературных данных позволяет сделать следующее заключение относительно этих влияний: эффекты ГБО включают урежение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления и тенденцию к снижению сердечного выброса[1, 2].

1.1. Влияние на частоту сердечных сокращений

Наиболее известный эффект ГБО на сердечно-сосудистую систему — урежение частоты сердечных сокращений. Оно наблюдается как у животных, так и у людей, здоровых и больных, в покое и при физической нагрузке.

1.1.1. Ранние работы

Вскоре после того, как Paul Bert сообщил о брадикардии у уток во время ныряния и открытии брадикардического рефлекса при погружении лица, Heller, Mager и Von Schrotter (1897 г.) описали урежение частоты сердечных сокращений в покое и при физической нагрузке у тоннельных рабочих под действием давлений 2,5 и 3,6 ата. Dautrebande и Haldane (1921 г.) также наблюдали брадикардию у лиц, подвергавшихся воздействию чистого кислорода при давлении 1 ата и 2 ата.

Schilling (1936 г.) выполнил первое системное исследование этого эффекта и обсудил относительное значение различных факторов, которые могли оказывать влияние: повышение давления кислорода, плотности, гидростатического давления и давления инертного газа.

1.1.2. Экспериментальные факты

Впервые отметили Dautreband и Haldane, однако важность его очевидным сделал Fagraeus[3]. Эти авторы изучали частоту сердечных сокращений и другие физиологические параметры у здоровых лиц, выполняющих стандартные упражнения в условиях различных атмосфер: воздух при 1 ата (A), кислород при 1 ата (B) и воздух при 4,5 ата (C). Так как давление кислорода было одинаковым в условиях B и C, эффект повышенного давления кислорода можно отделить от эффекта других факторов окружающей среды. Авторы продемонстрировали, что для изученных четырех уровней физической нагрузки в условиях C частота сердечных сокращений урежалась на 12–16 уд./мин, тогда как в условиях B она снижалась только на 4–7 уд./мин. Авторы пришли к заключению, что брадикардия, наблюдаемая в сжатом воздухе, в основном обусловлена высоким давлением кислорода, но это лишь частично объясняет эффект брадикардии. Частично брадикардия, не зависящая от кислорода, была связана с другими факторами окружающей среды.

Относительное значение частей, зависящих и не зависящих от кислорода, рассмотрели Shida и Lin[4]. Изучая частоту сердечных сокращений у неанестезированных крыс в условиях различных атмосфер (O_2–N_2 и O_2–He смесей) и давлений, эти авторы продемонстрировали, что в диапазоне давлений от 1 до 10 ата повышение давления кислорода было пер-

вичной причиной брадикардии. Колебания плотности, давления и инертные газы продуцировали только маргинальные эффекты.

Однако существует и несколько объяснений кажущихся противоречий: кроме различий в испытуемых объектах (человек или крыса) диапазон обоих состояний (покой и физическая нагрузка) и давления кислорода варьирует. Исследование Fagraeus было выполнено при давлении кислорода 1 ата, тогда как Shida и Lin в основном работали с давлениями около 0,6 ата. Kenmure[5] продемонстрировал, что эффект брадикардии близок к своему максимуму при 1 ата кислорода и повышение pO_2 выше 1 ата дает лишь незначительный эффект.

Таким образом, было сделано следующее заключение: в диапазоне давлений, используемых в ГБО (1 — 3 ата, $FiO_2 = 1$), снижение частоты сердечных сокращений в основном является следствием повышения давления кислорода, это снижение почти полностью достигается так только кислород становится нормобарическим (НБО) и дальнейшее повышение давления более не снижает частоты сердечных сокращений.

1.1.3. Механизмы брадикардии

Исходя из вышеизложенного, представляется, что брадикардия, наблюдаемая при ГБО, является следствием двух механизмов: зависящего и не зависящего от кислорода. Многие авторы пытались определить процессы, участвующие в обоих этих механизмов, и, особенно, участвует ли в этих процессах автономная нервная система (Daly и Bonduran[6], Fagareus и Linnarson[7], Fagratus[8]). Fagareus и Linnarson[7] изучили роль автономной нервной системы, используя антихолинэргичекие и бета-блокирующие препараты у здоровых людей, выполняющих стандартные тесты с физической нагрузкой в условиях различных атмосфер (воздух при 1 ата, O_2 при 1,3 ата и воздух при 6 ата). Они пришли к заключению, что эффекты, зависящие от кислорода были в основном следствием прямого действия высокого давления кислорода на миокард в сочетании, в меньшей степени, с парасимпатическим эффектом. С другой стороны, аспект независимости от кислорода был в основном связан с симпатическим тонусом сердца (т. е. ослаблением бета-эффекта).

Было оценено относительное значение прямого действия на миокард и непрямого действия автономной нервной системы на зависящую от кислорода брадикардию. Doubt и Evans[9] подтвердили прямое действие ГБО на миокард, продемонстрировав специфическую, зависящую от кислорода брадикардию у кошек, анестезированных и курарезированных при давлении 31,3 ата ($pO_2 = 0{,}35$ ата, $pHe = 31$ ата). Bergo[10], однако, сообщил об исчезновении зависящей от кислорода брадикардии у крыс, которым вводили атропин при 5 ата. Фактически, за исключением различий методик и видов экспериментальных животных, представляется возможным примирить результаты обоих исследований в дифференциации двух эффектов ГБО: (1) эффект брадикардии воздействует на частоту сердечных сокращений как в покое, так и при физической нагрузке, и (2) брадикардия развивается вследствие прямого влияния на клетки миокарда в покое, который

зависит от кислорода, проявляется быстро, может быть реверсирован атропином, и, по-видимому, в основном опосредуется парасимпатической системой. Этот парасимпатический эффект приводит в действие барорецепторами, стимулируемыми вызванной гипероксией гипертензией. В дальнейшем эффект нарастает благодаря снижению из-за гипероксии как активности симпатической системы[11], так и уровня циркулирующих катехоламинов[12, 13].

Был также предложен еще один механизм: снижение чувствительности хеморецепторов к CO_2 во время гипероксии[14]. Однако он вряд ли играет значительную роль если учесть, что время, которое потребовалось бы для его развития, значительно больше реально наблюдаемого времени развития брадикардии. Во время физической нагрузки повышение давления CO_2 стимулирует хеморецепторы, и хотя эта стимуляция слаба, она компенсирует ваготоническое действие. Наблюдаемая брадикардия, таким образом, результат прямого воздействия.

И наконец, необходимо подчеркнуть, что кислородзависимая брадикардия не является признаком токсичности кислорода. Как сообщил Malaton[15], учащение частоты сердечных сокращений выше исходного уровня имеет место до развития гипероксического кризиса. Настораживающим признаком возможно вредного гипероксического кризиса уже давно считается скорее тахикардия, чем брадикардия.

1.2. Влияние на артериальное давление

1.2.1. Экспериментальные эффекты

Влияние ГБО на артериальное давление так же противоречиво. Хотя многие авторы наблюдали повышение систолического и диастолического артериального давления (Whitehorn[16], Alveryd и Brody[17]), другие не находили изменений или они были незначительными (Richards и Barach[18], Behnke[19]). Behnke[20] даже рассматривал повышение артериального давления как признак токсичности кислорода.

В исследовании, включавшем 20 здоровых добровольцев, Kenmure[21], наблюдал лишь небольшое и статистически незначительное повышение среднего артериального давления, но это сочеталось с 15%-ным повышением системного артериального сопротивления. И, что важнее, повышение системного артериального сопротивления наблюдалось в кислороде при 1 ата и лишь очень незначительно повышалось на кислороде при 2 ата. Dooly и Mehn [22] подтвердили это наблюдение. У 11 здоровых добровольцев, рандомизированно дышавших воздухом при 1 ата, O_2 при 1 ата, O_2 при 2 ата и O_2 при 3 ата, они наблюдали значительное повышение среднего артериального давления связанное с периферической вазоконстрикцией (оцениваемой по соотношению артериального давления рука/нога) в группе дышавших O_2 при 1 ата. Однако дыхание кислородом при 2 ата и 3 ата не сопровождались далее значительным эффектом.

1.2.2. Механизмы повышения артериального давления крови

Среди авторов нет единого мнения о существовании артериальной гипертензии при ГБО, но все согласны с существованием повышения периферического сосудистого сопротивления, становящегося очевидным при расчете системного артериального сопротивления[21] или по соотношению артериального давления рука/нога[22]. Обычно повышение сопротивления связано с гипероксической вазоконстрикцией.

Однако в связи с локализацией периферической вазоконстрикции (артерии меньшего диаметра, чем средние и мелкие артерии, отвечающие за большую часть артериального сопротивления), анатомическими и физиологическими различиями, связанными с региональным кровотоком в органах, гипероксигенированы перфузируемые зоны или нет, результирующие последствия вазоконстрикции могут весьма широко варьировать. Это объясняет, почему влияние на артериальное давление может быть разной интенсивности. Кроме того, системное артериальное сопротивление лишь один из факторов, определяющих артериальное давление, из-за множества которых столь противоречивыми выглядят результаты разных исследований.

1.3. Влияние на сердечный выброс

1.3.1. Экспериментальные факты

Большинство авторов согласны с тем, что сердечный выброс в условиях ГБО снижается. Имеющиеся исследования сообщают о противоречивых результатах: воздействие кислорода при 1 ата снижает сердечный выброс у крыс в исследовании Torbati[23]. Однако этот эффект не удалось наблюдать ни Onarheim и Tysseboth[24], ни Smith в его работе на собаках[25], ни Matalon в исследовании на овцах[15]. Сердечный выброс даже увеличивался, когда начинала проявляться токсичность кислорода. Однако у людей большинство авторов (Eggers[26], Whale[27], Andersen и Hillrstad[28], Kenmure[21]) наблюдали снижение сердечного выброса, но амплитуда была небольшой (10–15%), а физиологическое значение не определенным.

1.3.2. Механизмы снижения сердечного выброса

Почти все авторы согласны с тем, что падение сердечного выброса в ГБО зависит от снижения частоты сердечных сокращений (Keys[29], Otis[30], Dripps и Comroe[31], Kenmure[21]). Однако Whitehorn[16] сообщил о сочетанном снижении объема систолического выброса (SEV). Cameron[32] также продемонстрировал снижение SEV у пациентов с инфарктом миокарда. Интересно, что у их пациентов сердечный выброс снижался , в то время как частота сердечных сокращений оставалась той же. Артериальное давление возрастало, указывая на значительное повышение системного артериального сопротивления. Однако не всем авторам удалось наблюдать эти эффекты, вредные для пациентов со скомпрометированным сердцем. Действительно, есть несколько сообщений об улучшении производительности сердца у пациентов этого типа (Smetnev[33], Deepika[34]).

В литературе очень мало данных о функции желудочков и влиянии ГБО. Savitt[35] наблюдал снижение сердечного выброса, потребления кислорода миокардом ($\dot{V}O_2$) и коронарного выброса в ГБО при 3 ата у анестезированных собак, но изменения были пропорциональны, так что сократимость миокарда оставалась неизменной. Ishikawa[36] сообщил о повышении на 11% сократимости миокарда при повышении pO_2 до 460 мм рт. ст. Они интерпретировали это повышение как результат прямого положительного влияния кислорода на волокна миокарда. Однако Ask и Tysseborn сообщили о положительном инотропном эффекте, связанном с барометрическим давлением самом по себе. Однако, по-видимому, этот эффект проявляется только при давлениях выше тех, что применяются в ГБО[37–39].

В противоположность находкам Savitt, Kioschos[40] и Abel[41] наблюдали легкое, но значительное снижение (10–15%) индексов вентрикулярной производительности у анестезированных животных. Это снижение сократимости миокарда наблюдалось только в левом желудочке, и Abel[41] выдвинул гипотезу о том, что относительное снижение функции левого желудочка в сочетании с сохранной функцией желудочка правого могло бы быть причиной ложных случаев отека легких, имевших место во время воздействия ГБО.

Для уточнения этой точки зрения мы выполнили исследование глобальных гемодинамических изменений, индуцируемых ГБО (2,5 ата) у 10 седатированных пациентов в критических состояниях на контролируемой вентиляции[42]. Мы наблюдали снижение частоты сердечных сокращений, умеренное снижение системного и легочного давлений, и отсутствие изменений сердечного выброса. Отсутствие колебаний сердечного выброса было следствием повышения SEV, в основном связанного с повышением конечнодиастолического объема желудочков при остающейся неизменной фракции выброса.

В нашем исследовании снижения сократимости миокарда не наблюдалось. Повышение постнагрузки желудочков вследствие гипероксической артериальной вазоконстрикции уравновешивалось повышением преднагрузки желудочков, о чем свидетельствовало повышение конечнодиастолического объема наполнения. Усиление эффекта преднагрузки в основном было связано скорее с гипербарическим давлением, чем с гипероксией. Эти наблюдения совпадают с обнаружением того, что скорее гипербарическое давление, чем гипероксия, повышает выброс аурикулярного натрийуретического фактора вследствие увеличения аурикулярного объема[43]. Два механизма могут участвовать в повышении преднагрузки: удлинение времени наполнения желудочков вторичное брадикардии и снижение податливости желудочков, которые становились очевидными на кривой давление/объем (т. е. кривой Старлинга).

Однако эти компенсаторные механизмы не беспредельны: усиление работы желудочков при наличии существовавшей исходно дилятации желудочков (например, снижение податливости желудочков) объясняет, почему пациенты с дилятационной кардиомиопатией и заболеваниями коронарных сосудов могут декомпенсироваться.

Таким образом, могут сложиться две ситуации: (1) миокард способен преодолевать периферическое сопротивление, поддерживая систолический объем выброса, либо потому, что у него есть необходимые резервы или гипероксигенация обеспечивает необходимый кислород, или (2) деградирующий миокард более не способен преодолевать периферическое сопротивление и не может, таким образом, поддерживать SEV, что ведет к манифестации левожелудочковой (отек легких) или сердечной недостаточности во время ГБО.

Если вспомнить, что сердечный выброс определяет не столько организм сам по себе, сколько его метаболические потребности, в частности необходимость доставки кислорода и элиминация CO_2, создается впечатление, что увеличение содержания кислорода при ГБО должно приводить к увеличению сердечного выброса при сохранении периферической доставки кислорода на прежнем уровне.

1.4. Синтез

Таким образом, изменения центральной гемодинамики при лечении ГБО (2–3 ата) включают (1) урежение частоты сердечных сокращений, (2) увеличение периферического сосудистого сопротивления, которое имеет тенденцию к (3) повышению артериального давления, и (4) поддержание или некоторое снижение сердечного выброса. Эти проявления представляются в основном связанными с прямым вазоконстриктивным действием на сосуды и непрямым действием, запускающим хемо- и барорецепторы, а также автономную (парасимпатическую) нервную систему.

2. Влияние на региональное кровообращение

Таким образом, к эффектам высокого давления кислорода на центральную гемодинамику относятся урежение частоты сердечных сокращений и повышение периферического сопротивления. Однако как это снижение кровотока распределяется между разными органами, порождает вопросы. Еще раз необходимо подчеркнуть, что региональный кровоток, так же, как и общий сердечный выброс, регулируется метаболическими потребностями соответствующей системы органов. Экспериментальные протоколы могут порождать значительные различия в распределении регионального кровотока, зависящие от избранного объекта (мелкие млекопитающие, такие как крысы — в сравнении с крупными млекопитающими, такими как собаки, овцы и люди), состояния сознания (в сознании или под наркозом), применяемых препаратов (тип анестезии) и от того, в покое находится объект испытания или выполняет физическую нагрузку (контролируемая или спонтанная вентиляция).

В первую очередь мы должны проанализировать эффекты высокого давления кислорода на различные участки регионального кровообращения, затем мы должны уделить внимание описанию причастных механизмов.

2.1. Изменения регионального кровообращения

2.1.1. Мозговое кровообращение

Еще в 1948 г. Ketty и Schmidt[44] сообщили о 13%-ном снижении мозгового кровообращения (МК) при нормобарической гипероксии (1 ата, $FiO_2 = 1$). Это снижение также наблюдалось у анестезированных собак на контролируемой вентиляции (Jacobson[45], Bergofsky и Bertun[46]) и у крыс в сознании на самостоятельном дыхании (Hordnes и Tyssebotn[47]). Во всех этих исследованиях падение МК было эквивалентно или слегка превышало падение сердечного выброса. У овец в сознании на контролируемой вентиляции Matalon[15] наблюдал повышение — вместо понижения — МК при ГБО. Однако это повышение наблюдалось, только когда уже появлялись признаки токсичности кислорода и в то время, когда общий сердечный выброс уже был повышен.

Изменение распределения кровотока было изучено в пределах собственно мозга. Bergo и Tyssebotn[48] изучили распределение МК в разных отделах мозга у крыс в сознании на самостоятельном дыхании при 1,3 и 5 ата FiO_2. При 1 и 3 ата кровоток снижался только в области моста, среднего мозга, зрительного бугра и подбугорья, в то время как при 5 ата снижение происходило во всех отделах.

Эту изменчивость влияния высоких давлений кислорода относительно применяемой длительности и давления как таковых наблюдали также и другие авторы (Bean[49], Lambertsen[50], Torbati[51]). На крысах в сознании Torbati[51] продемонстрировал, как давление кислорода между 1 и 3,5 ата, снижение МК сохранялось на протяжении всего воздействия. При 5 ата и $FiO_2 = 1$, за первоначальным падением МК следует вторичное повышение через 30 минут. При 7 ата и $FiO_2 = 1$, снижения МК не было, напротив, за повышением МК вскоре последовал судорожный гипероксический приступ.

Torbati[51] у людей подтвердил данные Lambertsen[50], высказав предположение, что вторичное повышение МК зависело от повышения мозгового pO_2. Эффект вазодилатации последнего противоположен эффекту вазоконстрикции гипероксии. Во время умеренной гипероксии (1–3,5 ата, $FiO_2 = 1$) связанная с pO_2 вазоконстрикция ограничивала повышение тканевого pO_2. Однако гипероксия индуцировала (1) повышение мозгового pO_2 посредством альвеолярной гипервентиляции (вследствие снижения дыхательного драйва), (2) снижение карбамино-гемоглобина (эффект Галдана), (3) снижение мозгового кровотока вследствие гипероксической вазоконстрикции, так что появилась вазодилатация. Это привело к повышению мозгового pO_2 и, в конечном итоге, манифестации гипероксической токсичности. Толерантность нервной системы к гипероксии, таким образом, связана с церебральной вазорегуляцией, которую контролирует pO_2 в диапазоне, в котором антиоксидантная защита клеток в состоянии компенсировать гипероксию[52].

Подводя итог, можно сказать, что колебания МК при гипероксии зависят от внутренних взаимоотношений между различными регулирующими

системами, в которых локальные pO_2 и pCO_2, похоже, играют ведущую роль. Так, уровень сознания, примененные анестетики, контроль вентиляции и уровень pCO_2 — важные факторы, которые необходимо учитывать, анализируя изменения МК. Так же, Torbati и Carey[53] подчеркнули, что травма мозга оказывает отчетливый эффект на вазоконстрикторную реакцию на гипероксию. Это означает, что всегда, когда ГБО применяется в случаях затрагивающих церебральную патологию, рекомендуется тщательный мониторинг: функции мозга (постоянная ЭЭГ), давление и сатурация в яремной вене, яремный артериовенозный градиент глюкозы и лактата или самого МК.

2.1.2. Коронарное кровообращение

С 1970-х годов многие авторы сообщали о снижении коронарного кровотока при воздействии кислорода под высоким давлением (в среднем на 20–30% для 1–2 ата и $FiO_2 = 1$) (Daniell и Bagwell[54], Podlesch и Herpfer[55], Winter[56]). Это сочеталось со снижением миокардиального VO_2 приблизительно на 20% и снижением экстракции лактата.

Однако это снижение коронарного кровотока следует интерпретировать в свете снижения сердечного выброса. Хорошо известно, что коронарный кровоток тесно связан с миокардиальным VO_2, так как миокард не может повышать свою способность экстрагировать кислород, так как она и так максимальна. Hutter[57] показал, как миокардиальное VO_2 можно достичь, умножив систолическое артериальное давление на частоту сердечных сокращений ($АД_{сист} \times ЧСС$). На крысах со значительной гипероксией (5 ата, $FiO_2 = 1$), Brego[10] сообщил о 59% снижении миокардиального кровотока к 5 мин и окончательной стабилизации на 51% через 60 мин. В отличие от этого внешняя работ левого желудочка через 5 мин. снижалась только на 13%, но, что важнее, через 60 мин она возвращалась к норме. Авторы пришли к заключению, что с начала и на протяжении всего воздействия ГБО коронарный выброс стал все более неадекватным объему работы желудочка. Это могло бы привести к ишемии миокарда. И все же авторы не смогли привести никаких доказательств такой гипоксии.

Savitt [35, 58] снова исследовал эту проблему на экспериментальной модели у собак. Результаты показали, что при 3 ата и $FiO_2 = 1$ коронарный кровоток снижался на 17±10%, миокардиальное VO_2 снижалась на 11±6%, в то время как сердечный выброс снижался на 24%. Функция миокарда, оцененная по систолической работе, осталась той же самой: кривые конечнодиастолического объема и энергетический статус миокарда, определяемый по соотношению между миокардиальным VO_2 и тотальным механическим расходом энергии (т. е. систолическая работа левого желудочка + внутренняя работа миокарда), остались неизменными. Таким образом, коронарный кровоток не выглядел неадекватным сердечному выбросу при гипербарической гипероксии.

В заключение можно сказать, что в условиях ГБО происходит снижение миокардиального кровотока, но это снижение связано со снижением работы миокарда, индуцируемой сниженным сердечным выбросом.

2.1.3. Почечное кровообращение

На модели анестезированных (Onarheim[24]) и с сохраненным сознанием (Hordnes и Tyssebotn[47], Torbati[23]) в условиях гипероксии почечный кровоток снижался. Это снижение представляется не зависящим от центральной нервной системы (Norman[59]).

2.1.4. Гепатоспланхническое кровообращение

Исследования кровообращения кишечника сообщают либо об умеренном снижении у собак (Bergofsky[46]), у крыс в сознании (Hordnes[47]) или об отсутствии изменений у овец (Mantalon[15]).

В отличие от этих результатов исследования печеночного кровотока у животных сообщают об отсутствии изменений[10] или повышении[61].

У людей[62] при помощи клиренса зеленого индоцианина было продемонстрировано, что печеночный кровоток сохранялся на прежнем уровне даже после 16-часового воздействия ГБО при 1,5 ата и $FiO_2 = 1$.

Сохранение и даже повышение печеночного кровотока заметны при сравнении с универсальным снижением кровотока в других органах. Можно считать фактом то, что большая часть печеночного кровотока приходится на систему воротной вены и что повышение pO_2 в ней значительно меньше, чем в артериальной крови. Принимая во внимание баланс между печеночной артерией и воротной веной, в которых в основном сосредоточен печеночный кровоток, гипероксия может вызывать вазоконстрикцию печеночной артерии, снижая, таким образом, артериальный приток к печени. Для компенсации этого повышается портальный кровоток. Так как кровь в нем венозная, повышение печеночного pO_2 будет умеренным, что может объяснить то, что печеночный кровоток не уменьшается.

2.1.5. Мышечное кровообращение

У крыс, находящихся в сознании при гипероксии, в поперечнополосатых мышцах конечностей было обнаружено снижение кровотока[10, 60]. У собак, однако, он вряд ли нарушается[46].

Действительно, мышечный кровоток зависит от уровня мышечной активности. Так, у крыс в сознании на самостоятельном дыхании кровоток в мышцах живота и грудной клетки снижается при нормобарической гипероксии и повышается при гипербарической гипероксии, равно как и при гипербарической нормоксии. Это повышение локального кровотока, по-видимому, является следствием повышения VO_2, индуцированного повышением работы дыхательной мускулатуры, что происходит в связи с повышением сопротивления дыханию, более плотного в гипербарических условиях газа.

В заключение можно сказать, что ГБО вызывает генерализованную вазоконстрикцию, затрагивающую все системы органов. Общий сердечный выброс снижается, то же происходит и с региональным кровотоком, однако региональный кровоток вовлечен в этот процесс неравномерно. Мозговой кровоток, по-видимому, снижается в большей степени, чем общий

сердечный выброс, и это оказывает защитное действие от токсического эффекта гипероксии. Коронарное кровообращение снижается тоже, но за этим следует снижение работы миокарда. В других местах региональный кровоток снижается пропорционально, за исключением органов, работа которых в гипербарических условиях увеличивается (например, дыхательная мускулатура), или органов, которые защищены от гипероксии венозным примешиванием (например, печень).

2.2. Механизмы перераспределения регионального кровотока

2.2.1. Роль факторов окружающей среды

Влияние различных давлений кислорода и азота изучали Hordnes и Tyssebotn[60]. Сердечный выброс и региональный кровоток изучали при помощи маркированных микрошариков на крысах в сознании, в трех условиях: группа 1: нормобарический кислород (НБО) (pO_2 = 1 ата), группа 2: гипербарический воздух с pO_2 = 1 ата (5 ата, FiO_2 = 0,20), группа 3: гипербарический Нитрокс с pO_2 = 0,2 ата (5 ата, FiO_2 = 0,04).

Общий сердечный выброс снижался в группе гипероксии, но не изменялся в нормоксической группе (т. е. эффект скорее pO_2, чем давления). Мозговой кровоток снижался только в гипероксической группе. Миокардиальный кровоток снижался в гипероксической группе, в то время как в нормоксической гипербарической группе он повышался. Кровоток дыхательной мускулатуры усиливался в гипербарических группах.

В заключение можно сказать, что региональный кровоток снижался пропорционально сердечному выбросу в гипероксических группах с доминированием эффекта в мозговом кровотоке. Миокардиальный кровоток затрагивался разнонаправленно при гипероксии и гипербарии, как и кровоток дыхательной мускулатуры. В более позднем исследовании Hordnes и Tyssebotn[61], продемонстрировали, что это действительно был эффект гидростатического давления (и плотности газа), но не актуального давления азота.

2.2.2. Роль центральной нервной системы

Изменения регионального кровотока все еще не имеют достаточно убедительного объяснения. Hordnes и Tyssebotn[61] продемонстрировали, что изменения миокардиального выброса персистируют даже после блокады бета 1 адренергических рецепторов. Savitt[58] с соавторами сообщили о снижении коронарного кровотока после блокады автономной нервной системы.

Более того, снижение регионального кровотока не выглядит связанным со снижением катехоламинов, наблюдаемым при гипероксии[12, 13]. Таким образом, симпатическая нервная система не выглядит причиной этого перераспределения сердечного выброса. Очень точная регуляция регионального кровотока внутри систем органов нацелена скорее на локальную регуляцию (связанную с метаболизмом), чем глобальными гуморальными или автономными регуляторными механизмами.

3. Влияние на микроциркуляцию

Исходя из вышеизложенного, мы можем заключить, что точные регуляторные механизмы контроля доставки кислорода и крови к органам связаны с тканевым метаболизмом. Эти механизмы вступают в дело очень быстро, и их контролируют сами органы. Они в основном независимы от автономной нервной системы и так же не связаны с гормональной регуляцией через механизмы регуляции кровообращения (ренин-ангиотензиновая система, циркулирующие катехоламины). Эти свойства нацелены на регулирующие механизмы либо на локальном уровне (органы), либо даже на уровне микроциркуляции.

Таким образом, изучать действие высокого давления кислорода следует на уровне микроциркуляции.

3.1. Физиология микроциркуляции

Под микроциркуляцией мы понимаем часть сосудистой системы, которая проходит от прекапиллярных артериол (метаартериол) до посткапиллярных венул. Ее основные функции — нутритивное обеспечение клеток и выведение продуктов их жизнедеятельности.

3.1.1. Структура микроциркуляции[62]

Капиллярные сосуды являются очень тонкими структурами. Их стенки состоят из одного слоя клеток и базальной мембраны. Здесь происходит обмен нутриентами и отработанными продуктами между тканями и кровью. У людей число капилляров составляет около 10 млрд, а их площадь поверхности обмена от 500 до 700 м^2. Поэтому в любом месте организма крайне редко можно встретить клетки, удаленные от капилляров более чем на 20–30 микрометров.

В основном питающие артерии, при входе в органы, делятся 6–8 раз, пока их диаметр не окажется достаточно малым для того, чтобы называть эти ветви артериолами (менее 20 мкм). Далее артериолы делятся еще 2–5 раз, уменьшаясь до диаметра 2–9 мкм, где заканчивается перенос ими крови к капиллярам.

Базовой структурой микроциркуляции является микроциркуляторная единица, где кровь входит в капиллярную сеть из артериол и выходит через венулы. Кровь из артериолярного потока проходит через серию метаартериол (также называемых терминальные артериолы), чья структура расположена где-то между артериолами и капиллярами. После того как кровь покидает метаартериолы, кровь входит в капиллярную сеть, которая состоит из нескольких широких капиллярных сосудов (называемых преференциальными каналами) и других, более мелких, называемых реальными капиллярами. Когда кровь покидает капиллярную сеть, она попадает в венулы и возвращается в центральный кровоток.

В стенках артериол есть тонкий мышечный слой, с помощью которого они могут менять свой диаметр в широком диапазоне. Метаартериолы (терминальные артериолы) не имеют постоянного мышечного слоя, но

волокна гладких мышц окружают сосуды в определенных точках. В точках, где капилляры начинаются из метаартериол, есть несколько более толстая масса волокон гладких мышц, окружающих начало капилляров. Эти мышечные волокна называют прекапиллярными сфинктерами. Недавние работы продемонстрировали, что они не образуют полное кольцо, будучи, скорее, более крупной массой клеток. В любом случае, эти гладкомышечные волокна действуют как сфинктеры, поскольку они могут открывать и закрывать капилляры, а их ритмическая активность генерирует сосудистый тонус. В диаметре венулы существенно больше, чем артериолы, и слой их мышечных волокон значительно тоньше. Тем не менее, поскольку давление в зоне венул значительно ниже, чем в зоне артериол, венулы также способны существенно сокращаться.

Архитектура микроциркуляции в различных органах может варьировать, основная же ее структура остается общей. Самое главное, что метаартериолы и прекапиллярные сфинктеры находятся в очень тесном контакте со снабжаемыми ими тканями. В связи с этим локальные обстоятельства в тканях, такие как нутриенты, окончательные продукты метаболизма и концентрация ионов водорода, могут оказывать прямое влияние на эти структуры для контроля локального кровотока в каждой микроциркуляторной единице.

3.1.2. Капиллярный кровоток

Не все капилляры, снабжаемые одной метаартериолой, перфузируются одновременно. Также и кровоток в каждом данном капилляре не постоянен, так как капиллярный кровоток прерывист, с перемежающимися периодами перфузии и коллапса каждые несколько минут. Эту прерывистость капиллярного кровотока вызывает феномен, называемый вазомоторным, который есть следствие прерывистого сокращения метаартериол и прекапиллярных сфинктеров. Несмотря на прерывистость капиллярного кровотока, учитывая огромное число капилляров в некоторых органах, функцию капиллярной сети можно оценить в средних значениях. Можно определить такие средние значения, как капиллярный выброс, капиллярное давление и перенос веществ через капиллярную стенку.

3.1.3. Контроль локального кровообращения

Одна из важных характеристик микроциркуляции есть обеспечение для каждой ткани способности контролировать свое собственное локальное кровообращение, удерживая его в соответствии со своими потребностями[62].

Эта основанная на потребности в перфузии система жизненно важна. Постоянная обильная перфузия всех тканей значительно превосходила бы механические возможности сердца. На самом деле кровоток каждого органа обычно регулируется на минимальном уровне, удовлетворяющем потребность. Таким образом, ткани никогда не испытывают недостатка в нутриентах, а механическая рабочая нагрузка на сердце остается на минимально достаточном уровне.

Контроль локального кровообращения можно разделить на две фазы: немедленный и длительный контроль. Немедленный контроль обеспечивает быстрые изменения диаметра артериол и прекапиллярных сфинктеров, которые происходят в течение секунд или минут для поддержания адекватного локального кровообращения. Длительный контроль отвечает за кровообращения в периоды, охватывающие несколько дней, недель или даже месяцев. В общем, к длительным изменениям относятся увеличения или уменьшения числа (ангиогенез) и калибра кровеносных сосудов, отвечающих за нутритивное обеспечение тканей.

3.2. Влияние высокого давления кислорода на микроциркуляцию

3.2.1. Экспериментальные

Мы давно знаем о существовании артериальной гипероксической вазоконстрикции, особенно в некоторых зонах мозга[44, 50], сетчатке[63], почках[64] и мышцах[65, 66]. Однако гипероксическая вазоконстрикция не единообразна ни по всем органам, ни по артериальным магистралям. Соответственно, есть немалое число противоречащих исследований, выполненных на различных моделях и по разным протоколам исследования.

Гипероксическая вазоконстрикция варьирует:

- с локализацией артериальной магистрали. Артерии большого диаметра (более 80 мкм) подвергаются вазоконстрикции в значительно меньшей степени, чем тонкие артерии и терминальные артериолы[67, 68]. Bertuglia[69], используя видеомикроскоию и топографическую классификацию[70] артерий Strachler'са, продемонстрировал, что максимум уменьшения диаметра затрагивает в основном артериолы 1-го и 2-го порядка, в то время как артериолы 3-го и 4-го порядков уменьшались незначительно. Однако не следует делать вывод, что чувствительность сосудистой стенки к кислороду меняется с диаметром, так как Sallivan и Johnson[71] не нашли свидетельств вариабельности констриктивной реакции на кислород у артерий различного диаметра на идентичное pO_2 в окружающей среде. Duling[72, 73] выдвинули гипотезу о том, что вазоконстрикция артериол зависит от периартериолярного pO_2. Granger[74] продемонстрировал, что вазоконстрикция затрагивает сосуды увеличивающегося диаметра в соответствии со степенью роста pO_2.

Вариабельность интенсивности и локализации гипероксической вазонострикции подтвердил Sonny[75], который продемонстрировал, что наиболее значительная вазоконстрикция происходит между 1 ата 100% O_2 и 2 ата 100% O_2, но выше этого, от 2 ата 100% O_2 и до 3 ата 100% O_2, значительных изменений не происходило, что согласуется с результатами исследования Dooly и Mehm[22].

- с кровотоком. Уже давно наблюдали, что гипероксическая вазонострикция затрагивает органы по-разному. Вазоконстриктивная реак-

ция скелетных мышц[76] сильнее, чем мезентериальных сосудов[77]. На модели артериального сегмента было продемонстрировано, что усиление кровотока вызывает более выраженную вазоконстрикцию при гипероксии[78]. Таким образом, вазоконстриктивная реакция на кислород зависит от кровотока;

- с исходно существующим сокращением артерий. Hoogerwerf[79] с соавторами нашел свидетельства усиления вазоконстриктивной реактивности сосудов, которые ранее были подвергнуты норадренэргической констрикции.

Гипероксия нарушает и сосудодвигательные реакции: она снижает их частоту и амплитуду. Многие капилляры представляются полностью закрытыми и открываются лишь кратковременно. Время перфузии сокращается и стремится к нулю[68, 80].

Все эти феномены обратимы, и микроциркуляция возвращается к нормальному состоянию через 15–20 с после восстановления нормальной оксигенации.

3.2.2. Последствия гипероксической вазоконстрикции для давления кислорода в тканях

Различные влияния гипероксии на артерии в зависимости от их размера сочетаются с другими для ограничения повышения pO_2. Сокращения сосудов 1-го и 2-го порядка снижают капиллярный кровоток, в то время как незначительное влияние на сосуды 3-го порядка становится причиной увеличения шунтируемой части выброса[69].

Благодаря двум этим феноменам тканевое pO_2 не меняется либо повышается незначительно. Whalen и Nair[81, 82] на нормальных крысах продемонстрировали, что внутриклеточное давление кислорода составило приблизительно 6 мм рт ст и не повышалось значительно, когда животные дышали $НБО_2$. Их p_vO_2 повышалось, указывая на то, что потенциал доставки кислорода к клеткам полностью не был реализован в нормобарических условиях: это было, таким образом не отражение того, что могло быть достигнуто в условиях большей транскапиллярной диффузии кислорода, как это можно достичь в условиях ГБО.

Эти экспериментальные эффекты важны, так как они демонстрируют, что клеточное pO_2 при гипероксии подвергается лишь ограниченным изменениями при гипероксии. Таким образом снижение кровотока вследствие гипероксической вазоконстрикции реально обладает защитным эффектом от токсического действия кислорода.

3.2.3. Взаимоотношения между началом вазоконстрикции и давлением кислорода в тканях

Развитие гипероксической вазоконстрикции часто становится аргументом против применения ГБО при ишемических ситуациях. Уменьшение кровотока может привести к дальнейшему снижению pO_2, вызывая гипоксию в тканях[83, 84].

Однако, несмотря на частое упоминание об этом теоретическом соображении, нет ни одного исследования, результаты которого подтверждали бы развитие тканевой гипоксии при гипероксии[72]. На самом же деле исследования ряда авторов демонстрируют, что, несмотря на снижение кровотока, вызываемого вазоконстрикцией, гипероксигенация артериальной крови повышает pO_2 в тканях[85, 86].

Дело в том, что гипероксическая вазоконстрикция есть локальная сосудистая реакция на повышение pO_2. Хотя мы не можем детально описать механизм, представляется, что вазоконстрикцию триггирует повышение pO_2 на уровне терминальных артериол или периартериолярного пространства. В общем, это очень точная регуляция кровотока, подстраивающая его под потребности участка периферической ткани. Таким образом, можно сделать предположение о том, что до тех пор, пока в данной зоне давление кислорода не превышает определенный порог, вазоконстриктивный эффект не развивается. В поддержку этой гипотезы мы выполнили исследование на кожной микроциркуляции, так как она достаточно восприимчива и чувствительна к гипероксической вазоконстрикции[42].

В исследовании участвовали десять пациентов, получавших лечение локальной ишемии при помощи ГБО 2,5 ата. Измеряли чрескожное давление кислорода ($p_{tc}O_2$) и микроциркуляторный кровоток. Используя чрескожную оксиметрию и доплеровскую лазерную флоуметрию соответственно, оценивали ишемическую и контралатеральную (контроль) стороны в 3 разных состояниях: атмосферный воздух, НБО и ГБО 2,5 ата. Наши результаты показали, что кожный кровоток снижается в зонах, в которых давление кислорода превышало нормальные уровни, но этого снижения не было в зонах, где значения давления кислорода оставались субнормальными (табл. 1.5–1, рис. 1.5–1).

Таблица 1.5–1. Чрескожное давление кислорода и амплитуда изменений кровотока (по данным допплеровской лазерной флоуметрии) при различных давлениях кислорода в 10 случаях локальной ишемии

	Чрескожное измерение давления кислорода		
Зона	*1 ата воздух*	*1 ата* O_2	*2,5 ата* O_2
Подключичная	38±15	336±94	1059±166
Ишемическая	23±17	75±40	405±214
Контрлатеральная	33±22	218±75	814±192
	Допплеровская лазерная флоуметрия		
Зона	*1 ата воздух*	*1 ата* O_2	*2,5 ата* O_2
Ишемическая	17±11	17±19	16±9
Контрлатеральная	15±5	12±4	9±3

*$p<0,05$

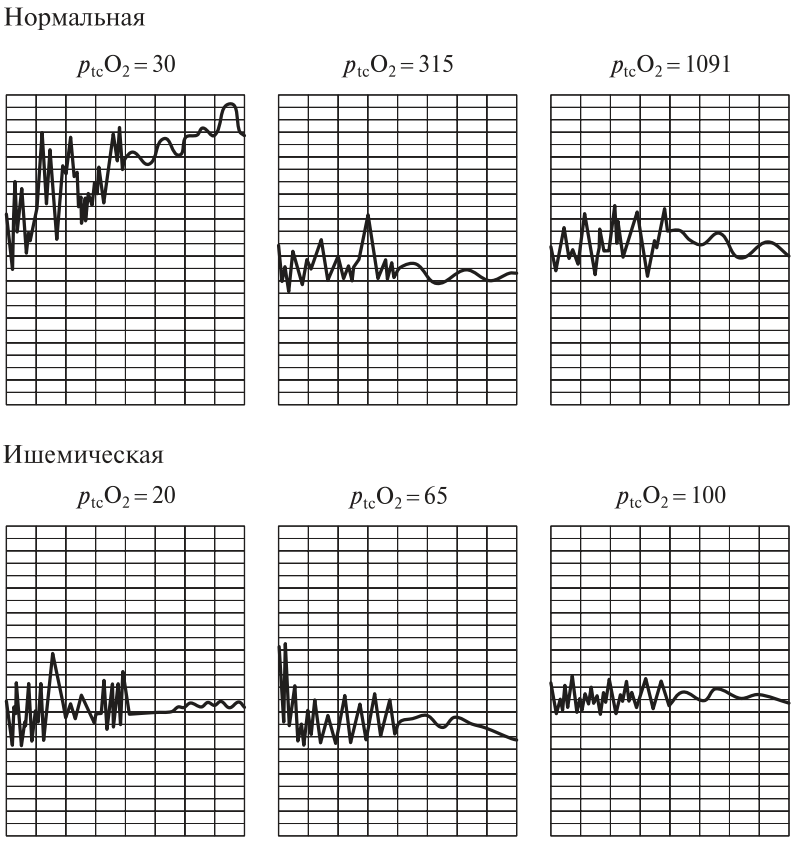


Рис. 1.5–1. Допплеровская лазерная флоуметрия в зонах с ишемией и в зонах с нормальной перфузией при различных давлениях кислорода во вдыхаемой смеси. В нормально перфузируемых зонах кровоток повышается, в то время как pO_2 снижается. В ишемических зонах кровоток остается таким же, в то время как pO_2 высоких уровней не достигает. Обратите внимание, что сосудодвигательные волны в ишемических зонах не видны при атмосферном воздухе, но появляются при ГБО

Давление вдыхаемого кислорода

Итак, гипероксическая вазоконстрикция есть локальный феномен, подстраивающий его под потребности участка перфузируемой ткани. Что еще более важно, возобновление сосудодвигательных волн в ишемических зонах показывает, что функция водителя ритма клеток гладкой мускулатуры снова работает, демонстрируя улучшение их метаболического состояния[87].

Из этого исследования можно сделать четыре вывода: (1) DO_2 в ишемических зонах в условиях ГБО возрастает, так как происходит повышение содержания кислорода в крови, а местный кровоток при этом не снижается; (2) развитие гипероксической вазоконстрикции в нормально перфузируемых зонах фактически является приспособительной реакцией сосудов, имеющей целью уменьшить риск токсического действия кислорода; (3) вазоконстрикция в правильно перфузируемых зонах сочетается с поддержанием кровотока в плохо перфузируемых зонах. Этот феномен

сосудистого перераспределения может играть важную роль в формировании положительной роли ГБО в случаях, когда перфузия органов нарушена неоднородно — например, при реперфузионном синдроме; (4) возвращение сосудодвигательного тонуса доказывает улучшение метаболических условий в ишемических зонах. Это можно использовать как объективный критерий при использовании ГБО в клинической практике.

3.2.4. Механизмы гипероксической вазоконстрикции

Гипероксическая вазоконстрикция представляется не рефлективной по своей природе. Различия регионального распределения, место действия в сосудистой системе[88] и снижение симпатической активности во время гипероксии [11–13, 89] свидетельствуют против этой теории.

Все авторы сходятся в том, что гипероксическая вазоконстрикция связана с регуляторными механизмами, действующими на уровне микроциркуляторной единицы. Whalen и Nair[81, 82] первыми продемонстрировали, что клеточное pO_2 в мышцах не претерпевает изменений при гипероксии и что это следствие регулировки микроциркуляции. Duling определил точку действия гипероксии терминальными артериолами и прекапиллярными сфинктерами[72].

Granger [74] показал, что чем выше уровень гипероксии, тем больше сосудов затрагивает вазоконстрикция. Так, в зависимости от степени гипероксии, включаются первичные механизмы контроля, к которым относятся возможности микроциркуляции ограничить газообмен; если это не помогло, включается вторичный механизм: вазоконстрикция проксимальных (резистивных) артерий.

Механизм гипероксической вазоконстрикции детально еще не распознан. Duling[72] показал, что кислород не оказывает прямого действия на гладкомышечные клетки сосудов. Было высказано предположение о вовлеченности медиаторов[83]. Идея о вовлеченности простагландинов была отвергнута в связи с отсутствием действия цикло-оксигеназных ингибиторов[90, 91]. Было высказано предположение о двух механизмах.

- Rubanyi и Vanhoute[92] показали на кольцах коронарных артерий кошек, что супероксидный анион оказывал ингибирующий эффект на EDFR, выбрасываемый сосудистым эндотелием в ответ на ацетилхолин (который в настоящее время идентифицируется как NO), и что гипероксия помогает инактивации. Этот механизм может отчасти играть роль в вазоконстрикции, и особенно тот факт, что она распространяется от сосудов меньших к большим, но не объясняет полностью, как некоторые терминальные артериолы оказываются закрытыми полностью.
- Jackson[84, 93] привел свидетельства вазоконстриктивной роли лейкотриенов в гипероксичесих ситуациях и их подавления ингибиторами липооксигеназы и антагонистами рецепторов лейкотриена. Клетки, их продуцирующие, еще не идентифицированы. Представляется, что это не клетки стенок артериол, так как сигнал генерируется на расстоянии[93]. Клетки других сосудистых стенок (венул, капилляров),

клетки паренхимы и некоторые клетки крови могли бы продуцировать лейкотриены. Однако создается впечатление, что зависимость вариабельности реакций от разных размеров артерий указывает на то, что определенные реакции должны происходить из мышечных клеток артериол.

В заключение можно сказать, что микроциркуляторный кровоток претерпевает довольно точную регуляцию к условиям оксигенации. Для предотвращения роста давления кислорода в тканях выше оптимального уровня включаются эффективные защитные механизмы. В этих механизмах, по-видимому, существует иерархическая структура, позволяющая мобилизовать защитные ресурсы в соответствии с интенсивностью гипероксического раздражения. Они также обратимы и прекращаются с исчезновением гипероксии. И наконец, что самое важное, они, по-видимому, не превышают пределов необходимости, т.е. не индуцируют парадоксальную гипоксию.

4. Заключение

ГБО, назначенная в диапазоне давлений, применяемых для лечения, оказывает влияние на гемодинамику как на центральном, так и на микроциркуляторном уровнях.

Изменения центральной гемодинамики в основном включают уменьшение частоты сердечных сокращений (эффекты давления и кислорода). Артериальное давление имеет тенденцию к небольшому повышению, а сердечный выброс остается прежним или слегка снижается. Все это связано с регуляторными механизмами, которые могут быть вредными в случае существовавшей исходно кардиальной патологии.

На микроциркуляторном уровне гипероксическая вазоконстрикция происходит только в зонах, где давление кислорода поднимается выше нормального уровня. В ранее ишемизированных зонах повышение давления кислорода остается близким к нормальному и не сопровождается изменением локального кровотока. С другой стороны, восстановление вазомоторного тонуса дает основания предполагать улучшение местного метаболического статуса.

В итоге представляется, что ГБО действует на кровообращение полезным для состояний гипоперфузии образом — особенно когда области гипоперфузии распределены неравномерно. Влияние ГБО на ткани и особенно клетки все еще нуждается в дополнительном изучении.

Список литературы

1. Broussolle B. Physiologie cardiovasculaire et plongee. In: Broussolle B. *Physiologie et medecine de la plongee*. Paris, Ellipses, 1992: 155-167.
2. Evans DE. Cardiovascular effects. In: Shilling CW, Carlston CB, Mathias RA. *The Physican's guide to diving medecine*, New York, Plenum Press, 1984: 99-109.
3. Fagraeus L, Hesser CM, Linnarsson D. Cardiorespiratory responses to graded exercise at increased ambient air pressure. *Acta Physiol Scand*, 1974; 91: 259-274.

4. Shida KK, Lin YC. Contribution of environmental factors in development of hyperbaric bradycardia. *J Appl Physiol*, 1981; 50: 731-735.
5. Kenmure AC, Murdoch WR, Hutton I, Cameron JV. Hemodynamic effects of oxygen at 1 and 2 ATA pressure in healthy subjects. *J Appl Physiol*, 1972; 32: 223-226.
6. Daly WJ, Bondurant S. Effects of oxygen breathing on the heart rate, blood pressure and cardiac index of normal man resting, with reactive hyperemia and after atropine. *J Clin Invest*, 1962; 41: 126-132.
7. Fagraeus L, Linnarsson D. Heart rate in the hyperbaric environment after autonomic blockade. *Acta Physiol Scand*, 1973; 9: 260-264.
8. Fagraeus L. Cardiorespiratory and metabolic functions during exercise in the hyperbaric environrnent. *Acta Physiol Scand*, 1974; suppl. 414: 1-40.
9. Doubt TJ, Evans DE. Effects of hyperbaric oxygen exposure at 31.3 ATA on spontaneously beating cat hearts. *J Appl Physiol*, 1983; 55: 139-145.
10. Bergo GW, Risberg J, Tyssebotn I. Effect of 5 bar oxygen on cardiac output and organ blood flow in conscious rats. *Undersea Biomed Resp*, 1988; 15: 457-470.
11. Fukuda Y, Sato A, Suzuki A, Trzebski A. Anatonomic nerve and cardiovascular responses to changing blood oxygen and carbon dioxyde levels in the rat. *J Auton Nerv Syst*, 1989; 28: 61-74.
12. Hesse E, Kanstrup IL, Christensen NJ, Ingemann-Hansen T, Hansen JF, Halkjaer-Kristensen J, Petersen FB. Reduced norepinephrine response to dynamic exercise in human subjects during O_2 breathing. *J Appl Physiol*, 1981; 51: 176-178.
13. Howley ET, Cox RH, Welch HG, Adams RP. Effect of hyperoxia on metabolic and catecholamine responses to prolonged exercise. *J Appl Physiol*, 1983; 54: 59-63.
14. Lahiri S, Mokashi A, Mulligan E, Nishino T. Comparison of aortic and carotid chemoreceptor responses to hypercapnia and hypoxia. *J Appl Physiol*, 1981; 51: 55-61.
15. Matalon S, Nesarajah MS, Farhi E. Pulmonary and circutatory changes in conscious sheep exposed to 100 % oxygen at 1 ATA. *J Appl Physiol*, 1982; 53: 110-116.
16. Whitehorn WV, Edelmann A, Hitchcock FA. The cardiovascular responses to the breathing of 100 percent oxygen at normal barometric pressure. *Am J Physiol*, 1946; 146: 61-65.
17. Alvery DA, Brody S. Cardiovascular and respiratory changes in man during oxygen breathing. *Acta Physiol Scand*, 1948; 15: 140-149.
18. Richards DW, Barach AL. Prolonged residence in high oxygen atmospheres. Effects on normal individuals and on patients with chronic cardiac and pulmonary insufficiency. *Quart J Med*, 1934; 3: 437-466.
19. Behnke AR, Johnson RS, Poppen JR, Motley EP. The effect of oxygen on man at pressures from 1 to 4 atmospheres. *Am J Physiol*, 1935; 110: 565-572.
20. Behnke AR, Forbes HS, Motley EP. Circulatory and visual effects of oxygen at 3 atmospheres pressure. *Am J Physiol*, 1936; 114: 436-442.
21. Kenmure AC, Murdoch WR, Beattie AD, Marshall JC, Cameron AJ. Circulatory and metabolic effects of oxygen in myocardial infarction. *Brit Med J*, 1968; 4: 360-364.
22. Dooley JW, Mehm WJ. Non invasive assessment of the vasoconstrictive effects of hyperoxygenation. *J Hyperbaric Med*, 1989; 4: 177-187.
23. Torbati D, Parolla D, Lavy S. Organ blood flow, cardiac output, arterial blood pressure and vascular resistance in rats exposed to various oxygen pressures. *Aviat Space Environ Med*, 1979; 50: 256-263.
24. Onarheim J, Tyssebotn I. Effect of high ambient pressure and oxygen tension on organ blood flow in the anesthesized rat. *Undersea Biomed Res*, 1980; 7: 47-60.
25. Smith CW, Lehan PH, Monks J. Cardiopulmonary manifestations with high O_2 tensions at atmospheric pressure. *J Appl Physiol*, 1963; 18: 849-853
26. Eggers GW, Paley HW, Leonard JJ, Warren JV. Hemodynarnic responses to oxygen breathing in man. *J Appl Physiol*, 1962; 17: 75-79.
27. Whalen RE, Saltzman HA, Holloway DH, McIntosch HD, Sieker HO, Brown IW. Cardiovascular and blood gas responses to hyperbaric oxygenation. *Am J Cardiol*, 1965; 15: 638-646.
28. Andersen A, Hillestad L. Hemodynarnic responses to oxygen breathing and the effects of pharmacological blockade. *Acta Med Scand*, 1970; 188: 419-424.
29. Keys A, Stapp JP, Violente A. Responses in size, output and efficiency of the human heart to acute alteration in tne composition of inspired air. *Am J Physiol*, 1943; 138: 763-771.

30. Otis AB, Rahn H, Brontman M, Mullins LJ, Fenn WO. Ballistocardiographic study of changes in cardiac output due to respiration. *J Clin Invest*, 1946; 25: 413-421.
31. Dripps RD, Comroe JH. The effect of the inhalation of high and low oxygen concentrations on respiration, pulse rate, ballistocardiogram and arterial oxygen saturation (oximeter) of normal individuals. *Am J Physiol*, 1947; 149: 277-291.
32. Cameron AJ, Hutton I, Kenmure AC, Murdoch WR. Haemodynamic and metabolic effects of hyperbaric oxygen in myocardial infarction. *Lancet*, 1966; 2: 833-837.
33. Smetnev AS, Efuni SN, Rodinov VV, Ashurova LD, Aslibekyan LS. Hyperbaric oxygenation in the complex of therapeutic measures for chronic ischemic heart disease. *Kardiologiya*, 1979; 19: 41-46.
34. Deepika K, Myers RA, Cooley RA. Cardiovascular effects of hyperbaric oxygen in septic patients. *Undersea Biomed Res*, 1982; 9: 44.
35. Savitt MA, Rankin JS, Elberry JR, Owen CH, Camporesi EM. Influence of hyperbaric oxygen on left ventricular contractility, total coronary blood flow, and myocardial oxygen consumption in the conscious dog. *Undersea Hyper Med*, 1994; 21: 169-183.
36. Ishikawa K, Kanamasa K, Yamakado et al. Myocardial contractile force at high coronary arterial oxygen tension in dogs. *Cardiol Res*, 1981; 15: 227-232.
37. Ask J, Tyssebotn I. Positive ionotropic effect on the rat atrial myocardium compressed to 5, 10 and 30 bar. *Acta Physiol Scand*, 1988; 134: 277-283.
38. Ask J, Tyssebotn I. Positive ionotropic effect on human atrial myocardium exposed to 30 bar. *Undersea Biomed Res*, 1991; 18: 138.
39. Gennser M, Ornhagen H. Effects of hydrostatic pressure and inert gases on twitch tension. *Undersea Biomed Res*, 1989; 16: 415-426.
40. Kioschos JM, Behar VS, Saltzman HA et al. Effect of hyperbaric oxygenation on left ventricular function. *Am J Physiol*, 1969; 216: 161-166.
41. Abel F, McNahee J, Cone D, Clarke D, Tao J. Effect of hyperbaric oxygen on ventricular performances, pulmonary blood volume and systemic and pulmonary vascular resistance. *Undersea Hyper Med*, 2000; 27: 67-73
42. Mathieu D. Effets hemodynamiques et microcirculatoires de l'oxygenotherapie hyperbare. These, Universite de Lille II, 1994.
43. Rico DM, Svendsen FJ, Huffer C, Smith M, Pierce R, Winters CJ, Vesely DL. Increased release of the N-terminus of the atrial natriuretic factor prohormone with increasing absolute atmospheres of pressure in a hyperbaric chamber and reversal with oxygen therapy. *Chest*, 1990; 98: 1403-1407.
44. Kety SS, Schmidt CF. The effects of altered arterial tensions of CO_2 and O_2 on cerebral blood flow and cerebral O_2 consumption of normal young men. *J Clin Invest*, 1948; 27: 484-492.
45. Jacobson I, Harper AM, McDowall DG. The effects of oxygen at 1 and 2 atmospheres on the blood flow and oxygen uptake of the cerebral cortex. *Surg Gynecol Obstet*, 1969; 119: 737-742.
46. Bergofsky EH, Bertun P. Response of regional circulations to hypoxia. *J Appl Physiol*, 1966; 21: 567-572.
47. Hordnes C, Tyssebotn I. Effect of high ambient pressure and oxygen tension on organ blood flow in conscious trained rats. *Undersea Biomed Res*, 1985; 12: 115-128.
48. Bergo GW, Tyssebotn I. Regional cerebral blood flow during exposure to 1, 3, 5 bar oxygen. *Undersea Biomed Res*, 1989; 16: 75-76.
49. Bean JW. Effect of oxygen at increased pressure. *Physio Rev*, 1945; 25: 1-147.
50. Lambertsen CJ, Kough RH, Cooper DY, Emmel GL, Loeschcke HH, Schmidt CF. Oxygen toxicity. Effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3.5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation, and cerebral metabolism. *J Appl Physiol*, 1953; 5: 471-486.
51. Torbati D. Oxygen and brain physiologic functions: a review. In: Bove AA, Bachrach AJ, Greenbaurn LJ. *Underwater and hyperbaric physiology* IX, Bethesda. Undersea and Hyperbaric Medical Society, 1987: 659-690.
52. Ledingham IM, McDowall DG, Harper AM. Cerebral cortical blood flow under hyperbaric conditions. In: Brown IW, Cox BG. *Proceedings of the third International Conference on Hyperbaric Medicine*, Washington, National Academy of Sciences, 1966: 243-249.
53. Torbati D, Carey ME. Effect of normobaric hyperoxia on regional cerebral blood flow before and, after brain missile wounding in anesthetised cats. *Undersea Biomed Res*, 1989; 16: 78-79.

54. Daniell HB, Bagwell EE. Effects of high oxygen a coronary blood flow and heart force. *Am J Physiol*, 1968; 214: 1414-1459.
55. Podlesch I, Herpfer GE. Coronary blood flow under high oxygen pressure. In: Wada J, Iwa T. *Proceedings of the Fourth International Congress on Hyperbaric Medicine*. Tokyo, Igaku Shoin,1970: 231-235.
56. Winter PM, Williams BT, Roding B, Schenk W. Coronary artery blood flow and oxygen transport under hyperbaric oxygenation. In: Wada J, Iwa T. *Proceedings of the Fourth International Congress on Hyperbaric Medicine*. Tokyo, Igaku Shoin, 1970: 228-230.
57. Hutter JF, Piper HM, Spieckermann PG. An index for estimation of oxygen consumption in rat heart by hemodynamic parameters. *Am J Physiol*,1985; 249: H729-H734.
58. Savitt MA, Elbeery JR, Owen CH, Rankin JS, Camporesi EM. Mechanism of decreased coronary and systemic blood flow during hyperbaric oxygenation. *Undersea Biomed Res*, 1989; 16: 50-51.
59. Norman JN, Shearer JR, Napper AJ, Robertson IM, Smith G. Action of oxygen on renal circulation. *Am J Physiol*, 1974; 227: 740-744.
60. Horstman DH, Gleser M, Delehunt J. Effects of altering O_2 delivery on $\dot{V}O_2$ of isolated, working muscle. *Am J Physiol*, 1976; 230: 327-334.
61. Risberg J, Tyssebotn I. Hyperbaric exposure to a 5 ATA $He-N_2-O_2$ atmosphere affects the cardiac, function and organ blood flow distributron in awake trained rats. *Undersea Biomed Res*, 1986; 13: 77-90.
62. Guyton C. Local control of blood flow by the tissues and humoral regulation. In: *Medical Physiology*, Saunders, London, 1991: 185-193.
63. Dollery CT, Hill DW, Mailer CM, Ramalho PS. High oxygen pressure and the retinal blood-vessels. *Lancet*, 1964; 11: 291-292.
64. Aber GM, Harris AM, Bishop JM. The effect of acute changes in inspired oxygen concentration on cardiac, respiratory and renal function in patients with chronic obstructive airways disease. *Clin Sci,* 1964; 26: 133-143.
65. Bird AD, Telfer MB. The effect of oxygen at 1 and 2 atmospheres on resting forearm blood flow. *Surg Gynecol Obstet*, 1966; 123: 260-268.
66. Reich T, Tuckman J, Naftchi NE, Jacobson JH. Effect of normo- and hyperbaric oxygenation on resting and postexercise calf blood flow. *Surg Gynecol Obstet*, 1966; 123: 260-268.
67. Lindbom L, Arfors KE. Mechanism and site of control for variation in the number of perfused capillaries in skeletal muscle. *Int J Microcirc Clin Exp*, 1985; 4: 19-30.
68. De Mey JG, Vanhoutte PM. Heterogenous behaviour of the canine arterial and venous wall. *Circ Res*, 1982; 51: 439-447.
69. Berruglia S, Coluantuoni A, Coppini G, Intaglietta M. Hypoxia and hyperoxia induced changes in arteriolar vasomotion in skeletal muscle microcirculation. *Am J Physiol*, 1991; 260: H362-H372.
70. Ellworth ML, Liu A, Dawant B, Popel AS, Pittman RN. Analysis of vascular pattern and dimension in arteriolar networks of the retractor muscle in youg hamsters. *Microvasc Res*, 1987; 34: 168-183.
71. Sullivan SM, Johnson PC. Effect of oxygen on blood flow autoregulation in cat sartorius muscle. *Am J Physiol*, 1981; 241: H807-H815.
72. Duling BR, Berne RM. Longitudinal gradients in periarteriolar oxygen tension. A possible mechanism for the participation of oxygen in local regulation of blood flow. *Circ Res*, 1970; 27: 669-678.
73. Duling BR. Microvascular responses to alterations in oxygen tension. *Circ Res*, 1972; 31: 481-489.
74. Granger HJ, Goodman AH, Granger DN. Role of resistance and exchange vessels in local microvascular control of skeletal muscle oxygenation in the dog. *Circ Res*, 1976; 38: 379-385.
75. Sonny M, Sam AD, Piantadosi CA, Klitzman B. Effects of hyperbaric oxygenation on arteriolar diameter in rat. *Undersea Hyperbaric Med*, 1993; 20: 64.
76. Hansen M, Madsen J. Estimation of relative changes in resting muscle blood flow by washout: the effect of oxygen. *Scand J Clin Lab Invest*, 1973; 31: 133-139.
77. Hoogerwerf N, Westerhof N, Van den Bos GC. Oxygen does not change arteriolar and venular diameters in rat mesentery. *Pflugers Arch*, 1987; 410: 29.

78. Tesfamarian B, Halpern W. Modulation of adrenergic responses in pressurized resistance arteries by flow. *Am J Physiol*, 1987; 253: H1112-H1119.
79. Hoogerwerf N, Van der Linden PJW, Spikema P. Effect of oxygen and flow on the diameter of the femoral artery of the rabbit. *Blood Vessels*, 1989; 26: 360-367.
80. Lindbom L, Tuma RF, Arfors KE. Influence of oxygen on perfused capillary density and capillary red cell velocity in rabbit skeletal muscle. *Microvasc Res*, 1980; 19: 197-208.
81. Whalen WJ, Nair P. Intracellular pO_2 and its regulation in resting skeletal muscle of guinea pig. *Circ Res,* 1967; 21: 251-261.
82. Whalen WJ, Nair P. Skeletal muscle pO_2: effect of inhaled and topically applied O_2 and CO_2. *Am J Physiol*, 1970; 218: 973-980.
83. Jackson WF. Arteriolar oxygen reactivity: where is the sensor? *Am J Physiol*, 253 (*Heart Circ Physio* 22), 1987: H1120-H1126.
84. Jackson WF. Lipoxygenase inhibitors block O_2 responses of hamster cheek pouch arterioles. *Am J Physiol*, 1988; 255: H711-H716.
85. Bean JW. Cerebral O_2 in exposures to O_2 at atmospheric and higher pressure and influence of CO_2. *Am J Physiol*, 1961; 201: 1192-1198.
86. Wells CH, Goodpasturf JE, Horrigan DJ. Tissue gas measurements during hyperbaric oxygen exposure. In: Smith G (ed). *Proceedings of the Sixth International Congress on Hyperbaric Medicine*. Aberdeen University Press, Aberdeen, 1977: 118-124.
87. Colantuoni A, Bertuglia S, Integlietta M. Microvessel diameter changes during hemorragic shock in unanesthetized hamsters. *Microvasc Res*, 1985; 30: 133-145.
88. Damber JE, Lindahl O, Selstam G, Tenland T. Testicular blood flow measured with a laser Doppler flowmeter: acute affects of catecholamines. *Acta Physiol Scand*, 1982; 115: 209-215.
89. Lahiri S, Mulligan E, Andronikov S, Shirahata M, Mokaski A. Carotid body chemosensory function in prolonged normobaric hyperoxia in the cat. *J Appl Physiol*, 1987; 62: 1924-1931.
90. Jackson WF. Prostaglandins do not mediate arteriolar oxygen reactivity. *Am J Physiol*, 1986; 250: H1102-H1108.
91. Wei EP, Ellis EF, Kontos HA. Role of prostaglandins in pial arteriolar response to CO_2 and hypoxia. *Am J Physiol*, 1980; 238: H226-H230.
92. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol*, 1986; 250: H822-H827.
93. Jackson WF. Arteriolar oxygen reactivity is inhibited by leukotriene antagonists. *Am J Physiol*, 1989; 257: H1565-H1572.

1.6. Физиологические эффекты гипербарического кислорода на микроорганизмы и иммунную защиту от инфекций

Д. Матьё, Ф. Ваттель

Service d'Urgence Respiratoire, de Reanimation Medicale et de Medecine Hyperbare, Hôpital Calmette, Centre Hospitalier Regional et Universitaire, Lille, France

Краткое содержание: механизмы физиологических эффектов, оказываемых гипербарическим кислородом на микроорганизмы и иммунную защиту от инфекций, можно разделить на три категории:

- прямое действие на анаэробные бактерии,
- непрямое действие на бактерицидные возможности полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов за счет повышения или восстановления нормального давления кислорода в инфицированных зонах,
- усиление антимикробной активности некоторых антибиотиков.

Эти влияния были доказаны как *in vitro*, так и в экспериментах на животных и являются основой применения ГБО при некоторых инфекционных процессах.

Ключевые слова: анаэробные бактерии, свободные кислородные радикалы, антиоксидант, фагоцитоз, бактериостаз, бактерицидная активность, полиморфноядерные лейкоциты, антибиотики, инфекция

1. Инфекция

Применение гипербарической оксигенации (ГБО) при инфекциях началось в 1961 г., когда Brummelkamp и Boerema сообщили об их первом успешном лечении газовой гангрены у человека в Амстердаме[1]. Несколько лет спустя рефрактерный хронический остеомиелит был принят как еще одно показание к применению ГБО при инфекционной патологии[2]. За последние десятилетия было проведено огромное количество экспериментальных и клинических исследований влияний высокого давления на бактерии, механизмы защиты организма и процессы заживления, что дало нам лучшее понимание лечебных эффектов ГБО и сделало более точной клиническую оценку результатов. В то же время улучшилось понимание токсических эффектов и настороженность в их отношении.

2. Влияние повышения парциального давления кислорода на бактерии

2.1. Чувствительность бактерий к кислороду

В зависимости от толерантности к кислороду бактерии можно разделить на группы.

1. *Строго аэробные бактерии*, которым для развития абсолютно необходим молекулярный кислород, так как он является финальным обязательным акцептором электронов.
2. *Микроаэрофилы* способны использовать кислород, но лучше развиваются при концентрациях кислорода ниже, чем в воздухе.
3. *Аэро-анаэробы или факультативные анаэробы* могут развиваться как с кислородом, так и без него, поскольку их метаболизм базируется либо на дыхании, либо на ферментативных процессах (*Staphylococci* и *Enterobacteriaceae*).
4. *Аэротолерантные анаэробы* все еще способны развиваться в присутствии молекулярного кислорода, но лучше развиваются без кислорода (*Streptococci* и *Enterococci*).
5. *Строго анаэробные бактерии с аноксибиотическим метаболизмом,* для них молекулярный кислород смертелен. Эти бактерии используют ферментативные процессы для выработки энергии (окончательным акцептором электронов являются органика или минералы — но не кислород), и большинство из них не имеют никаких обычных энзимов респираторной системы, таких как супероксиддисмутаза, каталаза или пероксидаза. Токсические эффекты молекулярного кислорода варьируют: некоторые бактерии высокочувствительны к кислороду (EOS) и погибают после очень короткого воздействия. Они могут выдерживать концентрации кислорода только ниже 0,1%. Бактерии EOS, которые были изучены у человека, являются симбиотами пищеварительного тракта и кожи и представляются не патогенными. Некоторые строго анаэробные бактерии не способны развиваться в концентрациях кислорода выше 0,5% (*C. haemolyticum*). Большинство анаэробных бактерий, участвующих в развитии инфекционной патологии, являются умеренными анаэробами, выдерживающими концентрации кислорода в диапазоне 0,5–5%. К ним относятся *B. fragilis, C. novyi, H. melaninogenica, Peptostrptococcus*[4, 6, 8]. В отличие от них другие анаэробные бактерии могут развиваться на воздухе, но очень небольшими колониями[3, 7] (см. табл. 1.6–1).

Следует заметить, что в рамках каждой группы аэротолерантность варьирует довольно широко. Метаболизм микроорганизмов в экспериментах *in vitro* также отличается того, что обнаруживается в естественных условиях *in vivo*[5, 8].

Таблица 1.6–1. Чувствительность к кислороду *in vitro* строго анаэробных бактерий (из Loesche[8])

Давление кислорода (мм рт. ст.) *Бактерия*	0	1	2	3,5	5	8	15	20	30	45	60	75	90
Clostridium haemolitycum	++	++	++	++	+	0	0						
Peptostreptococcus	++	++	++	++	++	++	+	0	0				
Clostridium novyi	++	++	++	++	++	++	+	0	0				
Bacteroides oralis	++	++	++	++	++	++	++	++	+,V	+,V	0	0	
Prevotella melanogenica	++	++	++	++	++	++	++	++,V	++,V	+,V	+,V	0	0
Fusobacterium nucleatum	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+,V	0	0
Bacteroides fragilis	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+,V	0	0

++: нормальное развитие
+: развитие замедлено
V: развитие различается между штаммами или длительностью инкубационного периода
0: нет развития

2.2. Влияние повышения парциального давления кислорода на развитие и жизнеспособность бактерий

Это влияние было изучено на экспериментальных моделях бактериальных инфекций как *in vitro*, так и *in vivo*.

2.2.1. In vitro

Давление кислорода выше 4 мм рт. ст. быстро убивает строго анаэробные бактерии. Давление кислорода в диапазоне нормоксии (20% O_2; pO_2 152 мм рт. ст.) смертельно после 2 ч воздействия для *Peptococcus magnus*, после 5 ч — для *Bacteroides fragilis* и после 10 ч — для *Clostridium perfringes*[9].

ГБО оказывает бактериостатическое и даже бактерицидное действие на *Clostridia*. Ингибирующий или летальный эффект кислорода варьирует в отношении репродуктивного цикла (фазы развития) различных штаммов *Clostridium* по необходимым длительности воздействия и давлению кислорода. Неактивные споры *Clostridium perfringes* не чувствительны к токсическому воздействию кислорода. *In vitro*, ГБО обладает бактерицидным действием на *Clostridium perfringes, C. novyi, C. histolyticum*, и *C. teteani*, тогда как *C. bifermentans C. septicum* более резистентны[10–12].

Одно из основных преимуществ ГБО — эффект ингибирования развития токсинов. Это ингибирование происходит при давлении кислорода выше 80 мм рт. ст. [13, 14]. Однако, хотя ГБО останавливает активность определенных токсинов, таких как тета-токсины, она не оказывает действия на продуцируемый ранее альфа-токсины[11].

Факультативные анаэробы и аэробы выживают при гипероксии (pO_2 ниже 760 мм рт. ст.), в то время как 24-часовое воздействие 3 ата 100%-го O_2

обладает бактерицидным эффектом на *Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris* и *Salmonella typhi*[15].

Повышенное давление кислорода может ингибировать или стимулировать развитие факультативных анаэробов или строгих аэробов. Аэробы выдают двухфазную реакцию на повышение давления кислорода. Обычно развитие аэробных бактерий стимулирует давление до 1,5 ата при 100%-м O_2, а более высокое — подавляет[16, 17]. Бактериостатический эффект наблюдается при *E. coli* [18, 19], равно как и многих *Enterobacteria, Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus fecalis*[16] после воздействия давления кислорода между 1,5 и 3 ата. Бактериостатический эффект наблюдали при коротких воздействиях с 8-ч интервалами[20].

2.2.2. In vivo

Большинство экспериментальных исследований активности ГБО при инфекциях рассматривают инфекции анаэробные. Еще в 1972 г. Holland доказал эффективность ГБО как монотерапии в рандомизированном исследовании модели инфекции *Clostridium* на мышах[21]. Demello, сравнивая хирургическую обработку, антибиотики и ГБО (100% O_2, 3 ата, сеансы по 2 ч, 3 раза в день поступления, дважды на второй день и один раз на третий день) на модели экспериментальной газовой гангрены у собак (*Clostridium perfringes*), получил наилучшую выживаемость при сочетании всех трех[22]. Hill и Osterhout продемонстрировали эффективность ГБО на 2 моделях инфекции у мышей (имплантируемый диск, инъекция *Clostridium perfringes*)[11]. Более поздние исследования показали, что эффективность ГБО усиливалась, когда уменьшался срок инокуляции и назначения ГБО. ГБО также была найдена эффективной при лечении внутрипеченочных микроабсцессов, с участием *Bacteroides fragilis u Fusobacterium necroforum* у мышей, эффективность была выше во втором случае[23].

В 1986 г. Thom продемонстрировал полезность ГБО на моделях перитонита у крыс, индуцированного инокуляцией сочетания *E. coli, Enterococci*, *Bactroides fragilis* или фекальной флоры[24]. Используя инокуляцию *E. coli* и *Bactroides fragilis* на одной и той же модели перитонита у крыс, Muhvich с соавторами также продемонстрировал эффективность сочетания ГБО, хирургии и антибиотиков[25]. Еще позднее Stevens[26] и Hirn[27] подтвердили дополнительные преимущества ГБО при сочетании с антибиотиками и хирургией.

Хотя контролируемых исследований не было, эффективность вспомогательного лечения ГБО при анаэробных инфекциях мягких тканей в сочетании с антибиотикотерапией и хирургией, была подтверждена клинически рядом групп исследователей за последние 30 лет[28].

2.3. Бактерицидная активность и бактериостаз: механизмы действия

Молекулярный кислород относительно инертен, но может реагировать с органическими молекулами, индуцируя продукцию высокореактивных

промежуточных веществ: свободных радикалов или реактивных кислородных соединений (ROS)[29, 30]. Развитие и накопление свободных радикалов вносят вклад в бактерицидый и бактериостатический эффекты повышенного давления кислорода. В целом существует единое мнение о том, что бактерии без механизма защиты от действия свободных радикалов более чувствительны к повышению давления кислорода[5, 16].

Свободные радикалы есть тип молекулы с одним или более свободными электронами. Молекулы кислорода содержат два свободных электрона на двух разных орбитах, вращающихся параллельно. Для реакции с другими молекулами и приема электронов (окисление) они должны вращаться в противоположных направлениях — именно поэтому молекулярный кислород не очень реактивен. Но когда молекула кислорода присоединяет всего один электрон, образуется суперокисленный кислородный радикал ($O_2^{\bullet}$)[30]:

$$O_2 + e^- > O_2^{\bullet}$$

Перекисные радикалы в основном продуцируются в митохондриях во время редокс-реакций. Количество продуцируемого в митохондриях $O_2^{\bullet}$ пропорционально концентрации кислорода. В жидких средах $O_2^{\bullet}$ превращается в перекись водорода (H_2O_2) посредством реакции дисмутации:

$$O_2^{\bullet} + 2H > H_2O_2 + O_2$$

Перекись водорода не рассматривается как свободный радикал, так как в ней нет ни одного свободного электрона. Однако перекись водорода легко проходит через мембраны, тогда как радикалы, такие как O_2, заряжены и сделать это не могут. Способность перекиси водорода оказывать вредное действие, таким образом, есть следствие ее высокой диффузионной способности. Она становится способной реагировать, когда контактирует с определенными ионами металлов, такими как железо или медь. Эта реакция вызывает выработку высокореактивных водородных радикалов ($OH^{\bullet}$) (реакция Фентона):

$$Fe_2^+ + H_2O_2 > Fe_3^+ + OH^{\bullet} + OH$$

Ни супероксидные радикальные анионы, ни перекись водорода не являются цитотоксическими сами по себе, но так как оба могут генерировать гидроксильные радикалы, потенциально они очень опасны. Гидроксильные радикалы с готовностью реагируют со многими молекулами, такими как ДНК, белки и углеводороды. Они также разрушают липиды мембран в процессе перекисного окисления липидов (цепная реакция). Свободные радикалы могут способствовать образованию вторичных мессенджеров, таких как диацилглицерол или фосфатидная кислота, активизируя их на мембранах клеток.

2.4. Чувствительность бактерий к кислороду: механизмы защиты

Толерантность бактерий к кислороду связана с их механизмами защиты от свободных радикалов: супероксиддисмутаза, каталаза, глютатион пероксидаза и NADH-оксидаза — основные ферменты-участники[5, 30].

Супероксиддисмутаза (СОД) является основной бактериальной защитой от свободных радикалов. Этот фермент катализирует реакцию дисмутации, которая элиминирует супероксид и превращает его в перекись водорода, которая менее токсична:

$$2O_2^{\bullet} + 2H^+ > H_2O_2 + O_2$$

Все СОД относятся к металлопротеинам. MnСОД (марганцевая СОД) расположен в митохондриях, в то время как Cu и ZnСОД (медная и цинковая СОД) присутствуют в цитоплазме. Они разрушают свободные радикалы, продуцируемые в клетках, где они находятся, потому, что в основном $O_2^{\bullet}$ не проходит через биологические мембраны. Существуют внеклеточные формы Cu и ZnСОД[5,30]. Перекись водорода (H_2O_2) элиминируется ферментами каталазой и глутатионпероксидазой — последняя требует редуцированного глутатиона и селениума. Все это индуцирует распад перекиси водорода на воду и молекулярный кислород, таким образом избегая получения гидроксильных радикалов:

$$H_2O_2 > 2H_2O + O_2$$

Все аэробные организмы с цитохромными системами имеют супероксиддисмутазу и каталазу, в то время как строгие анаэробы не имеют супероксиддисмутазы, а обычно — и каталазы. Аэротолерантные анаэробы не имеют каталазы, но у них есть СОД. Некоторые авторы[31] утверждают, что дефицит супероксиддисмутазы служит основной причиной, по которой строгие анаэробы не переносят воздух. Однако активность ферментов была обнаружена и у ряда строгих анаэробов. В исследовании 22 штаммов патогенных анаэробов Tally смог найти корреляцию между аэротолерантностью и уровнями СОД[32]. Последняя может быть вирулентным фактором, который позволяет анаэробам начать развитие снова[5]. Большинство Bacteroides имеют супероксиддисмутазу, и это присутствие супероксиддисмутазы может вносить вклад в аэротолерантность *Bacteroides*. Однако некоторые бактерии, такие как *Lactobacillus plantarum*[33], не имея СОД, каталазы или пероксидазы, все же способны расти на воздухе. Archibald и Fridovich продемонстрировали, как внутриклеточный марганец улавливает супероксидные радикальные анионы, таким образом компенсируя отсутствие ферментов, участвующих в детоксикации дериватов редукции кислорода[34]. NADH-оксидаза позволяет NADH превратиться в NAD с водородом, сочетающимся с кислородом в виде воды:

$$4\ NADH + O_2 > 4\ NAD + H_2O$$

3. Эффекты давления кислорода на механизмы иммунной защиты

Столкнувшись с инфекцией, организм запускает два механизма: один специфически направлен на причинение вреда микроорганизмам, его продуцирует иммунная система, и другой, неспецифический, состоит из воспалительной реакции и ее последствий. Кроме прямого действия на бактерии, которое ранее уже было описано, ГБО дает возможность защитным механизмам восстанавливать свою эффективность за счет восстановления адекватного кислородного статуса тканей[35]. Проникновение бактерий в организм индуцирует воспалительную реакцию, генерирующую фокусы инфекции, где клеточные и гуморальные механизмы жизненно важны для элиминации инфекционных агентов.

3.1. Фагоцитоз

Функция фагоцитов, особенно полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов, заключается в поглощении, разрушении и переваривании микроорганизмов. Первыми бактерии атакуют фагоциты. Затем фагоциты окружают бактерии псевдоподиями и принимают их внутрь, инвагинируя в мембрану цитоплазмы. Внутри клетки образуются пузырьки, содержащие бактерии: фагосомы. Бактерии подвергаются бактерицидному воздействию, когда в фагосомы приникают свободные радикалы. Фагоцитоз сопровождается очень значительным повышением потребления фагоцитами кислорода (более чем в 30 раз выше нормальных значений), которое называется оксидативным взрывом. Продукция NADH в гексозомонофосфатном шунте значительно возрастает, и NADH-оксидаза проникает в фагосомы. NADH-оксидаза редуцирует молекулярный кислород до супероксидного радикала внутри фагосомы. СОД превращает эти супероксидные ионы в высокобактерицидную H_2O_2, которая детоксицируется каталазой, миелопероксидазой или глутатионпероксидазой. Наиболее важная система в полиморфноядерных лейкоцитах — это миелопероксидаза, продуцирующая высоко бактерицидный гипохлорит (ClO^-)[36, 37]. Наряду с оксидативным взрывом происходит слияние фагосом, и содержимое лизосом изливается в фагосомы. Слияние начинается с первичных гранул, содержащих большое количество миелопероксидазы. Затем вторичные гранулы сливаются для завершения стадии переваривания, в котором компоненты бактериальных клеток элиминируются в процессе экзоцитоза, делая бактериальные антигены доступными для иммунокомпетентных клеток иммунной системы (специфический иммунный ответ).

3.2. Гипоксия и инфекция

Давно стало понятно, что ишемические раны и ткани особенно чувствительны к инфекции. Снижение локальной перфузии не позволяет воспалительным реакциям развиваться нормально, так как оно снижает приток кислорода, полиморфноядерных лейкоцитов и содержащихся в плазме

медиаторов. Гипоксия — наиболее важный фактор, вносящий вклад в снижение способности организма разрушать бактерии[38]. Со времени работы Silver'a известно, что давление кислорода определенно снижено в центре инфекционного очага, иногда достигая всего 3 мм рт. ст. Эта гипоксия есть следствие как уменьшения притока кислорода из-за снижения локальной перфузии, так и повышения потребления кислорода, индуцированного воспалительным феноменом и бактериальной инвазией[39].

3.3. Последствия гипоксии для полиморфноядерной бактерицидной активности

Экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* в значительной степени продемонстрировали разрушительный эффект гипоксии на фагоцитоз. В 1976 г. Hohn сравнил бактерицидную активность культур *Staphylococcus aureus,* обработанных кислородом под давлением в диапазоне 0–150 мм рт. ст., в присутствии нормальных человеческих полиморфноядерных лейкоцитов человека (ПМЯ) и ПМЯ детей, страдающих хроническим гранулематозом (CGD)[40]. Они наблюдали, что бактерицидная активность нормальных ПМЯ снижалась, когда давление кислорода падало ниже 30 мм рт. ст., и это была только половина нормальной активности при давлении около 0 мм рт. ст., достигая таких же значений, как и у больных CGD (рис. 1.6–1). Однако снижение бактерицидной активности гипоксичных ПМЯ было обратимым при восстановлении нормальных условий оксигенации окружающей среды, в то время как у больных CGD восстановления ПМЯ не происходило. Гипоксия, которая эквивалентна недостатку субстрата с точки зрения феномена оксидативного взрыва, имела те же последствия, что и при дефиците фермента NADH-оксидазы (как у пациентов с CGD)[40]. При гипоксических условиях окружающей среды другие авторы также наблюдали снижение бактерицидной активности ПМЯ против ряда бактерий, типично обнаруживаемых в ранах и абсцессах (т. е. *Proteus vulgaris, Salmonella typhi murium, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus albus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli*, и т. д.)[41–43]. Таким образом, продукция свободных радикалов ПМЯ снижается на 90% в анаэробных условиях окружающей среды при сравнении с нормоксическими. Анаэробные условия окружающей среды предупреждают оксидативный взрыв *in vitro*, вызывая остановку продукции свободных радикалов в лизосомах, таким образом останавливая кислород-зависимую бактерицидную активность[40].

Степень снижения бактерицидной активности ПМЯ в гипоксических условиях *in vivo* была продемонстрирована в экспериментах на собаках, включавших инокуляцию *Staphylococcus aureus* кожного и кожно-мышечного лоскутов[44, 45]. Эта работа четко показала, как инфекционно некротическое поражение развивалось в гипоксических зонах с давлением ниже 30–40 мм рт. ст. Радиоактивная маркировка ПМЯ подтвердила, что они продолжают мигрировать, но что их бактерицидная активность в гипоксических тканях была нарушена. Harris продемонстрировал, как бактерицидная активность против *Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* снижалась в легких мышей в гипоксических условиях[46].

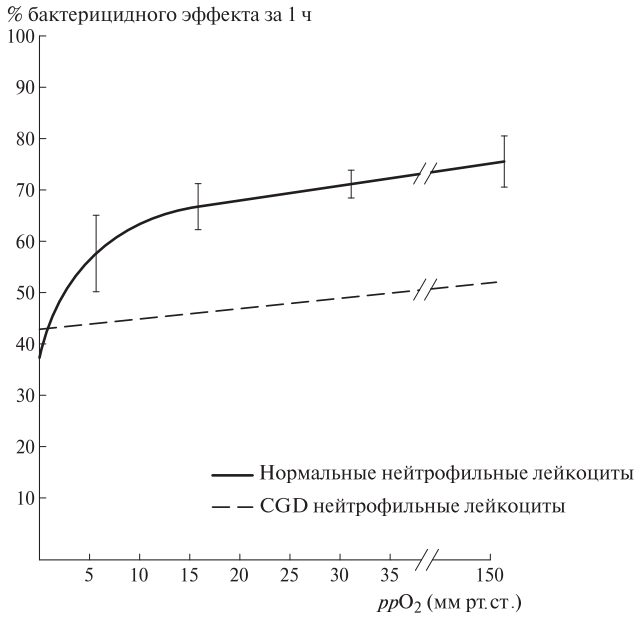


Рис. 1.6–1. Эффект различных значений давления кислорода на ПМЯ у здоровых субъектов и больных хронической гранулематозной болезнью (CGD) (*Staphylococcus aureus*)[40]

3.4. Эффекты ГБО на иммунные механизмы защиты

Hamblen[47] первым выполнил экспериментальное исследование эффектов ГБО при остеомиелите у крыс. В 1980 г. на модели остеомиелита у кроликов Mader показал, как ГБО (100% O_2 при 2 ата) улучшает бактерицидную активность ПМЯ против *Staphylococci* и как интрамедуллярное pO_2 возрастает с 20 мм рт. ст. при нормоксии до 104 мм рт. ст. при 2 ата[48]. В исследовании *in vitro*, выполненном в то же время, после повышения давления кислорода с 45 до 150 мм рт. ст. в течение 2 ч бактерицидная активность ПМЯ против *Staphylococcus aureus* повышалась с 44 до 71%. Парциальное давление кислорода, полученное в остеомиелитной кости и *in vitro* до назначения ГБО, подавлял бы бактерицидный эффект ПМЯ в большей степени, чем они подавляли бы развитие *Staphylococcus aureus*, что отчетливо иллюстрирует толчок ГБО по механизмам защиты организма хозяина. Мы, таким образом, можем сделать вывод о том, что бактерицидный эффект ГБО является следствием восстановления давления кислорода, необходимого для того, чтобы произошел оксидативный взрыв.

На модели подкожной инфекции у кроликов (рис. 1.6–2) Hunt показал, подсчитав число бактерий в раневом отделяемом, что бактерицидная активность была выше у животных, помещенных в гипероксические условия (40–45% O_2), чем у животных с гипоксией (12–14% O_2)[38, 49, 50]. Аналогичным образом, Knighton показал на модели кожной инфекции у морских свинок, помещенных в разные концентрации кислорода (гипероксия: 45%

O_2, нормоксия: 21% O_2, гипоксия: 12% O_2), что после 24 и 48 ч диаметр зоны инфекционного некроза уменьшался у животных, помещенных в гипероксию по сравнению с теми, кто был в гипоксии [51].

В отличие от этих исследований, доказывающих полезность ГБО для борьбы с инфекцией в гипоксичных тканях, длительное воздействие высоких давлений кислорода может также оказывать и вредный эффект на функции ПМЯ и макрофагов. У морских свинок длительное воздействие гипероксии (85% O_2 90 ч) вызывало ослабление адгезии, хемотаксиса, фагоцитоза и бактерицидной активности ПМЯ[52]. В недавнем исследовании на 10 здоровых добровольцах, помещенных в ГБО на 136 мин при 1,8 ата, Labrouche наблюдал нарушение функций ПМЯ, включая ослабление хемотаксиса и хемокинеза, в сочетании с усилением оксидативного взрыва и фагоцитоза[53].

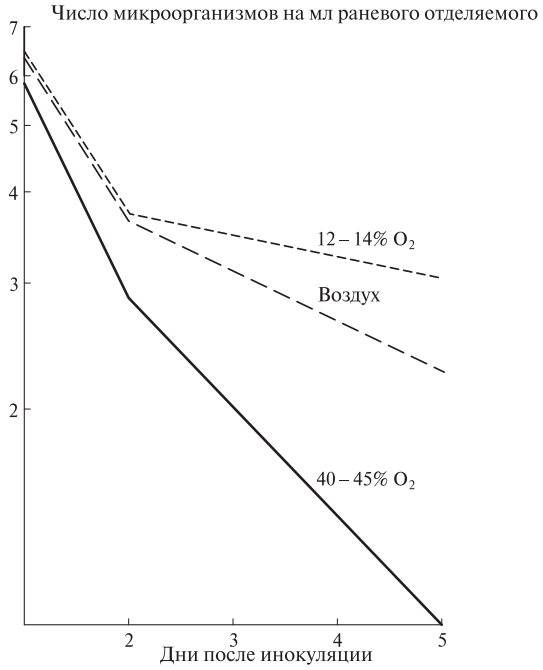


Рис. 1.6–2. Эффект кислорода на количество бактерий в раневом отделяемом экспериментальных ран у кроликов[19]

3.5. Влияние кислорода на активность макрофагов

Анаэробиоз не снижает фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов, но длительное воздействие гипероксией *in vitro* или ГБО (более 24 ч) вызывало снижение фагоцитоза и бактерицидной активности, мобильности клеток и синтеза ДНК[54]. Эти нарушения могут быть следствием аномалий оксидативной активности, так как активность NADH-оксидазы

и продукция $O_2^{\bullet}$ снижаются. Однако короткое воздействие (2 ч) ГБО (100% O_2, 2–3 ата) не нарушает фагоцитарную активность макрофагов селезенки у мышей[17].

Жизнеспособность фагоцитов не нарушалась при коротком воздействии ГБО. Исследования *in vivo* подтвердили вредное влияние длительной гипероксии (85% O_2, 90 ч) на альвеолярные макрофаги со снижением адгезии, хемотаксиса, фагоцитоза и бактерицидной активности. Это отчасти вносит вклад в значительное число респираторных инфекций у пациентов, длительно получающих ГБО[52].

3.6. Влияние кислорода на функции лимфоцитов

Лимфоциты хорошо выживают и в гипоксии, и в гипероксии. Однако *in vitro* в лимфоцитах человека, стимулированных фитогемагглютинином, синтез РНК снижается после 48 ч гипоксии (3–9% O_2) и прекращается после 48 ч аноксии. Таким же образом гипероксия (70–100% O_2 в течение более 48 ч) подавляет синтез ДНК в лимфоцитах. Гипероксия подавляет развитие Т- и Б-лимфоцитов (в зависимости от дозы и длительности)[55]. Этот эффект обратим после латентного периода. Несколько исследований продемонстрировали *in vivo,* что гипероксия и ГБО вызывают снижение синтеза ДНК в Т- и Б-лимфоцитах. В большинстве случаев *in vivo* иммунноподавляющая активность ГБО сочетается с уменьшением отсроченных реакций гиперчувствительности и пролиферации и численности лимфоцитов[56, 57].

4. Усиление активности антибиотиков

Исследования *in vivo* минимальной подавляющей концентрации (МПК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) различных антибиотиков и давления кислорода четко показали, что активность антибиотиков снижается в анаэробиозе. В анаэробиозе МПК аминогликозидов (амикацин, гентамицин, канамицин, тобрамицин) значительно выше для *E. coli, Enterobacter, Klebsiella, Salmonella, Staphylococcus* и *Streptococcus* sp.[16, 17] Снижение активности аминогликозидов в гипоксических условиях сочетается со снижением кислородзависимого проникновения антибиотика через цитоплазматическую мембрану. Именно по этой причине анаэробы не чувствительны к аминогликозидам, так как они не имеют аэробного метаболизма, нуждающегося в транспорте кислорода через цитоплазматическую мембрану. Некоторые факультативные анаэробы чувствительны к аминогликозидам при нормальном давлении кислорода, но их чувствительность снижается в условиях гипоксии, аноксии и ацидоза[16, 17]. Усиление активности аминогликозидов при гипероксии представляется зависимым от типа антибиотика и штамма бактерий. Однако снижение активности аминогликозидов при анаэробиозе и ее восстановление до нормы в нормоксических условиях являются универсальным феноменом[58].

Активность ряда других классов антибиотиков уменьшается при анаэробиозе, хотя участвующие в этом механизмы все еще не вполне ясны. Бактериостатическая активность сульфаметоксазола и триметоприма против *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp. и *Staphylococcus* sp. значительно снижается в условиях анаэробиоза[59]. МПК и МБК ванкомицина против *Staphylococcus aureus* в 4 раза выше при анаэробиозе, чем при нормоксии[60]. Бактерицидная активность флюорохинолонов, таких как ципрофлоксацин, офлоксацин и норфлоксацин против *E. coli,* снижается при анаэробиозе. Однако ципрофлоксацинбактериостатический эффект сохраняет.

В отличие от этого МПК цефазолина, цефалотина, хлоамфеникола, клиндамицина, моксалактама и пиперациллина для различных грамположительных и отрицательных бактерий не нарушается в анаэробных условиях окружающей среды[16].

Активность метронидазола оптимальна в условиях анаэробиоза и прекращается при аэробиозе. Она усиливается при снижении редокс-потенциала.

Серией исследований было продемонстрировано, что давление кислорода оказывало влияние на пост-антибиотические эффекты. Bayer наблюдал, что для pO_2 80 мм рт. ст. по сравнению с 40 мм рт. ст. амикацин имел более высокий бактерицидный эффект на *Pseudomonas Aeruginosa* и двойной постантибиотический эффект[61]. Park также показал, как гипероксия повышает постантибиотический эффект тобрамицина на *Pseudomonas*

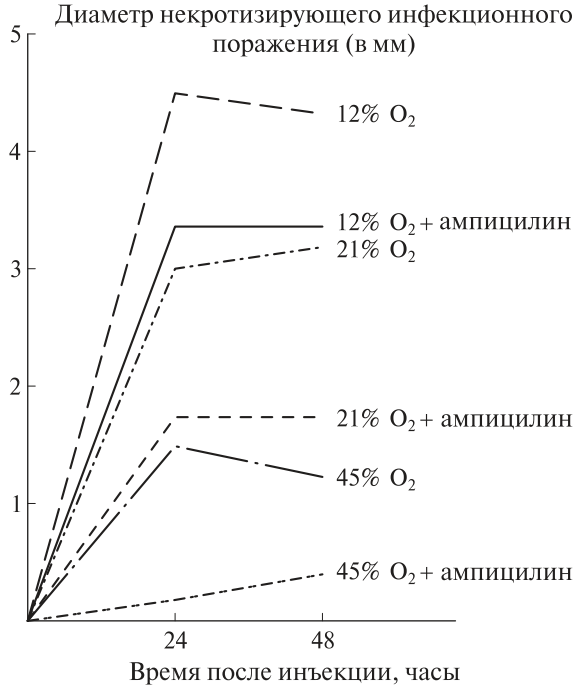


Рис. 1.6–3. Эффект кислорода, оказываемый в одиночку или в сочетании с ампициллином на диаметр некротизирующего инфекционного поражения после внутрикожной инъекции *E. coli* у морских свинок[51]

Aeruginosa[62]. ГБО повышает бактериостатическую активность сульфоксазола против *Pseudomonas Aeruginosa* и усиливает бактериостатический эффект сульфоксазола и триметоприма на *Corynebacterium diphteriae*. ГБО также усиливает активность нитрофурантоина на *E. coli*.

Эти данные, полученные *in vitro*, были подтверждены на экспериментальной модели *in vivo*. На модели остеомиелита у кроликов, ГБО (100% O_2 2 ата 2 ч сеанс) было найдено столь же эффективным для элиминации *Staphylococcus aureus*, что и цефалотин[63]. Knighton пришел к похожему заключению: после внутрикожной инъекции *E. coli* инфекционный некроз у морских свинок уменьшался, когда концентрация кислорода росла с 12 до 45%; они также наблюдали, что кислород и ампициллин более эффективные в сочетании, чем порознь [51] (рис. 1.6–3).

В другом исследовании Mader продемонстрировал, что ГБО (100%, 2,5 ата, 1,6 ч, дважды в день) в сочетании с тобрамицином обеспечивало больший эффект, чем ГБО и тобрамицин в отдельности[64]. Усиление активности тобрамицина в ГБО было объяснено восстановлением уровней кислорода в инфицированной кости, что восстанавливает активность аминогликозидов и усиливает бактерицидную активность ПМЯ. На модели полимикробной инфекции у крыс Marzella изучил дополнительные эффекты на некоторые антибиотики[58]. Они подтвердили, что с точки зрения на снижение летальности, ГБО усиливает активность пиперациллина, клиндамицина и ванкомицина, но не действует на метронидазол. И наконец, поскольку рассматривалось улучшение времени выживания, то стоит заметить, что эффекты ГБО были дополнительными, когда оно сочеталось с ванкомицином или клиндамицином.

По меньшей мере три механизма могут вносить вклад в действие ГБО на активность антибиотиков[17]:

- повышение давления кислорода в ишемизированных тканях, улучшающее активность таких антибиотиков, как аминогликозиды, некоторые сульфонамиды; флюорохинолоны, ванкомицин и триметоприм;
- подавление некоторых реакций, участвующих в биосинтезе бактерий, таких как усиление активности сульфонамидов и повышение длительности пост-антибиотического эффекта аминогликозидов при инфекциях, индуцированных *Pseudomonas*;
- нарушение редокс-потенциала бактерий в сочетании с усилением реактивности промежуточных продуктов, таких как нитрофурантоин и снижение активности антимикробных агентов, таких как метронидазол, которым необходим низкий редокс потенциал.

5. Заключение

Посредством своего прямого действия на бактерии улучшение защитных клеточных механизмов организма и синергичного эффекта на активность антибиотиков, ГБО, в сочетании с антибиотиками и хирургическим лечением, чрезвычайно полезно в качестве вспомогательного лечения тканевых

инфекций, включающих как аэробные, так и анаэробные бактерии в гипоксичных ранах и тканях. Его полезность была четко доказана большим число исследований как *in vivo*, так и *in vitro*, а в дальнейшем подтверждена обширными клиническими наблюдениями. Положительное действие ГБО в области медицины инфекционных болезней основывается главным образом на восстановлении адекватного, нормального или выше нормального давления кислорода в гипоксичных инфицированных тканях.

Список литературы

1. Brummelkamp WH, Hogendijk JL, Boerema I. Treatment of anaerobic infections (Clostridial myositis) by drenching the tissues with oxygen under high atmopsheric pressure. *Surgery*, 1961; 4: 299-302.
2. Slack WK, Thomas DA, Perrins D. Hyperbaric oxygenation in chronic osteomyelitis. *Lancet*, 1965; 1: 1093-1094.
3. Avril JL, Dabernat H, Denis F, Monteil H. Bacteriologie clinique, 2nd edition, Ellipses, Paris, 1992; 1: 511.
4. Finegold SM. Anaerobic bacteria in human disease. Academic Press, New York, 1977; 1: 770.
5. Chavatte P, Romond C. Effets sur les micro-organismes bacteriens. In: Wattel F, Mathieu D. *Oxygenotherapie hyperbare et reanimation*, Masson, Paris, 1990; 1: 15-32.
6. Finegold SM. Anaerobic bacteria: general concepts. In: Mandel, Douglas and Bennet, *Principles and practice of infectious diseases*. Fourth Edition, Churchill Livingstone, New York, 1995; 2: 2156-2173.
7. Rimbault A, Renaud FNR. Le metabolisme des micro-organismes d'interet medical. In: Freney J, Renaud F, Hansen W, Bollet C (eds.). *Prècis de Bacteriologie Clinique*, Editions Eska, Paris, 2000; 1: 53-78.
8. Loesche WJ. Oxygen sensitivity of various anaerobic bacteria. *Appl Microbiol*, 1969; 18: 723-727.
9. Walden WC, Hentges DJ. Differential effects of oxygen and oxidation-reduction potential on the multiplication of three species of anaerobic intestinal bacteria. *Appl Microbiol*, 1975; 30: 781-785.
10. Hill GB, Osterhout S. Experimental effects of hyperbaric oxygen on selected clostridial species. I. In-vitro studies. *J Infect Dis*, 1972; 125: 17-25.
11. Hill GB, Osterhout S. Experimental effects of hyperbaric oxygen on selected clostridial species. II. In-vivo studies in Mice. *J Infect Dis*, 1972; 125: 26-35.
12. Kaye D. Effect of hyperbaric oxygen on Clostridia in vitro and in vivo. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1967; 124: 360-366.
13. Fredette V. Effect of hyperbaric oxygen on anaerobic bacteria and toxins. *Ann NY Acac Sci*, 1965; 117: 700-705.
14. Van Unnik AJM. Inhibition of toxin production in Clostridium perfringens in vitro by hyperbaric oxygen. Antonie van Leeuwenhoek, 1965; 31: 181-186.
15. Bornside GH, Pakman LM, Ordonez AA Jr. Inhibition of pathogenic enteric bacteria by hyperbaric oxygen : enhanced antibacterial activity in the absence of carbon dioxide. *Antimicrob Agents Chemother*, 1975; 7: 682-687.
16. Park MK, Myers RAM, Marzella L. Oxygen tensions and infections: modulation of microbial growth, activity of antimicrobial agents, and immunologic responses. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 720-740.
17. Park MK. Effects of hyperbaric oxygen in infectious disesases: basic mechanisms. In: Kindwall EP, Whelan HT (eds.) *Hyperbaric Medicine Practice*, 2nd Edition, Best Publishing Company, Flagstaff, USA, 1999; 1: 206-243.
18. Mathis RR, Brown OR. ATP concentration in Escherichia coli during oxygen toxicity. *Biochim Biophys Ada*, 1976; 440: 723-732.
19. Muhvich KH, Park MK, Meyrs RAM, Marzella L. Hyperoxia and the antimicrobial susceptibility of Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989; 33: 1526-1530.

20. Brown GL, Thomson PD, Mader JT, Hilton JG, Browne ME, Wells CH. Effects of hyperbaric oxygen upon S. aureus, Ps. Aeruginosa and C. albicans. *Aviat Space Eniron Med*, 1979; 50: 717-720.
21. Holland JA, Hill GB, Wolfe WG. Experimental and clinical experience with hyperbaric oxygen in the treatment of Clostridial myonecrosis. *Surgery*, 1975; 77: 75-85.
22. Demello FJ, Haglin JJ, Hitchcock CR. Comparative study of experimental Clostridium perfringens infection in dogs treated with antibiotics, surgery and hyperbaric oxygen. *Surgery*, 1973; 73: 936-941.
23. Hill GB. Hyperbaric oxygen exposures for intrahepatic abcesses produced in mice by non spore forming anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chem*, 1976; 9: 312-317.
24. Thorn SR, Lauermann MW, Hart GB. Intermittent hyperbaric oxygen therapy for reduction of mortality in experimental polymicrobial sepsis. *J Infect Dis*, 1986; 154: 504-509.
25. Muhvich KH, Meyrs RAM, Marzella L. Effects of hyperbaric oxygenation, combined with antimicrobial agents and surgery, in a rat model of intra-abdominal infection. *J Infect Dis*, 1988; 157: 1058-1061.
26. Stevens DL, Bryant AF, Adams K, Mader JT. Evaluation of therapy with hyperbaric oxygen for experimental infection with Clostridium perfringens. *Clin Infect Dis*, 1993; 17: 231-237.
27. Hirn M, Niinikoski J, Lehtonen OP. Effect of hyperbaric oxygen and surgery on experimental gas gangrene. *Eur Surg Res*, 1992; 24: 356-362.
28. Mathieu D, Neviere R, Chagnon JL, Wattel F. Les infections anaerobies des tissus mous. *Rean Urg,* 1994; 3: 435-449.
29. Deby C. De l'oxygene. *La recherche*, 228, 1991; 22: 57-64.
30. Fridovich I, Oxygen toxicity: a radical explanation. *J Exp Biol*, 1998; 201: 1203-1209.
31. MacCord JM, Keele BB, Fridovich I. An enzyme-based theory of obligate anaerobiosis: the physiological function of superoxide dismutase. *Proc Nat Acad Sci*, 1971; 68: 1024-1027.
32. Tally FP, Goldin BR, Jacobus NV, Gorbach SL. Superoxide dismutase in anaerobic bacteria of clinical significance. *Infect Immun*, 1977; 16: 20-25.
33. Gregory EM, Fridovich I. Oxygen metabolism in Lactobacillus plantarum. *J Bacteriol*, 1974; 117: 166-169.
34. Archibald FS, Fridovich I. Manganese, superoxide dismutase and oxygen tolerance in some lactic acid bacteria. *J Bacteriol*, 1981; 145: 928-936.
35. Mathieu D, Wattel F. Effets sur les moyens de defense de l'organisme. In: Wattel F, Mathieu D. *Oxygenotherapie hyperbare et Reanimation*. Masson, Paris, 1990; 1: 22-32.
36. Allen RC. Role of oxygen in phagocyte microbicidal action. *Environ Health Perspect*, 1994; 102: 201-208.
37. Klempner MS, Malech HL. Phagocytes: normal and abnormal neutrophil host defense. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklon NR. *Infectious Diseases, Saunders*, Philadelphia, 1992; 1: 43-62.
38. Rabkin JM, Hunt TK. Infection and oxygen. In: Davis JC, Hunt TK. *Problem wound: the role of oxygen*, Elsevier, New York, 1988: 1-16.
39. Silver IA. Cellular microenvironment in healing and non-healing wounds. In: Hunt TK, Heppenstall RB, Pines E et al. *Soft and hard tissue repair*, Praeger, New York, 1984; 1: 50-66.
40. Hohn DC, MacKay RD, Halliday B, Hunt TK. The effect of oxygen tension on the microbicidal function of leukocytes in wounds and in vitro. *Surg Forum*, 1976; 27: 18-20.
41. MacRipley RJ, Sbarra AJ. Role of the phagocyte in host-parasite interactions. XI. Relationship between stimulated oxidative metabolism and hydrogen peroxide formation and intracellular killing. *J Bacteriol*, 1967; 94: 1417-1424.
42. Mandell G. Bactericidal activity of aerobic and anaerobic polymorphonuclear neutrophils. *Infect Immun*, 1974; 9: 337-341.
43. Selvaraj RJ, Sbarra AJ. Relationship of glycolytic and oxidative metabolism to particle entry and destruction in phagocytosing cells. *Nature*, 1966; 211: 1272-1276.
44. Chang N, Mathes SJ. Comparison of the effect of bacterial inoculation in musculocutaneous and random-pattern flaps. *Plast Reconstr Surg*, 1982; 70: 1-10.
45. Gottrup F, Firmin F, Hunt TK et coll. Dynamic properties of tissue oxygen in healing flaps. *Surgery*, 1983; 95: 527-536.

46. Harris GD, Johanson WG Jr, Pierce AK. Determinants of lung bacterial clearance in mice after acute hypoxia. *Am Rev Respir Dis*, 1977; 116: 671-677.
47. Hamblen DL. Hyperbaric oxygenation: its effect on experimental staphylococcal osteomyelitis in rats. *J Bone Jt Surg*, 1968; 50A: 1129-1141.
48. Mader JT, Brown GL, Guckian JC, Wells ChH, Reinarz JA. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *J Infect Dis*, 1980; 142: 915-922.
49. Hunt TK, Linsey M, Grislis G. The effect of differing ambient oxygen tensions on wound infection. *Ann Surg*, 1975; 181: 35-39.
50. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic: the effect of inspired oxygen on infection. *Arch Surg*, 1984; 119: 199-204.
51. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic: a comparison of the effects of inspired oxygen concentration and antibiotic administration on in vivo bacterial clearance. *Arch Surg*, 1986; 121: 191-195.
52. Rister M. Effects of hyperoxia on phagocytosis. *Blut*, 1982; 45: 157-166.
53. Labrouche S, Javorschi S, Leroy D, Gbikpi-Benissan G, Freyburger G. Influence of hyperbaric oxygen on leukocyte functions and haemostasis in normal volunteer divers. *Thromb Res*, 1999; 96: 309-315.
54. Suttorp N, Simon LM. Decreased bactericidal function and impaired respiratory burst in lung macrophages after sustained in vitro hyperoxia. *Am Rev Resp Dis*, 1983; 128: 486-490.
55. Warren J, Sacksteder MR, Thuning CA. Oxygen immunosuppression: modification of experimental allergic encephalomyelitis in rodents. *J Immunol*, 1978; 121: 315-320.
56. Gadd MA, McClellan DS, Neuman TS, Hansbrough JF. Effect of hyperbaric oxygen on murine neutrophil and T-lymphocyte functions. *Crit Care Med*, 1990; 18: 974-979.
57. Hansbrough JF, Piacentine JG, Eiseman B. Immunosuppression by hyperbaric oxygen. *Surgery*, 1980; 87: 662-667.
58. Marzella L, Vezzani G. Effect of Hyperbaric Oxygen on Activity of Antibacterial Agents. In: Oriani G, Marroni A, Wattel F (eds.). *Handbook of hyperbaric Medicine*, Springer Verlag, Milan, 1996; 1: 699-713.
59. Virtanen S. Antibacterial activity of sulphamethoxazole and trimethoprim under diminished oxygen tension. *J Gen Microbiol* 1974; 84: 145-148.
60. Norden CW, Shaffer M. Treatment of experimental chronic osteomyelitis due to Staphyloccocus aureus with vancomycin and rifampin. *J Infect Dis*, 1983; 147: 352-357.
61. Bayer AS, O'Brien T, Norman DC, Nast CC. Oxygen-dependent differences in exopolysaccharide production and aminoglycoside inhibitory-bactericidal interactions with Pseudomonas aeruginosa — implications for endocarditis. *J Antimicro Chemother*, 1989; 23: 21-35.
62. Park MK, Muhvich KH, Myers RAM, Marzella L. Hyperoxia prolongs the aminoglycoside-induced postantibiotic effect in Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991; 35: 691-695.
63. Mader JT, Guckian JC, Glass DL, Reinarz JA. Therapy with hyperbaric oxygen for experimental oestomyelitis due to Staphylococcus aureus in rabbits. *J Infect Dis*, 1978; 138: 312-318.
64. Mader JT, Hicks CA, Calhoun J. Bacterial osteomyelitis. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Orthop Rev*, 1989; 18: 581-585.

1.7. Физиологические эффекты гипербарического кислорода на феномен ишемии–реперфузии

Третий концерт для фортепиано
Рахманинова в гипербарической физиологии

С. Ван Пук[1], Ф. Йоренс[2], Л. Биакурт[1]

[1]Unit of Hyperbaric Medicine, Department of Emergency Medicine.
[2]Department of Intensive Care Medicine, University Hospital Antwerp, Belgium

Краткое содержание: реперфузионное повреждение — это комплексное, но клинически вполне определенное понятие, хотя его сложный механизм все еще недостаточно изучен. Фаза реоксигенации характеризуется вазоконстрикцией, активацией тромбоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов, выбросом медиаторов и продукцией свободных радикалов. Цель имеющихся лечебных подходов — прямое противодействие последствиям реоксигенации, наступающей после фазы ишемии. Клинические и исследовательские данные демонстрируют, что гипербарический кислород мог бы эффективно снижать или останавливать повреждение, связанное с ишемией–реперфузией. Несмотря на наличие немалого числа вопросов, не имеющих пока ответа, и парадоксальное, на первый взгляд, действие гипербарического кислорода, появляется все больше литературных данных в поддержку применения ГБО.
Ключевые слова: гипербарический кислород; ишемия–реперфузия; свободные радикалы; гипоксия; ноу рефлоу; кислородный парадокс

1. Введение

Третий концерт для фортепиано Рахманинова по праву сохраняет репутацию наиболее сложного из всех фортепианных концертов, предъявляющего очень высокие требования к исполнителю.... Так же и поддержание адекватной оксигенации тканей, обеспечивающей нормальный метаболизм и жизненно важной для физиологического функционирования разных органов и тканей, является очень непростым процессом. Он требует сохранения микро- и макрососудистой архитектуры. Ишемия развивается, когда кровоснабжение (или доставка кислорода) недостаточно или остановлено. Следовательно, гипоксическая тканевая агрессия может быть причиной драматических (какофония) последствий и необратимого повреждения тканей. В этот процесс вовлечено несколько органов (мозг, сердце, мышцы, почки, кишечник), и причины его многообразны (например, эмболия; ток-

сичность[1, 2], тромбоз; хирургическое вмешательство и другие[3, 4]). Недавние исследования подчеркивают важность механизма, при помощи которого клетки адаптируются к изменениям оксигенации, включая модификацию эндогенной передачи сигналов оксида азота (NO) и окиси углерода (CO)[5–7]. В момент, когда причина ишемии исчезает и восстанавливается перфузия и оксигенация тканей, происходит парадоксальное усиление первичной микроциркуляторной ишемии и некроза тканей, наблюдаемые в самом начале реоксигенации. Этот парадоксальный, вредный эффект, при котором реоксигенация индуцирует повреждение тканей, называемое реперфузионным повреждением или кислородным парадоксом. Термин ишемия–реперфузия напоминает нам о том факте, что повреждение ткани в связи с нарушением или уменьшением кровообращения — результат двух феноменов: прямого действия ишемической гипоксии и непрямого действия следующей за ней реперфузии, т. е. реоксигенации. В этом контексте часто наблюдаемые в медицине реперфузионные синдромы могут стать фактором, ограничивающим наши терапевтические и хирургические способы лечения, например кардиологическая ангиопластика или тромболизис. Хирурги трансплантологии встречают его при очень удачных заменах органов[8]. У пластических хирургов состояние ишемия–реперфузия вызывает напряжение при каждой пересадке лоскута. Хирурги ортопеды имеют с ним дело при декомпрессионных фасциотомиях и реплантациях поврежденных конечностей. И наконец, все врачи, которым приходилось успешно проводить реанимацию пациентов в критических состояниях, знают об ужасных последствиях развивающегося позднее синдрома полиорганной недостаточности.

Гипербарическая оксигенация (ГБО) часто ассоциируется с вредной продукцией свободных радикалов[9–13], но в определенных условиях, возможно в пределах узких временных рамок[14], гипербарическая оксигенация может быть ценным компонентом лечения ишемии–реперфузии, состояния, также связанного с продукцией свободных радикалов. С первого взгляда может показаться, что ГБО будет еще больше раздувать огонь опосредуемого кислородом реперфузионного повреждения. Эта глава попытается исполнить чрезвычайно сложный «концерт» из повреждения и защиты, стабильности и хаоса. На самом деле это только верхушка айсберга. Что же под ней?

2. Механизм ишемии–реперфузии

Начальная гипоксическая фаза характеризуется истощением клеточных запасов энергии с последующей утратой клеточной функции. Утрата интра- и экстрацеллюлярного баланса ионов предшествует окончательному некрозу.

Недавние статьи сообщают об использовании экспериментальных моделей, высвечивающих определенные патофизиологические механизмы.

2.1. Кальций и ишемия–реперфузия

Синдром ишемии–реперфузии нарушает метаболизм кальция, но механизм этих изменений в целом нуждается в уточнении[15]. Почти полностью концентрация внутриклеточного кальция связана с фосфолипидами или протеинами или секвестрирована в эндоплазматическй ретикулум, кальциосомы и митохондрии. В физиологических условиях очень значительная электрохимическая сила стимулирует транслокацию кальция в клетку. Эта сила состоит из двух компонентов: (1) химический градиент — внутриклеточная концентрация кальция 10^4 ниже, чем внеклеточная, и (2) электрический градиент — электрический потенциал по разные стороны мембраны (внутри 60–90 mV отрицательный по отношению к внешнему). Ясно, что существует связь между проникновением кальция в клетки и продукцией или реактивных видов кислорода. Накопление кальция в митохондриях и оксидативный стресс могут спровоцировать формирование высокопроводящих пор (так называемый митохондриальный переход по проницаемости) во внутренние мембраны митохондрии. Это ведет к коллапсу электрохимического потенциала для H^+, таким образом останавливая продукцию АТФ и триггируя выработку реактивных видов кислорода. Во время гипоксической ишемической фазы гомеостаз кальция значительно нарушается, происходит активация фосфолипазы, эндонуклеазы и протеазы, а также нарушение протеинового фосфорилирования через изменения активности протеинкиназ и фосфатаз. Более того, активируются энзимы, что приводит к росту продукции реактивных видов кислорода и NO. В некоторых случаях, во время реперфузии и реоксигенации, внутриклеточная концентрация кальция активирует протеазы, позволяя ксантин дегидрогеназе (d-форма) конвертироваться в ксантиноксидазу (о-форма) с формированием свободных радикалов.

2.2. Формирование свободных радикалов при ишемии–реперфузии

Свободные радикалы — это атомарные или молекулярные структуры с одним или более непарным электроном на внешней орбите. Такие непарные электроны делают эти вещества крайне нестабильными и очень реактивными: свободные радикалы имеют тенденцию вступать в реакцию с другими молекулами, спаривая эти электроны, образуя при этом вещества более стабильные. По своему основному (квантовому) состоянию кислород является биорадикалом с его двумя электронами на раздельных орбитах, вращающихся в одном направлении. Для пары электронов типично вращение в противоположных направлениях, что ограничивает способность молекулярного кислорода вступать в реакции с большинством органических молекул. Однако основное (квантовое) состояние кислорода может изменяться на значительно более реактивные ROS (реактивные формы кислорода), что происходит при переносе энергии (-> одиночный кислород) или реакциях переноса электронов (супероксид, перекись водорода и гидроксильные радикалы). Равновесие между выработкой и выведением ROS

может быть нарушено в связи с рядом факторов и болезненных состояний[16, 17]. В последнее время ROS связывают с передачей сигналов и экспрессией гена[18]. Продукция свободных радикалов увеличивается при синдроме ишемии–реперфузии (ксантиноксидазный путь и NADPH-оксидазная система), несмотря на то что во время гипоксии можно было бы ожидать обратного[18, 19]. Реактивные формы кислорода, образовавшиеся во время фазы реперфузии, превышают очищающие возможности антиоксидантных энзимов, что ведет к окислительному повреждению.

2.3. Роль лейкоцитов во время ишемии–реперфузии

Ишемическая гипоксия индуцирует воспалительную реакцию и активирует полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯ) посредством провоспалительных медиаторов. Эти лейкоциты затем прикрепляются к эндотелию микрососудов при помощи адгезионных молекул. Медиаторами этого процесса в основном выступают CD11a/CD18 и CD11b/CD18, которые через взаимодействие с внутриклеточной адгезионной молекулой-1 ПМЯ нужны для удаления некротических обломков после тяжелой ишемии. Каскадный диапедез гармонично управляется этими адгезионными молекулами (селектины, интегрины), цитокинами и NO. Последующее повреждение тканей происходит не только под действием свободных радикалов, но и протеолитических энзимов, вырабатываемых ПМЯ (эластаза, коллагеназа, желатиназа), активируемых OHCl. Важно, что протеолитические энзимы демонстрируют активность значительно более длительно, чем свободные радикалы. Отчасти это объясняется нейтрализующим свободные радикалы действием антипротеазной защиты.

2.4. Нарушения микроциркуляции при ишемии–реперфузии

После относительно короткой ишемической гипоксии можно наблюдать компенсаторную гиперемию с вазодилятацией. Однако после более длительного периода ишемии развиваются нарушения микрососудов и наблюдается уменьшение или полное прекращение капиллярной перфузии (феномен ноу-рефлоу). Точка времени, в которой повреждение тканей при ишемии–реперфузии становится необратимым, не известна[20]. Микроскопические исследования демонстрируют появление отечных эндотелиальных клеток, формирование «монетных столбиков» из эритроцитов, снижение их эластичности, артериальный вазоспазм и образование микротромбов[21, 22]. Во время смоделированного в эксперименте компартментного синдрома за вазодилятацией следует интенсивная вазоконстрикция в пределах первого часа[23]. Более того, через три часа после начала реперфузии нейтрофилы секвестрируются за счет адгезии к эндотелию в пределах посткапиллярных венул — процесс, который начинается в течение нескольких минут.

2.5. Формирование отека при синдроме ишемии–реперфузии

Формирование отека как следствия ишемии–реперфузии широко изучали на экспериментальной модели компартментного синдрома и при операциях с формированием лоскута[21]. Вначале ишемия индуцирует функциональные нарушения эндотелиальных клеток за счет потери их внутриклеточных соединений и энергетического гомеостаза. Затем наблюдается повышение проницаемости стенок капиллярных сосудов и усиление фильтрации плазмы, вызывающие интерстициальный отек и собственно компартментный синдром. Повышение компартментного давления снова вызывает ишемию вследствие сдавления кровеносных сосудов, что усиливает проблему тканевой гипоксии, — возникает порочный круг.

3. Клинические последствия ишемии–реперфузии

Первые клинические проявления синдрома ишемии–реперфузии наблюдаются в тканях или органах, в которых эта ишемия началась. Ишемическое поражение, вызвавшее реперфузию и вторичную ишемию, затем усиливает повреждение первичное. Эта вторичная ишемия есть результат нескольких феноменов: развитие компартментного синдрома с последующим отеком; снижение кровотока вследствие артериолярной вазоконстрикции; и окклюзии капилляров, объясняемой альтерацией эндотелиальных клеток и внутрисосудистым тромбозом (активация тромбоцитов и выброс протеаз).

Если тяжесть повреждения, спровоцированного синдромом ишемии–реперфузии, превышает метаболические возможности преодолевать последствия этого синдрома (например, потенциал выведения свободных радикалов), развиваются системные проявления, которые в конечном итоге могут оказаться фатальными. Это могут быть гемодинамический шок, гиперкалиемия, гипокальциемия, почечная недостаточность и ОРДС.

4. Терапевтические подходы к синдрому ишемии–реперфузии: применение гипербарического кислорода

4.1. Введение

Большинство вариантов лечения, имеющихся в клинической практике, основаны на результатах экспериментов на животных, и экстраполировать их на патофизиологию человека нужно с определенной осторожностью. На животных, которым выполняли реконструктивные сосудистые операции, были успешно протестированы блокаторы кальциевых каналов, антикоагулянты, вазодилятаторы, скавенджеры свободных радикалов и

другие. Аналогичным образом, экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали, что назначение гипербарического кислорода[24] в определенных обстоятельствах может смягчить негативные последствия реперфузии.

4.2. Гипербарический кислород

4.2.1. ГБО и адгезия лейкоцитов

В нескольких исследованиях на мозге и мышцах или лоскуте было продемонстрировано снижение адгезии лейкоцитов при назначении гипербарического кислорода[23, 25–29], посредством временного (или нет[30, 31]) ингибирования функции бета2-интегрина нейтрофилов[32–34], через модуляцию эндотелиальной внутриклеточной адгезии молекулы-1 (ICAM-1)[15, 30, 35, 36] и из пероксинитрит-связанного ингибирования экспрессии Р-селектина[37] на эндотелиальные клетки.

4.2.2. ГБО и перекисное окисление липидов

Повышение напряжения кислорода при синдроме ишемии–реперфузии ассоциировали с усилением[38], не усилением[39] или ослаблением перекисного окисления липидов, последнее — особенно при использовании ГБО[33, 40, 41]. Складывается впечатление о том, что кислород играет крайне важную роль в защите от гибели нейронов при ишемии мозга[42, 43].

4.2.3. ГБО и ишемия–реперфузия на моделях ЦНС

Ишемические неврологические заболевания остаются серьезной причиной летальности или длительной инвалидизации[44]. В экспериментальных и клинических обстоятельствах было продемонстрировано улучшающее и защитное действие кислорода[45], в узких временных рамках[46, 47] и при определенных давлениях[48, 49]; со снижением нейронального апоптоза, наступающего после ишемического повреждения спинного и головного мозга[14, 50–56]. Это может выглядеть парадоксально с учетом естественной для гипероксии вазоконстрикции (см. гл. 1.5), и действительно, литературные данные по этому механизму различны[48, 57–59]. Тем не менее изменение уровней NO может объяснить различия и иногда вариабельность разочаровывающего и положительного эффектов ГБО[58, 60].

Клиническая эффективность ГБО при лечении инсульта остается предметом дискуссий[31] и все еще нуждается в изучении[61, 62]. В эксперименте можно индуцировать толерантность к ишемии с использованием предварительного лечения гипербарическим кислородом на моделях ишемии–реперфузии[63, 64]. Также представляется, что гипербарический кислород способен регулировать метаболиты мозга, что объясняет его защитный эффект у крыс, на модели с микродиализом и окклюзией средней мозговой артерии[65]. Гипербарический кислород также определенно демонстрирует более выраженный защитный эффект, чем нормобарический кислород[66].

Острое отравление CO приводит к нарастающей гипоксемической, ишемической и гистотоксической гипоксии и во многом имеет сходство с патологией синдрома ишемии–реперфузии. По-видимому, различные давления кислорода оказывают разное действие на перекисное окисление липидов[33], и, так как это связано с повышением образования свободных радикалов, это может быть парадоксальным образом преодолено с помощью ГБО.

4.2.4. ГБО и ишемия–реперфузия на миокардиальных моделях

Ишемия–реперфузия — типичный элемент операций с искусственным кровообращением на коронарных сосудах, тромболизиса и операций по трансплантации. Даже при успешной процедуре реперфузии часто наблюдается дисфункция миокарда. Было продемонстрировано, что ГБО оказывает (или не оказывают[67, 68]) в этих условиях положительный эффект на миокард и его функцию [8, 69, 70]. Рутинное лечение пациентов с острым инфарктом миокарда в барокамере представляется непрактичным и затруднительным[71], поэтому был протестирован жидкий кислород в растворе с высокой его концентрацией[72]. У свиней, со смоделированным инфарктом миокарда, интракоронарная реперфузия с использованием жидкого кислорода показала значительное улучшение фракции выброса левого желудочка, среднего размера инфаркта, постмортальных баллов кровоточивости и уровней миелопероксидазы миокарда[73]. Похожие результаты были получены при инфузии гипербарического кислородного раствора в переднюю межжелудочковую вену при реперфузии, что вызвало дальнейшее уменьшение размера инфаркта у свиней[74]. Толерантность к ишемии при ишемии–реперфузии представляется связанной с каталазной индукцией на модели ишемизированного миокарда у крыс[75].

4.2.5. ГБО и ишемия–реперфузия на кишечных моделях

Кишечник один из наиболее чувствительных к ишемии органов. В клетках кишечника, как и в клетках печени, концентрация ксантин дегидрогеназы выше, чем во всех других органах. Ишемическое-реперфузионное повреждение кишки вызывает апоптоз энтероцитов, который может вносить вклад в нарушение барьерной функции кишечника[76]. На модели крысы были получены результаты, дающие основания полагать, что ГБО до ишемии может ослабить реперфузионное повреждение печени[77, 78]. Гипербарический кислород ингибирует продукцию ФНО-α во время ишемии–реперфузии кишечника, что может быть связано с положительными эффектами ГБО[79–81]. Воздействие гипербарическим кислородом при циркуляторном шоке, вызванном окклюзией спланхнической артерии и реперфузией, продемонстрировало более высокую выживаемость у крыс[82–83].

4.2.6. ГБО и ишемия–реперфузия при реконструктивных операциях и в урологии

Скелетные мышцы обладают серьезной резистентностью к ишемии. Было продемонстрировано, что гипербарический кислород снижает (или нет[84]) индуцированное ишемией повреждение скелетных мышц[55, 85–88], пересаженной кожи и лоскутов [36, 89–91], что было подтверждено с помощью видеомикроскопии и доплеровского исследования. На тестикулярной модели крысы были получены результаты, дающие основания полагать, что лечение ГБО потенциально полезно в клинических ситуациях, связанных с перекрутом яичка[92]. Гипербарический кислород даже может повышать эффект фибринолиза[93].

5. Заключение

Синдром ишемии–реперфузии — это хорошо определенное клиническое понятие, хотя механизм, объясняющий его полностью, все еще нуждается в уточнении. Фаза реоксигенации характеризуется артериальной вазоконстрикцией, активацией тромбоцитов и лейкоцитов, выбросом воспалительных медиаторов и повышением продукции свободных радикалов. Терапевтические подходы имеют целью уменьшить негативные эффекты, связанные с реоксигенацией. Как экспериментальные, так и клинические исследования демонстрируют положительный эффект назначения гипербарического кислорода, даже несмотря на то, что выглядит это парадоксально. С учетом разнообразия моделей, применяемых для изучения отдельных компонентов ишемии–реперфузии, трудно определить, какой из факторов воздействует главным образом и в чем причина наблюдаемых благоприятных исходов. Несколько вопросов остаются без ответа. Значительная разница эффекта гипербарического кислорода наблюдается между моделями *in vivo* и *in vitro*. Экстраполяция результатов экспериментов на животных для клинической практики у человека неприемлема из-за значительных различий между образцами и видами животных по экспрессии и распределению энзимов и адгезии молекул, а также иммунными реакциями[94].

Положительный эффект гипербарического кислорода определяется длительностью и степенью ишемической гипоксии, длительностью вторичной ишемии и временем/дозой назначенного гипербарического кислорода.

Определение исследовательских протоколов остается трудной задачей из-за отсутствия эффективных классификаций степени выраженности ишемии. Интересно, однако, что различный эффект гипербарической оксигенации на нормоксические ткани сравним с таковым на гипоксические ткани.

В будущем клинические данные должны помочь идентифицировать окно для возможного назначения ГБО во время ишемии–реперфузии. Представляется вполне очевидным, что до тех пор, пока есть участие воспалительного каскада, по-видимому, ни ГБО, ни любое другое лекарство по отдельности не будут достаточными для полной реверсии всех аспектов воспалительного каскада во время ишемии–реперфузии.

Список литературы

1. Fantel AG, Barber CV, Mackler B. Ischemia/reperfusion: a new hypothesis for the developmental toxicity of cocaine. *Teratology*, 1992; 46: 285-92.
2. Schnittger V et al. Effects of carbon monoxide poisoning on neutrophil responses in patients treated with hyperbaric oxygen. *J Investig Med*, 2004; 52: 523-30.
3. Peirce SM, Skalak TC, Rodeheaver GT. Ischemia-reperfusion injury in chronic pressure ulcer formation: a skin model in the rat. *Wound Repair Regen*, 2000; 8: 68-76.
4. Turrens JF. Mitochondrial Formation of reactive oxygen species. *J Physiol*, 2003.
5. Postovit LM et al. Nitric oxide signalling and cellular adaptations to changes in oxygenation. *Toxicology*, 2005; 208: 235-48.
6. Ryter SW, Otterbein LE. Carbon monoxide in biology and medicine. *Bioessays*, 2004; 26: 270-80.
7. Semenza GL. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Curr Opin Cell Biol*, 2001; 13: 167-71.
8. Grunenfelder J et al. Up-regulation of Bcl-2 through hyperbaric pressure transfection of TGF-betal ameliorates ischemia-reperfusion injury in rat cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant*, 2002; 21: 244-50.
9. Kot J, Sicko Z, Wozniak M. Oxidative stress during oxygen tolerance test. *Int Marit Health*, 2003; 54: 117-26.
10. Aydin A et al. The negative effect of hyperbaric oxygen therapy at the acute phase of electrochemical esophageal burn induced by button battery ingestion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2004; 68: 947-53.
11. Narkowicz CK, Vial JH, McCartney PW. Hyperbaric oxygen therapy increases free radical levels in the blood of humans. *Free Radic Res Commun*, 1993; 19: 71-80.
12. Torbati D et al. Free radical generation in the brain precedes hyperbaric oxygen-induced convulsions. *Free Radic Biol Med*, 1992; 13: 101-6.
13. Yildirim G et al. Does the platelet-activating factor affect the antioxidant defense system? The possible role of hyperbaric oxygenation. *Biol Trace Elem* Res, 2000; 78: 7-12.
14. Badr AE et al. Dual effect of HBO on cerebral infarction in MCAO rats. *Am J Physiol Regulintegr Comp Physiol*, 2001; 280: R766-70.
15. Buras JA et al. Hyperbaric oxygen downregulates ICAM-1 expression induced by hypoxia and hypoglyccmia: the role of NOS. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000; 278: 292-302.
16. Brookes PS. Mitochondrial H(+) leak and ROS generation: an odd couple. *Free Radio Biol Med*, 2005; 38: 12-23.
17. Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radio Biol Med*, 2000; 29: 222-30.
18. Schaller B. Prospects for the future: the role of free radicals in the treatment of stroke. *Free Radio Biol Med*, 2005; 38: 411-25.
19. Joanny P et al. Operation Everest III (Comex'97): the effect of simulated severe hypobaric hypoxia on lipid peroxidation and antioxidant defence systems in human blood at rest and after maximal exercise. *Resuscitation*, 2001; 49: 307-14.
20. Olivas TP et al. Timing of microcirculatory injury from ischemia reperfusion. *Plast Reconstr Surg,* 2001; 107: 785-8.
21. Agir H et al. [Histologic effects of hyperbaric oxygen therapy administered immediately after or two hours after ischemia-reperfusion injury: a rat abdominal skin flap model]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, 2003; 10: 18-24.
22. Guimaraes FA et al. Ischemia-reperfusion of the small intestine and hyperbaric oxygen treatment: a morphologic study in rats. *Transplant Proc*, 2002; 34: 977-9.
23. Zamboni WA et al. Morphologic analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*, 1993; 91: 1110-23.
24. Buras J. Basic mechanisms of hyperbaric oxygen in the treatment of ischemia-reperfusion injury. *Int Anesthesiol Clin*, 2000; 38: 91-109.
25. Chen Q, Banick PD, Thorn SR. Functional inhibition of rat polymorphonuclear leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen is associated with impaired cGMP synthesis. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996; 276: 929-33.

26. Labrouche S et al. Influence of hyperbaric oxygen on leukocyte functions and haemostasis in normal volunteer divers. *Thromb Res*, 1999; 96: 309-15.
27. Tjarnstrom J et al. Effects of hyperbaric oxygen treatment on neutrophil activation and pulmonary sequestration in intestinal ischemia-reperfusion in rats. *Eur Surg Res*, 1999; 31: 147-54.
28. Atochin DN et al. Neutrophil sequestration and the effect of hyperbaric oxygen in a rat model of temporary middle cerebral artery occlusion. *Undersea Hyperb Med*, 2000; 27: 185-90.
29. Thorn SR. Effects of hyperoxia on neutrophil adhesion. *Undersea Hyperb Med*, 2004; 31: 123-31.
30. Larson JL, Stephenson LL, Zamboni WA. Effect of hyperbaric oxygen on neutrophil CD18 expression. *Plast Reconstr Surg*, 2000; 105: 1375-81.
31. Hjelde A et al. Hyperbaric oxygen and neutrophil accumulation/tissue damage during permanent focal cerebral ischaemia in rats. *Eur J Appl Physiol*, 2002; 86: 401-5.
32. Thorn SR et al. Inhibition of human neutrophil beta2-integrin-dependent adherence by hyperbaric O_2. *Am J Physiol*, 1997; 272: 770-7.
33. Thorn SR. Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1993; 123: 248-56.
34. Martin JD, Thom SR. Vascular leukocyte sequestration in decompression sickness and prophylactic hyperbaric oxygen therapy in rats. *Aviat Space Environ Med*, 2002; 73: 565-9.
35. Shinomiya N et al. Effect of hyperbaric oxygen on intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in murine lung. *Aviat Space Environ Med*, 1998; 69: 1-7.
36. Hong JP et al. The effect of hyperbaric oxygen on ischemia-reperfusion injury: an experimental study in a rat musculocutaneous flap. *Ann Plast Surg*, 2003; 51: 478-87.
37. Nossuli TO et al. Mechanisms of cardioprotection by peroxynitrite in myocardial ischemia and reperfusion injury. *Am J Physiol*, 1998; 275: H509-19.
38. Mickel HS et al. Breathing 100% oxygen after global brain ischemia in Mongolian gerbils results in increased lipid peroxidation and increased mortality. *Stroke*, 1987; 18: 426-30.
39. Monstrey SJ et al. Hyperbaric oxygen therapy and free radical production: an experimental study in doxorubicin (Adriamycin) extravasation injuries. *Ann Plast Surg*, 1997; 38: 163-8.
40. Thom SR, Elbuken ME. Oxygen-dependent antagonism of lipid peroxidation. *Free Radical Med*, 1991; 10: 413-26.
41. Mink RB, Dutka AJ. Hyperbaric oxygen after global cerebral ischemia in rabbits does not promote brain lipid peroxidation. *Crit Care Med*, 1995; 23: 1398-404.
42. Yang JT et al. Hyperbaric oxygen treatment decreases post-ischemic neurotrophin-3 mRNA down-regulation in the rat hippocampus. *Neuroreport*, 2001; 12: 3589-92.
43. Yang ZJ et al. Hyperbaric oxygenation mitigates focal cerebral injury and reduces striatal dopamine release in a rat model of transient middle cerebral artery occlusion. *Eur J Appl Physiol*, 2002; 87: 101-7.
44. Janardhan V, Qureshi AI. Mechanisms of ischemic brain injury. *Curr Cardiol Rep*, 2004; 6: 117-23.
45. Calvert JW et al. Hyperbaric oxygenation prevented brain injury induced by hypoxia-ischemia in a neonatal rat model. *Brain Res*, 2002; 951: 1-8.
46. Singhal AB et al. Normobaric hyperoxia reduces MRI diffusion abnormalities and infarct size in experimental stroke. *Neurology*, 2002; 58: 945-52.
47. Lou M et al. Therapeutic window for use of hyperbaric oxygenation in focal transient ischemia in rats. *Stroke*, 2004; 35: 578-83.
48. Demchenko IT et al. Involvement of nitrogen oxide in the cerebral vasoconstriction during respiration with high pressure oxygen]. *Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova*, 2000; 86: 1594-603.
49. Rogatsky GG, Shifrin EG, Mayevsky A. Optimal dosing as a necessary condition for the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: a critical review. *Neurol Res*, 2003; 25: 95-8.
50. Murakami N et al. Hyperbaric oxygen therapy given 30 minutes after spinal cord ischemia attenuates selective motor neuron death in rabbits. *Crit Care Med*, 2001; 29: 814-8.
51. Zhou JG, Liu JC, Fang YQ. [Effect of hyperbaric oxygen on the expression of proteins Bcl-2 and Bax in the gerbil hippocampus CA1 following forebrain ischemia reperfusion]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, 2000; 16: 298-301.
52. Yin D et al. Inhibition of apoptosis by hyperbaric oxygen in a rat focal cerebral ischemic model. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003; 23: 855-64.

53. Yin W et al. Down regulation of COX-2 is involved in hyperbaric oxygen treatment in a rat transient focal cerebral ischemia model. *Brain Res,* 2002; 926: 165-71.
54. Mrsic-Pelcic J et al. Hyperbaric oxygen treatment: the influence on the hippocampal superoxide dismutase and Na^+,K^+-ATPase activities in global cerebral ischemia-exposed rats. *Neurochem Int*, 2004; 44: 585-94.
55. Sirsjo A et al. Hyperbaric oxygen treatment enhances the recovery of blood flow and functional capillary density in postischemic striated muscle. *Circ Shock*, 1993; 40: 9-13.
56. McDonagh M et al. Hyperbaric oxygen therapy for brain injury, cerebral palsy, and stroke. *Evid Rep Technol Assess* (Summ), 2003: 1-6.
57. Atochin DN et al. Contributions of endothelial and neuronal nitric oxide synthases to cerebrovascular responses to hyperoxia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003; 23: 1219-26.
58. Thorn R, Fisher D, Zhang J, Bhopale VM, Ohnishi ST, Kotake Y, Buerk DC. Stimulation of perivascular nitric oxide synthesis by oxygen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003; 284: HI230-9.
59. Rusyniak DE et al. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study. *Stroke*, 2003; 34: 571-4.
60. Elayan IM et al. Effect of hyperbaric oxygen treatment on nitric oxide and oxygen free radicals in rat brain. *J Neurophysiol*, 2000; 83: 2022-9.
61. Chang CF et al. Hyperbaric oxygen therapy for treatment of postischemic stroke in adult rats. *Exp Neurol*, 2000; 166: 298-306.
62. A review of the scientific evidence on the treatment of traumatic brain injuries and strokes with hyperbaric oxygen. *Brain Inj*, 2003; 17: 225-36.
63. Dong H et al. Preconditioning with hyperbaric oxygen and hyperoxia induces tolerance against spinal cord ischemia in rabbits. *Anesthesiology*, 2002; 96: 907-12.
64. Xiong L et al. Hyperbaric oxygen preconditioning induces neuroprotection against ischemia in transient not permanent middle cerebral artery occlusion rat model. *Chin Med J* (Eng l), 2000; 113: 836-9.
65. Badr AE et al. Effect of hyperbaric oxygen on striatal metabolites: a microdialysis study in awake freely moving rats after MCA occlusion. *Brain Res,* 2001; 916: 85-90.
66. Veltkamp R et al. Hyperbaric oxygen induces rapid protection against focal cerebral ischemia. *Brain Res*, 2005; 1037: 134-8.
67. Vlahovic A et al. Hyperbaric oxygen treatment does not affect left ventricular chamber stiffness after myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am Heart J*, 2004; 148.
68. Radice S et al. Hyperbaric oxygen worsens myocardial low flow ischemia-reperfusion injury in isolated rat heart. *Eur J Pharmacol,* 1997; 320: 43-9.
69. Stavitsky Y et al. Hyperbaric oxygen and thrombolysis in myocardial infarction: the 'HOT МГ randomized multicenter study. *Cardiology*, 1998; 90: 131-6.
70. Dekleva M et al. Adjunctive effect of hyperbaric oxygen treatment after thrombolysis on left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2004; 148: E14.
71. Bennett M, Jepson N, Lehm J. Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrone. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005: CD004818.
72. Bartorelli AL. Hyperoxemic perfusion for treatment of reperfusion microvascular ischemia in patients with myocardial infarction. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2003; 3: 253-63.
73. Spears JR et al. Aqueous oxygen heperbaric reperfusion in a porcine model of myocardial infarction. *J Invasive Cardiol*, 2002; 14: 160-6.
74. Johnson LL et al. Hyperbaric oxygen solution infused into the anterior interventricular vein at reperfusion reduces infarct size in swine. *Am J Physiol Heatr Circ Physiol*, 2004; 287: H2234-40.
75. Kim CH et al. Hyperbaric oxygenation pretreatment induces catalase and reduces infarct size in ischemic rat myocardium. *Pflugers Arch*, 2001; 442: 519-25.
76. Baylor AE 3rd et al. The synergistic effects of hypoxia/reoxygenation or tissue acidosis and bacteria on intestinal epithelial cell apoptosis. *J Trauma*, 2003; 55: 241–7; discussion 247-8.
77. Chen MF at al. Hyperbaric oxyge pretreatment attenuates hepatic reperfusion injury. *Liver*, 1998; 18: 110-6.
78. Ozden TA et al. The effects of hyperbaric oxygen treatment on oxidant and antioxidants levele during liver regeneration in rats. *Tohoku J Exp Med*, 2004; 203: 253-65.

79. Yang ZJ et al. Hyperbaric O_2 reduces intestinal ischemia-repfusion-induced TNF-alpha production and lung neutrophil sequetration. *Eur J Appl Physiol*, 2001; 85: 96-103.
80. Yamaba T et al. The protective effect of hyperbaric oxygenation on the small intestine in ischemia-reperfusion injury. *J Pediatr Surg*, 1995; 30: 786-90.
81. Yamaba T et al. The effect of hyperbaric oxygenation on ischemia-reperfusion injury of the small intestine. *Transplant Proc*, 1994; 26: 1506-7.
82. Bitterman H et al. Effects of hyperbaric oxygen in circulatory shock induced by splanchnic artery occlusion and reperfusion in rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 1989; 67: 1033-7.
83. Akin ML et al. Hyperbaricoxygen improves healing in experimental rat colitis. *Undersea Hyperb Med*, 2002; 29: 279-85.
84. Lemarie RJ et al. Effect of hyperbaric oxygen on lipid peroxidation in free skin grafts in rats. *Am J Vet Res*, 1998; 59: 913-7.
85. Haapaniemi T et al. Hyperbaric oxygen reduces ischemia-induced skeletal muscle injury. *Plast Reconstr Surg*, 1996; 97: 602-7; discussion 608-9.
86. Nylander G et al. Lipid peroxidation products in postischemic skeletal muscle and after treatment with hyperbaric oxygen. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 1989; 23: 97-103.
87. Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005; 288: R345-53.
88. Myers RA. Hyperbaric oxygen therapy for trauma: crush injury, compartment syndrome, and other acute traumatic peripheral ischemias. *Int Anesthesiol Clin*, 2000; 38: 139-51.
89. Stevens DM et al. Survival of nornothernic microvascular flaps after prolonged secondaru ischemia: effects of hyperbaric oxygen. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996; 115: 360-4.
90. Stewart RJ et al. Effect of free-radical scavengers and hyperbaric oxygen on random-pattern skin flaps. *Arch Surg*, 1994; 129: 982-7; discussion 987-8.
91. Prada FS et al. Effect of allopurinol, superoxide-dismutase, and hyperbaric oxygen on flap survival. *Microsurgery*, 2002; 22: 352-60.
92. Kolski JM et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on testicular ischemia-reperfusion injury. *J Urol*, 1998; 160: 601-4.
93. Tjarnstrom J et al. Effects of hyperbaric oxygen on expression of fibrinolytic factors of human endothelium in a simulated ischaemia/reperfusion situation. *Scand J Clin Lab Invest*, 2001; 61: 539-45.
94. Harabin AL, Braisted JC, Flynn ET. Response of antioxidant enzymes to intermittent and continuous hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol*, 1990; 69: 328-35.

1.8. Физиологические эффекты гипербарического кислорода на процесс заживления ран

Ю. Ниникоски

Department of Surgery, University of Turku, FI-20520 Turku, Finland

Краткое содержание: ценность гипербарической оксигенации была вполне установлена при лечении гипоксических и ишемических ран, в которых напряжение кислорода ниже оптимального, нужного для заживления. Наибольшая польза от лечения гипербарическим кислородом достигается в ситуациях, в которых нутритивный приток и кислородоснабжение нарушены локальным повреждением или инфекцией, но в которых региональная сосудистая сеть, исходно необходимая для того, чтобы кислород поступал в ткани, интактна или повреждена только частично. С другой стороны, гипербарический кислород обладает выраженным ангигенетическим потенциалом в тканях, страдающих от хронического недостатка кислорода вследствие нарушений васкуляризации. В процессе заживления ран присутствие кислорода приобретает дополнительное значение из-за повышенной потребности в нем, особенно для таких репаративных процессов как пролиферация клеток и синтез коллагена. Кроме того, выработка супероксида полиморфноядерными лейкоцитами, который очень важен для уничтожения бактерий, критически зависит от уровня кислорода в тканях. Ишемизированные мягкие ткани также получают пользу от гипероксигенации за счет сохранения энергетического метаболизма и уменьшения отека. В целом можно утверждать, что любое лечение, которое улучшает кислородоснабжение и помогает избежать гипоперфузии тканей раны, повышает скорость ее заживления и снижает восприимчивость к инфекции.

Ключевые слова: гипербарическая оксигенация; заживление ран; восстановление тканей; сокращение раны; эпителизация раны; раневая среда; перфузия тканей; факторы роста; цитокины; лактат; энергетический метаболизм раны; ангиогенез; дифференциация клеток; пролиферация клеток; нуклеиновые кислоты; фибробласт; синтез коллагена, уничтожение бактерий; оксидативный взрыв; раневая инфекция; ишемия раны; отек раны; тканевая гипоксия; проблемные раны; напряжение кислорода в тканях; чрескожное напряжение кислорода; измерения напряжения кислорода; камера уха кролика.

1. Введение

Множество клинических наблюдений, отчетливо подтверждаемых полученными на животных экспериментальными данными, приводят к заклю-

чению, что лечение гипербарическим кислородом можно использовать в качестве эффективного инструмента для стимуляции восстановления гипоксичных или ишемических ран. К наиболее важным эффектам добавления оксигенации относятся стимуляция пролиферации и дифференциации фибробластов, усиление формирования и сцепления коллагена, усиление неоваскуляризации, равно как и стимуляция бактерицидного действия лейкоцитов. Для гипоксичных ран также полезно повышение кислородоснабжения через улучшение поддержания энергетического метаболизма и уменьшение отека[1].

Кислород является лекарством со многими фармакологическими эффектами. Механизм, при помощи которого кислород снабжает ткани, заключается во вдыхании его и последующем распределении кровообращением. За исключением наиболее поверхностных слоев клеток, сколько-нибудь серьезной абсорбции кислорода не бывает. Таким образом, для доставки к гипоксичным тканям дополнительного кислорода необходимо вводить его системно, то с дыханием. ГБО это лечение, при котором пациент дышит 100%-ным кислородом, находясь внутри лечебной камеры при давлении в ней выше давления уровня моря.

2. Раневая среда

В процессе заживления раны происходит стимуляция роста новых капилляров к продвижению от краев раны к зонам с гипоксией и ацидозом. Клетки в мигрирующих краях раны продуцируют лактат, факторы роста и хемотаксические молекулы, которые диффундируют назад, к развивающимся сосудам. Ангионеогенез раны нуждается в стромальной поддержке. В свою очередь, фибробласты, стромальную поддержку создающие, нуждаются в нутриентах для формирования коллагена, фибринонектина и протеокликанов. Архитектура раны отчасти контролируется энергетическими потребностями клеток раны. В раневой среде существует тонкое взаимодействие между воспалительными клетками, новыми капиллярами и фибробластами[2–4].

Миграция репаративных клеток к краю раны происходит по уклону градиентов концентрации. Измерены градиенты кислорода, двуокиси углерода, pH, лактата и глюкозы. Измерения напряжения градиента кислорода при помощи ультрамикроэлектродов на модели камеры уха кролика показали, что pO_2, которое в большинстве дистальных капилляров края раны составляет порядка 60–90 мм рт. ст., снижается почти до нуля в зоне макрофагов, лейкоцитов и мертвого пространства в центре. В зоне деления фибробластов, которая ограничена почти только зоной ведущих капилляров, pO_2 составляет около 30–80 мм рт. ст. Там, где напряжение кислорода существенно ниже 20 мм рт. ст., никакого деления клеток обнаружить не удается. Максимум синтетической и склеивающей активности коллагена имеет место в зоне, в которой pO_2 составляет 20–60 мм рт. ст. и где градиент диффузии кислорода менее крут, чем в краях раны[2, 5].

В среде раны присутствуют вещества, способствующие росту. Там были найдены трансформирующий фактор роста α (TGF-α), тромбоцитар-

ный фактор роста (PDGF), фибробластный фактор роста (FGF), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), лейкоцитарный фактор роста (LDGF) и инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), а равно и интерлейкины 1, 6 и 8 (IL — 1, 6, 8). Какая-то часть этих веществ может попадать в рану с током крови, но в целом существует согласие о том, что их большая часть синтезируется или выбрасывается локально[1].

Несколько факторов роста и интерлейкинов появляются в клетках раны под действием гипоксии. Имеется гипотеза о том, что низкое напряжение кислорода могло бы играть роль раннего стимула для восстановления тканей/ангионеогенеза. В результате таких наблюдений возник интерес к повреждающему действию низкого напряжения кислорода на синтез факторов роста и генную активацию в целом[6].

Другой взгляд на среду раны показывает, что суррогат или эквивалент гипоксии, высокие концентрации лактата также присутствуют постоянно. Уровни лактата в таком высоком диапазоне как 5–20 ммоль/л характерны для ран человека и животных[7–9], и эти уровни остаются высокими, даже когда напряжение кислорода в тканях раны возрастает. Дальнейшие исследования показали, что лактат фактически является одной из движущих сил восстановления и что эффекты лактата во многом дублируют эффекты гипоксии и бывают даже более мощными[1].

Традиционные представления подсказывают, что в связи с гипоксией лактат должен накапливаться, но в ране это так только отчасти. В ранах большую часть лактатной нагрузки приносят лейкоциты, которые получают большую часть энергии в результате гликолиза, даже в присутствии кислорода конечным продуктом их энергетического метаболизма является лактат. Накопление лактата, таким образом, относительно не чувствительно к изменениям напряжения кислорода в ране. Лактат, как и кислород, побуждает многие клетки к выбросу факторов роста и цитокинов, таких как TGF-α, VEGF и IL-1 и 8, и может делать это в присутствии кислорода. Более того, лактат сам по себе может стимулировать и управлять синтезом коллагена и ангиогенезом, двумя основными компонентами заживления ран[10, 11]. Гипоксия не обладает такими свойствами и фактически действует противоположно[1, 6].

3. Повреждающее действие гипоксии на заживление ран

Открытие того, что кислород является жизненно важным нутритивным ингредиентом для заживления ран, высветило важность адекватного кислородообеспечения для восстановления тканей. Сообщения из нескольких лабораторий указывали на то, что при многих видах ран гипероксия усиливает заживление и наоборот, гипоксия подавляет восстановление[12–15].

Измерения локального напряжения кислорода в тканях на модели камеры уха кролика при помощи полярографических ультрамикроэлектродов показали, что репликация клеток вряд ли выглядит пропорциональ-

ной в ранах, в которых pO_2 падает ниже 20 мм рт. ст. Репликация фибробластов и эндотелиальных клеток лучше всего происходит в диапазоне 30–80 мм рт. ст.[2, 5, 16].

Синтез коллагена критически зависит от доступности молекулярного кислорода. Кислород встроен в пептидную цепочку для формирования гидроксипролильных и гидроксилизильных остатков. Hutton[17], используя частично пурифицированную гидроксилазу эмбриона цыпленка, обнаружил тесную корреляцию между скоростью гидроксилирования пролина и концентрацией кислорода выше диапазона 0,51–14,9 объемных процентов кислорода. Значения $K_м$ для кислорода составляли 2,6 объемных процентов, приблизительно соответствуя значению pO_2 20 мм рт. ст. Эти результаты были поддержаны в исследовании Myllyla[18] и совсем недавно им возразили De Jong и Kemp[19], заключившие, что это значение ближе к 100 мм рт. ст. Первое утверждение предполагает, что отложение коллагена станет максимальным приблизительно при 200 мм рт. ст., а второе — оно не станет максимальным до тех пор, пока не будут достигнуты 1000 мм рт. ст. Так как гидроксилирование пролина есть один из важнейших этапов синтеза коллагена, представляется, что его скорость ограничивает скорость отложения коллагена. Это означает, что отложение коллагена ограничено напряжением кислорода при нормальных условиях, и уж тем более — в гипоксических. По правилам кинетики энзимов, эти данные устанавливают цель для данного pO_2 гипербарического кислорода в борьбе за заживление раны.

Скорость накопления коллагена при заживлении раны также является функцией артериального pO_2 и pO_2 раны во всем физиологическом диапазоне[2, 5]. Это согласуется с наблюдениями, сделанными при помощи ультрамикрокислородных электродов на модели камеры уха кролика, в которой минимальное pO_2 в зоне вновь образованных волокон коллагена составляет примерно 20–30 мм рт. ст.[2, 4, 16]. Исследования камеры уха также продемонстрировали, что напряжение кислорода в заживающих тканях неоднородно. Зоны с крайне низким напряжением кислорода, которое не оптимально для заживления, обнаруживаются в ранах даже в нормальных физиологических обстоятельствах.

В дополнение к эффекту на отложение коллагена, pO_2 также влияет на сцепление коллагена, важный фактор в формировании прочности раны. Chvapil[20] сообщил, что слипание коллагена в срезах кожи куриного эмбриона усиливалось почти линейно, когда концентрация кислорода в инкубирующем газе повышалась с 20 до 95 объемных процентов. Лизил оксигеназа, которая катализирует важный внеклеточный этап формирования ковалентных связей, которые сцепляют коллагеновые пептиды, также использует молекулярный кислород в качестве субстрата. Критический или ограничивающий диапазон напряжений кислорода — это тот же самый диапазон, что и в случае с пролил гидроксилазой. Таким образом, переплетение коллагена, которое определяет механическую прочность, также есть функция напряжения кислорода[1].

Niinikoski[19] сообщил, что эластическая прочность резаных ран кожи у крыс повышается с увеличением концентрации кислорода в окружающей

среде с 18 до 70 объемных процентов. При назначении 70% кислорода эластическая прочность была на 35% выше, чем в контрольной группе на 10-й день после нанесения раны. Системная гипоксия подавляла скорость появления эластической прочности, и оптимальные условия наступали, когда лечение кислородом достигало 100% при 1 ата давления окружающей среды. На этом уровне, однако, появлялись признаки легочной токсичности, так как животные подвергались воздействию этой высокой концентрации довольно длительное время. Параллельные наблюдения за имплантированной целлюлозной губкой продемонстрировали положительный эффект кислорода: увеличивалось накопление коллагена, усиливалось его переплетение и увеличивалась активность синтеза клеток раны, на что указывал рост соотношения РНК/ДНК. Исследования синтеза РНК, ДНК и коллагена при помощи внедрения специфических радиоактивных изотопов в грануляционную ткань *in vitro* поддержали и в последующем подтвердили положительное действие кислорода.

Vihersaari[8] исследовал действия энзимов на ограниченных этапах гликолиза, цикла лимонной кислоты и пентозофосфатного цикла в полой цилиндрической целлюлозной губке имплантированной под кожу крыс, хронически дышавших 12%-м O_2, воздухом и 55%-м O_2 при атмосферном давлении. Напряжение вдыхаемого газа и концентрации пирувата и лактата измеряли в раневом отделяемом, аспирируемом из центра мертвого пространства имплантатов. Значительные порции восстановленной ткани существовали в условиях крайне низкого напряжения кислорода. Возможно потому, что весь добавленный кислород потреблялся быстро, pO_2 раневой жидкости повышалось лишь слегка в гипероксической среде. Раневое pCO_2 повышалось параллельно вдыхаемому pO_2, возможно вследствие усиления продукции двуокиси углерода. Гипероксия сдвигала раневой метаболизм от анаэробного гликолиза к аэробному. Это происходит одновременно с активацией цикла лимонной кислоты. Активность сукцинилдегидрогеназы, связывающей энзим между циклом лимонной кислоты и цепочкой переноса электронов, также усиливается с усилением напряжения кислорода. Следует, однако, подчеркнуть, что даже у животных, дышавших 55%-м O_2, уровни лактата в раневой жидкости оставались на таком высоком уровне, как 6 ммоль/л.

Кроме кислорода, для заживления жизненно важна доставка и других веществ. Если эффект Пастера уместен, то это указывает на то, что в гипероксической среде молочная кислота окисляется до двуокиси углерода и воды, и продукция энергии на молекулу глюкозы заметно возрастает. Таким образом, энергетические потребности клеток могут быть удовлетворены заметно меньшим количеством глюкозы. Несмотря на это, гранулирующие ткани потребляют повышенные количества глюкозы при наличии доступного кислорода[8, 21]. Возможно, что клетки, расположенные поблизости от капилляров, потребляют глюкозу настолько интенсивно, что снабжение большинства периферических клеток ограничивается. Этот дисбаланс, по-видимому, можно скорректировать увеличением среднего pO_2 капиллярной крови, что снизило бы утилизацию глюкозы клетками,

прилежащими к капиллярам. В этом случае относительно больше глюкозы достанется более периферическим клеткам в гипоксичных зонах. Это может объяснить повышение потребления глюкозы в ране при повышенном кислородоснабжении. Эта гипотеза позднее была поддержана находкой Silver'a, который обнаружил, использовав глюкозные электроды, что внутрикапиллярные градиенты глюкозы тканей камеры уха кролика частично снижали уровень в гипероксических условиях (личное общение).

В процессе заживления раны новые кровеносные сосуды быстро растут от зон с высоким напряжением кислорода и низкой концентрацией лактата к зонам с низким напряжением кислорода и высоким лактатом. Последние данные указывают на то, что несколько ангиогенных факторов, например VEGF и IL-8, преимущественно сосредоточиваются в зонах с низким напряжением кислорода. Самые последние измерения указывают на то, что не только низкое напряжение кислорода, но и высокий уровень лактата вызывает такой же эффект, и что секреция этих факторов усиливается в присутствии обоих[1, 6]. Интересно, что реакция ангиогенеза от интактных венул, в которых кровь свободно течет в краях раны, значительно усиливается гипероксией. Механизм этой реакции не известен, но есть очень четкие клинические свидетельства ее наличия, получаемые из сообщений о лечении при помощи ГБО хронических ран[22].

Эпителизация открытой раны также, очевидно, зависит от напряжения кислорода. Medawar[23] отметил, что эпителиальные клетки растут в культуре со скоростью, пропорциональной напряжению кислорода в них, другие авторы еще более уточнили это наблюдение[24, 25]. Простое ускорение эпителизации редко становится показанием к ГБО, но так как эпителизация не требует васкуляризированной основы, имеется точка приложения гипербарическому кислороду для подготовки такой основы в некоторых ишемизированных, хронических ранах[22, 26].

4. Кислород и раневая инфекция

Кислород жизненно важен для иммунных механизмов в ранах, так как кислородные радикалы, получающиеся из молекулярного кислорода, являются важными агентами в уничтожении бактерий. Нормальные лейкоциты содержат NADPH-связанную оксигеназу, которая активируется во время фагоцитоза, встраивая свои компоненты в мембрану фагосомы. Этот энзим является первым шагом в цикле, в котором из окружающего кислорода продуцируются различные оксиданты. После активации следует «респираторный» или «оксидативный взрыв», во время которого молекулярный кислород в больших количествах редуцируется до супероксидных радикалов. Далее, эти радикалы секвестрируются в фагосомах, где они сами и получающиеся из них другие оксиданты убивают бактерии, окисляя мембраны их клеток. Две молекулы супероксида далее редуцируются до одной молекулы кислорода и одной перекиси водорода при помощи супероксиддисмутазы. Миелопероксидаза затем связывает перекись водорода с хлоидом или йодидом с образованием гипохлорита или гипойодита.

Избыток перекиси водорода редуцируется до кислорода при помощи каталазы. Если присутствует железо, а реакция происходит внутри клетки, перекись водорода может быть редуцирована до OH^-, который является особенно вредным кислородным радикалом. Хотя гидроксильные радикалы убивают бактерии вполне эффективно, но они повреждают и окружающие клетки тоже[1, 27].

В ране активация NADPH-связанного фермента может быть ограничивающим фактором и продукция супероксида уменьшается. Расчет $K_м$ для этих реакций дает различные результаты: приблизительно как 12–15 мм рт. ст. и 75 мм рт. ст. Если последняя цифра точна, то полная резистентность к инфекции может быть достигнута, только если pO_2 внутри лейкоцитов вырастет до 750 мм рт. ст. Очевидно, что это возможно только в гипербарических условиях. Кинетическая кривая, однако, является гиперболой и высшая часть эффекта приходится на первые 200 мм рт. ст. Это также дает перспективы для ГБО[1, 27].

В исследовании пациентов, перенесших колоректальные операции, была найдена прямая корреляция между pO_2 подкожных тканей и послеоперационным инфицированием раны[28]. Если повышение концентрации кислорода во вдыхаемом газе не приводило к повышению pO_2 подкожных тканей, то у 45% пациентов развивалась послеоперационная инфекция. Если перфузия тканей была достаточной для повышения pO_2 подкожных тканей до 90 мм рт. ст. или более, то ни у кого из пациентов инфицирования ран не происходит.

5. ГБО и заживление ран

При неосложненных хирургических разрезах, с адекватной нутритивной поддержкой, оптимальное для заживления напряжение кислорода, по-видимому, проходит, когда лечение кислородом распространяется до гипербарических условий. В пользу этого говорят такие находки, как значительное замедление формирования эластичной прочности при заживлении резаной раны у крыс, получавших ГБО по два раза в день при 2 ата, по сравнению с контрольной группой, животные которой дышали воздухом. Гипербарически оксигенированные нормальные раны содержат меньше коллагена гидроксипролина, ДНК и РНК, чем раны в контрольных группах[12].

Заживление открытых ран включает сокращение и эпителизацию, процессы относительно мало значащие для заживления хирургического разреза. В исследовании на крысах длительная прерывистая ГБО по 2 ч при 2 ата не оказывала эффекта на скорость заживления открытых ран кожи, в которых кровообращение оставалось интактным. Когда края раны деваскулризировали, ГБО увеличивало скорость закрытия раны на финальных стадиях заживления, таким образом противодействуя задержке, вызываемой нарушением кровоснабжения[29].

ГБО при заживлении ран вызывает увеличение продукции факторов роста, особенно VEGF, но также и PDGF-рецепторов, когда лечение включает PDGF[6]. Дополнительный ангиогенетический эффект ГБО,

вероятно, связан отчасти с усилением нормальной реакции VEGF на ранение[30]. Включение в лечение ишемических язв уха кролика гипербарического кислорода и рекомбинантного PDGF-BB повышает содержание PDGF-α рецепторов в больных тканях[31]. Представляется, что этот положительный эффект и есть следствие эффекта кислорода как сигнального трансдуцера, через реактивные формы кислорода. Более того, рекомбинантные факторы роста (r-TGF-β1, r-PDGF-BB) ускоряют заживление ишемических язв уха кролика. Когда эти факторы роста применили вместе с ГБО, отрицательный эффект на заживление раны ишемии был полностью реверсирован[32].

У пациентов с проблемными ранами ГБО применяется в качестве вспомогательного лечения в комплексе с хирургической обработкой, пересадкой тканей и антибиотиками. Основной вопрос: есть ли адекватно перфузируемая капиллярная сеть в зоне раны, которая позволила бы доставлять кислород даже при высоком напряжении кислорода в артериальной крови, что возможно при ГБО? Хотя гипербарический кислород может быть мощным дополнением к комплексному лечению избранных ран мягких тканей, это лишь часть скоординированного медико-хирургического подхода к таким пациентам. Краеугольным камнем лечения остается пристальное внимание к сопутствующим заболеваниям, эффективное лечение инфекции и тщательное хирургическое лечение раны, при необходимости с санациями и пересадками. ГБО применяется для улучшения результата[26].

Рядом исследований была продемонстрирована важность улучшения тканевой перфузии и оксигенации для достижения заживления хронических ран. Чрескожное pO_2 в коже, прилежащей к хронической ране, довольно точно прогнозирует, заживет рана с ГБО или нет[26, 33–35]. Методику можно использовать для оценки потенциала заживления, выбора уровня ампутации и отбор пациентов для ГБО. Более того, эффективность ГБО можно оценить повторными регистрациями изменений чрескожного pO_2 в камере во время гипербарической оксигенации. Чрескожная оксиметрия стала рутинным методом во многих гипербарических центрах. Однако, как и многие другие методы изменений, ее применение требует тщательной калибровки и проверочных наблюдений с тем, чтобы клиницист имел надежные данные, пригодные для интерпретации[36].

За исключением измерений чрескожного pO_2, ни одна методика для измерения перфузии и оксигенации не подходит в полной мере для рутинного применения во время ГБО. Любая методика должна быть безопасна и измерения внутри камеры должны быть возможны без использовния электрооборудования во избежание риска пожара. С этой точки зрения, имплантируемый Silastic трубка тонометр и методика капиллярного отбора проб дают прекрасную возможность мониторировать напряжение кислорода и двуокиси углерода в тканях, даже в условиях гипербарического кислорода[37–39]. Korhonen[40], используя эти методики, измерил изменения подкожного pO_2 вокруг раны на ГБО у пациентов с некротизирующим фасциитом. Для сравнения одновременно выполняли аналогичные изме-

рения в здоровых, удаленных от очага тканях этого же пациента, а также у здоровых людей контрольной группы в гипербарических условиях. Представляется, что изменения pO_2 подкожных тканей на ГБО должны быть регулярно выше в непосредственной близости от санированной инфицированной зоны, чем в здоровых или отдаленных тканях. Было сделано предположение о том, что гипербарическая оксигенация создает специфическую «супероксигенированную» область вокруг инфицированной зоны, формируя кислородный барьер против распространения инфекционных организмов.

Список литературы

1. Niinikoski J, Hunt TK. Oxygen and healing wounds: tissue-bone repair enhancement. In: *Handbook of Hyperbaric Medicine*, edited by Oriani G, Marroni A, Wattel F. Springer-Verlag, Milan, 1996: 485-597.
2. Silver LA. Physiology of wound healing. In: *Wound Healing and Wound Infection: Theory and Surgical Practice*, edited by Hunt TK. Appleton-Century-Crofts, New York, 1980: 11-31.
3. Hunt TK, Van Winkle W Jr. Normal repair. In: *Fundamentals of Wound Management*, edited by Hunt TK, Dunphy JE. Appleton-Century-Crofts, New York, 1979: 2-68.
4. Hunt TK. Disorders of repair and their management. In: *Fundamentals of Wound Management*, edited by Hunt TK, Dunphy JE. Appleton-Century-Crofts, New York, 1979; 69-168.
5. Niinikoski J, Hunt TK, Dunphy JE. Oxygen supply in healing tissue. *Am J Surg,* 1972; 123: 247-252.
6. Tandara AA, Mustoe TA. Oxygen in wound healing — more than a nutrient. *World J Surg,* 2004; 28: 294-300.
7. Hunt TK, Twomey P, Zederfeldt B, Dunphy JE. Respiratory gas tensions and pH in healing wounds. *Am J Surg*, 1967; 114: 302-307.
8. Vihersaari T, Kivisaari J, Niinikoski J. Effect of changes in inspired oxygen tension on wound metabolism. *Ann Surg,* 1974; 179: 889-895.
9. Niinikoski J. The effect of blood and oxygen supply on the biochemistry of repair. In: *Wound Healing and Wound Infection: Theory and Surgical Practice*, edited by Hunt TK. Appleton-Century-Crofts, New York, 1980: 56-71.
10. Jensen JA, Hunt TK, Scheuenstuhl H et al. Effect of lactate, pyruvate, and pH on secretion and mitogenesis factors by macrophages. *Lab Invest*, 1986; 54: 574-578.
11. Hussain MZ, Ghani QP, Hunt TK. Inhibition of prolyl hydroxylase by poly (ADP-ribose) and phosphoribosyl-AMP. *J Biol Chem,* 1989; 264: 7850-7855.
12. Niinikoski J. Effect of oxygen supply on wound healing and formation of experimental granulation tissue. *Acta Physiol Scand Suppl,* 1969; 334: 1-72.
13. Stephens FO, Hunt TK. Effect of changes in inspired oxygen and carbon dioxide tensions on wound tensile strength. *Ann Surg*, 1971; 173: 515-519.
14. Hunt TK, Pai MP. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gynecol Obstet*, 1972; 135: 561-567.
15. Lundgren CEJ, Zederfeldt B. Influence of low oxygen pressure on wound healing. *Acta Chir Scand*, 1969; 135: 555-558.
16. Silver IA. The measurement of oxygen tension in healing tissue. *Progr Resp Res,* 1969; 3: 124-135.
17. Hutton JJ, Tappel AC, Udenfriend S. Cofactor and substrate requirements of collagen proline hydroxylase. *Arch Biochem,* 1967; 118: 231-240.
18. Myllyla R, Tunderman C, Kivirikko KJ. Mechanism of the prolyl hydroxylase reaction. Kinetic analysis of the reaction sequence. *Eur J Biochem,* 1977; 80: 349-357.
19. De Jong L, Kemp A. Stoichiometry and kinetics of the prolyl 4-hydroxylase partial reaction. *Biochem Biophys Acta,* 1984; 787: 105-110.
20. Chvapil M, Cmuchalova B. Dynamics of changes in connective tissue components during deveopment of carrageenan granuloma. *Exp Med Surg,* 1961; 19: 171-182.
21. Niinikoski J. Oxygen and wound healing. *Clin Plast Surg*, 1977; 4: 361-374.

22. Hammarlund C, Sundberg T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plast Reconstr Surg,* 1994; 93: 829-833.
23. Medawar PB. The cultivation of adult mammalian skin epithelium. *Q J Microbiol Sci*, 1948; 79: 187-192.
24. Utkina OT. Regeneration of skin epithelium in healing wounds under normal conditions and at reduced barometric pressure. *Biol Abstr*, 1964; 45: 6289.
25. Winter GD, Perrins DJD. Effects of hyperbaric oxygen treatment on epidermal regeneration. In: *Proceedings of the Fourth International Congress on Hyperbaric Medicine*, edited by Wada J, Iwa T. Bailliere, Tindal and Cassel, London, 1970: 363-368.
26. Niinikoski JHA. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion and transcutaneous oximetry. *World J Surg,* 2004; 28: 307-311.
27. Hunt TK, Hopf HW. Wound healing and wound infection. *Surg Clin North Am,* 1997; 77: 587-606.
28. Hopf HW, Hunt TK, West JM et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg,* 1997; 132: 997-1004.
29. Kivisaari J, Niinikoski J. Effect of hyperbaric oxygenation and prolonged hypoxia on healing of open wounds. *Acta Chir Scand*, 1975; 141: 14-19.
30. Sheika AY, Gibson JJ, Rollins MD et al. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg,* 2000; 135: 1293-1297.
31. Bonomono SR, Davidson JD, Yu Y et al. Hyperbaric oxygen as signal transducer: upregulation of platelet derived growth factor-beta receptor in the presence of HBO_2 and PDGF. *Undersea Hyperb Med,* 1998; 25: 211-216.
32. Zhao LL, Davidson JD, Wee SC et al. Effect of hyperbaric oxygen and growth factors on rabbit ear ischemic ulcers. *Arch Surg,* 1994; 129: 1043-1049.
33. Sheffield PJ, Workman WT. Transcutaneous tissue oxygen monitoring in patients undergoing hyperbaric oxygen therapy. In: *Continuous Transcutaneous Blood Gas Monitoring*, edited by Huch R, Huch A. Marcel Dekker, New York, 1983: 655-660.
34. Matos LA, Nunez AA. Enhancement of healing in selected problem wounds. In: ***Hyperbaric Medicine Practice***, edited by Kindwall EP. Best Publishing Company, Flagstaff, 1994: 589-612.
35. Mathieu D, Neviere R, Wattel F. Transcutaneous oxymetry in hyperbaric medicine. In: *Handbook of Hyperbaric Medicine*, edited by Oriani G, Marroni A, Wattel F. Springer-Verlag, Milan, 1996: 686-698.
36. Sheffield PJ, Buckley CJ. Transcutaneous oximetry. A sophisticated tool for assessing tissue oxygenation and potential for wound healing. In: *Wound Care Practice*, edited by Sheffield PJ, Smith APS, Fife C. Best Publishing Company, Flagstaff, 2004: 117-136.
37. Niinikoski J, Hunt TK. Measurement of wound oxygen with implanted Silastic tube, *Surgery*, 1972; 71: 22-26.
38. Kivisaari J, Niinikoski J. Use of implanted Silastic tube and capillary sampling technic in the measurement of tissue pO_2 and pCO_2. *Am J Surg*, 1973; 125: 623-627.
39. Korhonen K, Kuttila K, Niinikoski J. Subcutaneous tissue oxygen and carbon dioxide tensions during hyperbaric oxygenation: an experimental study in rats. *Eur J Surg*, 1999; 165: 885-890.
40. Korhonen K, Kuttila K, Niinikoski J. Tissue gas tensions in patients with necrotizing fasciitis and healthy controls during treatment with hyperbaric oxygen: a clinical study. *Eur J Surg,* , 2000; 166: 530-534.

1.9. Физиологические эффекты гипербарического кислорода на восстановление ДНК и РНК — генотоксичность гипербарического кислорода и ее предупреждение

К. Матс[1], М. Грёгер[1], П. Радермахер[1], Г. Шпайт[2]

[1]Sektion Anaesthesiologishe Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Universitatsklinikum Ulm, 89073 Ulm, Germany.

[2]Abteilung Humangenetik, Universitatsklinikum Ulm, 89070 Ulm, Germany

Краткое содержание: ГБО обладает повреждающим ДНК действием и, возможно, мутагенным потенциалом. Исследования *in vitro* клеток млекопитающих дают основания полагать, что индуцируемое ГБО оксидативное повреждение ДНК в основном ведет к большим генетическим нарушениям и хромосомным аберрациям. В условиях, используемых для лечения, повреждение ДНК выявляются с кометной оценкой, но мутации и хромосомные аберрации в клетках периферической крови не наблюдаются.

Очень простой и эффективный способ избежать индуцируемого ГБО повреждения ДНК — это начать с укороченных сеансов прежде, чем перейти к стандартным протоколам в последующие дни. Поэтому гипербарическое сообщество должно думать об адаптации обычно используемых протоколов лечения.
Ключевые слова: свободные кислородные радикалы, мутагенность, повреждение ДНК, восстановление ДНК, антиоксидант.

1. Введение

Любой врач, активно работающий в области гипербарической медицины, хорошо осведомлен о положительных эффектах гипербарического кислорода в широком диапазоне повреждений и патофизиологических состояний. С другой стороны, хорошо известно, что высокие уровни кислорода могут оказывать вредное действие на легкие (эффект Лоррейна–Смита) и центральную нервную систему (эффект Пауля Берта), которые описаны в других частях этой книги.

Вредные эффекты воздействия высоких концентраций кислорода — это следствие избытка свободных кислородных радикалов[1–3]. Свободные радикалы — это химические вещества, имеющие один или более непарных электронов. Термин «реактивные кислородные вещества» (ROS) —

обобщенное описание свободных радикалов, таких как $O_2^{\bullet -}$, $OH^{\bullet}$, и другие не радикальные дериваты кислорода, такие как перекись водорода (H_2O_2) и гипохлорная кислота (HOCl)[2, 3]. Нестабильные свободные радикалы атакуют компоненты клеток, вызывая повреждение липидов, протеинов и ДНК[1, 2, 4–7], которые, в свою очередь, могут инициировать цепь событий, который могут повреждать клетки млекопитающих. Усиленное формирование свободных кислородных радикалов в крови в результате воздействия ГБО было продемонстрировано при помощи электронно-спиновой резонансной (ESR) спектроскопии[8, 9]. Повышенное формирование свободных кислородных радикалов в организме, по-видимому, усиливает повреждение, в частности когда антиоксидантная защита недостаточна, и ситуация в целом называется «оксидативный стресс» [2, 10, 11]. Среди других клеточных структур-целей геном особенно чувствителен[11].

Оксидативное повреждение ДНК может состоять из разрыва молекулярных цепочек, абазических мест, «щелочно-лабильных мест» и окисленных оснований[6, 7, 11, 12]. Более того, индуцированные ROS повреждения ДНК могут стать причиной мутаций, если повреждение адекватно не восстановлено. Если все это затрагивает критически важные гены, такие как онкогены или гены подавления опухоли, результатом может стать начало или ускорение развития опухоли[13, 14]. Существовало определенное беспокойство по поводу способности ГБО вызвать или стимулировать рак, но обзор научной литературы показывает, что подавляющее большинство опубликованных результатов исследований не в состоянии подтвердить такой эффект[15–17]. Одним из механизмов мнимого канцерогенного эффекта ГБО могло бы быть выше упомянутое индуцирование повреждения ДНК как последствия оксидативного стресса. До совсем недавнего времени доступны лишь очень скудные данные о ДНК-повреждающем потенциале ГБО, полученные при помощи чувствительных тестов на генотоксичность.

2. Выявление оксидативного стресса

Несколько параметров применяются для выявления оксидативного стресса, в которых мера перекисного окисления липидов используется как мера оксидативного стресса в целом.

С этой позиции, количественное определение F2-изопростанов в биологических жидкостях и тканях играет важную роль в выявлении и измерении перекисного окисления липидов *in vivo*[18]. F2-изопростаны являются простаноидами, продуцируемыми независимо от циклооксигеназы при помощи катализируемого свободными радикалами перекисного окисления липидов, содержащих арахидоновую кислоту.

Другой обычно применяемый маркер оксидативного стресса — малондеальдегид (МДА)[18, 19], высокореактивный трикарбоновый диальдегид, продуцируемый как побочный продукт перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот и метаболизма арахидоновой кислоты.

Переокисленные липиды — продукт химического повреждения, причиняемого свободными кислородными радикалами полиненасыщенным

жирным кислотам клеточных мембран, которое может быть измерено при анализе всех веществ, реагирующими с тиобарбитуровой кислотой (TBARS) в плазме, с использованием HPLC[18, 20]. Этап сепарации HPLC изолирует TBARS от потенциального взаимодействия соединений, которое может привести к ложным повышениям при простой колориметрии. Результаты, обеспечиваемые измерением общего перекисного окисления липидов плазмы, являются индикатором активности свободных радикалов в организме в целом.

3. Выявление повреждения ДНК

Повреждение ДНК можно оценить при помощи так называемого кометного анализа, который является хорошо отработанным, высокочувствительным тестом генотоксичности, выявляющим повреждение ДНК на уровне отдельной клетки[21–23]. В этой методике на основе электрофореза микрогеля небольшое количество клеток взвешенных в тонком агаровом геле на микроскопическом слайде лизируют, подвергают электрофорезу и окрашивают флюоресцирующим красителем, связывающимся с ДНК. В клетках с повышенным повреждением ДНК наблюдается усиление миграции хромосомальной ДНК из ядер к аноду, которая имеет форму кометы. В своей щелочной версии (pH>13) нити ДНК рвутся, щелочно-лабильные места и разрезы во время восстановления ДНК становятся видны и количество мигрировавшей ДНК[22, 24], выраженно характеристиками различий миграций ДНК. Используя анализ изображения, можно измерить различные параметры для определения длины и/или количества миграций ДНК. Так называемый «следовой момент» часто используют, так как он представляет собой продукт как длины, так и интенсивности и чувствительно указывает количество поврежденного ДНК в клетке.

Генотоксический эффект при кометном анализе не имеет прямой связи с мутагенезом и канцерогенезом. Эффекты ДНК, наблюдаемые при кометном анализе могут основываться на разных типах повреждения ДНК, с различным мутагенным потенциалом. Ни форма кометы, ни распространенность миграции не отражают прямо риск мутагенности. Повреждения ДНК, ведущие к миграции ДНК, могут представлять восстановимые единичные разрывы цепочек ДНК (которые могут образовываться даже во время собственно процесса восстановления надрывов), но могут также включать высокотоксичные и мутагенные повреждения (т. е. разрывов двойных цепочек ДНК). Более того, кометный анализ очень чувствителен, но не специфичен, так что различные типы генотоксичных эффектов могут привести к усилению миграции ДНК, и, таким образом, для определенной оценки биологической значимости результатов нужна дополнительная информация.

Такую дополнительную информацию о наличии специфического класса повреждения ДНК можно получить при помощи кометного анализа в сочетании с специфичными для повреждения эндонуклеазами[25]. Такими инструментами, например, являются формамидопиримидингликозилазу

(FPG) и эндонуклеаза (Endo III), которые специфически выявляют окисленные основания ДНК. Оба белка удаляют окисленные пурины и пиримидины соответственно. В результате абазические места превращаются в одиночные разрывы цепочек ДНК сопровождающей эндонуклеазной активности. Это дополнительно индуцирует повреждение ДНК, ведущее к дополнительно миграции ДНК при кометном анализе, таким образом обеспечивает непрямое измерение имеющегося окислительного повреждения ДНК.

Используя эту методику, Speit с сотрудниками[26] показали, что эффект повреждения ДНК при кометном анализе наблюдался у здоровых молодых мужчин добровольцев, на которых воздействовали в соответствии с терапевтическими протоколами применения ГБО, т. е. 100%-й кислород под давлением 2,5 бар абс в барокамере всего по 3 × 20-минутных периода, прерываемых 5-минутными периодами дыхания воздухом. Наличие при анализе окислительной основы повреждения после лечения ГБО дает основания полагать, что по крайней мере некоторые индуцированные ГБО модификации могут иметь какое-то отношение к мутагенности и канцерогенности.

4. Восстановление ДНК

Кроме своей способности выявлять повреждения ДНК кометный анализ также позволяет оценить восстановление ДНК после индуцированных ДГК эффектов. Восстановление ДНК можно определить, мониторируя связанные с временем исчезновения индуцированных повреждений, т. е. уменьшение миграции ДНК. Дальнейшие эксперименты с использованием кометного анализа показали, что индуцированные ГБО эффекты ДНК быстро восстанавливались[27], что вело к уменьшению индуцированной ДНК миграции >50% в течение первого часа после воздействия. При использовании модифицированного протокола кометного анализа в связи с протеином FPG наблюдалась аналогичная кинетика восстановления повреждений, индуцированных окислением. Более того, кровь, взятая через 6 или 24 ч после ГБО, не показала никакого эффекта, что указывало на полное восстановление индуцированного повреждения ДНК[27].

Необходимо отметить, однако, что кометный анализ измеряет только кинетику воссоединения разрыва цепочек, но не точное восстановление ДНК. Неправильно воссоединившиеся разрывы ДНК более не оказывают влияния на миграцию ДНК в кометном анализе, но, тем не менее, могут вести к искажению генетической информации с потенциальными функциональными последствиями.

Для дальнейшей оценки биологического значения эффектов кометного анализа у людей был выполнен микроядерный тест с лимфоцитами человека, который, как известно, чувствителен для выявления разрушения хромосом человека, подвергшегося воздействию мутагенов. Те же самые пробы крови, которые показали значительное повышение миграции ДНК при кометном тесте, не показывали повышения микроядерных частот[27].

Хотя эффект в микроядерном тесте ограничен пролиферирующими лимфоцитами, результаты кометного анализа ясно демонстрируют, что генотоксические эффекты имеют место в целой популяции лейкоцитов, из чего можно сделать вывод о том, что первичное повреждение ДНК под действием терапевтических режимов восстанавливается до того, как клетки вступают в S-фазу митоза и возможно возникновение хромосомных аберраций. В лимфоцитах здоровых добровольцах после однократного воздействия ГБО индукции хромосомных мутаций найдено не было. Следовательно, можно сделать вывод о том, что первичное повреждение ДНК под действием терапевтических режимов восстанавливается до того, как они могут стать причиной хромосомных аберраций в делящихся клетках.

Дальнейшие исследования дают дополнительные свидетельства того, что ГБО не индуцирует генных мутаций у здоровых добровольцев. Не наблюдалось и учащения мутаций при HPRT очаге в периферических лимфоцитах после однократного воздействия ГБО[28]. Тест HPRT *in vivo* является уникальной системой для исследования частот спонтанных или индуцированных мутаций у людей и механизмов мутагенеза. Анализ выявляет широкий спектр генных мутаций от единичных базовых подмен до более крупных вычеркиваний и должен выявлять мутации, вызываемые окислительным повреждением оснований ДНК. Негативный результат в сочетании с кометным анализом экспериментов дает основания полагать, что индуцированное повреждение ДНК полностью восстановилось до стимуляции репликации лейкоцитов. Однако известно, что выявление мутаций *in vivo* тестом генных мутаций HPRT скорее не чувствительно, и тестирование HPRT *in vitro* с культурами клеток млекопитающих указывает на то, что ГБО, по-видимому, обладает низким потенциалом для индукции генных мутаций (см. ниже). Взятые вместе, исследования мутагенности *in vivo* у здоровых людей, подвергнутых ГБО, указывают на то, что ни индукция генных мутаций, ни индукция хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови не выявляются, несмотря на очевидный эффект повреждения ДНК при кометном анализе.

В отличие от этих негативных результатов о повышении частоты хромосомных аберраций после воздействия ГБО сообщается в более ранних исследованиях. Однако этот эффект был обнаружен у пациентов с различными заболеваниями и получавших медикаментозное лечение после повторных сеансов ГБО[29]. Как показывают результаты кометного анализа, повторные сеансы ГБО не влекут дальнейшее повреждение ДНК благодаря индукции антиоксидантной защиты, и вероятно, что наблюдаемое учащение хромосомных аберраций не имеет прямой связи с ГБО. Однако нельзя исключить, что отдельные лица со специфическими заболеваниями или генетической предрасположенностью покажут более высокую подверженность.

Представляется, что по крайней мере у здоровых лиц эффективная антиоксидантная защита вместе с восстановлением ДНК поддерживает стабильный уровень повреждения с минимальным риском для клеток или организма[30]. Однако в условиях, когда антиоксидантная защита дефектна

или перегружена, значительную мутационную нагрузку исключить нельзя[29]. Эксперименты *in vitro* с культурами клеток млекопитающих дают возможность повысить воздействие ГБО и исследовать возможный мутагенный потенциал индуцированных ГБО повреждений ДНК в условиях, где антиоксидантные возможности преодолимы[30]. Основное отличие этих исследований в сравнении *in vivo* воздействия на людей было перманентное воздействие кислорода, т. е. отсутствие промежуточных воздействий нормальным воздухом. Используя кометный анализ, можно продемонстрировать генотоксический эффект ГБО на разных типах клеток[30].

Усиление воздействия ГБО (3 бар) отчетливо вызывает мутагенные эффекты в культурированных клетках млекопитающих. Дозозависимая индукция хромосомного повреждения была измерена в клетках V79 (перманентная линия клеток китайского хомяка) с микроядерным тестом после лечения ГБО с удлинением времени воздействия (0,5–3 ч)[31, 32]. Кластогенный (разрушающий хромосомы) эффект ГБО в клетках V79 очень хорошо коррелировал с повышением повреждения ДНК, получаемого при кометном анализе тех же самых популяций клеток. Те же условия воздействия также повышали частоту мутаций в генах клеток млекопитающих при анализе в tk-локусах клеток лимфомы мышей (так называемый анализ мышиной лимфомы, MLA), но индуцировать мутации в тесте HPRT *in vitro* с клетками V79 не удавалось [31, 32]. Тест HPRTпреимущественно выявляет точки мутации, и отрицательные результаты предполагают, что ГБО не приводит к существенным точечным мутациям даже в условиях высоких параметров воздействия. В соответствии с этими находками существуют усиливающиеся свидетельства того, что окислительные модификации ДНК, генерируемые кислородными радикалами, не являются значительной причиной генных мутаций благодаря эффективному восстановлению этих повреждений. Более вероятно, что кислородные радикалы являются мутагенными через другие типы повреждений ДНК (например, разрывы цепочки ДНК), ведущие к большим реорганизациям и большим выпадениям после высоких воздействий. Мутагенный эффект при MLA основывался исключительно на индукции небольших колоний мутантов, которые, как удалось показать, на самом деле возникали как последствия больших изменений генома, таких как выпадения и рекомбинации. Молекулярный анализ при помощи MLA индуцированных ГБО мутаций открывает, что все исследованные мутанты имели выпадения кт-гена. Эти результаты также демонстрируют, что мутагенный эффект ГБО основывается на кластогенном механизме. Такой мутагенный механизм был также предложен для нормобарической гипероксии, которая индуцирует сходный паттерн мутагенных эффектов *in vitro*. Обобщение исследований мутагенности *in vitro* отчетливо демонстрирует, что ГБО в условиях высокого давления обладает потенциалом индуцировать мутации через кластогенный механизм. Отрицательный результат MNT *in vivo* у людей, подвергнутых ГБО, очевидно, является следствием более слабых воздействий и/или более лучшей защиты клеток периферической крови.

5. Защита от индуцируемого ГБО повреждения ДНК

Стандартные терапевтические режимы в норме включают повторные сеансы ГБО в течение нескольких дней. Предполагалось, что повторное воздействие может стать причиной аккумуляции повреждений ДНК, что может усилить возможную мутагенную опасность. Удивительно, но у здоровых людей после повторных воздействий ГБО повреждения ДНК находили только после первого сеанса, но не после последующих[27, 33]. Распространенность повреждения ДНК после повторных сеансов ГБО была даже ниже, чем в контрольных пробах крови, взятых перед первым сеансом ГБО[27, 33]. Более того, кометный анализ экспериментов открыл, что сокращенный по длительности и давлению (например, 20 мин при 1,5 бар) первый сеанс ГБО не индуцировал повреждения ДНК, но был достаточен для формирования адаптивной защиты против индуцируемых ГБО повреждений ДНК в дальнейшем[27, 33]. Этот адаптивный эффект был продемонстрирован как клеточная реакция, которую нельзя объяснить усилением выведения кислородных радикалов на расстоянии от ядерной ДНК или повышенной секвестрации переходных металлов[27, 33].

Представляется, что индукция гемоксигеназы-1 (НО-1) играет критическую роль в защите от индуцируемого ГБО повреждения ДНК: лимфоциты здоровых добровольцев демонстрируют заметно повышенную концентрацию протеина НО-1 после воздействия ГБО как *in vivo*[34], так и *in vitro*[35, 36]. Более того, в исследовании *in vitro* с использованием культуры клеток V79 китайского хомяка избыточная экспрессия НО-1 значительно снижала индуцированное ГБО повреждение ДНК[37], и подавление НО-1 при помощи тин-мезопорфирина усиливало связанную с ГБО генотоксичность и полностью аннулировало адаптивную защиту против повреждения ДНК, индуцированного ГБО, как *in vivo*, так и *in vitro*[35, 38, 39].

Роль других медиаторов, оксида азота (NO), выброс которых плотно регулируется НО-1, для индуцируемого ГБО повреждения ДНК менее понятна: повышенное формирование NO *per se* вызывает разрывы цепочек ДНК независимо от того, стал выброс NO результатом назначения донорского NO[40, 41, 42] или стимуляции цитокинов[42, 43]. Напротив, усиление повреждении ДНК, наблюдаемое в других исследованиях (с пациентами с гиперлипидэмией[44] или сахарным диабетом I типа[45]), не было связано с концентрациями нитратов в крови, т. е. с эндогенной продукцией NO. Более того, NO обладала как анти- , так и прооксидантными свойствами, в зависимости от локальной среды. К тому же генотоксический потенциал NO относится к формированию пероксинитрита из NO и супероксида[46, 47] в условиях повышенного выброса этих двух молекул, но как о повышении[48], так и понижении[49] продукции NO сообщается во время воздействия ГБО. И наконец, назначение донорского NO ведет к активации ОН-1[50], что критически сказывается на защите от индуцируемого ГБО повреждения ДНК, как было изложено выше.

В последующем эффект взаимодействия между ГБО, NO и НО-1 на повреждение ДНК был изучен на крысах, получавших гипербарический кислород[39]. Усиление формирования NO вследствие предварительного введения NO-донора SIN-10 удваивало индуцируемое ГБО число разрывов единичных цепочек ДНК. Более того, усиление повреждения ДНК, связанное с блокадой НО-1, представляется независимым от продукции эндогенного NO, остающейся неизменной во время подавления ОН-1. Последний результат дает основания полагать, что защитный эффект НО-1 связан с формированием антиоксидантных молекул, генерируемых НО-1, т. е. гемической деградацией продуктов билирубина и железа, но не регуляторной функцией НО-1 с причастностью к продукции NO.

Интересно, но в отличие от этих находок, демонстрирующих, что повторное воздействие ГБО может триггировать адаптивные механизмы, защищающие от дальнейшего повреждения ДНК, общая антиоксидантная способность организма снижается после повторных сеансов ГБО в основном, по-видимому, вследствие усиления оксидативного стресса.

6. Роль антиоксидантов в защите ДНК

Так как формирование ROS у кислород-потребляющих организмов неизбежно, клетки оказываются вовлеченными в различные механизмы повышения уровня оксидативного стресса. Поэтому ряд ферментов обладает выраженными антиоксидантными свойствами. Супероксиддисмутаза (СОД), например, катализирует реакцию дисмутации супероксидных радикалов, что приводит к образованию перекиси водорода[2, 51] (H_2O_2). H_2O_2 далее частично каталитически превращается в воду и молекулярный кислород при помощи фермента каталазы[2, 52]. Оставшаяся часть удаляется глутатионпероксидазой (GPx), которая катализирует реакцию двух молекул редуцированного глутатиона (GSH) и H_2O_2 до окисленной формы GSSG и двух молекул H_2O [2, 10, 53].

После антиоксидантов ферментов важным антиоксидантным действием обладают некоторые витамины, например витамины Е и С [52, 53, 54]. Витамин Е находится в липопротеинах и мембранах, где он прерывает индуцированные радикалами цепочки реакций перекисного окисления липидов. Витамин С обладает двойной функцией. Во-первых, необходимо восстановить витамин Е, который переходит от альфа-токоферола во-время вышеописанных реакций до токоферола радикала, и, во вторых, он также обладает свойством выводить радикалы. Была также изучена способность экзогенных антиоксидантов притуплять или даже полностью предупреждать оксидативное повреждение ДНК, уже описанное ранее. И, по крайней мере в отношении клинического применения ГБО, остается нерешенным вопрос, позволяет ли антиоксидантное усиление предупредить индуцируемую ГБО генотоксичность: как витамин Е, так и синтетический антиоксидант N-ацетилцистеин не смогли предупредить индуцируемое ГБО повреждение ДНК у здоровых добровольцев[55], но данных о пациентах со сниженными антиоксидантными способностями нет. Фактически N-аце-

тилцистеин истощает рост маркеров перекисного окисления липидов крови у пациентов, получающих повторные сеансы ГБО[20]. Достаточно интересно, что в проспективном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании на здоровых добровольцах наша группа недавно смогла продемонстрировать, что новая оральная нутритивная формула (*Glisodin*®), содержащая экстракт супероксиддисмутазы растения (*Cucumis melo L. C.*), химически связанный с глиадин-биополимером пшеницы, эффективно защищала ДНК лейкоцитов от перекисного окисления, что сопровождалось снижением уровня изопростана в крови. Эти находки были подтверждены в дальнейшем исследованиями *in vitro*, в которых изолированные лимфоциты свиньи подвергали воздействию ГБО, в результате чего оксидативный стресс усиливался больше, чем при обычном лечении ГБО. Эти находки дают основание полагать, что длительное профилактическое применение антиоксидантов может в самом деле помочь ослабить индуцируемое ГБО повреждение ДНК.

7. Заключение

ГБО, очевидно, обладает повреждающим ДНК и, возможно, мутагенным потенциалом. Исследования клеток млекопитающих *in vitro* дают основания полагать, что индуцируемое ГБО оксидативное повреждение ДНК в основном ведет к большим генетическим нарушениям и хромосомным аберрациям. В условиях терапевтического воздействия повреждения ДНК выявляются при помощи кометного анализа, но мутации и хромосомные аберрации в клетках периферической крови не наблюдаются. Хотя клетки крови человека не выглядят источником повышенного риска продукции мутаций (хромосомных), мутагенный эффект на других клетках-мишенях (например, клетках легких) полностью исключить нельзя. Тем не менее к генотоксичности гипербарического кислорода следует относиться серьезно, и, по этой причине, индуцируемого ГБО повреждения ДНК следует избегать.

Очень простой и эффективный способ избежать индуцируемого ГБО повреждения ДНК — начать с укороченного сеанса, прежде чем будет начато применение стандартного протокола на следующий день. Таким образом, гипербарическое сообщество должно думать об адаптации обычно применяемых лечебных протоколов.

Вспомогательное применение антиоксидантов, таких как витамины С, Е и даже N-ацетилцистеин, представляется неэффективным для предупреждения генотоксичности, индуцируемой гипербарическим кислородом, по крайней мере у здоровых добровольцев. Их бесполезность у пациентов с истощением антиоксидантной защиты, однако, все еще не доказана. Напротив, оральная смесь овощной дисмутазы и глиадина пшеницы *Glisodin*® защищает от индуцируемого ГБО повреждения ДНК и может иметь значение в предупреждении оксидативного повреждения ДНК.

Список литературы

1. Carraway MS, Piantadosi CA. Oxygen toxicity. Respir. *Care Clin N Am*, 1999; 5: 265-295.
2. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med*, 2000; 108: 652-659.
3. Jamieson D, Chance B, Cadenas E, Boveris A. The relation of free radical production to hyperoxia. *Ann Rev Physiol*, 1986, 48: 703-719. Conger AD, Fairchield LM. Breakage of chromosomes by oxygen. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1952; 38: 289-299.
4. Joenje H. Genetic toxicology of oxygen. *Mutat Res*, 1989; 219: 193-208.
5. Burcham P. Genotoxic lipid peroxidation products: their DNA damaging properties and role in formation of endogenous DNA adducts. *Mutagenesis*, 1998; 13: 287-305.
6. Marnett L. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis*, 2000; 21: 361-370
7. Yamaguchi T, Stewart R, Wang H, Hudson S, Vierra M, Akhtar A, Hoffman C, George D. Measurement of free radicals from smoke inhalation and oxygen exposure by spin trapping and ESR spectroscopy. *Free Rad Res Comm*, 1992; 16: 167-174.
8. Narkowicz C, Vial J, McCartney P. Hyperbaric oxygen therapy increase free radical levels in the blood of humans. *Free Rad Res Comm*, 1993; 19: 71-80.
9. Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence? *The Lancet*, 1994; 344: 721-724.
10. Cadet J, Berger M, Douki T, Ravanat J. Oxidative damage to DNA: formation, measurement, and biological significance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 1997; 131: 1-87.
11. Epe B. DNA damage profiles induced by oxidizing agents. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 1995; 127: 223-249.
12. Cerutti P. Prooxidant state and tumor promotion. *Science*, 1985, 227: 375-380.
13. Loft S, Poulsen HE. Cancer risk and oxidative DNA damage in man. *J Mol Med*, 1996; 74: 297-312.
14. Feldmeier JJ, Heimbach RD, Davolt DA, Brakorea MJ, Sheffield PJ, Porter AT. Does hyperbaric oxygen have a cancer-causing or-promoting effect? A review of the pertinent literature. *Undersea Hyperb Med*, 1994; 21: 467-475.
15. Almeling M, Welslau W, Plafki C, Lerch M. Does hyperbaric oxygen (HBO) have a cancer promoting effect? *Strahlenther Onkol*, 1996; 172 Suppl 2: 30-31.
16. Shi Y, Lee CS, Wu J, Koch CJ, Thorn SR, Maity A, Bernhard EJ. Effects of hyperbaric oxygen exposure on experimental head and neck tumor growth, oxygenation, and vasculature. *Head Neck*, 2005; 27: 362-369.
17. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol*, 2004; 142: 231-255.
18. Benedetti S, Lamorgese A, Piersantelli M, Pagliarani S, Benvenuti F, Canestrari F. Oxidative stress and antioxidant status in patients undergoing prolonged exposure to hyperbaric oxygen. *Clin Biochem*, 2004; 37: 312-317.
19. Pelaia P, Rocco M, De Blasi RA, Spadeta G, Alampi D, Araimo FSM, Nicolucci S. Valuatazione della perossidazione lipdica in corso di ossigenterapia iperbarica: ruolo prottetivo della N-acetilcisteina. *Minerva Anestesiol*, 1995; 61: 133-139.
20. Fairbairn D, Olive P, Neill K. The Comet Assay: A comprehensive review. *Mutat Res*, 1995; 339: 39-59.
21. Speit G, Hartmann A. The Comet Assay (Single-Cell Gel Test): A Sensitive Genotoxicity Test for the Detection of DNA Damage and Repair. *Methods Mol Biol*, 1999; 133: 203-212.
22. Speit G, Hartmann A. The comet assay: a sensitive genotoxicity test for the detection of DNA damage. *Methods Mol Biol*, 2005: 85-95.
23. Singh N, McCoy M, Tice R, Schneider E. A simple technique for quantification of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res*, 1988; 175: 184-191.
24. Speit G, Schutz P, Bonzheim I, Trenz K, Hoffmann H. Sensitivity of the FPG protein towards alkylation damage in the comet assay. *Toxicol Lett*, 2004: 151-158.
25. Dennog C, Hartmann A, Frey G, Speit G. Detection of DNA damage after hyperbaric oxygen (HBO) therapy. *Mutagenesis*, 1996; 11: 605-609.
26. Speit G, Dennog C, Lampl L. Biological significance of DNA damage induced by hyperbaric oxygen. *Mutagenesis*, 1998; 13: 85-87.

27. Dennog C, Gedik C, Wood S, Speit G. Analysis of oxidative damage and HPRT mutations in humans after hyperbaric oxygen treatment. *Mutat Res*, 1999: 351-359.
28. Guskov EP, Shkurat TP, Shimanskaja EI, Guskova SI. Genetic effects of hyperbaric oxygen therapy. *Mutat Res*, 1990; 241: 341-347.
29. Speit G, Dennog C, Radermacher P, Rothfuss A. Genotoxicity of hyperbaric oxygen. *Mutat Res*, 2002; 512: 111-119.
30. Rothfuss A, Stahl W, Radermacher P, Speit G. Evaluation of mutagenic effects of hyperbaric oxygen (HBO) in vitro. *Environ Mol Mutagen*, 1999; 34: 291-296.
31. Rothfuss A, Merk O, Radermacher P, Speit G. Evaluation of mutagenic effects of hyperbaric oxygen (HBO) in vitro II. Induction of oxidative DNA damage and mutations in the mouse lymphoma assay. *Mutat Res*, 2000; 471: 87-94.
32. Rothfuss A, Dennog C, Speit G. Adaptive protection against the induction of oxidative DNA damage induced by hyperbaric oxygen. *Mutagenesis*, 1998; 13: 85-87.
33. Speit G, Dennog C, Eichorn U, Rothfuss A, Kaina B. Induction of heme oxygenase-1 and adaptive protection against the induction of DNA damage after hyperbaric oxygen treatment. *Carcinogenesis*, 2000; 21: 1795-1799.
34. Rothfuss A, Radermacher P, Speit G. Involvement of heme oxygenase-1 (HO-1) in the adaptive protection of human lymphocytes after hyperbaric oxygen (HBO) treatment. *Carcinogenesis*, 2001; 22: 1979-1985.
35. Rothfuss A, Speit G. Investigations on the mechanisms of hyperbaric oxygen (HBO)-induced adapative protection against oxidative stress. *Mutat Res*, 2005; 508: 157-165.
36. Rothfuss A, Speit G. Overexpression of heme oxygenase-1 (HO-1) in V79 cells results in increased resistance to hyperbaric oxygen (HBO)-induced DNA damage. *Environ Mol Mutagen*, 2002; 40: 258-265.
37. Speit G, Bonzheim I. Genotoxic and protective effects of hyperbaric oxygen in A549 lung cells. *Mutagenesis*, 2003; 18: 545-548.
38. Groger M, Speit G, Radermacher P, Muth CM. Interaction of hyperbaric oxygen, nitric oxide, and heme oxygenase on DNA strand breaks in vivo. *Mutat Res*, 2005; 167-172.
39. Delaney CA, Green IC, Lowe JE, Cunningham JM, Butler AR, Renton D, Costa I, Green MH. Use of the comet assay to investigate possible interactions of nitric oxide and reactive oxygen species in the induction of DNA damage and inhibition of function in an insulin-secreting cell line. *Mutat Res*, 1997; 375: 137-164.
40. Doulias PT, Barnouti A, Galaris D, Ischiropoulos H. SIN-1-induced DNA damage in isolated human peripehral blood lymphocytes as assessed by single gel electrophoresis (comet assay). Free Radic. *Biol Med*, 2001; 30: 679-685
41. Fehsel K, Jalowy A, Qi S, Burkart V, Hartmann B, Kolb H. Islet cell DNA is a target of inflammatory attack by nitric oxide. *Diabetes*, 1993; 42: 496-500
42. Jaiswal M, LaRusso NF, Burgart LJ, Gores GJ. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer Res*, 2000; 60: 184-190
43. Harangi M, Remenyik EE, Seres I, Varga Z, Katona E, Paragh G. Determination of DNA damage induced by oxidative stress in hyperlipidemic patients. *Mutat Res*, 2002; 513: 17-25.
44. Dincer Y, Akcay T, Ilkova H, Alademir Z, Ozbay G. DNA damage and antioxidant defense in peripheral leukocytes of patients with Type I diabetes mellitus. *Mutat Res*, 2003; 527: 49-55.
45. Burney S, Caulfield J, Niles J, Wishnok J, Tannenbaum S. The chemistry of DNA damage from nitric oxide and peroxynitrite. *Mutat Res*, 1999; 424: 37-49.
46. Tamir T, deRojas-Walker T, Wishnok JS, Tannenbaum SR. DNA damage and genotoxicity by nitric oxide. *Methods Enzymol*, 1996; 269: 230-243.
47. Bernareggi M, Radice S, Rossoni G, Oriani G, Chiesara E, Berti F. Hyperbaric oxygen increases plasma exsudation in rat trachea: involvement of nitric oxide. *Br J Pharmacol*, 1999; 126: 794-800.
48. Labrouche S, Javorschi S, Leroy D, Gbikpi-Benissan G, Freyburger G. Influence of hyperbaric oxygen on leukocyte functions and haemostasis in normal volunteer divers. *Thromb Res*, 1999; 96: 309-315
49. Motterlini R, Hidalgo A, Sammut I, Shah KA, Mohammed S, Srai K, Green C.J. A precursor of the nitric oxide donor SIN-1 modulates the stress protein heme oxygenase-1 in rat liver. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996; 225: 167-172.

50. Fridovich I. Superoxide dismutases. An adaption to paramagnetic gas. *J Biol Chem,* 1989; 264: 7761-7764.
51. Anderson D. Antioxidant defences against reactive oxygen species causing genetic and other damage. *Mutat Res*, 1996; 350: 103-108
52. Aruoma OI. Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidants. *Food and Chem Tox*, 1994; 32: 671-683.
53. Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids*, 1987, 44: 227-253.
54. Dennog C, Radermacher P, Barnett YA, Speit G. Antioxidant status in humans after exposure to hyperbaric oxygen. *Mutat Res*, 1999; 428: 83-89.
55. Muth CM, Glenz Y, Klaus M, Radermacher P, Leverve X. Influence of an orally effective SOD on hyperbaric oxygen-related cell damage. *Free Radic Res*, 2004; 38: 927-932.

Часть II

Показания к лечению гипербарическим кислородом в клинической практике

Редакторы:

Д. Матьё, Й. Шмутц, Ф. Кронье

2.1. Методология оценки лечения гипербарическим кислородом в клинической практике

Ф. Ваттель, Д. Матьё

Service d'Urgence Respiratoire, de Reanimation Medicale et de Medecine Hyperbare, Hôpital Calmette, Centre Hospitalier Regional et Universitaire, Lille, France

Краткое содержание: ГБО вынуждено конкурировать за доверие и финансовую поддержку с другими лечебными методиками, уже утвердившимися на основе современных стандартов на основе доказательной медицины. Для борьбы и выживания в условиях ограниченного финансирования, равно как и поиска общего признания и соответствующего применения в клинических условиях, ГБО вынуждено придерживаться таких же стандартов. В этом разделе представлен обзор методов, которыми этого можно было бы достигнуть.
Ключевые слова: доказательная медицина, консенсусная конференция, руководства, обзор, экономическая эффективность.

В прошлом лечение гипербарическим кислородом или гипербарической оксигенацией (ГБО) называли «лечение в поисках болезни». Для изменения этой репутации и определения приемлемых показаний ее эффективность необходимо доказать в сравнении с альтернативными методами лечения, она должна быть технически выполнимой и безопасной, с минимально возможными неблагоприятными эффектами. Единственный способ сделать это и помочь клиницистам в лечении пациентов — проанализировать лучшие из имеющихся данных экспериментальных и клинических исследований, основывающихся на методах доказательной медицины (ДМ), современном подходе к обучению медицинской практике, включая применение формальных правил оценки медицинской литературы.

В Соединенных Штатах Общество подводной и гипербарической медицины (UHMS) организовало комитет университетских экспертов из ряда областей терапии и хирургии, все из которых признаны как специалисты в гипербарической или подводной медицине, с задачей глубоко проанализировать доступную литературу и на основе этого анализа составить доклад о приемлемых показаниях к ГБО. Для каждой патологии должны быть обоснованы показания и протоколы лечения, с учетом результатов и экономической составляющей. Первый перечень показаний к ГБО UHMS опубликовало в 1977 г. в виде доклада медицинским фондам. С тех пор этот доклад пересматривается каждые 3 года — срок, на который избирают членов комитета. Доклад суммирует текущие научные и медицинские достижения и представляет анализ согласно критериям ДМ.

Европейская комиссия по гипербарической медицине (ECHM) была выбрана для проведения международной консенсусной конференции, также следующей методологии ДМ. Первая состоялась в 1994 г. в Лилле, Франция. В то время пришли к заключению, что не слишком много рекомендаций поддержаны уровнем доказательности по методологии ДМ, но, поскольку эти рекомендации были на основе консенсуса приняты большим количеством экспертов, они стали хорошей стартовой точкой для дальнейшего поиска и накопления опыта. С тех пор состоялось несколько конференций (см. гл. 1), последняя, 7-я — в Лилле в декабре 2004 г.

1. Методология ДМ и гипербарическая медицина

Методология ДМ получила широкое распространение и в настоящее время является составной частью современной медицинской практики. Подход и инструменты, применяемые ДМ, включают применение двойных слепых рандомизированных проспективных контролируемых клинических исследований для получения ответов на специфические вопросы, скорее классифицирующих, чем обеспечивающих оценку — заключение результатов клинических исследований, и, в конце концов, собирающих результаты в метаанализ плавных различий между исследованиями. Обычно базируются на трех принципах:

1 – уровень доказательности (т. е. качество имеющихся данных),
2 – интерпретация доказательств (т. е. что вытекает из этих данных и как они согласуются относительно конкретной проблемы),
3 — тип и сила рекомендуемой практики (т. е. степень, до которой врач может рекомендовать конкретное вмешательство на основании первых двух соображений). Этот метод может использовать как отдельный врач, так и группа экспертов, от которых можно ожидать одинакового заключения.

Для клинических исследований существуют различные уровни доказательности.

Уровень A: не менее двух согласующихся больших двойных слепых контролируемых рандомизированных исследования без методологических погрешностей или с минимальными.

Уровень B: двойные контролируемые рандомизированные исследования, но с методологическими погрешностями; исследования с небольшим числом исследуемых объектов; или только одно исследование.

Уровень C: консенсусное мнение экспертов.

Уровень D: только неконтролируемые исследования без консенсусного мнения экспертов.

Уровень E: нет доказательств положительного действия, или погрешности методологии/интерпретации не позволяют сформировать заключение.

Уровень F: по имеющимся данным процедура не показана.

К сожалению, этот метод дает клинически полезные рекомендации только при наличии рандомизированных контролируемых клинических исследований высокого качества. Когда таких данных нет, как в области ГБО, твердых рекомендаций дать (уровня А или В) невозможно и врачи остаются без каких-либо руководств. В таких случаях чаще всего выбирают метод поиска консенсусного мнения экспертов. Метод консенсусного мнения экспертов считается наилучшим заменителем метода ДМ для оценки процедуры в следующих обстоятельствах:

1 — когда процедура, не поддерживаемая высоким уровнем доказательности, повсеместно принята до такой степени, что отказ от использования ее преимуществ для пациента ради исследования можно было бы рассматривать как нарушение принятых стандартов;
2 — когда рассматриваемое состояние или заболевание настолько сложно или когда существует так много вариантов его течения, что организовать исследование, достаточно мощно оценивающее какую-либо отдельную процедуру, невозможно;
3 — когда применение лечения настолько логично, что было бы в высшей степени неправильно рассматривать отказ от него ради поиска доказательств его эффективности;
4 — когда в настоящее время нет доказательств более высокого уровня, но эксперты могут заявить, не только из собственного опыта, но также на основе полноценного обзора литературы, что в ожидании результатов дальнейших исследований достигнут предварительный консенсус.

Несмотря на максимальные усилия, предпринятые гипербарическим медицинским сообществом для выполнения высококачественных клинических исследований, мы вынуждены признать, что в нашей области множество вопросов остается без достаточно доказательных и определенных ответов. В связи с этим не удивительно заметить, что до наших дней лишь часть лечебных процедур, традиционно применяемых в гипербарической медицине, поддерживается самыми высокими уровнями доказательности. В каждом лечении есть свои императивы. Врачи должны помнить, что при обсуждении лечения решение принимается скорее на основании существующих свидетельств, чем на уровне свидетельств, необходимом для подтверждения доказательств. Свидетельства пользы не то же самое, что и отсутствие свидетельств пользы. Наконец, существует иерархия уровней доказательности: от свидетельств достаточно сильных для поддержки принятия клинического решения, до высоких уровней свидетельств, поддерживаемых многими расширенными исследованиями. Ряд патологий, при которых ГБО показано, не подвергались строгому рассмотрению двойных слепых проспективных рандомизировнных исследований, однако достаточное количество имеющихся данных в пользу применения ГБО при этих патологиях оправдывает показания к этому лечению. Очевидно, результаты текущих или будущих исследований могут изменить существующий перечень показаний. Наконец актуальная концепция клинических исследований принципиально важна для оценки эффективности такого лечения как ГБО, тем более когда этические соображения дополнительно осложняют проблему.

Замечательным примером может служить клостридиальный мионекроз. Нет двойных слепых рандомизированных проспективных контролируемых исследований этой патологии у людей, но научное и медицинское сообщества согласны, основываясь на микробиологических исследованиях, экспериментах на животных и определенном клиническом опыте, что ГБО трансформирует витальный и функциональный прогноз этой серьезной гангренозной болезни — настолько, что исследования в настоящее время можно рассматривать как безосновательные, опасные и противоречащие медицинской этике.

2. Методология клинических исследований в гипербарической медицине

Традиционную методологию рандомизированных клинических исследований можно применить в гипербарической медицине тогда, когда удовлетворены следующие требования:

- этика/выполнимость и требования законодательства, такие как готовность к экстренным ситуациям;
- выбор популяции исследования. Ее необходимо точно определить и результаты исследования применять только к этой популяции. Экстраполяция всегда ненадежна;
- способ рандомизированного отбора — один из наиболее важных элементов организации терапевтического исследования, так как окончательная цель — выбор сравнимых популяций. В связи с этим погрешности недопустимы. Для гипербарической медицины специфичны некоторые прогнозируемые трудности: решение необходимо принимать в месте и времени, где доступны все формы лечения. Наконец человек, выполняющий рандомизированный отбор, не должен знать результат заранее;
- выбор обоснованного критерия и соответствующих методов лечения также является жизненно важным элементом терапевтического клинического исследования. Так как патофизиологические обоснования более не рассматриваются как достаточные, необходимо выбрать набор клинических критериев (например, качество заживления в данный период времени, снижение летальности, осложнений и т. д.). В некоторых ситуациях можно рассматривать выполнение двойных слепых исследований, хотя они сложнее. Очевидно, что гипербарические камеры должны быть оснащены оборудованием, необходимым для подачи различных газовых смесей. В любом контролируемом исследовании, особенно мультицентровом, лечение ГБО должно быть стандартизировано во избежание влияний особенностей разных клиник. Значительно снижать качество результатов могут отличия в способе выполнения лечения, а не только его применения или не применения.

3. Методология консенсусных конференций ECHM

Цель консенсусных конференций — создание объективного и полного обзора текущей литературы и консолидация знаний по конкретной теме или области. Преимущество этого метода в том, что он вовлекает разные группы экспертов, что повышает объективность. Участников консенсусных конференций отбирают из широкого круга заинтересованных специалистов, что обеспечивает рассмотрение всех аспектов избранных тем и максимум объективности. Возможность встретиться со специалистами в той же области и обменяться комментариями и информацией — также ценный аспект консенсусных встреч.

На консенсусных конференциях эксперты представляют свои обзоры литературы, касающиеся специфических тем, перед жюри и аудиторией. После этого жюри собирается в уединенном месте, обсуждает презентации и представляет свои решения в консенсусном заявлении, которое включает рекомендации для клинической практики, основанные на представленных свидетельствах. Эти рекомендации затем публикуют в медицинской литературе.

Применение методологии доказательной медицины в процессе консенсусной конференции помогает членам жюри выработать согласованные и убедительные рекомендации. Таким образом, от каждого члена жюри ожидают оценки литературных данных и доказательств, представленных экспертами, и степени в соответствии с их качеством.

Мы рекомендуем членам жюри использовать общепризнанные системы оценки.

Базовые исследования (тканевой, клеточный и субклеточный уровни)

1. Отчетливые свидетельства положительного действия.
2. Свидетельства положительного действия.
3. Слабые свидетельства положительного действия.
4. Нет свидетельств положительного действия или методологические или интерпретационные погрешности затрудняют формирование каких-либо выводов.

Исследования на животных с контрольными группами

1. Отчетливые свидетельства положительного действия.
2. Свидетельства положительного действия.
3. Слабые свидетельства положительного действия.
4. Нет свидетельств положительного действия или методологические или интерпретационные погрешности затрудняют формирование каких-либо выводов.

Исследования у людей

1. Отчетливые свидетельства положительного действия, основывающиеся по крайней мере на двух согласующихся больших двойных слепых контролируемых рандомизированных исследованиях без методологических погрешностей или с очень незначительными.

2. Свидетельства положительного действия, основывающиеся на двойных слепых, контролируемых рандомизированных исследованиях, но с методологическими погрешностями, или рассматривающие незначительное количество случаев, или единичное исследование.
3. Слабые свидетельства положительного действия, основывающиеся на консенсусном мнении экспертов или неконтролируемых исследованиях (контрольные группы из прошлого, когортные исследования ...).
4. Нет свидетельств положительного действия (только сообщения о клинических случаях), или методологические или интерпретационные погрешности затрудняют формирование каких-либо выводов.

Рекомендации ECHM. Жюри формирует свои рекомендации, используя трехступенчатую схему, в соответствии со степенью обоснованности (по мнению жюри) каждой рекомендации.

Тип 1: Настоятельно рекомендуется. Жюри считает применение рекомендации критически важным для окончательного результата лечения пациента/качества практики/специфических знаний в будущем.

Тип 2: Рекомендуется. Жюри считает применение рекомендации как положительно влияющее на окончательный результат лечения пациента/качество практики/специфические знания в будущем.

Тип 3: На усмотрение. Жюри считает, что применение рекомендации возможно по усмотрению (лечащего врача).

Жюри также сообщает об уровне доказательств, поддерживающих, по его мнению, предлагаемые рекомендации. Во время последней консенсусной конференции (Лилль, декабрь 2004 г.), например, выслушав экспертов и ознакомившись с их литературными обзорами, жюри расставило по степеням имеющиеся доказательства, используя приведенную выше схему.

Условия, при которых применение ГБО было поддержано доказательствами уровней A, B или C, были расценены как принятые показания.

С целью сделать более прозрачными дискуссию и решения жюри по ситуациям, которые не были признаны как приемлемые в качестве показаний к ГБО, представлена также информация и о них, отнесенных мнением жюри к уровням D, E или F (в ожидании новых данных, которые могли бы повлиять на такую оценку в будущем).

4. Заключение

При использовании этой методологии мы ожидаем, что каждый врач, ознакомившись с заключениями жюри, будет способен оценить обоснованность доказательств, поддерживающих каждое утверждение и его влияние на клиническую практику.

Полезно обратить внимание на то, что применение той же методологии комитет экспертов UHMS и жюри консенсусных конференций ECHM выработали очень схожие списки показаний, имеющие тоько два исключения: применение ГБО при лечении внезапной глухоты не принято

в США и лечение анемии вследствие острой кровопотери не принято в Европе. Для уточнения этих расхождений необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования.

Таблица 2.1–1. Перечень потенциальных и предлагаемых показаний к ГБО (Лилль, декабрь 2004 г.)

Состояние	Приняты			Не приняты		
	Уровень доказательности			Уровень доказательности		
	A	B	C	D	E	F
Тип I						
Отравление CO		+				
Краш-синдромы		+				
Профилактика остеорадионекроза после удаления зуба		+				
Остеорадионекроз (нижняя челюсть)		+				
Лучевой некроз мягких тканей (цистит)		+				
Декомпрессионные происшествия			+			
Газовая эмболия			+			
Анаэробная или смешанная бактериальная инфекция			+			
Тип II						
Диабетическая стопа		+				
Осложненная пересадка кожи или мышечнокожного лоскута				+		
Остеорадионекроз (другие кости)			+			
Лучевой проктит/энтерит			+			
Лучевое поражение мягких тканей			+			
Операции и имплантации в облученные ткани (превентивное действие)			+			
Внезапная глухота			+			
Ишемические язвы			+			
Рефрактерный хронический остеомиелит			+			
Нейробластома 4-й стадии			+			
Тип III						
Постаноксическая энцефалопатия			+			
Лучевой некроз гортани			+			
Лучевые поражения ЦНС			+			
Реперфузионный синдром после сосудистых операций			+			
Реплантация конечностей			+			
Ожоги >20 % поверхности и 2-й степени			+			
Острые ишемические расстройства в офтальмологии			+			
Некоторые незаживающие вследствие воспаления раны			+			
Кистозный пневматоз кишечника			+			
Другие показания						
Медиастенит после стернотомии				+		
Инсульт				+		
Серповидноклеточная болезнь				+		
Злокачественный наружный отит				+		
Острый инфаркт миокарда				+		
Некроз головки бедренной кости				+		
Пигментный ретинит					+	
Звон в ушах					+	
Интерстициальный цистит					+	
Лицевой паралич (паралич Белла)					+	
Церебральный паралич						+
Рассеянный склероз						+
Фетоплацентарная недостаточность						+

2.2. Рекомендованные показания

2.2.1. Дизбарическая болезнь

А. Маррони[1], Ф. Кронье[2], Ж. Майнтьес[3], Р. Кали-Корлео[4]

[1]President and Medical Director, DAN Europe Foundation, Roseto, Italy.
[2]Medical Director of the Eugene Marais Hospital Hyperbaric Oxygen Therapy Center, Pretoria, South Africa.
[3]Medical Advisor – Alexkor & Department of Labour – Diving; Senior Lecturer: Department of Community Health – Division of Occupational Health, University of Stellenbosch, South Africa.
[4]Head of the Division of Baromedicine at the University of Malta and the Hyperbaric Unit, Malta

Краткое содержание: дизбарическая болезнь (ДБ) — термин, обозначающий широкий спектр сложных патофизиологических изменений, сопровождающих декомпрессию. Этиология ДБ по-прежнему понята не до конца, хотя первичной причиной считаются выделение и/или появление газа в организме в результате декомпрессии. Появление газовых пузырьков может быть следствием суперсатурации инертного газа или попадания его в артериальную циркуляцию после баротравмы легких. Их эффекты многообразны, а манифестация состояния неопределенна. В связи с этим рекомендуется любые признаки и симптомы у лиц, недавно перенесших снижение давления окружающей среды, рассматривать как признаки ДБ до тех пор, пока не будет доказано обратное, проявляя высокую настороженность. Современная доказательная медицина предлагает механизм системной оценки лечения и этот механизм применим к рекомпрессии и особенно вспомогательному лечению ДБ. В этой главе представлен обзор современного уровня понимания ДБ и рекомендации ЕКГМ по различным методам профилактики и лечения.

Ключевые слова: кессонная болезнь; декомпрессионная болезнь; декомпрессия; дизбаризм; артериальная газовая эмболия; болезнь газовых пузырьков; поражение газовыми пузырьками.

1. Введение

Термин «дизбарическая болезнь» (ДБ)* охватывает широкий спектр сложных патофизиологических, состояний сопровождающих декомпрессию.

* Не вполне совершенный термин «дизбарическая болезнь» был принят как термин-зонтик для расстройств и заболеваний, связанных с декомпрессией. Были предложены термины «дизбаризм» и «декомпрессионная болезнь», но они противоречат законам лингвистики и их применение ассоциируется с одной, конкретной описательной классификацией. Хотя термин ДБ включает также медицинские проблемы, связанные с компрессией, его применение в этой главе подразумевает только те состояния, которые могут развиться в процессе декомпрессии после вдыхания сжатого газа.

Хотя этиология ДБ остается не до конца понятной, первичной причиной считаются выделение и/или появление в результате декомпрессии газа в организме — мигрирующего или остающегося на месте.

Газовые пузырьки формируются в результате суперсатурации инертного газа или попадания его в артериальную циркуляцию при баротравме легких. Манифестация состояния неопределенна, в связи с чем рекомендуется любые признаки и симптомы у лиц, недавно перенесших снижение давления окружающей среды, рассматривать как признаки ДБ до тех пор, пока не будет доказано обратное. Эту высокую степень настороженности необходимо распространить на возможные подострые и хронические изменения, субклинические и сомнительные симптомы со стороны длинных костей, центральной нервной системы и легких.

Хотя ДБ в первую очередь связана с погружениями и использованием сжатого газа, ее развитие также возможно в связи с пребыванием на больших высотах и другими снижениями давления ниже атмосферного. Такое возможно как у работающих в сжатом воздухе, так и работников здравоохранения, сопровождающих пациентов во время лечения гипербарическим кислородом. В то время как принципы ведения в целом схожи, условия, в которых их приходится применять, могут различаться весьма существенно. Эта глава почти полностью сфокусирована на последствиях подводных погружений на сжатом газе.

Для понимания исследования и классификации ДБ необходимо подчеркнуть техническое различие между заболеванием и расстройством: хотя их часто рассматривают как синонимы, термин *расстройство* обычно определяет физическую дезорганизацию, часто легкую или преходящую по сути. В то же время термин *заболевание* обычно определяет более серьезное состояние — активное, длительное, с серьезными причинами[1]. Острая ДБ, таким образом, начинается как *расстройство*, которое в зависимости от его патофизиологии и лечения может стать *заболеванием*[2–4].

2. Историческая перспектива

2.1. Открытие дизбарической болезни

Уже в 1670 г. Роберт Бойль продемонстрировал, что дизбарическую болезнь (ДБ) можно воспроизвести у рептилий, резко понизив атмосферное давление. Почти через два столетия ДБ была впервые описана у работавших в сжатом воздухе: в 1845 г. Triger сообщил о развитии через 30 мин после выхода после семичасового пребывания в условиях давления 2,4–4,25 атмосферы «очень острой боли» в левой руке у двух мужчин, у одного из которых были еще и «боли в коленях и левом плече»[5]. По мере развития технологий, требовавших все более длительного пребывания в условиях повышенного давления, частота ДБ постепенно росла, пока не была признана профессиональным заболеванием, которое необходимо предупреждать и лечить.

2.2. Предупреждение и лечение ДБ

Предупредить развитие ДБ можно, только исходя из понимания ее причин. Соответственно первые меры были направлены на простое устранение симптомов. Сам Triger применял «растирание винным спиртом», которое, как он сообщил, «вскоре сняло боль у обоих мужчин и они вернулись к этой работе на следующий день». Спустя два года Pol и Watelle написали, что ощущают «законную надежду на то, что надежной и быстрой лечебной мерой должна быть немедленная рекомпрессия, с последующей очень осторожной декомпрессией»[6].

К концу XIX в. гражданская инженерия достигла такого развития, что ДБ стала чем-то большим, нежели объект тривиального интереса: 5 мая 1896 г. в журнале общества искусств было опубликовано описание работы E. W. Moir во время прокладки тоннеля под рекой Гудзон в 1889[7] г. Столкнувшись с летальностью при ДБ, превышающей 25%, Moir установил рекомпрессионную камеру прямо на рабочем месте. Результатом стало резкое снижение летальности: за последующие 15 месяцев было зарегистрировано только две смерти из более 120 работающих. Moir, выглядевший почти апологетом этой эмпирической терапии, писал: «*Для лечебного воздействия было построено помещение с воздухом, похожее на котел, в котором человека можно было лечить гомеопатически или снова подняв давление. Оно было возведено на верхней части вала, и когда поднявшиеся люди выглядели парализованными, что мне приходилось наблюдать часто, полностью без сознания или не могли владеть конечностями, их вносили в это помещение и поднимали давление воздуха до 1/2 или 2/3 того, при котором они работали. Улучшение наступало немедленно. Затем давление понижали очень медленно — по одному фунту в минуту или даже медленнее. Время выравнивания составляло 25–30 мин, и даже в тяжелых случаях люди выходили вполне вылеченными*».

Интересно, что Paul Bert уже выдвинул эту концепцию[8] еще в 1878 г. Он продемонстрировал, что причиной ДБ был азот, переходивший в газообразную фазу в тканях, и именно это образование пузырьков лежало в основе симптоматики. Bert понимал, что быстрая рекомпрессия была ключом к эффективному лечению. Интересно, что он к тому времени уже установил наличие «молчащих пузырьков» в венозной крови; применил кислород при давлении, равном 1 атм после очень быстрой декомпрессии; и наблюдал, что сердечно-легочная симптоматика (но не поражение спинного мозга) смягчалась или исчезала при дыхании кислородом при атмосферном давлении.

С тех пор быстрая рекомпрессия с последующей медленной декомпрессией стала стандартом лечения ДБ. Дальнейшее развитие уточнило оптимальное сочетание давления, времени, состава газа и скорости рекомпрессии, а равно и оживляющего и вспомогательного лечения (рис. 2.2.1–1).

Однако даже теперь, когда понимание лечебных подходов улучшилось, терминология ДБ остается неполной и запутанной, а диагностика неопределенной. При тяжелой неврологической ДБ непонятного мало, однако малые формы могут манифестировать очень скрытым образом. Их игно-

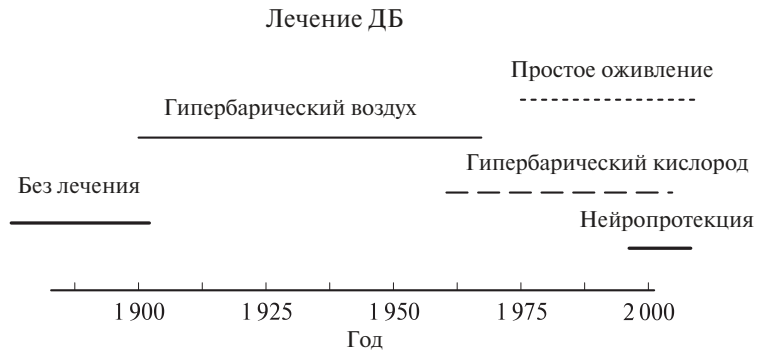


Рис. 2.2.1–1. Развитие лечения ДБ за последнее столетие (Любезно предоставил Richard Moon, MD)

рируют или отрицают пострадавшие дайверы, у которых уровень критичности снижен. Есть основания полагать, что неполная регистрация на самом деле имевшей место симптоматики широко распространена и может быть причиной занижения количественных данных о заболеваемости. С другой стороны, гиперболизация риска и опасностей может стать причиной ипохондрических реакций и снижения активности в целом. Тем не менее остается насущная необходимость поиска правильного баланса между отрицанием и истерией перед лицом неопределенной симптоматики после подводных погружений.

В развитие способов профилактики внесли немалый вклад Boykott, Damant и Haldan в 1908 г.[9]. Хотя их работа базировалась на умозрительных механизмах, она навсегда изменила судьбу подвергшихся декомпрессии после дыхания сжатым газом. В последующие 60 лет, по мере совершенствования теории, математики и статистики, были предложены различные сочетания глубины-времени с различными декомпрессионными остановками и скоростями эмпирической крутизны. К сожалению, фундаментальные принципы, на которых базируются все эти системы, эмпиричны так как являются производными таблиц и декомпрессионных алгоритмов. Их несовершенство стало особенно очевидным при использовании в области рекреационного дайвинга, в котором половина случаев ДБ не выглядит последствием нарушений схем всплытия. Эти наблюдения стали причиной поиска уникальных физиологических и других факторов риска. Возможными причинами считали легочно-системный шунт (например, незаращение овального отверстия, дефекты межпредсердной перегородки, внутрилегочные шунты и т. д.); аномалии реактивности и морфологии эпителия; активацию комплемента; и многое другое. Поиск этих неуловимых факторов риска продолжается, так как они двусмысленны и неочевидны[2, 10, 11].

Введение в практику прекордиального исследования с помощью Допплера в 1970-х гг. обещало решение загадки ДБ[12]. К сожалению, связь между определяемыми пузырьками и симптоматикой ДБ оказалась не слиш-

ком четкой; высокая степень пузырьков более плотно коррелировала с ДБ, чем более низкие степени, но ДБ наблюдается иногда даже при отсутствии определяемых пузырьков. Тем не менее этот способ может снова получить широкое применение: последнее время растет понимание значения парадоксальной эмболии венозного газа и количество экспериментальных и клинических данных, дающих основание полагать, что большие количества бессимптомных или «молчащих» венозных пузырьков на самом деле могут вызвать клеточные или биологические реакции и провоцировать выброс в кровь потенциально повреждающих биохимических субстанций[13–16].

По существующей теории предупреждения ДБ дайверам рекомендуется: (1) иметь и поддерживать состояние здоровья, пригодное для занятий дайвингом (включая ежедневный контроль физиологических параметров, таких как температура тела и уровень гидратации); (2) избегать или предупреждать задержку воздуха при расширении газа (например, не нырять при наличии респираторной инфекции и нелеченных реактивных проблемах дыхательных путей); и (3) наблюдать за соответствием используемых декомпрессионных процедур (например, следовать рекомендациям по сочетанию давления и времени планируемой активности погружений). Несоблюдение одного или более из этих пунктов повышает риск развития ДБ[2, 3].

В будущем улучшающиеся возможности выявления пузырьков и, в более близкое время, выявление причиняемых ими биохимических повреждений могут в конечном итоге сформировать новые физиологические подходы к декомпрессии. Соответственно безопасность декомпрессии, по-видимому, будет сфокусирована на трех зонах вмешательства: (1) манипуляции с декомпрессией (профиль) для уменьшения появления, количества и размеров венозных газовых эмболов; (2) снижение склонности организма к образованию пузырьков; и (3) заблаговременное создание в организме физических и/или биохимических условий, снижающих патофизиологическое повреждающее действие таких пузырьков[17–25].

3. Терминология и классификация дизбарических болезней

Для ДБ отсутствуют совершенная терминология и классификация. Тому есть много причин, включая широкую вариабельность латентности, тяжести и диагностической определенности. Кроме того, вследствие возможной артериализации венозного газа граница между артериальной газовой эмболией и декомпрессионной болезнью размыта. Эти факторы затрудняют поиск и остаются основной проблемой.

Есть много способов классификации медицинских состояний в целом, например по диагнозу, прогнозу, патологии, патофизиологии, клиническим проявлениям и т. д. Обычно цель классификации — упрощение. Оно может включать улучшение общения между клиницистами; определять направление лечения; формировать прогноз; или проводить исследования и анализировать эпидемиологические данные.

В отличие от большинства других заболеваний определенных тестов для выявления ДБ нет. Эпидемиологические границы и клиническую значимость для определения и классификации состояния обеспечивают только простой факт воздействия декомпрессии и преобладание неврологических нарушений. До настоящего времени не выявлено ни одной системы, обеспечивающей как понятную патологическую стратификацию, так и клиническое использование.

3.1. Терминология

В ходе продолжающихся попыток описать и классифицировать ДБ появлялось немало клинических терминов. Они варьировали от описания ограниченного количества определенных клинических синдромов (например, «скручивание» («bends»), «удушье» («chokes») и «шатание» («staggers»)); предположительной оценки этиологии и тяжести (например, декомпрессионная болезнь I типа и артериальная газовая эмболия), до описаний с системным охватом клинических и причинных факторов, связанных с состоянием (например, декомпрессионная болезнь или дизбаризм, и болезнь газовых пузырьков). Эти термины оказались не только двусмысленными, но и несовместимыми, что породило и множество лингвистических противоречий (например, дифференциация между болезнью и недомоганием (illness vs sickness)).

3.2. Системы классификации

В настоящее время прочно существуют три системы классификации ДБ:

- традиционная или классификация Голдиега;
- описательная или классификация Francis /Smith;
- классификация ICD-10.

3.2.1. Классификация традиционная/Голдинга

Классификация Голдинга, разработанная во время строительства Дартфордского тоннеля, базировалась на предположении о том, что ДБ бивариантна[26]: она была связана с инертным газом (декомпрессионная болезнь или ДКБ) или эмболией (артериальная газовая эмболия или АГЭ). ДКБ была либо умеренной (тип I) либо тяжелой (тип II) и по каждой категории были специфические рекомендации по лечению. Затем, в 1970 г., было описано сочетание ДКБ и АГЭ. Его назвали «Декомпрессионная болезнь III типа», в попытке удержать в пределах существующей классификационной системы, но это разрушило ранее ясно определенные границы между ДКБ и АГЭ и продемонстрировало несовершенство этой системы[30]. Классификация Голдинга также не обеспечивала объяснений динамической природы ДБ (например, тенденции проявляться одним образом, но переходить в другой) и не могла эффективно учитывать широкий спектр клинической тяжести и вариабельности прогноза, содержащихся в данной категории «ДКБ II типа».

Основным преимуществом классификации Голдинга оставалась простота. К сожалению, если применение классификации могло быть одинаково приемлемым в дни, когда в водолазном деле доминировали коммерческие и военные погружения, она более неприменима для жертв рекреационного дайвинга. Последние сравнения также показали значительные расхождения в ретроспективном применении классификации Голдинга для случаев, касающихся спектра ДБ, встречающихся сегодня[31–33].

Таблица 2.2.1–1. Модифицированная классификация декомпрессионных болезней Голдинга

- Артериальная газовая эмболия
- Декомпрессионная болезнь
  - Тип I (скелетно-мышечная боль; кожа; лимфатическая система; крайнее утомление; периферическая неврологическая симптоматика)
  - Тип II (неврологические; сердечно-легочные; аудио-вестибулярные; шок)
  - Тип III (сочетание декомпрессионной болезни и артериальной газовой эмболии)

3.2.2. Классификация Francis/Smith

Для решения проблем классификации Голдинга Francis и Smith предложили новую описательную систему классификации, сфокусированную скорее на клинических проявлениях, чем этиологии ДБ[27–29, 33]. Она содержала описательные категории, которые служили двойной цели: 1) охвату актуальных клинических манифестаций (например, динамическое развитие, и вовлечение систем и органов); 2) детализации факторов, касающихся этиологии (например, латентность, содержание инертного газа и признаки баротравмы легких). Эта система обладала гибкостью, давала больше информации и имела значительно большую степень согласия между клиницистами (см. табл. 2.2.1–2.).

Основная ценность этой системы классификации в том, что она может описать развитие признаков и симптомов предполагаемой ДБ у дайвера. Однако она не способствует устанавлению диагноза, а только факторов, связанных с его вероятностью в пределах матрицы развивающихся клинических проявлений[34]. В то же время комплекс этих описаний можно использовать для клинического сравнения и исследования тенденций. Последнее затем можно анализировать в поисках причинных патофизиологических механизмов и — основываясь на их вероятности формирования диагноза при помощи различных определяющих факторов — специфический диагноз может быть задан подходящей номенклатурой или описанием симптомокомплекса. Kelleher показал, что с использованием таких данных можно сделать полезные прогностические предположения в отношении конечного результата[35].

Таблица 2.2.1–2. Классификация дизбарических болезней Francis/Smith

- Эволюция
  - Спонтанное восстановление (клиническое улучшение очевидно)
  - Статичность (без изменения клинического состояния)
  - Рецидивирование (рецидивирование симптоматики после первичного улучшения)
- Прогрессирование (увеличение числа или тяжести симптомов)
- Системы органов
  - Неврологические
  - Сердечно-легочные
  - Только боль в конечностях
  - Кожа
  - Лимфатическая система
  - Вестибулярные
- Время развития
  - Время до всплытия на поверхность
  - Время после всплытия (или установленное)
- Нагруженность газом
  - Низкая (например, в пределах NDL)
  - Средняя (например, декомпрессия дайвинга)
  - Высокая (например, нарушения схем дайвинга)
- Свидетельства баротравмы
  - Легочные (да/нет)
  - Уши
  - Синусы
- Другие комментарии

К сожалению, хотя система классификации Francis/Smith получила широкое распространение, сохранился и фундаментальный недостаток — неспособность сформировать специфический диагноз. Клиницистам и статистам необходимо работать с диагнозами или клиническими определениями, а они остаются размытыми. Тем не менее текущие рекомендации Европейской комиссии по гипербарической медицине (рекомендации I типа) временно принимают классификацию Francis/Smith до появления более совершенной системы[28, 29, 36].

3.2.3. Классификация МКБ-10

В 10-й редакции Международной классификации болезней есть различные коды декомпрессионной болезни. Они представляют собой широкий ряд категорий и не служат цели дифференциации клинических и этиологических тонкостей состояний: в ней нет субклассификации кессонной болезни, хотя определенные формы баротравмы субклассифицированы.

К наиболее часто используемым кодам МКБ-10 относятся:

- T70 (Эффекты давления воздуха и воды);
- T70.0 (Отит после баротравмы);
- T70.1 (Баротравма синуса);
- T70.3 (Кессонная болезнь);
- T70.4 (Влияния высоких давлений жидкостей);
- T70.8 (Другие влияния давления воздуха и воды);

- T79.0 (Травматическая воздушная эмболия);
- T79.7 (Травматическая подкожная эмфизема);
- M.90.3 (Остеонекроз при кессонной болезни — T70.3^{+}).

Хотя МКБ-10 стала международным стандартом для диагностической классификации общих эпидемиологических данных, ее скорее применяют для экономических расчетов и в процессе принятия решений в здравоохранении на национальном уровне, чем для распутывания лабиринтов конкретных медицинских ситуаций. Коротко говоря, функция и значение МКБ-10 вносят незначительный вклад в субспециальность подводной медицины.

3.2.4. Классификационные системы будущего

Существует тенденция выработки четких определений клинических ситуаций для ДКБ, АГЭ и смешанных форм. Дилемма их выработки заключается в неравенстве между эпидемиологическими и клиническими объектами. Первые требуют специфичности в пользу надежного диагноза, чувствительности для того, чтобы избежать недостаточного лечения. Вероятно, в конечном итоге будет принята балльная система, фиксирующая факторы риска, связанные с воздействием и клиническими признаками, согласующимися с диагнозом. Затем, в зависимости от объекта, будет предпринят относительный анализ этих факторов, соотнесенный соответственно для большей специфичности или чувствительности. ЕКГМ рекомендовала разработать и принять такую эпидемиологическую классификацию, которая позволит выполнить мультицентровой, мультинациональный, ретроспективный анализ на основе широких классификаций, включающих тип дайвинга, хронологические данные, клинические проявления и результаты лечения через два года — для прогностических целей.

4. Патофизиология

Хотя причины ДБ связаны с пузырьками, есть много патофизиологических загадок между физическим появлением пузырьков и наступлением биологического поражения или клинических проявлений болезней. Различные неизвестные индивидуальные физические и патофизиологические факторы могут вносить вклад в их появление и реакцию на пузырьки[37, 38]. Венозные пузырьки типично наблюдаются после рутинных или даже относительно неглубоких погружений и остаются в основном бессимптомными. Появление пузырьков в левом желудочке или артериальной системе представляется клинически значительно более важным; однако наблюдать их удается редко даже в лабораторных условиях. Недавно привлекли внимание пузырьки, разрывающие оболочку глаза, но их персистирование после декомпрессии ограничивает их надежность в качестве прогностического критерия декомпрессионного стресса[3, 39].

Когда дело доходит до действительной диагностики ДБ, мы постоянно полагаемся почти исключительно на развитие событий, изложенное самим дайвером и ориентировочное предположение о клинической вероят-

ности из огромного расходящегося спектра признаков и симптомов, появляющихся после декомпрессии. До настоящего времени нет специфических биохимических маркеров повреждения, связанного с пузырьками[40–42]. Также чувствительность рентгенологических ядерных медицинских исследований не превышает чувствительность клинического наблюдения и, в условиях диагностической неясности, они редко влияют на лечение. Таким образом, мы должны признать, что в настоящее время наилучшее научное определение случая ДБ, которым мы располагаем, построено на исключении, например появление необъяснимой боли, кожных, сердечнососудистых или неврологических аномалий — хронологически связанные с погружениями на сжатом газе — до исключения другой этиологии. В клинических условиях во избежание недостаточного лечения необходима высокая настороженность. К счастью, риск повреждения остается относительно небольшим: в любительском дайвинге, например, ДБ случается с частотой 1–3 на 10 000 погружений[43].

4.1. Происхождение и действие пузырьков

При понижении давления может быть достигнут порог, при котором в организме начинается образование пузырьков. Это зависит от количества инертного газа и степени декомпрессии. На экстремальной высоте ДБ невозможно избежать, даже после длительной преоксигенации[44].

Хотя декомпрессионные пузырьки традиционно разделяют на внутри- и внесосудистые, это деление может уводить в сторону, так как не описывает происхождение пузырьков — но только место, где они обнаружены. В действительности нет доказательств того, что пузырьки образуются непосредственно в кровеносных сосудах. До некоторой степени считается, что они могут проникать через поры эндотелия по мере формирования в периваскулярных тканях[45]. Другой механизм внутрисосудистого появления пузырьков — травматическое проникновение во время баротравмы легких[46]. Всего 10%-го переразду вания легких достаточно для развития газовой эмболии[47,48]. Это происходит при давлении в трахее 76–80 мм рт. ст. (или 99,2–108 см водн. ст.) или во время задержки дыхания при всплытии (после дыхания сжатым газом) с глубины всего лишь 1 фут (~ 1 м) до поверхности[48]. Хотя при сравнении травматического попадания газа с появлением пузырьков вследствие суперсатурации инертного газа можно видеть два совершенно разных этиологических механизма, их часто очень трудно дифференцировать клинически: физикальные или рентгенологические признаки повреждения легких часто отсутствуют при АГЭ[49], в то время как артериализация венозных эмболов инертного газа может привести к артериальной газовой эмболизации с клинически неразличимыми результатами.

Хотя происхождение пузырьков может быть сомнительным, их влияние более отчетливо. Внутрисосудистые пузырьки вызывают эмболию и ишемию тканей[50]; они также проникают в микроциркуляцию (так называемый «трансболизм») и повреждают эндотелий[51]; они вызывают реперфузионное повреждение и вазоспазм[18]. Пузырьки могут обусловливать венозный застой, кровотечения и ускорение взаимодействия протеинов

плазмы[52]. Внесосудистые или тканевые пузырьки нарушают и разрывают нежные ткани и кровеносные сосуды; они также могут повышать давление в компартментах тканей, таким образом провоцируя региональные компартментные синдромы[53].

4.2. Влияние пузырьков на различные ткани и системы органов

Для консолидации различных механизмов, участвующих в формировании ДБ, в понятный клинический комплекс, полезно понаблюдать за их влиянием на известные органы-мишени: (1) кровь и кровеносные сосуды; (2) легкие; (3) центральную и периферическую нервную системы; (4) внутреннее ухо; (5) кожу и лимфатическую систему и (6) кости и суставы.

4.2.1. Кровь и кровеносные сосуды

Пузырьки биологически активны. Они взаимодействуют с клеточными элементами крови, равно как и с каскадами протеинов плазмы — коагуляцией, комплементом, кинином и плазмином. Кроме того, пузырьки денатурируют липопротеины, высвобождая липиды крови[54–57]. С другой стороны, кровеносные сосуды существенно повреждаются вследствие физического контакта. Выраженность такого повреждения может варьировать от минимального до кровотечения[51, 58].

Кровь

При появлении пузырьков в крови начинаются катализирующие процессы с формированием вокруг пузырьков оболочек из протеинов плазмы. Эта «кожа» пузырьков образована гликопротеинами, фибриногеном и гамма-глобулином плазмы[59, 60]. Ее биологическая активность делает возможным присоединение к ней тромбоцитов и лейкоцитов плазмы[61].

Со временем активация тромбоцитов ведет к агрегации и консолидации их вокруг пузырьков, с захватом других компонентов крови. Форменные элементы крови — такие как эритроциты — могут запутываться в растущей фибриновой сетке. Это утолщение «кожи» пузырька может снижать диффузию, таким образом стабилизируя его и повышая его устойчивость[62]. Общая адгезивность тромбоцитов в ответ на появление пузырьков также возрастает. Некоторые исследования сообщают об уменьшении количества тромбоцитов после декомпрессии, даже в отсутствие симптоматики[63]. Однако тромбоцитопения или противотромбоцитарные препараты не защищают от ДБ. Агрессивная антикоагулянтная терапия несет также риск кровотечения при ДБ, поражающих спинной мозг и среднее ухо[61, 62, 64, 65]. С другой стороны, ДБ индуцирует гиперкоагуляционное состояние с высоким риском тромбоэмболии, усиливаемой параличом. Такое состояние следует активно предупреждать.

Активация тромбоцитов и Хагеман-фактора также ведет к активации воспалительных каскадов. Выделяемые в присутствии гамма-глобулина на «коже» пузырьков лейкотриены в сочетании с продуктами активации комплемента привлекают в зону событий лейкоциты[66]. Лейкоциты могут прямо взаимодействовать с пузырьками или с поврежденным эндотелием.

Значимость воспаления при ДБ лежит в основе рекомендации применения противовоспалительных препаратов и в последнее время лидокаина[67]. Лидокаин также препятствует адгезии лейкоцитов[68, 69].

Было показано, что ДБ ведет к увеличению уровня липидов крови, клиническое значение которого пока не определено[70].

В то время как роль различных элементов крови при ДБ в современной литературе занижается, значение их не исчезло: продолжаются исследования по поиску безопасных и эффективных препаратов или вмешательств, которые могли бы ослабить патофизиологические процессы после воздействия пузырьков. Последние исследования доноров оксида азота и физические упражнения могут играть модифицирующую роль *in vivo*[17].

Кровеносные сосуды

Было показано, что инъекция 10–20 мкм пузырьков в сонную артерию морской свинки вызывает видимое повреждение сурфактантного слоя внутренней поверхности эндотелиальных клеток[71]. Эта форма повреждения может стать причиной неблагоприятных изменений вазомоторного тонуса, спровоцировать адгезию тромбоцитов или лейкоцитов и привести к нарушению гематоэнцефалического барьера. В более тяжелых случаях эндотелиальные клетки могут быть «ободраны», в результате чего мембраны основания обнажаются и становятся доступны воздействию тромбоцитов и протеинов плазмы, а также выбрасывают в кровь биологически активные обломки клеток[61].

4.2.2. Легкие

В отличие от баротравмы легких легочная ДБ является следствием пузырьковой окклюзии. Она становится результатом прохождения венозных газовых эмболов через легочные капилляры. Периальвеолярная сеть капилляров служит ловушкой для венозных газовых эмболов. Однако если количество газа велико, он может вызвать воздушную закупорку сердца и обструкцию легочного кровотока или обструкцию микроциркуляции с вазоконстрикцией, повреждением эндотелия, воспалением, капиллярной утечкой и отеком легких — «удушье» («chokes»). Легочная «ловушка пузырьков» также может быть преодолена массивной эмболизацией или обойдена через бронхо-легочные шунты, артерио-венозные свищи или шунты внутрисердечные. Уменьшение диаметра циркулирующих пузырьков — например, повторным погружением — позволяет пузырькам проходить через ложе легочных капилляров. Все эти процессы могут привести к артериализации пузырьков — так называемой парадоксальной газовой эмболии. Последняя предлагает привлекательное теоретическое объяснение малопонятным ассоциациям между «удушьем», незаращением овального отверстия и ДБ центральной нервной системы и кожи[11, 43].

4.2.3. Нервная система

Приблизительно две трети случаев ДБ связаны с поражением нервной системы. Хотя клинические проявления могут быть неясными, делают различие между тремя потенциальными локализациями поражения:

1) спинной мозг, 2) головной мозг и 3) периферические нервы. В каждом случае первичный механизм может быть сосудистым (эмболия) и внесосудистым.

В обзоре 1070 г. случаев неврологической формы декомпрессионной болезни Francis с соавторами обнаружил, что в 56% случаев она развивается в течение первых 10 мин после подъема на поверхность — в некоторых случаях до него[72]. Даже при рассмотрении в этой серии 768 случаев очевидного поражения спинного мозга в большинстве случаев оно все еще присутствует в пределах 10 мин после всплытия на поверхность. Таким образом, любая механистическая теория ДБ должна принимать во внимание эту короткую латентность. Напротив, в 44% случаев клинические проявления развились через целых 48 ч после всплытия. Это говорит в пользу разнообразных механизмов с латентностью различной длительности.

4.2.3.1. Спинной мозг

Для примирения различных времени развития, тяжести реакции на лечение и гистопатологических данных разработаны четыре теории этиологии. Это (1) газовая эмболия, (2) венозный инфаркт, (3) местные (*in situ*) пузырьки и (4) кровоизлияние или воспаление.

Газовая эмболия

Первую теорию ДБ для спинного мозга выдвинули Boycott и Damant. При поражении спинного мозга у коз оно было стойко и почти полностью сосредоточено в белом веществе[9]. То же оказалось и при патологии у человека. Хотя наблюдать это при не фатальном состоянии удается редко, при исследованиях пунктата была получена аналогичная картина поражения белого вещества и кровоизлияния. Тем не менее эмболическое поражение спинного мозга бывает очень редко. Считается, что оно может быть следствием относительной разницы в кровотоке, делающей более вероятной эмболизацию мозга головного. Экспериментальная эмболия спинного мозга также показала, что ишемические изменения серого вещества были более выражены, чем изменения белого вещества[73]. Еще больше запутывает дело идентификация типа ДБ, который начинается с быстрого развития артериальной газовой эмболии мозга, но затем переходит в особенно резистентную форму поражения спинного мозга. Ее назвали «комбинированной», параллельной или «декомпрессионной болезнью III типа»[30, 74–76]. Хотя точно механизм еще не установлен, доминирует теория, связанная с ростом артериальных газовых эмболов в тканях, насыщенных инертным газом.

Венозный инфаркт

В 1975 г., основываясь на эксперименте Batson'а по эмболизации опухоли через эпидуральные вены[77], Hallenbeck с соавторами предположили, что ДБ спинного мозга была следствием накопления пузырьков в эпидуральном венозном сплетении с переходом в венозный инфаркт спинного мозга. Хотя это получило подтверждение при экстремальной декомпрессии[78–80], утрата функции наступала только через несколько минут и, таким образом, не объясняла ультракороткой латентности болезни. Кроме того,

паттерн дизбарического повреждения отличался от наблюдаемого при других случаях венозного инфаркта спинного мозга, который обычно поражает центральное серое вещество[81].

Местные (in situ) пузырьки

Francis предположил, что быстрое развитие поражения спинного мозга может быть связано со спонтанным образованием пузырьков в белом веществе спинного мозга. У него создалось впечатление, что это был единственный механизм, способный одновременно объяснить и быстрое развитие, и распространение повреждения, наблюдаемого в спинном мозге. В его классическом эксперименте перфузию спинного мозга собаки, подвергнутой декомпрессии, быстро фиксировали в момент максимального разрыва вызванных сомато-сенсорных потенциалов. Во всех опытах он обнаружил внесосудистое повреждение белого вещества, названное им местными пузырьками[82, 83]. Остается загадкой, как эти маленькие, разбросанные и изолированные, объемные повреждения (занимающие не более 0,5% спинного мозга и не более 20–200 um в диаметре) могут вызвать столь катастрофические клинические последствия[84]. Было постулировано, что местные пузырьки могут вносить вклад в потерю функции, если более 30% аксонов перешли в нефункционирующее состояние вследствие прямого повреждения, растяжения или сдавления, воспаления, биохимического повреждения или кровоизлияния. В поддержку высказались Hill с соавторами, которые продемонстрировали, что небольшое повреждение (способное повысить объем спинного мозга на 14–31%) может вызвать повышение тканевого давления с формированием спинального компартментного синдрома[85].

Кровоизлияния и воспаление

В своих исследованиях местных пузырьков Francis сделал три важных дополнительных наблюдения[86]: (1) у животных, с развитием аномалий только через 30 мин, не было видимого объемного поражения, что дает основание предполагать другой механизм дисфункции; (2) животные, погибшие через некоторое время после быстрого развития дисфункции, не имели более пузырьков, что давало основание предполагать временную их природу; и (3) гистологическая картина спинного мозга собак с замедленным развитием симптоматики была похожа на наблюдаемую при эмболическом или ишемическом повреждении[73]. Интересно, что у животных, забитых через некоторое время после быстрого развития заболевания, кровоизлияния и воспаления наблюдались в тех же самых зонах, в которых наблюдались местные пузырьки у животных, забитых на более ранних сроках. Эти находки, возможно, объясняют, почему некоторые случаи быстрого развития ДБ спинного мозга оказываются резистентными к рекомпрессии и призывают к осторожности при использовании антикоагулянтов в случае ДБ спинного мозга.

Все механизмы загадочным образом пересекаются друг с другом в одной зоне: С-образной зоне вокруг серого вещества спинного мозга. Эта зона представляет собой водораздел между передней и задней циркуляциями спинного мозга и, таким образом, должна быть чувствительна как к накоп-

лению инертного газа, так и следующей за ним пузырьковой ишемией. Особенно уязвимы шейное и поясничное расширения и совпадают с зонами наибольшей клинической значимости при ДБ.

Маловероятно, что какой-то один механизм отвечает за широкий спектр латентности и проявлений ДБ спинного мозга и схем декомпрессии, ведущих к ее возникновению. Скорее всего, это результат ряда взаимодействий и компрессивно-ишемических механизмов. ДБ спинного мозга следует рассматривать как спектр причинно-следственных связей в течение 48-ч периода. Это взаимодействие между разными особыми, но еще синергичными патофизиологическими процессами — некоторые из которых ответственны за рекомпрессию и вспомогательное лечение, а некоторые, к сожалению, — нет.

Наконец, несмотря на удручающую уязвимость спинного мозга, он имеет заметные возможности для восстановления. У многих дайверов с остаточным дефицитом после рекомпрессионной терапии улучшение продолжается годы. Однако это не означает, что повреждение устранено, — просто организм его компенсировал[87, 88].

4.2.3.2. Головной мозг

Декомпрессионные расстройства головного мозга отличаются от таковых у спинного мозга в том, что нет экспериментальных подтверждений механизмов местных пузырьков или венозного застоя. Соответственно, большее внимание уделяется механизмам эмболическому и воспалительному.

Латентность церебральной ДБ очень коротка. В обзоре, сделанном Francis, 75% из 311 случаев церебральной ДБ симптоматика появлялась в течение 10 мин (даже в случаях, когда удавалось прицельно исключить баротравму легких)[72]. Это делает парадоксальную газовую эмболизацию привлекательной в качестве альтернативной возможности.

Клинические признаки системной газовой эмболии (СГЭ)

Газовая эмболия по своей природе является системным заболеванием, хотя клинически она в первую очередь поражает миокард и головной мозг. Эмболия коронарных сосудов может стать причиной летальных исходов у дайверов, но долгосрочными осложнениями она не сопровождается. В то же время церебральные поражения могут сопровождаться как быстрой летальностью, так и долгосрочными осложнениями.

СГЭ поражает мозговое кровообращение через сонные и позвоночные артерии у основания мозга, образующие велизиев круг. В зависимости от количества газа и зоны поражения мозга клинический исход газовой эмболии может варьировать от немедленной смерти до спонтанного восстановления без последствий. Сообщается о рецидивах приблизительно у 30% пациентов с артериальной газовой эмболией после спасения подводных лодок, без связи с предшествующей или одновременной рекомпрессией[89–91]. Подгруппа пациентов может также страдать субклиническими формами поражения, выявляемыми только средствами визуализирующих методов диагностики[74].

Вне зависимости от причин, окончательный исход артериальной газовой эмболизации представляется связанным с анатомической локализацией, объемом газа, скорости доставки, преэмболической сатурацией газа, равно как и сопутствующими факторами, такими как гипотензия или дисфункция жизненно важных центров.

4.2.3.3. Периферическая нервная система

Периферическая нервная система может пострадать от декомпрессии в любом месте от заднего рога спинного мозга, до смешанных нервов или поясничного сплетения, а также кожной или мышечной иннервации. Наиболее важны дифференциальный диагноз и прогноз. Эта область представляет собой одну из зон самых больших клинических неясностей. Тем не менее даже при том, что патофизиологическая основа остается малопонятной, прогноз обычно благоприятный.

4.2.4. Внутреннее ухо

Доминируют четыре теории, объясняющие клинические и патологические процессы во внутреннем ухе при ДБ. Это: (1) взрывные/геморрагические повреждения; (2) противодиффузия; (3) индуцированный газом осмос; и (4) сосудистая эмболия[92, 93].

Взрывные/геморрагические повреждения

В 1980 г. Landolt с соавторами обнаружили результаты кровоизлияния во внутреннее ухо тропических обезьян, подвергнутых быстрой декомпрессии[94]. Три года спустя Venter смог показать, что причиной кровоизлияний было имплозивное (резко сжимающее) повреждение полуовальных каналов[95]. Согласно предложенному ими механизму, газ накапливается в полостях остеокластов височной кости и затем взрывным образом прорывается во внутреннее ухо во время декомпрессии. Money впоследствии нашел свидетельства такого же типа повреждения у дайвера, погибшего на 56-й день после ДБ левого среднего уха[96]. Этот механизм характерен для глубоких погружений на газовых смесях, но менее убедителен при ДБ внутреннего уха после погружений мелководных.

Эмболия

Кровоснабжение внутреннего уха обеспечивают конечные артерии, более чувствительные к эмболическому или сосудистому повреждению. Эмболические нарушения были выявлены и при операциях на сердце с искусственным кровообращением, но насколько они аналогичны проблемам, возникающим при дайвинге, неизвестно[97].

Противодиффузия

Эта теория учитывает возможность противодиффузии в ситуации, когда инертный газ внутреннего уха отличается от вдыхаемой смеси. Диффузия через круглое или овальное отверстие может привести к накоплению инертного газа с образованием пузырьков и исходом в глухоту или вертиго. Эта теория выдвинута вследствие высокой частоты ДБ внутреннего уха при погружениях на кислород-гелиевой смеси или смешанных газах[27]. Противодиффузия также может иметь место в ячейках самого внутренне-

го уха. Васкуляризация внутреннего уха не единообразна: сосуды бороздок снабжают эндолимфу напрямую и из них инертный газ будет диффундировать в перилимфу. Таким образом, с переключением газа становится возможным быстрое поглощение эндолимфой нового инертного газа, например гелия, до того, как перилимфа успеет элиминировать уже имевшийся инертный газ. В дальнейшем возможно формирование пузырьков в эндолимфе с нарушением функции и даже разрывом[27].

Индуцированный газом осмос

Наконец, по аналогичному механизму инертный газ может накапливаться в эндолимфе, индуцируя осмос: осмотическая жидкость перемещается к эндолимфе, что приводит к формированию эндолимфатического отека, аналогичного отеку при болезни Меньера.

4.3. Кожа

Проявления, этиология и клиническое значение «скрученности» кожи или ДБ кожи могут быть различными.

Чесотка дайвера

Эта эритематозная сыпь обычно проявляется после погружений в сухой камере или сухом скафандре. Существующая гипотеза гласит, что инертный газ при декомпрессии попадает прямо в кожу и вызывает формирование в ней пузырьков с выбросом гистамина. Этой ситуации можно избежать, исключив контакт газа с кожей или согреванием кожи во время декомпрессии. При отсутствии других клинических признаков состояние не рассматривается как серьезное и не требует рекомпрессии.

Мраморная кожа

Более серьезная форма кожной ДБ называется *мраморная кожа,* или *кожная мраморность.* Хотя само по себе состояние доброкачественно, оно сопровождается легочной и неврологической ДБ, требующими особого внимания. Эксперименты на свиньях показали, что эта форма заболевания сопровождается венозным застоем, воспалением, адгезией лейкоцитов и повреждением эндотелия[98]. Пузырьков визуализировано не было, но проявления быстро стихают при рекомпрессии.

Противодиффузия

Редкий тип ДБ, может быть результатом воздействия различных инертных газов, таких как гелий и азот. Связанное с диффузией накопление газа может произойти, когда один газ контактирует с кожей, а другой используется для дыхания[99, 100].

4.4. Мышечно-скелетная

Некоторые первые описания ДБ, или «скручивания» («bends») включали болезненность суставов[101]. И сегодня мышечно-скелетная боль входит в число наиболее типичных жалоб[102].

Есть два состояния костей и суставов, связанных с декомпрессией: острая мышечно-скелетная ДБ и дизбарический остеонекроз.

4.4.1. Острая мышечно-скелетная ДБ

Хотя суставы и места прикрепления мышечных сухожилий кровоснабжаются аналогично, примечательно, что «скручивающая» боль проявляется только в длинных костях не осевого скелета. В длинных костях взрослых есть полости с жирным костным мозгом, который может служить резервуаром для инертного газа и предрасполагать к ДБ. Осевые кости в основном содержат кроветворные ткани, на которые декомпрессия, по-видимому, не влияет.

Другая интересная черта «скручивающей» боли в том, что на нее влияет преморбидная гипербарическая активность. В обзоре 19 000 случаев Sowden нашел, что у выброшенных дайверов (с глубины) и летчиков (с высоты) в первую очередь развивалась боль в плечах, в то время как у дайверов при сатурации и кессонных рабочих — в коленях[103]. Существует много теорий, но мало свидетельств, объясняющих этот феномен.

Существуют четыре теории возникновения связанной с пузырьками боли в костях и суставах. В их числе растяжение нервных окончаний или воспаление, происходящее (1) в суставах; (2) в тканях, окружающих суставы, таких как сухожилия и мышцы; (3) в костях вследствие распространения газа в жирном костном мозге, полости костного мозга и костных синусоидах (феномен, также связанный с раковой болью); и (4) в результате отраженной боли, либо вследствие повреждения нерва или нервного корешка, связанного с суставом, или вследствие генерализованного выброса медиаторов воспаления с гриппоподобными симптомами и полиартралгией.

Интра- и периартикулярную боль, связанную с декомпрессией, обычно можно локализовать, и по своей природе она не слишком серьезна. Терапевтические подходы имеют тенденцию к консервативному ведению, хотя эта проблема хорошо и быстро корректируется рекомпрессией. Отраженная боль является частью неврологического спектра ДБ, который освещен в других разделах. Остается костномозговая боль.

Открытие синусоидной иннервации привело к созданию концепции венозного застойного механизма костной боли при раке и остеоартрите[104, 105]. Эта теория синусоидной застойной боли также привлекательна тем, что предлагает объяснение «скручивающей» боли, так как адресуется нескольким клиническим феноменам: (1) глубокая, плохо локализуемая, сверлящая боль; (2) облегчение наступает при применении локального давления (например, манжеты для измерения АД); (3) связь с силой тяжести распределения первых проявлений в различных подгруппах пациентов.

Хотя научной связи с костномозговой болью и дизбарическим остеонекрозом нет, обычно ее рассматривают как более серьезную форму мышечно-скелетной ДБ и рекомендуют рекомпрессию.

4.4.2. Дизбарический остеонекроз

Дизбарический остеонекроз поражает в основном сатурационных дайверов и кессонных рабочих. И здесь преобладает риск поражения прикрепленного скелета, особенно головки бедренной кости, головки плечевой кости, околосуставной зоны дистальной части бедренной кости и прокси-

мальной части большеберцовой кости. Поражения головки бедренной и плечевой костей схожи по симптоматике и могут в конечном счете лишать работоспособности, в то время как поражения бедренной и большеберцовой костей остаются бессимптомными. Остается непонятным, почему только определенные типы дайвинга предрасполагают к этому заболеванию и почему эти зоны имеют столь разную чувствительность[106].

4.5. Заключительные замечания по механизмам ДБ

Неясности и противоречия в отношении патофизиологии ДБ иллюстрирует все еще существующее разделение в применении двух классификаций: одной по патологии[107] и другой клинической[28, 29].

Пока не всегда известны причины ДБ, мы не должны игнорировать все механизмы, в противном случае мы не сможем оценить риск, определить вероятность поражения и спланировать эффективное и рациональное лечение. Клиническое наблюдение и целенаправленные исследования должны оставаться жизненно важными инструментами для раскрытия загадок ДБ.

5. Эпидемиология

В отношении ДБ[2–4, 14, 21–24, 108–123] сделано пять важных эпидемиологических наблюдений.

- Частота в целом очень низка — порядка 0,01–0,05% (1–5 на 10 000 погружений).
- Демонстрируемой половой предрасположенности к ДБ нет.
- Самый высокий риск развития ДБ у новичков и опытных дайверов.
- Частота развития ДБ значительно возрастает при погружениях на глубину более 24 м (80 футов).
- У дайверов-любителей в манифестации ДБ неврологическая симптоматика наиболее типична.

5.1. Факторы риска

За последнее столетие в поисках причин различной чувствительности к ДБ выявлено множество факторов риска[2–4, 14, 21–24, 108–123].

- Воздействие высоты: либо погружение на высоте, либо подъем после погружения.
- Физическая нагрузка: до, после или во время нижней точки погружения.
- Неправильная декомпрессия: пропуск остановок при всплытии/ошибки мониторирования глубины.
- Неконтролируемое всплытие.
- Персональные данные: пол, характерные особенности, состояние здоровья.
- Профили: различные глубины, множественные всплытия, скорость всплытия и глубина перед финальным подъемом на поверхность в том же самом «квадратичном» профиле или связке глубина–время.

- Предшествующие погружения: остаточный азот.
- Гиповентиляция: рост CO_2.
- Гипотермия: задержка выхода газа из-за изменений растворимости.
- Гиповолемия: дегидратация и гемоконцентрация.

Хотя значимость индивидуальных факторов понятна и в некоторых случаях очевидна, пока удивительно мало данных об относительном вкладе этих факторов в общий риск[38]. Следующие факторы будут изложены более детально далее.

5.1.1. Физическая нагрузка: до, после или во время нижней точки погружения

Физическая нагрузка в условиях воздействия повышенного давления окружающей среды (во время нижней точки погружения) повышает частоту ДБ. Вероятное объяснение этого в том, что повышенная во время физической нагрузки перфузия ведет к росту захвата инертного газа, который впоследствии придется элиминировать во время декомпрессии. Напротив, Vann с соавторами показали, что физическая нагрузка во время остановок при декомпрессии может снизить частоту ДБ по противоположному механизму[25]. Тем не менее физическая нагрузка до или после погружения считается фактором риска, и этому имеется по крайней мере три причины.

- Быстро текущая кровь, особенно в зонах бифуркаций сосудов, может создать фокусы относительно отрицательного давления посредством эффекта Вентури. Небольшое количество молекул газа из окружающей суперсатурированной крови может затем диффундировать в эти фокусы по градиенту давления. Образующиеся локальные скопления небольшого количества молекул газа известны как газовые микроядра. Считается, что они действуют как «гнезда» по формированию пузырьков.
- Расхождение соприкасающихся суставных поверхностей вызывает, выраженное снижение давления окружающей среды с градиентом до 240 атм. Этот процесс, называемый трибонуклеацией, возможно, предлагает некоторое объяснение различной частоты между разными формами дайвинга и активности на сжатом воздухе и ультранизкой частоты ДБ, связанной с выходом в открытый космос. В последнем случае считается, что отсутствие силы тяжести уменьшает силу трения в суставах, в результате чего продукция микроядер прекращается.
- Повышенная локальная продукция CO_2 в работающих мышцах может играть роль, так как CO_2 обладает высокой диффузионной способностью и может вносить вклад в формирование микроядер.

5.1.2. Повреждение: ДБ в прошлом или другие острые повреждения

Недавние локальные повреждения могут вести к повышению частоты манифестации ДБ в виде боли в месте повреждения или около него. Механизм этого явления неизвестен. Предполагается, что оно связано с изме-

нениями локальной перфузии и усилением формирования газовых микроядер.

5.1.3. Персональные особенности: пол, характерные особенности, состояние здоровья

Убедительных данных за то, что пол влияет на риск, при любительском дайвинге нет. Непрямые исследования состояния здоровья и веса тела все еще не дали ответа о влиянии их на риск ДБ. Немолодой возраст, по-видимому, повышает частоту ДБ по пока еще не вполне понятным причинам.

5.1.4. Гиповентиляция: рост CO_2

Даже небольшое увеличение $FiCO_2$, по-видимому, повышает частоту ДБ. Механизм этого явления не вполне ясен, хотя при нем повышается доступность этого обладающего высокой диффузионной способностью газа, для диффузии в газовые микроядра; происходит вазодилятация с повышением захвата инертного газа; и уменьшается «кислородное окно».

5.1.5. Гипотермия: задержка выхода газа из-за изменений растворимости

При погружении в холодную воду ДБ случается чаще. Захват инертного газа в основном не нарушается, так как физически работающий дайвер обычно согрет и перфузия его тканей вследствие нагрузки повышена. Однако при всплытии на декомпрессионной остановке дайвер остается в покое и появляется вероятность охлаждения. В результате периферическая вазоконстрикция может нарушить элиминацию инертного газа.

5.1.6. Гиповолемия: дегидратация и гемоконцентрация

Есть сообщения о том, что дегидратация была идентифицирована как фактор, повышавший риск ДБ у летчиков во время Второй мировой войны, и ее по-прежнему рассматривают как значительный фактор риска в международном сообществе подводной медицины. Механизм, однако, неясен, и в этом случае, надежных научных данных недостаточно. Было выдвинуто предположение, что изменения поверхностного натяжения плазмы облегчают формирование пузырьков. Прием алкоголя перед погружением также представляется фактором риска — возможно, вследствие дегидратации.

6. Клиническая манифестация[2, 3, 14]

После воздействия повышенного давления признаки ДБ появляются с различными интервалами[14]: после всплытия на поверхность 50% в течение 30 мин; 85% в пределах 1 ч; 95% в пределах 3 ч и 1% задерживается более чем на 12 ч. Однако есть сообщения о развитии симптоматики через 24 ч и более после всплытия на поверхность и даже еще более, если после погружения последовал подъем на высоту.

В отношении манифестации клинические проявления ДБ можно разделить на две широкие категории, основываясь на тяжести симптомов перед рекомпрессией*.

ЛЕГКАЯ ДБ

Эта категория включает:

- боль в конечностях;
- лимфатические проявления и
- кожные проявления в отсутствии каких-либо других системных проявлений.

СРЕДНЯЯ—ТЯЖЕЛАЯ ДБ

Эта категория включает:

- легочную ДБ;
- ДБ центральной нервной системы (головной мозг, спинной мозг, внутреннее ухо);
- шок;
- опоясывающую боль (абдоминальная, торакальная или поясничная);
- крайнюю усталость.

6.1. Легкая ДБ

Легкая ДБ включает категории, традиционно приписываемые к типу II классификации Голдинга[26]. Легкие формы ДБ не отражают каких-либо черт средней и тяжелой ДБ, и это должно быть подтверждено компетентным профессионалом-медиком.

Верхние конечности вовлекаются в 3 раза чаще, чем нижние при любительском дайвинге и профессиональном на сжатом воздухе. Ситуация меняется на противоположную у кессонных рабочих и водолазов-профессионалов при сатурационных погружениях (Гелиокс).

Боль может варьировать от легкого преходящего дискомфорта («надоедливая ерунда») до тяжелой, глубокой, сверлящей боли. Движения обычно на нее не влияют, и иногда возможно появление некоторой степени пятнистой локальной отечности и субъективное ощущение онемения над зоной болезненности (см. разд. 4.4.1).

Лимфатическая манифестация

Лимфатическая манифестация ДБ, по всей видимости, является следствием обструкции лимфатических сосудов пузырьками. Манифестация может включать боль и набухание региональных лимфоузлов, с лимфатическим отеком тканей в зоне дренирования блокированных лимфоузлов.

Кожная манифестация

Зуд обычно упоминается во время декомпрессии после погружения в сухой камере, когда кожа окружена атмосферой камеры — но не водой. Полагают, что это результат диффузии газа из атмосферы камеры прямо в кожу, с последующим распространением во время декомпрессии и по-

* Как было упомянуто в предыдущих разделах, ДБ не проявляется в изолированных клинических компартментах, и ее этиологию не всегда можно подтвердить. Тем не менее следует понимать, что представленные здесь клинические определения могут совпадать или выходить за пределы произвольно очерченных границ легкой, средней и тяжелой ДБ.

следующим ощущением зуда. Это не рассматривается как системная форма ДБ и не требует лечения рекомпрессией. Зуд с изменениями цвета или без, с признаками уртикарной сыпи и/или прыщей, развивающийся после погружения в воду, рассматривается как системная кожная ДБ*.

Мраморная кожа считается результатом обструкции кожных вен пузырьками. Обычно она проявляется как зона эритемы, часто на верхней части спины и грудной клетки. Поражение может мигрировать спонтанно или при пальпации, часто наблюдаются линейные выступающие пурпурные пятна. Такая манифестация рассматривается как явная манифестация ДБ, нуждающаяся в неотложном лечении**. Рекомпрессия часто — хотя и не всегда — быстро решает проблему.

6.2. Средняя—тяжелая ДБ

Средняя—тяжелая ДБ включает категории, традиционно приписываемые к типу II (и III) классификации Голдинга[26]. Критерии средней—тяжелой ДБ можно видеть при любой стадии ДБ, проявляющейся чем-либо еще, кроме простой боли в конечностях и поражения кожи.

Легочная ДБ

Этот относительно не типичный синдром обычно проявляется триадой.

- Загрудинная боль: обычно жгучая и усиливающаяся. В начале ощущение боли может появляться только при кашле. С течением времени боль может стать постоянной.
- Кашель: вначале периодический, легко провоцируемый курением (признак Behnke). Пароксизмы кашля могут стать неконтролируемыми.
- Прогрессирующий респираторный дистресс или диспноэ.

Манифестацию легочной ДБ считают результатом сочетания влияний газовых эмболов в легочной артерии и обструкции сосудов, кровоснабжающих слизистую бронхов. Без лечения легочная ДБ может закончиться летальным исходом.

Неврологическая ДБ

Неврологические проявления дизбарической болезни непредсказуемы: они варьируют от минимальный сенсорных аномалий до утраты сознания и смерти. Клинически они могут быть похожи на острый инсульт или острое ухудшение течения рассеянного склероза. Хотя нарастающее число легких сенсорных изменений приписывали поражению периферических нервов и нервных корешков (некоторые из которых не обязательно связаны с ДБ),

---

* Если при погружении в воду используется сухой костюм, становится возможной прямая абсорбция газа в кожу, как при погружении в сухой камере. Это следует отличать от погружений, приведших к кожному поражению, при которых контакта газа с кожей не было.

** Мраморная кожа связана с системной декомпенсацией, парадоксальной эмболией (например, через открытое овальное отверстие, дефект межпредсердной перегородки или внутрилегочном шунтировании) и высокой спинномозговой, церебральной или аудиовестибулярной формами ДБ. Таким образом, хотя состояние само по себе не слишком серьезно, необходимо повышенное внимание к другим уязвимым системам и взвешенное решение о рекомпрессии.

клиническая прерогатива — если не доказано обратное — принадлежит центральному происхождению, и требуется неотложное лечение.

Церебральная ДБ: вовлечение головного мозга особенно типично для летчиков. Однако неизвестно, является ли это полностью следствием парадоксальной эмболии больших объемов венозного газа; выброса вазоактивных медиаторов; гипоксемии вследствие нарушения легочного кровообращения в условиях маргинальной оксигенации на экстремальных высотах или чего-нибудь еще. В этой группе мигренеподобная головная боль часто сопровождается нарушениями зрения. Вовлечение головного мозга у дайверов типично проявляется в виде гемипареза, что отличается от клинических проявлений у летчиков. Коллапс с потерей сознания как проявление ДБ встречается редко и скорее связан с введением газа, чем с возникновением пузырьков в суперсатурированных тканях.

ДБ спинного мозга: параплегия является «классическим» симптомом ДБ у дайверов, она почти неизбежно присутствует при вовлечении спинного мозга*. Параплегию часто сопровождают паралич мочевого пузыря с задержкой мочи и недержание кала. За последние несколько лет частота случаев серьезных параличей в любительском дайвинге упала с 13,4% в 1987 г. до всего 2,9% в 1997 г., а число случаев потери сознания дайвером упало с 7,4% до 3,9% общего числа поражений за тот же период. Частота потери функции мочевого пузыря, другого признака неврологической ДБ, упала с 2,2% до 0,4% за тот же период (DAN Diving Accident Reports)[119].

Однако эти изменения частоты не были сбалансированы эквивалентным ростом частоты только боли или кожной ДБ. Напротив, наблюдается тенденция к росту частоты более легких неврологических проявлений. В настоящее время при ДБ в любительском дайвинге доминируют парестезии, некоторые с более, некоторые — с менее определенными проявлениями (включая распространенное онемение и/или покалывание), и другие блуждающие, двусмысленные, плохо определенные симптомы. Диагностическая неопределенность осложняется фактом того, что многие из этих проявлений реагируют на нормобарический кислород и рекомпрессию. Однако в этих условиях реакцию на рекомпрессию, тем более предположительную, нельзя рассматривать как диагностический критерий. Определенные повреждения нервов, не связанные с дайвингом, также отвечают на гипероксигенацию, так что основная проблема ДБ состоит в различении истинных повреждений, связанных с дайвингом от бесчисленного множества других транзиторных периферических нейропатий[124].

ДБ внутреннего уха

Кохлеарная и/или вестибулярная ДБ ранее почти исключительно ассоциировались с сатурационными или экспериментальными погружениями и — соответственно — встречалась очень редко. В последнее время ее частота возросла вследствие развития глубоководных любительских и техни-

* Заметным исключением является эмболия передней мозговой артерии, которая также может проявляться билатеральным параличом нижних конечностей и утратой функции мочевого пузыря.

ческих погружений на газовых смесях и переключением газа на декомпрессии. Вовлечение кохлеарного и/или вестибулярного аппарата может проявляться звоном в ушах, ослаблением слуха, головокружением, тошнотой и рвотой. При клиническом обследование возможно выявление нистагма. Механизмы остаются неясными (см. разд. 4.2.4). ДБ внутреннего уха является серьезным неотложным состоянием, нуждающимся в ургентном лечении во избежание формирования перманентного повреждения. Так как питающие артерии внутреннего уха очень малы, жизненно важно как можно быстрее уменьшить диаметр пузырьков назначением 100% кислорода и рекомпрессии.

Шок

Иногда при ДБ имеет место шок, обычно манифестирующий серьезной легочной и сердечнососудистой симптоматикой. Летальные исходы обычно бывают следствием шока и легочных форм ДБ. Немедленно начатые реанимационные мероприятия и рекомпрессия имеют жизненно важное значение.

Опоясывающая боль спины, живота или грудной клетки

В отличие от боли в конечностях боль в этих зонах требует повышенного внимания, так как часто может быть связана с развитием ДБ спинного мозга.

Крайняя слабость

Слабость, не соответствующую перенесенной физической нагрузке, давно рассматривают как признак серьезной манифестации ДБ. Биохимический и патофизиологический механизмы неизвестны, хотя растет количество данных в пользу того, что это может быть следствием выброса в результате венозной газовой эмболии вазоактивных медиаторов и цитокинов.

7. Лечение ДБ

До предварительных экспериментов, выполненных Yarborough и Behnke в 1939 г., для лечения ДБ применяли сжатый воздух[125–127]. Постепенно было введено лечение кислородом, как нормобарическим, так и гипербарическим. Сегодня лечение ДБ состоит из двух этапов: рекомпрессии и дополнительного лечения (включая первую помощь).

7.1. Рекомпрессия

Современная рекомпрессионная терапия включает несколько вариантов лечения, базирующихся на дифференцированном подходе к возможностям лечебного учреждения, тяжести и срокам ДБ, и эффективности/осложнениям во время рекомпрессии. Эти варианты включают:

- 2,8 ата кислородные схемы (лечебные схемы ВМФ США 5 и 6 или схемы ВМФ Великобритании 61 и 62),
- 4 ата схемы на газовой смеси (например, Comex 30),
- 6 ата схемы на газовой смеси (например, ВМФ США 4 или 6А [или ВМФ Великобритании 54 или 55]),
- 2,8–6 ата сатурационные схемы (например, ВМФ США 7).

Несмотря на относительно широкий диапазон схем давление–газ–время и недостаток исследований и сравнений исходов с другими рекомпрессионными процедурами, схема ВМФ США 6 остается наиболее популярным лечением первого выбора. Имеющиеся данные дают основания полагать, что эта схема адекватна в большинстве случаев, когда лечение начато немедленно[10]. К сожалению, часто лечение начинают с определенной задержкой, а это значит, что вторичные эффекты пузырьков становятся более значительными. В этих обстоятельствах Kelleher продемонстрировал, что первичное лечение эффективно только в 66% случаев[36]. Даже в этом случае ни один из предложенных альтернативных протоколов, включая сатурационную декомпрессию, не показал отчетливого преимущества перед 6-й таблицей ВМФ США[128–130]. Тем не менее возможны некоторые обстоятельства, при которых определенно показаны Гелиокс или более высокое давление. К ним относятся взрывное всплытие из сатурации и профессиональные погружения на Гелиоксе, равно как и немедленное лечение рекомпрессией ДБ после любительских погружений на Тримиксе. В этих ситуациях экстремальное образование пузырьков и различие коэффициентов распределения гелия и азота в тканях могут сделать более целесообразным применение более высокого давления и смеси газов[2].

Применение газовых смесей, в частности Гелиокса, для лечения ДБ после погружений на сжатом воздухе остается противоречивым. Практический подход к различным вариантам лечения заключается в рекомпрессии на кислороде при 2,8 ата, и только при ухудшающейся или тяжелой рефрактерной ДБ (и даже в этом случае только если это позволяют опыт и доступные средства) можно рассмотреть режимы с 4 ата и 6 ата на газовой смеси.

7.1.1. Заключение и современные рекомендации ЕКГМ по рекомпрессионному лечению[10, 131, 132]

Необходима осторожность при распространении вмешательств, успешно используемых в военных и профессиональных погружениях, на ситуации при погружениях любительских. Например, профессиональные погружения и сопровождающий их риск ДБ предполагают обязательное наличие всего необходимого на месте погружений; соответственно, лучше и исходы лечения. Однако этот уровень медицинского обеспечения при стандартных любительских погружениях непрактичен, и в нем обычно нет необходимости. Важен, однако, недостаток надлежащих рекомпрессионных изменений природы расстройства нуждающегося в лечении. С задержкой лечения включается множество дополнительных патофизиологических механизмов, для которых может потребоваться не только давление. В этих случаях кислород, возможно, важнее повышенного давления. В конечном счете, ответ на разные сложные вопросы по адекватному лечению будет возможен только после дальнейших исследований, специфически адресованных сторонникам любительского дайвинга.

Гипербарическое лечение, начатое как можно скорее, с применением 100% кислорода при давлении, не превышающем 2,8 абсолютных атмо-

сфер (ата), приводит к очень хорошим результатам в более 80% случаев любительского дайвинга. Нет убедительных данных о том, что более высокое давление или другие дыхательные смеси приводят к более хорошим клиническим исходам при неглубоких, околоповерхностных погружениях. В Европе специалисты по дайвингу/гипербарической медицине обычно рекомендуют применение дополнительной инфузионной терапии, в то время как роль других препаратов, таких как стероиды и антикоагулянты, остается противоречивой.

В 1994 г. Европейская комиссия по гипербарической медицине (ЕКГМ) провела свою первую Европейскую консенсусную конференцию, на которой одной из тем стала тема ДБ[131]. В 1996 г. была организована вторая, более специализированная консенсусная конференция[132], темой которой было лечение декомпрессионных происшествий в любительском дайвинге. Рекомендации этой конференции в отношении рекомпрессии были следующими.

Декомпрессионные происшествия — это по-настоящему неотложные медицинские состояния, исход которых зависит от скорости начала профессионального лечения в *специализированных центрах*. Под *специализированным центром* следует понимать расположенный в госпитале комплекс, позволяющий осуществлять рекомпрессию, и имеющий постоянный и достаточно опытный/подготовленный для этого персонал — медицинский и парамедицинский.

После первичной (немедленной) стабилизации и медицинской оценки пострадавших в декомпрессионных происшествиях следует немедленно направлять в ближайший специализированный центр (*рекомендации ЕКГМ I типа: настоятельно рекомендуется*).

В качестве первого способа рекомпрессию в воде нельзя применять никогда (*рекомендации ЕКГМ I типа: настоятельно рекомендуется*).

Небольшие декомпрессионные происшествия (только боль) можно лечить по кислородным рекомпрессионным схемам, максимально до 18 метров глубины. (Обратите внимание: это базируется на опыте и в профессиональном дайвинге приносит хорошие результаты.) (*Рекомендации ЕКГМ I типа: настоятельно рекомендуется.*)

Для более серьезных декомпрессионных происшествий (например, неврологических и вестибулярных) в настоящее время приняты два протокола:

- кислородные рекомпрессионные схемы при 2,8 ата (с расширением или без);
- дыхание гипероксигенированными смесями при 4,0 ата (50 : 50 Гелиокс или Нитрокс по 30 таблице для Комекс или ее производным).

Что касается давлений, превышающих 4 ата, в отсутствие научных данных на этой стадии невозможны специфические рекомендации ни по оптимальному p_iO_2 (например, диапазон от 1,26 ата [например, воздух] до 3,0 ата [например, Нитрокс 50 : 50] и 6 ата) ни по оптимальному выбору инертного газа для разведения. Знакомство, доступность и опыт могут влиять на принятие решения, но ни при каких обстоятельствах отсутствие газовых смесей не должно исключать или задерживать лечение при помощи

«кислородных схем с низким давлением» (*рекомендации ЕКГМ I типа: настоятельно рекомендуется*).

В случае артериальной газовой эмболии головного мозга может быть выбрана компрессия до 6 ата, с непременным условием применения газовых смесей (Нитрокс 50 : 50 или 60 : 40) — но не сжатого воздуха, и только если рекомпрессия задержана не более чем на несколько часов (*рекомендации ЕКГМ III типа: по усмотрению*). И здесь нет данных, ни для обоснования максимума p_IO_2, ни для максимальной задержки, в пределах которой такое лечение все еще имеет смысл.

В случае стойкой, тяжелой клинической картины во время первичной рекомпрессии, продолжение лечения по терапевтической сатурационной схеме может быть полезным (*рекомендации ЕКГМ III типа: по усмотрению*).

Все декомпрессионные происшествия необходимо фиксировать стандартным образом, с целью формирования эпидемиологической базы данных.

7.2. Вспомогательное лечение (включая первую помощь)

Значение вспомогательного фармакологического лечения вместе с рекомпрессией подчеркивалось в конце 1960–1970-х годах.

В 1979 г. Общество подводной медицины (UMS) организовало круглый стол по ведению тяжелых и осложненных случаев ДБ, на котором обсуждались значение гидратации, стероидов, гепарина, аспирина и других препаратов[133].

В течение многих лет предпринимались многочисленные попытки улучшить лечение ДБ другими препаратами — с ограниченным успехом.

Некоторые из этих препаратов были изучены недостаточно и могут заслуживать дополнительного внимания; например, применение флюорокарбонов (перфторуглеродов. — *Прим. пер.*). Растворимость азота в них выше, чем в плазме, что может смягчить фазовую сепарацию газа в экстремальных декомпрессионных ситуациях, например при аварийном всплытии подводной лодки. Lutz и Herrmann смогли существенно снизить летальность крыс, подвергнутых быстрой декомпрессии с 8 ата, которым после декомпрессии вводили перфторуглероды[134].

Другая область, по-прежнему заслуживающая внимания и изучения, это активация комплемента и его влияние на адгезию лейкоцитов к эндотелию, которая представляется важным компонентом ДБ и может реагировать на медикаментозное лечение.

7.2.1. Консенсусные рекомендации ЕКГМ по вспомогательному лечению и первой помощи[131, 132]

После обеих консенсусных конференций ЕКГМ и расширенной презентации ведущими международными экспертами, два международных жюри сформулировали Рекомендации, которые с тех пор приняты в Европе как современный стандарт лечения ДБ в Европе. В них включены:

- Первая помощь на месте происшествия: 100%-ный кислород.
- На месте происшествия: инфузия жидкостей.
- Лечебную рекомпрессию необходимо начать как можно скорее.
- «Кислородные лечебные схемы с низким давлением (2,8 ата)» рекомендованы как лечебные схемы выбора, с
- Кислородными/смесями инертных газов схемами с высоким давлением, применяемыми в отдельных и/или рефрактерных случаях. Глубоководные погружения, погружения сатурационные и на газовых смесях требуют лечения по специальным протоколам.

Вспомогательная фармакотерапия остается противоречивой, но:

- рекомендовано в/в введение жидкостей;
- представляется допустимым применение стероидов и антикоагулянтов;
- рекомпрессия и реабилитация рекомендуется до тех пор, пока наблюдается существенное улучшение.

Другие рекомендации, исходящие из работы консенсусных конференций, включают следующее:

- Применение медицинских стандартов и стандартов пригодности соответственно к любительскому и профессиональному дайвингу.
- Применение к декомпрессионным происшествиям соответствующей классификационной системы.
- Применение скоординированной сети для сбора и ретроспективного анализа всех данных, касающихся декомпрессионных происшествий.
- Улучшение стандартов безопасности любительского дайвинга с целью достижения такого же уровня безопасности, как и в дайвинге профессиональном, с особым вниманием к:
  - наличию источника кислорода в каждом месте погружений;
  - наличию рекомпрессионной камеры в пределах 4 ч;
  - наличию аварийного плана действий до начала любого погружения;
  - подготовке по распознаванию признаков и симптомов декомпрессионного происшествия.

Первая помощь

Любому пострадавшему во время дайвинга необходимо немедленно дать 100%-ный кислород; это наиболее важное средство первой помощи при мелководном дайвинге. Важное дополнительное средство первой помощи — соответствующая регидратация. Меры первой помощи не должны задерживать или подменять начало основного лечения.

Жидкостное замещение/неотложная помощь

Деятельность при дайвинге приводит к определенной дегидратации вследствие иммерсионного диуреза, увеличения респираторных потерь жидкости, с перспирацией, и уменьшения потребления жидкости. Кроме того, ДБ вызывает гемоконцентрацию вследствие капиллярной утечки и воспаления. Диагностика и лечение дегидратации являются важным компонен-

том лечения ДБ. Степень дегидратации необходимо оценить на месте (из анамнеза, условий погружения, наличия жажды, клинической оценки неврологического статуса, гемодинамики, показатели ЦВД, температуры, вазоконстрикции, сухости слизистых, мочеотделения) и в госпитале (мочеотделение — настороженность в отношении задержки мочи при спинномозговой ДБ, гемодинамика, гематокрит, белки плазмы и электролиты). Гидратационный протокол содержит следующие рекомендации:

На месте происшествия

- Оральная дегидратация рекомендуется, только если пациент в полном сознании. Оральная дегидратация абсолютно противопоказана в следующих ситуациях:
  - уровень сознания угнетен или утрачен контроль за дыхательными путями;
  - при тошноте и/или рвоте;
  - при подозрении на поражение желудочно-кишечного тракта.

Орально дегидратацию следует выполнять не газированными изотоническими жидкостями без кофеина или питьевой водой — если есть только она. Если у пациента гипертермия, жидкость следует охладить. Высокое содержание глюкозы не рекомендуется. Количество жидкости следует адаптировать по жажде пациента и его желанию пить.

- Внутривенная регидратация предпочтительна, если есть подготовленный медицинский персонал. Доступ предпочтителен через катетер 18 G, инфузионные растворы — рингер-лактат или физраствор. Глюкозосодержащие растворы не рекомендуются. О коллоидах следует подумать при необходимости введения больших объемов жидкости. В порядке предпочтительности рекомендуются следующие коллоидные растворы: крахмалы, желатины и декстраны с добавлением гаптена.

В госпитале

- рекомендуется внутривенная регидратация;
- диурез, гемодинамика, ЦВД, необходимо выполнить стандартные лабораторные тесты.

Медикаментозное лечение

Нормобарический кислород (настоятельно рекомендуется):

- Назначение нормобарического кислорода лечит гипоксемию и способствует элиминации пузырьков инертного газа.
- Кислород следует давать через оро-назальную маску из мешка, с минимальной скоростью 15 л/мин, или маской ППД и контуром либо с регулятором свободного потока либо клапаном по запросу, таким образом формируя FiO_2 около 1.
- В случае респираторного дистресса, тяжелого шока или комы пациента следует интубировать и вентилировать 100%-ным кислородом, с параметрами ИВЛ, предупреждающими баротравму легких. Подачу нормобарического кислорода следует продолжать до тех пор, пока не начнется гипербарическая рекомпрессия (при максимуме длительности применения 100%-го O_2 6 ч).

Препараты первой помощи и профилактика тромбоза глубоких вен (Рекомендуется)

На усмотрение

- На месте происшествия:
  - профилактика гипертермии;
  - аспирин: 500 мг орально у взрослых (противопоказания такие же, как и для оральной регидратации).
- В госпитале следует использовать только препараты с минимальными побочными эффектами, такие, как:
  - аспирин 500 мг, если уже не назначен и не противопоказан;
  - лидокаин при тяжелой неврологической ДБ;
  - малые дозы гепарина (не такие как при профилактике тромбоза глубоких вен) — избегать полной антикоагуляции;
  - стероиды, блокаторы кальциевых каналов, антиоксиданты.

7.2.2. Рекомендации по вспомогательному лечению Общества подводной и гипербарической медицины (UHMS)

UHMS недавно опубликовало рекомендации по вспомогательной терапии при ДБ. В них с более высокой детализацией описаны специфические аспекты медикаментозной терапии[135]. Ниже приведены извлечения из документа UHMS «Вспомогательная терапия дизбарической болезни (ДБ): Заключительные рекомендации общества подводной и гипербарической медицины, декабрь 2002 г.».

Кислород

100%-ный O_2 можно безопасно применять в течение 12 ч с перерывами на дыхание воздухом; далее по усмотрению врача.

Жидкости

Для внутривенного введения рекомендуется раствор Рингера с лактатом или другой, не содержащий глюкозу, изотонический кристаллоидный раствор, если нет специальных показаний к применению других растворов. Пациентам, находившимся в воде длительное время, может потребоваться больше жидкости из-за индуцируемого погружением диуреза.

НПВС

НПВС в настоящее время для применения в этой области более не рекомендуются. Исключение представляет теноксикам, неспецифический ингибитор циклооксигеназы, но и его применяют при ДБ, проявляющейся только болью[136].

Антикоагулянты

Рутинное применение лечебной антикоагуляции, тромболитиков, IIB/IIIA противотромбоцитарных препаратов у пациентов с неврологической ДБ не рекомендуется из опасения повысить риск кровоизлияний в спинной мозг или внутреннее ухо. Гепарины с низким молекулярным весом рекомендованы всем пациентам с ДБ, не способным ходить. Эноксапарин 30 мг или его эквивалент подкожно каждые 12 ч, следует начать как можно скорее после поражения. Эти рекомендации экстраполированы из наблюдений за пациентами с травматическими повреждениями

спинного мозга. Ни эффективность, ни безопасность этой рекомендации для пациентов с неврологической ДБ специальными исследованиями не подтверждены. Однако есть документированные случаи смерти дайверов вследствие тромбоэмболии легочной артерии. Более того, необходимость профилактики при травматических повреждениях спинного мозга осознана. Таким образом специфическая профилактика тромбоза глубоких вен при ДБ спинного мозга была отнесена к рекомендациям 1А.

Кортикостероиды

Кортикостероиды для лечения ДБ не рекомендуются.

Лидокаин

Имеющиеся данные в пользу рутинного применения лидокаина при ДБ недостаточны, и оно не рассматривается как стандарт лечения. Однако если лидокаин все-таки применен, имеющиеся данные указывают на то, что конечной целью должно быть достижение плазменных концентраций, обладающих антиаритмическим действием (26 мг/л). 1 мг/кг внутривенно с последующим болюсным введением 0,5 мг/кг каждые 10 мин до суммарной дозы 3 мг/кг, либо постоянная инфузия 2–4 мг/мин обычно обеспечивают терапевтический уровень плазменной концентрации. Введение более 400 мг в течение первого часа может сопровождаться значительными побочными эффектами, если пациент не находится в медицинском учреждении с адекватным мониторингом, возможностями и подготовленным персоналом. При использовании с этими целями, внутримышечное введение 4–5 мг/кг, как правило, обеспечит терапевтический уровень плазменной концентрации через 15 мин после введения, приблизительно на 90 мин.

Заключение: рекомендации ECHM и UHMS по лечению ДБ

Таблица 2.2.1–3

Лечение на месте происшествия				
Первая помощь	**ECHM**		**UHMS**	**EBM**
100%-ный кислород	1	C	1	C
Жидкости (орально)	2	C	–	–
Жидкости (в/в)	3	C	–	–
Отказ от рекомпрессии в воде	1	C	–	–
ГБО	**ECHM**		**UHMS**	**EBM**
Гипербарические Тх Гипероксигенирующие схемы	1	C	1	C
	3	C	–	–

Продолжение табл. 2.2.1–3

Лечение на госпитальной основе				
Жидкости	**ECHM**		**UHMS**	**EBM**
Жидкостная терапия в целом (в госпитале)	2	C	–	–
Жидкостная терапия (в/в — в госпитале)	2	C	–	–
Нет жидкостной терапии (Г5В)[1]	1	C	1*	C
Жидкостная терапия РЛ/кристаллоиды (только боль, легкая)	2	C	1	C
Жидкостная терапия РЛ/кристаллоиды (удушье)	2	C	2B	C
Жидкостная терапия РЛ/кристаллоиды (неврологическая ДБ)	2	C	1	C
Жидкостная терапия РЛ/кристаллоиды (АГЭ)	2	C	2B	C
Жидкостная терапия коллоиды (боль, удушье, неврологическая, АГЭ)	2	C	1/2B/1/2B	C
Медикаментозная терапия	**ECHM**		**UHMS**	**EBM**
Жизнеспасающая медикаментозная терапия	2	C	–	–
Медикаментозная терапия в целом	3	C	–	–
Аспирин	3	C	2B	C
НПВС (АГЭ, удушье)	3	C	2B	C
НПВС (только боль и неврологическая ДБ)	3	C	2B	B
Антикоагулянты (АГЭ, неврологическая ДБ, удушье)	3	C	2B	C
Антикоагулянты (только боль)	3	C	3γ	C
Антикоагулянты (неподвижность ног — профилактика ТГВ)	–	–	1	A
Кортикостероиды	3	C	3γ	C
Лидокаин (АГЭ)	3	C	2A	B
Лидокаин (неврологическая ДБ)	3	C	2B	C
Лидокаин (только боль, удушье)	3	C	3γ	C

[1] Г5В раствор глюкозы 5%-й в воде 1 : 1.

* UHMS рекомендации классифицируют наоборот: например, Г5В: класс 3 (вредно). Но ради сохранения единообразия она была изменена негативно: без Г5В: класс 1.

γ UHMS класс 3 предполагает что препарат вреден, хотя ECHM тип 5 предполагает применение препарата по усмотрению. Эта область нуждается в более тщательном разграничении.

Опыт применения лидокаина в других ситуациях показывает, что атаксия и периоральная парестезия типичны. Более серьезные токсические эффекты, такие как судороги, также нередки.

Хотя рекомендации ECHM и UHMS по совпадающим вопросам разрабатывались независимо и были разделены существенными временными интервалами, они отражают неплохую степень согласия. Дополнительные исследования и гармонизация необходимы в тех областях, где информации мало и где есть различия между ECHM тип 3 (по усмотрению) и UHMS класс 3 (вредно) классификациями.

8. Лечение и реабилитация

Нет научно обоснованных данных, на основе которых можно было бы формировать отчетливые рекомендации по лечению персистирующей или остаточной ДБ. Необходимы дальнейшие исследования с использованием стандартизированных систем фиксации поражений. В отношении поражений спинного мозга, зарекомендовавшие себя системы баллов (например, шкала ASIA) в основном рекомендуются для оценки до и после лечения,

а также для наблюдения в течение 2 лет после происшествия. Для более надежной оценки эффективности гипербарической оксигенотерапии и реабилитации необходимы рандомизированные проспективные исследования. В настоящее время рекомендуется после первичной рекомпрессии максимум 10 сеансов гипербарического лечения, с ориентиром на клиническую эффективность, в сочетании с реабилитацией. Если клиническое плато не достигнуто к 10 сеансу и есть объективные признаки продолжающегося улучшения, ГБО можно продолжать (ECHM, рекомендация 3 типа: по усмотрению). Однако, как и при любом неврологическом поражении, традиционное реабилитационное лечение следует начать как можно скорее (ECHM, рекомендация 1 типа: настоятельно рекомендуется)[131, 132].

9. Заключение

Дизбарическая болезнь рассматривается как состояние в общем доброкачественное. При своевременно начатом адекватном лечении уровень его успешности достигает 80–90%.

Общепризнано, что 100%-ный кислород необходимо дать немедленно, рассматривая это как наиболее важное средство первой помощи при любом варианте ДБ, связанной с мелководным дайвингом. Также ценным средством первой помощи является регидратация. Гипербарическое лечение необходимо начать с как можно более короткой задержкой от момента появления первых признаков и симптомов ДБ. Схемы гипербарического лечения с применением 100%-го кислорода под давлением, не превышающим 2,8 ата, обеспечивают очень хорошие результаты в подавляющем большинстве случаев. Нет данных в пользу того, что другие, более сложные лечебные схемы дают лучшие результаты при мелководном дайвинге, в частности на воздухе. Для других форм дайвинга разработаны рекомендации по применению более высокого давления и дыхательных смесей — не 100% кислорода, но для эффективного и безопасного их применения необходим опыт и соответствующая инфраструктура.

Хотя для многих вспомогательных мер научно обоснованных доказательств недостаточно, применение жидкостной терапии рассматривается как очень важное и в целом рекомендуется дайверам и специалистам центров гипербарической медицины. Роль других средств, таких как стероиды и антикоагулянты, хотя и широко применяемых без каких-либо очевидных побочных эффектов, остается противоречивой.

Для случаев неврологической ДБ со значительным остаточным дефицитом продолжение гипербарической оксигенотерапии в сочетании с общепринятыми реабилитационными протоколами рассматривается как необходимое; накапливается все больше научных свидетельств того, что такая тактика вносит значительный в клад в достижение более полного функционального восстановления[117, 122, 137].

Система консенсусной конференции ECHM за последние 10 лет публиковала работы, согласующиеся с международными доказательными медицинскими подходами к вопросам подводной медицины и лечения ДБ.

В настоящее время они приняты странами ЕС как обычные стандарты медицинской практики.

Есть несколько важных тем, нуждающихся в изучении, а именно: связь выделения газа и ДБ; связь между клинической симптоматикой и тяжестью заболевания; связь между первичными проявлениями заболевания, результатами лечения и перманентными последствиями; причины значительной вариабельности индивидуальной чувствительности к ДБ; срок жизни пузырьков и действительная частота ДБ. Эти вопросы останутся без ответа, если для их решения не будут предприняты целенаправленные, скоординированные усилия. Есть надежда, что консенсусные конференции и круглые столы продолжат прокладывать дорогу к единой практике и объединенным исследовательским усилиям.

10. Приложение: доказательные медицинские принципы, касающиеся исследований ДБ

Научное согласие — это составляющая часть современной доказательной медицины, которая типично базируется на: (1) уровне доказательности (т. е. качестве имеющихся данных); (2) интерпретации доказательности (т. е. что эти данные дают и как они согласуются в отношении конкретного вмешательства); (3) типе или силе рекомендаций, определяемой группой экспертов (т. е. степени, до которой обозреватель способен рекомендовать данное вмешательство на основании двух первых пунктов). Для обобщения и интерпретации данных были предложены различные системы. Ниже приведены те из них, которые применяются для оценки терапевтических вмешательств при лечении ДБ.

10.1. Метод ECHM: Европейская консенсусная конференция (1994–2004 гг.)

10.1.1. Уровни доказательности

- ECHM уровень A: не менее двух согласующихся больших двойных слепых контролируемых рандомизированных исследовании без методологических погрешностей или с минимальными
- ECHM уровень B: двойные слепые контролируемые рандомизированные исследования, но с методологическими погрешностями; исследования с небольшим количеством материала или только единичные исследования
- ECHM уровень C: только неконтролируемые исследования или консенсусное мнение экспертов.

10.1.2. Рекомендации

ECHM Tun 1: применение рекомендации критически важно для специфических знаний в будущем/окончательного результата лечения данного пациента

ECHM Тип 2: применение рекомендации критически может положительно повлиять на специфические знания в будущем/окончательные результаты лечения данного пациента

ECHM Тип 3: применение рекомендации на усмотрение лечащего врача

10.2. Рекомендации Американской ассоциации кардиологов (AHA) по клинической эффективности 1996 г.

10.2.1. Уровни доказательности AHA

- *Уровень A*: данные получены из множества рандомизированных клинических исследований
- *Уровень B*: данные получены из отдельного рандомизированного исследования или нерандомизированных исследований
- *Уровень C*: консенсусное мнение экспертов

10.2.2. Рекомендации AHA

- *AHA класс 1*: *Определенно рекомендовано/полезно*: состояния, для которых есть прекрасное доказательство и/или общее согласие в том, что данная процедура или средство полезны и эффективны
- *AHA класс 2*: состояния, для которых есть вполне хорошие, но противоречивые доказательства и/или расхождения во мнениях относительно полезности/безопасности данной процедуры или средства лечения
- *AHA класс 2A*: возможно полезно: при анализе доказательств/мнений результат в пользу полезности/эффективности
- *AHA класс 2B*: возможно полезно: при анализе доказательств/мнений результат в пользу полезности/эффективности менее очевиден
- *AHA класс 3*: возможно вредно: состояния, для которых есть доказательство и/или общее согласие в том, что данная процедура или средство не полезны/не эффективны, а в некоторых случаях может быть вредны
- *AHA класс промежуточный*: предварительные данные обнадеживают, но недостаточно хороши, чтобы рекомендовать применение.

Список литературы

1. Webster's Encyclopedic Unabridged Dictionary of the English Language. New York: Gramercy Books, 1989.
2. Brubakk AO. What we do know, what we don't know? Decompression Illness. First European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine European Committee for Hyperbaric Medicine 1994, University of Lille, France.
3. Marroni A. Decompression Illness, Final Report. First European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine European Committee for Hyperbaric Medicine 1994; University of Lille: 28.
4. Marroni A. (Clinical Indications) Decompression Illness- Final Report. In: Oriani G, Marroni A, Wattel F, eds. *Handbook on Hyperbaric Medicine*. New York: Springer-Verlag, 1996: 96.
5. Triger M. Letter to Monsieur Arago. *Comptes rendus de l'academie des sciences*, 1845; 20: 445-449.
6. Pol M, Wattelle M. Memoire Sur Les Effets De La Compression De L'Air Applique Au Creusement Des Puits A Houille. *Ann D'Hygiene Publique Et De Medicine Legale*, 1854, Second Series(l): 241.

7. Moir EW. Tunnelling by compressed air. *Journal of the Society of Arts*, 1896; (44): 567.
8. Bert P. Barometric pressure. Researches in experimental physiology. Bethesda: Undersea Medical Society, 1878.
9. Boycott AE, Damant GCC. Experiments on the influence of fatness on susceptibility to caisson disease. *J Hyg*, 1908; 8: 445-456.
10. Report on decompression illness, diving fatalities and project dive exploration (based on 2000 data). Durham, N.C, USA: Divers Alert Network, 2002.
11. Germonpre P, Dendale P, Unger P, Balestra C. Patent foramen ovale and decompression sickness in sports divers. *J Appl Physiol*, 1998; 84(5): 1622-6.
12. Spencer MP, Johanson DC. Investigation of new principles for human decompression schedules using the Doppler ultrasonic blood bubble detector. Seattle: *Inst Environ Med and Physiol*, 1974.
13. Daniels S, Bowser-Riley F, Vlachonikolis IG. The relationship between gas bubbles and symptoms of decompression sickness. In: Brubakk AO HB, Sundnes G, eds. *Supersaturation and bubble formation in fluids and organisms*. Trondheim: Tapir Publishers, 1989: 387.
14. Marroni A. Clinical Aspects of Decompression Disorders. In: Bakker DJ, Cramer FS, eds. *Hyperbaric Surgery — Perioperative Care*. Flagstaff, AZ: Best Publishing Co, 2002: 177-206.
15. Nishi RY. Doppler evaluation of decompression tables. In: Lin YC, Shida KK, eds. *Man in the Sea*. San Pedro: Best, 1990: 297-316.
16. Nishi RY. Doppler and ultrasonic bubble detection. In: Bennett PB, Elliott DH, eds. *The physiology and medicine of diving*. 4th ed. London: Saunders, 1993: 433-453.
17. Wisloff U, Richardson RS, Brubakk AO. Exercise and nitric oxide prevent bubble formation: a novel approach to the prevention of decompression sickness? *J Physiol*, 2004; 555(Pt 3): 825-9.
18. Broome JR. Aspects of neurological decompression illness: a view from Bethesda. *J R Nav Med Serv*, 1995; 81(2): 120-6.
19. Broome JR, Dutka AJ, McNamee GA. Exercise conditioning reduces the risk of neurologic decompression illness in swine. *Undersea Hyperb Med*, 1995; 22(l): 73-85.
20. Hjelde A, Bergh K, Brubakk AO, Iversen OJ. Complement activation in divers after repeated air/heliox dives and its possible relevance to DCS. *J Appl Physiol*, 1995; 78(3): 1140-4.
21. Marroni A, Bennett PB, Cronje FJ et al. A deep stop during decompression from 82 fsw (25 m) significantly reduces bubbles and fast tissue gas tensions. *Undersea Hyperb Med*, 2004; 31(2): 233-43.
22. Marroni A, Bianchi P. Rilevazione di bolle gassose circolanti dopo immersione in aria compressa. *Med Sub Ip*, 1980; 6: 27.
23. Marroni A, Cali-Corleo R, Balestra C et al. Effects of the variation of ascent speed profile on the production of venous gas emboli and the incidence of DCI in compressed air diving. Proceedings of the XXVI Annual Scientific Meeting of the EUBS 2000, Malta.
24. Marroni A, Cali-Corleo R, Balestra C, Voellm E, Pieri M. Incidence of asymptomatic circulating venous gas emboli in unrestricted uneventful recreational diving DAN Europe's Project Safe Dive first results. Proceedings of the XXVI Annual Scientific Meeting of the EUBS 2000, Malta.
25. Vann RD. Exercise and circulation in the formation and growth of bubbles. In: Brubakk A, Hemmingsen BB, Sundnes G, eds. *Supersaturation and bubble formation in fluids and organisms*. Trondheim: Royal Norwegian Society, 1989b: 235-258.
26. Golding F, Griffiths PD, Hempleman HV. Decompression sickness during construction of the Dartford Tunnel. *Br J Ind Med*, 1960; 17: 167-180.
27. Farmer JC, Thomas WG, Youngblood DG, Bennett PB. Inner ear decompression sickness. *Laryngoscope* 1976; 86(9): 1315-27.
28. Francis TJR. Describing Decompression Sickness. Fourty Second Undersea and Hyperbaric Medical Society Workshop: Describing Decompression Sickness 1990, Institute of Naval Medicine Alverstoke, Gosport, Hampshire, UK: 6-14.
29. Francis TJR, Smith DJ, eds. Describing decompression illness. Bethesda: Undersea and Hyperbaric Medical Society, 1991.
30. Neuman TS, Bove AA. Combined arterial gas embolism and decompression sickness following no-stop dives. *Undersea Biomed Res*, 1990; 17(5): 429-36.
31. Smith DJ, Francis TJR, Tehybridge RJ, Wright JM, Sykes JJW. An evaluation of the classification of decompression disorders. *Undersea & Hyperbaric Medicine*, 1993; 20(suppl): 17.

32. Kemper GB, Stegman BJ, Pilmanis AA. Inconsistent classification and treatment of Type I / Type II decompression sickness. *Av Space Environ Med*, 1992; 63: 386.
33. Smith DJ, Francis TJR, Tehybridge RJ, Wright JM, Sykes JJW. Concordance: A problem with the current classification of diving disorders. *Undersea Biomed Res*, 1992; 19(suppl): 40.
34. Bove AA. Nomenclature of pressure disorders. *Undersea Hyperb Med*, 1997; 24(l): l-2.
35. Kelleher PC, Pethybridge RJ, Francis TJ. Outcome of neurological decompression illness: development of a manifestation-based model. *Aviat Space Environ Med*, 1996; 67(7): 654-8.
36. Kelleher PC, Francis TJR. INM diving accident database analysis of 225 cases of decompression illness. Alverstoke: Institute of Naval Medicine, 1994.
37. Broome JR, Pearson RR, Dutka AJ. Failure to prevent decompression illness in rats by pretreatment with a soluble complement receptor. *Undersea Hyperb Med*, 1994; 21(3): 287-95.
38. Carturan D, Boussuges A, Burnet H, Fondarai J, Vanuxem P, Gardette B. Circulating venous bubbles in recreational diving: relationships with age, weight, maximal oxygen uptake and body fat percentage. *Int J Sports Med*, 1999; 20(6): 410-4.
39. Bennett MH, Doolette DJ, Heffernan N. Ocular tear film bubble counts after recreational compressed air diving. *Undersea Hyperb Med*, 2001; 28(l): l-7.
40. Saary MJ, Gray GW. A review of the relationship between patent foramen ovale and type II decompression sickness. *Aviat Space Environ Med*, 2001; 72(12): l113-20.
41. Smith RM, Neuman TS. Elevation of serum creatine kinase in divers with arterial gas embolization. *N Engl J Med*, 1994; 330(l): 19-24.
42. Smith RM, Van Hoesen KB, Neuman TS. Arterial gas embolism and hemoconcentration. *J Emerg Med*, 1994; 12(2): 147-53.
43. Wilmshurst P, Allen C, Parish T. Incidence of decompression illness in amateur scuba divers. *Health Trends*, 1994;26(4): 116-8.
44. Waligora JM, Horrigan DJ, Conkin J. The effect of extended O_2 pre-breathing on altitude decompression sickness and venous gas bubbles. *Av Space Environ Med*, 1987; 58 (9, Sect. II): A10-A112.
45. Smith-Silvertsen J. The origin of intravascular bubbles produced by decompression of rats killed prior to hyperbaric exposure. In: Lambertsen CJ, ed. *Underwater Physiology*, V Bethesda: FASEB, 1976: 303-309.
46. Leitch DR, Green RD. Pulmonary barotrauma in divers and the treatment of cerebral arterial gas embolism. *Aviat Space Environ Med*, 1986; 57(10 Pt l): 931-8.
47. Malhotra MS, Wright HC. The effects of a raised intrapulmonary pressure on the lungs in fresh unchilled cadavers. *J Path Bact*, 1961; 82: 198-202.
48. Benton PJ, Woodfine JD, Westwood PR. Arterial gas embolism following a 1-meter ascent during helicopter escape training: a case report. *Aviat Space Environ Med*, 1996; 67(l): 63-4.
49. Harker CP, Neuman TS, Olson LK, Jacoby I, Santos A. The roentgenographic findings associated with air embolism in sport scuba divers. *J Emerg Med*, 1993; 11: 443-449.
50. Hallenbeck JM, Obrenovitch T, Kumaroo K, Thompson C, Leitch DR. Several new aspects of bubble-induced central nervous system injury. *Philos Trans R Soc bond B Biol Sci*, 1984; 304(1118): 177-84.
51. Warren BA, Philp RB, Inwood MJ. The ultrastructural morphology of air embolism: platelet adhesion to the interface and endothelial damage. *Br J Exp Pathol*, 1973; 54(2): 163-72.
52. Eckenhoff RG, Hughes JS. Hematologic and hemostatic changes with repetitive air diving. *Aviat Space Environ Med*, 1984; 55(7): 592-7.
53. Hills BA. Mechanical vs. ischemic mechanisms for decompression sickness. *Aviat Space Environ Med*, 1979; 50(4): 363-7.
54. Levin LL, Stewart GJ, Lynch PR, Bove AA. Blood and blood vessel wall changes induced by decompression sickness in dogs. *J Appl Physiol*, 1981; 50(5): 944-9.
55. Balestra C, Germonpre P, Marroni A. Intrathoracic pressure changes after Valsalva strain and other maneuvers: implications for divers with patent foramen ovale. *Undersea Hyperb Med*, 1998; 25(3): 171-4.
56. Boussuges A, Blanc P, Molenat F, Bergmann E, Sainty JM. Haemoconcentration in neurological decompression illness. *Int J Sports Med*, 1996; 17(5): 351-5.
57. Boussuges A, Succo E, Juhan-Vague I, Sainty JM. Activation of coagulation in decompression illness. *Aviat Space Environ Med*, 1998; 69(2): 129-32.

58. Wagemann W. Barotrauma and diseases of divers. *Z Laryngol Rhinol Otol*, 1966; 45(6): 379-83.
59. Lehto VP, Kantola I, Tervo T, Laitinen LA. Ruthenium red staining of blood-bubble interface in acute decompression sickness in rat. *Undersea Biomed Res*, 1981; 8(2): 101-11.
60. Lehto VP, Laitinen LA. Scanning and transmission electron microscopy of the blood-bubble interface in decompressed rats. *Aviat Space Environ Med*, 1979; 50(8): 803-7.
61. Philp RB, Inwood MJ, Warren BA. Interactions between gas bubbles and components of the blood: implications in decompression sickness. *Aerosp Med*, 1972; 43(9): 946-53.
62. Philp RB. A review of blood changes associated with compression-decompression: relationship to decompression sickness. *Undersea Biomed Res*, 1974; 1(2): 117-50.
63. Martin KJ, Nichols G. Observations on platelet changes in man after simulated diving. *Aerosp Med*, 1972; 43: 827-830.
64. Philp RB, Bennett PB, Andersen JC, et al. Effects of aspirin and dipyridamole on platelet function, hematology, and blood chemistry of saturation divers. *Undersea Biomed Res*, 1979; 6(2): 127-46.
65. Philp RB, Gowdey CW. Platelets as an etiological factor in experimental decompression sickness. *J Occup Med*, 1969; 11(5): 257-8.
66. Ersson A, Linder C, Ohlsson K, Ekholm A. Cytokine response after acute hyperbaric exposure in the rat. *Undersea Hyperb Med*, 1998; 25(4): 217-21.
67. Stransky A, Szereda-Przestaszewska M, Widdicombe JG. The effects of lung reflexes on laryngeal resistance and motoneurone discharge. *J Physiol*, 1973; 231: 417-438.
68. Molvaer 01, Natrud E. Ear damage due to diving. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1979; 360: 187-9.
69. Cogar WB. Intravenous lidocaine as adjunctive therapy in the treatment of decompression illness. *Ann Emerg Med*, 1997; 29(2): 284-6.
70. Kitano M, Hayashi K. Acute decompression sickness. *Acta Pathol Jap*, 1981; 31: 269-276.
71. Hills B A, James PB. Microbubble damage to the blood-brain barrier: relevance to decompression sickness. *Undersea Biomed Res*, 1991; 18(2): 111-6.
72. Francis TJ, Pearson RR, Robertson AG, Hodgson M, Dutka AJ, Flynn ET. Central nervous system decompression sickness: latency of 1070 human cases. *Undersea Biomed Res*, 1988; 15(6): 403-17.
73. Francis TJ, Pezeshkpour GH, Dutka AJ. Arterial gas embolism as a pathophysiologic mechanism for spinal cord decompression sickness. *Undersea Biomed Res*, 1989; 16(6): 439-51.
74. Neuman TS. Arterial gas embolism and decompression sickness. *News Physiol Sci*, 2002; 17: 77-81.
75. Neuman TS, Bove AA. Severe refractory decompressionsickness resulting from combined no-decompression dives and pulmonary barotrauma: type III decompression sickness. 9th International Symposium on Underwater and Hyperbaric Physiology, edited by Bethesda, MD, 1987 .
76. Neuman TS, Hallenbeck JM. Barotraumatic cerebral air embolism and the mental status examination: a report of four cases. *Ann Emerg Med*, 1987; 16(2): 220-3.
77. Batson O. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg*, 1940; 112: 138-149.
78. Hallenbeck JM. Cinephotomicrography of dog spinal vessels during cord-damaging decompression sickness. *Neurology*, 1976; 26(2): 190-9.
79. Hallenbeck JM, Bove AA, Elliott DH. Mechanisms underlying spinal cord damage in decompression sickness. *Neurology*, 1975; 25(4): 308-16.
80. Hallenbeck JM, Elliott DH, Bove AA. Decompression sickness studies in the dog. In: Lambertsen CJ, ed. *Underwater Physiology* V Bethesda: *Fed Am Soc Exp Biol*, 1975.
81. Hughes JT. Venous infarction of the spinal cord. *Neurology*, 1971; 21(8): 794-800.
82. Francis TJ, Dutka AJ, Flynn ET. Experimental determination of latency, severity, and outcome in CNS decompression sickness. *Undersea Biomed Res*, 1988; 15(6): 419-27.
83. Francis TJR. The pathophysiology of decompression sickness. In: Bennett PB, Moon RE, eds. *Diving accident management. UHMS*, 1990: 38-56.
84. Francis TJ, Griffin JL, Homer LD, Pezeshkpour GH, Dutka AJ, Flynn ET. Bubble-induced dysfunction in acute spinal cord decompression sickness. *J Appl Physiol*, 1990; 68(4): 1368-75.
85. Hills BA, James PB. Spinal decompression sickness: mechanical studies and a model. *Undersea Biomed Res*, 1982; 9(3): 185-201.

86. Francis TJ, Pezeshkpour GH, Dutka AJ, Hallenbeck JM, Flynn ET. Is there a role for the autochthonous bubble in the pathogenesis of spinal cord decompression sickness? *J Neuropathol Exp Neurol*, 1988; 47(4): 475-87.
87. Calder IM. The pathology of spinal cord DCS. Describing decompression illness, 1990, Institute for Naval Medicine, Alverstoke, Gosport, Hampshire, UK: 29-45.
88. Linaweaver PG, Greer HD. Paralysis in divers: the natural history of decompression sickness. The Thirtieth Undersea Medical Society Workshop: Rehabilitation of the paralyzed diver 1984, Point Clear, Alabama: 7-23.
89. Prevention of Dysbaric Injuries in Diving and Compressed Air Work. Sixth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine 2003, Geneva.
90. Palanzo DA, Kurusz M, Butler BD. Surface tension effects of heparin coating on arterial line filters. *Perfusion*, 1990; 5(4): 277-84.
91. Pearson RR, Goad RF. Delayed cerebral edema complicating cerebral arterial gas embolism: case histories. *Undersea Biomed Res*, 1982; 9(4): 283-96.
92. Edmonds C, Lowry C, Pennefather J. The ear and diving. In: Edmonds C, Lowry C, Pennefa ther J, eds. *Diving and subaquatic medicine*. 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heineman, 1992: 362-374.
93. Hills B A. The biophysical basis of prevention and treatment. Chichester: John Wiley and Sons, 1977.
94. Landolt JP, Money KE, Topliff ED, Nicholas AD, Laufer J, Johnson WH. Pathophysiology of inner ear dysfunction in the squirrel monkey in rapid decompression. *J Appl Physiol*, 1980; 49(6): 1070-82.
95. Venter RD, Ward CA, Ho S, Johnson WR, Fraser WD, Landolt JP. Fracture studies on a mammalian semicircular canal. *Undersea Biomed Res*, 1983; 10(3): 225-40.
96. Money KE, Buckingham IP, Calder IM, et al. Damage to the middle ear and the inner ear in underwater divers. *Undersea Biomed Res*, 1985; 12(l): 77-84.
97. Walsted A, Andreassen UK, Berthelsen PG, Olesen A. Hearing loss after cardiopulmonary bypass surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2000; 257: 124-127.
98. Buttolph TB, Dick EJ, Jr., Toner CB, et al. Cutaneous lesions in swine after decompression: histopathology and ultrastructure. *Undersea Hyperb Med*, 1998; 25(2): 115-21.
99. Lambertsen CJ. Relations of isobaric gas counterdiffusion and decompression gas lesion diseases. In: Vann RD, ed. *The physiological basis of decompression*. 38th ed. Bethesda: UHMS, 1989: 87-106.
100. Lambertsen CJ, Indicula J. A new gas lesion in man, induced by «isobaric gas counterdiffusion». *J Appl Physiol*, 1975; 39: 434-443.
101. Woodward C A history of the St. Louis Bridge. St. Louis: GI Jones, 1881.
102. Dovenbarger J. Recreational scuba injuries. *J Fla Med Assoc*, 1992; 79(9): 616-9.
103. Sowden LM, Kindwall EP, Francis TJ. The distribution of limb pain in decompression sickness. *Aviat Space Environ Med*, 1996; 67(l): 74-80.
104. Walder D. 43rd UHMS Workshop: What is Bends 1990, Shimizu, Japan: 58-62.
105. Dey A, Sarma UC, Dave PK. Effect of high tibial osteotomy on upper tibial venous drainage: study by intraosseous phlebography in primary osteoarthritis of knee joint. *Ann Rheum Dis*, 1989; 48: 188-193.
106. Gregg PJ, Walder DN. Caisson disease of bone. *Clin Orthop*, 1986 (210): 43-54.
107. Golding FC, Griffiths P, Hempleman HV, Paton WDM, Walder DN. Decompression sickness during construction of the Dartford tunnel. *Br J Ind Med*, 1960; 17: 167-180.
108. Marroni A. La saturazione terapeutica in aria per la terapia dei casi gravi e refrattari di MDD. *Med Sub Ip* (*Min Med*), 1980; 6: 19.
109. Marroni A. The critical care of patients involved in severe diving accidents. International Symposium on Hyperbaric Oxygen in Critical Care Medicine 1985, Eilat, Israel.
110. Marroni A. Critical care and HBO treatment at depth of a saturation diving traumatic injury. Diving and Hyperbaric Medicine: Proceedings of the XII Congress of the EUBS 1986, Rotterdam.

111. Marroni A. Some observations on 548 cases of sport diving decompression sickness treated in Italy in the last seven years. Diving and Hyperbaric Medicine: Proceedings of the XIII Congress of the EUBS 1987, Palermo.
112. Marroni A. Recreational Diving today, risk evaluation and problem management. Proceedings of the XXth Annual Meeting of the EUBS 1994, Istanbul: 121.
113. Marroni A. La plongee moderne de loisir; la gestion des accidents de decompression. Le protocole d'intervention del l'lnternational Divers Alert Network. *Bull Medsubhyp*, 1994; 4(2): 41.
114. Marroni A. Patologia Da Decompressione. Una valutazione alia luce delle phi recenti acquisizioni. Proceedings of the International Symposium "Update on Hyperbaric Oxygen Therapy", 1995, Fidenza, Italy: 195.
115. Marroni A. Recreational Diving Safety. In: Elliott DH, ed. *Medical Assessment of Fitness to Dive*. Ewell, England: Biomedical Seminars, 1995: 41.
116. Marroni A. The Divers Alert Network in Europe: Risk Evaluation and Problem Management in a European Recreational Divers Population (The Divers Alert Network: Epidemiology of Diving Accidents). In: Oriani G, Marroni A, Wattel F, eds. *Handbook on Hyperbaric Medicine*. ISBN 3-540-75016-9 ed. New York: Springer-Verlag, 1996.
117. Marroni A. New Frontiers: Use of Combined Hyperbaric Oxygenation and In-Water Rehabilitation for Neurological Conditions due to Stroke and to Spinal Decompression Sickness. In: Oriani G, Marroni A, Wattel F, eds. *Handbook on Hyperbaric Medicine*. New York: Springer-Verlag, 1996: 809.
118. Marroni A. Acute management of Decompression Accidents in normal and remote locations. Proceedings of the XXVI Annual Scientific Meeting of the EUBS 2000, Malta: 127.
119. Marroni A, Cali-Corleo R, Fontaneto C. DAN Europe Diving Incident Report 1996. Proceedings of the 25th EUBS Annual Meeting 1999, Israel.
120. Marroni A, Catalucci G. Alcune considerazioni su 209 casi di MDD trattati nei centri iperbarici italiani nel 1978 e 1979. *Med Sub Ip* (*Min Med*), 1981; 1: 55.
121. Marroni A, Catalucci G. Alcune considerazioni su 169 casi di malattia da decompressione trattati nei centri iperbarici italiani nel biennio 1980-1981. *Med Sub Ip* (*Min Med*), 1983; 3: 9.
122. Marroni A, Lo Pardo D, Helzel V, Guarino U. Neurological Decompression Sickness treated with early recompression, HBO and under-water rehabilitation with oxygen underwater breathing apparatus. Proceedings of the tenth International Congress on Hyperbaric Medicine 1992, Amsterdam: 84.
123. Marroni A, Zannini D. Effetti della variazione della velocita di risalita sulla produzione di bolle gassose circolanti dopo immersione ad aria compressa. *Med Sub Ip* (*Min Med*), 1981; 1:83.
124. Mukoyama M, Iida M, Sobue I. Hyperbaric oxygen therapy for peripheral nerve damage induced in rabbits with clioquinol. *Exp Neurol*, 1975; 47(3): 371-80.
125. Yarbrough OD, Behnke AR. The treatment of compressed-air illness utilizing oxygen. *J Ind Hyg Tox*, 1939; 21: 213-218.
126. United States Navy Diving Manual. Revision 1. Washington, DC: United States Department of the Navy, 1985.
127. Behnke A. Decompression sickness following exposure to high pressures. Decompression Sickness. Philadelphia: Sanders, 1951: 53-89.
128. Leitch DR, Green RD. Additional pressurization for treating non responding cases of serious air decompression sickness. *Av Space Environ Med*, 1985; 56: 1139.
129. Leitch DR, Greenbaum LJ Jr, Hallenbeck JM. Cerebral arterial air embolism: IV. Failure to recover with treatment, and secondary deterioration. *Undersea Biomed Res*, 1984; 11(3): 265-74.
130. Leitch DR, Greenbaum LJ Jr, Hallenbeck JM. Cerebral arterial air embolism: III. Cerebral blood flow after decompression from various pressure treatments. *Undersea Biomed Res*, 1984; 11(3): 249-63.
131. First European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. ECHM. 1994, University of Lille. Lille.
132. Treatment of Decompression Accidents in Recreational Diving. Second European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine 1996, Conseil General des Bouches-du-Rhone, Marseilles.

133. Davis JC. Treatment of serious decompression sickness and arterial gas embolism. UMS Workshop #20 1979.
134. Lutz J, Herrmann G. Perfluorochemicals as a treatment of decompression sickness in rats. *Pflugers Arch*, 1984; 401(2): 174-7.
135. Adjunctive Therapy for Decompression Illness (DCI): Summary of Undersea and Hyperbaric Medical Society Guidelines. Bethesda: UHMS, 2002.
136. Bennett M, Mitchell S, Dominguez A. Adjunctive treatment of decompression illness with a non-steroidal anti-inflammatory drug (tenoxicam) reduces compression requirement. *Undersea Hyperb Med*, 2003; 30(3): 195-205.
137. Mach DB, Rogers SD, Sabino MC et al. Origins of skeletal pain: sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience*, 2002; 113: 155-166.

2.2.2. Газовая эмболия

Д. Матьё, С. Тиссиер, М. Було

Service d'Urgence Respiratoire, de Reanimation Medicale et de Medecine Hyperbare, Hôpital Calmette, Centre Hospitalier Regional et Universitaire, Lille, France

Краткое содержание: Газовой эмболией (ГЭ) называются все патологические процессы, связанные с попаданием пузырьков газа в сосудистую систему. В современной медицине ГЭ представляет собой главным образом ятрогенную проблему, результатом которой могут быть серьезные осложнения и даже смерть. Причиной могут быть процедуры, выполняемые почти во всех клинических специальностях: кардиология и нейрохирургия, лапароскопия, эндоскопия, гемодиализ, катетеризация центральных вен и им подобные. Попав в сосудистую систему, пузырьки газа перемещаются током крови, пока не закупоривают мелкие сосуды. В зависимости от места попадания в сосудистую систему эмболия может быть классифицирована как венозная или артериальная газовая эмболия. Клинические проявления зависят от места и распространенности обструкции сосудов и интенсивности последующей системной воспалительной реакции. Диагноз основывается на внезапном развитии неврологических и/или кардиологическая проявлений в клинических ситуациях, сопряженных с опасностью ГЭ. При возникновении подозрения лечение ГЭ должно быть начато немедленно, источник идентифицирован и устранен; а при необходимости должна осуществляться поддержка витальных функций и гипербарическая оксигенация выполнена как можно скорее. Все клиницисты должны помнить о опасности ГЭ и при необходимости принимать превентивные меры.

Ключевые слова: газовая эмболия, артериальная газовая эмболия, венозная газовая эмболия, легочная артериальная гипертензия, кардиохирургия, нейрохирургия, лапароскопия, гемодиализ, катетеризация центральных вен.

Газовой эмболией (ГЭ) называются все патологические процессы, связанные с попаданием или появлением пузырьков воздуха или какого-либо другого газа в кровотоке.

Такая патология встречается не часто и в наше время имеет в основном ятрогенное происхождение. Она может возникнуть во время некоторых медицинских и хирургических процедур, при которых такой риск необходимо предвидеть и принимать все необходимые превентивные меры. ГЭ является экстренной ситуацией — результат лечения зависит от рациональности применения ГБО.

1. Патофизиология

1.1. Происхождение и пути газовых эмболов

Причиной ГЭ обычно бывает введение газа или проникновение его через сосудистую стенку. Исключением из этого механизма является декомпрессионная болезнь, при которой газовые пузырьки спонтанно формируются внутри сосудистой системы.

Место попадания помогает разделить ГЭ на два типа с очень разными и специфическими проявлениями.

- **Артериальная газовая эмболия**, при которой газ попадает в сосудистую систему, минуя легкие (например, через легочные вены, левые отделы сердца или системные артерии).

Даже небольшой объем газа может вызвать специфические клинические проявления, степень тяжести которых зависит от соответствующих зон, которые могут быть блокированы (например, церебральные или коронарные артерии). Пузырьки могут также мигрировать с кровотоком согласно закону плавучести: в экспериментальном исследовании на собаках, включавшем 47 инъекций воздуха в левый желудочек, газ позднее был найден в мезентериальных артериях у 17 животных, артериях коры головного мозга у 16, в бедренных артериях у 2 и в коронарных артериях у 1 животного[1].

Хотя клинические проявления могут стать очевидными немедленно, клиницист должен помнить, что миграция пузырьков может временно приостанавливаться и возобновляться снова при движении или кашле пациента.

- Венозная газовая эмболия — газ поступает в сосудистую систему до легких.

Если газ поступает внезапно (болюсный эффект), то пузырьки скапливаются в эжекционной камере правого желудочка и стволе легочной артерии. За счет сжимаемости газа пузырь абсорбирует механическую энергию, продуцируемую сокращением желудочка и закупоривает легочный ствол, что ведет к остановке кровообращения[2].

Если газ поступает постепенно, то в правом желудочке он перемешивается с кровью, превращаясь в пенистую смесь, которая поступает в сосуды легких, вызывая обструкцию — частичную или полную. При небольшом объеме газа обструкция может не иметь клинических последствий, так как внутрисосудистый газ будет диффундировать в легочные альвеолы[3]. Однако при большом объеме газа повышается сопротивление в легочной артерии как в связи с обструкцией ее ветвей, так и в связи с выбросом сосудосуживающих медиаторов (серотонин, гистамин, тромбоксан A_2 и эндотелин-1)[4–6]. Это приводит к артериальной легочной гипертензии[7–9], нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения и далее к гипоксемии[10, 11]. В результате формируется клиническая картина острой правожелудочковой недостаточности[2].

Важно иметь в виду, что повышение легочного артериального давления может привести к продавливанию пузырьков газа через легочные капилляры в венозную легочную сеть, а оттуда в артериальный кровоток, что при-

водит к *парадоксальной эмболии*. Возможны другие механизмы этого феномена.

– Пузырьки протекают через овальное отверстие в результате повышения (из-за легочной гипертензии) давления в правом предсердии[12]. Клиницист должен помнить, что по крайней мере 20–25% населения имеют незаращенное овальное отверстие[13].
– Пузырьки протекают через артерио-венозные шунты в легких, которые не функционируют в нормальных условиях, но открываются в результате повышения давления в легочной артерии[14].

В исследовании на собаках Батлер (Batler) с соавторами показали, что объем воздуха менее 0,15 мл/кг/мин не повышает давления в легочной артерии (ДЛА) выше 20 мм рт. ст., а объем более 0,3 мл/кг/мин повышает ДЛА выше чем 34 мм рт. ст., что ведет к попаданию пузырьков в артериальную циркуляцию[15–17].

1.2. Последствия эмболии

1.2.1 Обструкция сосудов

Эмболы в крови перемещаются либо в виде отдельных пузырьков, либо цепочек пузырьков, либо даже в виде пенистой смеси (если они перемешиваются сокращениями сердца). По мере уменьшения просвета сосуда, сопротивление потоку нарастает и движение эмбола замедляется, он принимает цилиндрическую форму и, наконец, останавливается, поскольку его трение неизбежно превышает перфузионное давление, вызывая ишемию в зоне с блокированным кровообращением[18]. Лишь некоторые пузырьки проходят через капилляры в вены. Это зависит от их объема, диаметра сосуда и перфузионного давления, превосходящего сопротивление[19].

Тяжесть вызываемой ишемии в большой степени зависит от выраженности коллатерального кровоснабжения[20].

1.2.2. Вторичные проявления, вызываемые взаимодействием газа с кровью

Эмбол действует как инородное тело[21]. К поверхности пузырька фиксируются тромбоциты, лейкоциты, фибриноген и тромбин[22]. Лейкоциты и тромбоциты, а также протеины плазмы активируются, запуская реакцию активации комплемента, коагуляции, фибринолиз и кининовый каскад[23–27]. Эти феномены усиливают сцепление между пузырьком и сосудистой стенкой, препятствуя дальнейшей миграции пузырька[28].

Со временем эмболическая обструкция становится тромботической. На последнюю гипербарический кислород не действует, что подчеркивает важность его своевременного применения.

Повреждается также и сосудистая стенка[29]. Она становится более проницаемой, что ведет к отеку тканей, усугубляющему ишемию[30]. В легких это может стать причиной ОРДС в результате некардиогенного отека легких[31] или тяжелого бронхоспазма вследствие бронхиальной гиперреактив-

ности[32]. Отек мозга повышает внутричерепное давление и нарушает метаболизм мозга[33].

1.3. Факторы тяжести

Тяжесть ГЭ зависит от ряда факторов.

- **Тип газа:** чем болльше газ растворим в крови, тем легче поражение, и наоборот. Потенциальной причиной, в порядке снижения растворимости, могут быть: CO_2, O_2, воздух, окись азота, закись азота, гелий и аргон. Так, для данного осложнения при попадании гипотетической единицы объема воздуха, кислорода потребуется 3 таких единицы и двуокиси углерода — 6. Менее растворимые газы также вызывают ишемию, длительность которой прямо пропорциональна длительности их задержки в тканях[34–36].
- **Объем эмбола:** в случае артериальной эмболии даже небольшой пузырек может вызвать тяжелые нарушения — в зависимости от зоны поражения (мозговые, коронарные артерии).

Но при венозной эмболии несколько миллилитров воздуха могут не проявить себя клинически благодаря способности легких действовать как фильтр и значительной способности сосудистого резерва легких поддерживать вентиляционно-перфузионное соотношение. Тем не менее 10–15 мл уже достаточно для развития фатальной ГЭ, а объемы 100–300 мл часто фатальны сами по себе[37].

- **Скорость введения** часто важнее объема: летальный объем обратно пропорционален скорости введения[38]. Например, у собак могут вызвать смерть как введение воздуха в вену со скоростью 5–8 мл/кг/мин, так и однократное болюсное введение 3 мл/кг. Однако если воздух вводить в центральную венозную систему медленно, до наступления смерти можно ввести 1600 мл в течение 460 мин[39].

У людей смертельной считается скорость введения около 70–100 мл/с. Было установлено, что 100 мл/с воздуха можно ввести в центральную вену, через катетер 14 G в условиях отрицательного давления в 5 см водн. ст. (что, например, бывает и при нормальном дыхании)[40].

- **Положение пациента:** долгое время полагали, что в силу плавучести эмболы должны двигаться в антигравитационном направлении. Исходя из этого, положение сидя или лежа с поднятой головой полагали способствующим миграции в мозг, в связи с чем положение с опущенным головным концом кровати/стола рекомендовалось как хорошая превентивная мера[38]. Однако плавучесть пузырьков газа недостаточна для того, чтобы противостоять току крови, и укладка пациента головой вниз не слишком полезна. Более того, положение с опущенной головой может способствовать развитию у таких пациентов отека мозга. В настоящее время рекомендуется укладывать пациентов в горизонтальное положение [41].

Таким же образом положение на левом боку способствует задержке венозных пузырьков в верхней части правого желудочка, что уменьшает обструкцию эжекционной камеры[42, 43].

– **Гемодинамический статус пациента:** снижение артериального давления крови накладывается на блокирующее и проишемическое действие пузырьков, а гипотензия становится дополнительным фактором риска[44].

Таким же образом и гиповолемия повышает относительную пропорцию объема эмболизирующего газа.

2. Обстоятельства, приводящие к эмболии

В любой ситуации, когда поврежден сосуд или применяется искусственное нагнетание газа в организм, есть опасность ГЭ. В литературе описано немало таких ситуаций. Их, тем не менее, можно классифицировать по локализации и способу попадания газа[17, 45–48].

2.1. Венозная эмболия вследствие аспирации газа

В норме для пациента, лежащего на спине, центральное венозное давление 4–6 см водн. ст. представляет собой достаточное препятствие для проникновения воздуха или газа в возвратный венозный кровоток при атмосферном давлении. Однако при определенных обстоятельствах венозное давление при атмосферном давлении снижается. Примерами могут служить операции, выполняемые в положении полусидя с вовлечением вен, расположенных выше верхней полой; положение Тренделенбурга с вовлечением вен, расположенных ниже нижней полой вены[49]; гиповолемия; колебания центрального венозного давления во время контролируемой вентиляции. Опасность попадания газа пропорциональна диаметру вены: то, что тривиально для небольшой периферической вены, смертельно опасно для синуса твердой мозговой оболочки или вен губчатых костей, которые не спадаются, и магистральных вен грудной полости или расположенных рядом.

2.1.1. Хирургические причины

Операции, выполняемые в положении сидя[44, 50]

Обычно это относится к нейрохирургии, в частности операциям на задней черепной ямке. ГЭ может вызвать серьезные неврологические последствия, которые трудно отличить от последствий исходного заболевания. Частота инцидентов начала снижаться по мере того как положение сидя стало выходить из употребления, но ранее опубликованные данные колеблются от 8% [51] до 42% [52] — в зависимости от метода выявления.

Другие хирургические причины

ГЭ описана во время операций с вовлечением магистральных вен выше диафрагмы (яремная, подключичная, верхняя полая, безымянная вены) или ниже диафрагмы (нижняя полая, печеночная, почечная, маточные вены), при операциях на легких и печени, операциях на правых отделах сердца и системе легочной артерии[53].

Эти формы ГЭ можно отнести к другим травматическим повреждениям сосудов, в частности связанных с грудной клеткой[54].

Аборты и хирургические манипуляции на матке

В прошлом весьма распространенной причиной ГЭ были криминальные аборты[55]. В наше время эта причина исчезла почти полностью[56], но опасность ГЭ при аспирационном выскабливании полости матки существует. Имеются описания нескольких случаев развития ГЭ и во время кесарева сечения[57].

Существует опасность возникновения ГЭ и при орогенитальных сексуальных контактах с беременными, сопровождающихся раздуванием влагалища (из 11 описанных случаев 10 закончились летально)[58].

2.1.2. Медицинские причины

В настоящее время в связи с широким применением медицинских процедур медицинские причины встречаются наиболее часто.

Пункция центральных вен (подключичной, яремной) и внутривенная инфузия — основные причины в наше время.

Литературные источники оценивают риск от 1 на 750 до 1 на 3000 катетеризаций центральных вен[59–61]. ГЭ может произойти во время пункции или катетеризации[62], в частности у пациента с гиповолемией или при несоблюдении правил укладки пациента перед процедурой (в положение с опущенным головным концом кровати). ГЭ может возникнуть также во время инфузии, например если система не герметична или при ее рассоединении, как описано Буссужем (Boussuges), с частотой 80%, в частности при применении перфузионных насосов, управляемых по давлению[59], или при удалении катетера.

2.2. Венозная эмболия при инсуффляции газа под давлением

Венозные газовые эмболы (ВГЭ) могут попасть в венозную систему либо при инсуфляции газа под давлением, либо при случайном введении газа прямо в сосуд, либо в результате накопления газа в непосредственной близости от поврежденных сосудов.

2.2.1. Хирургические причины

Лапароскопия — в настоящее время наиболее распространенная причина ВГЭ. Несмотря на применение CO_2, риск ГЭ сохраняется и оценивается как 1–2 случая на 1000 процедур[63].

Газ может попасть в результате случайного прямого введения в париетальный сосуд или высоко васкуляризированный орган (печень, селезенку, матку) либо при разрыве вен в результате хирургического растяжения брюшины при пневмоперитонеуме. Хотя авторы согласны с тем, что растяжение брюшной полости вследствие пневмоперитонеума приводит к пережатию прилежащих вен, снятие пневмоперитонеума прекращает защитное действие механического сдавления и делает возможным развитие ГЭ после операции. Газ может также накапливаться в месте введения и позд-

нее мигрировать при движении пациента, что делает возможным отсроченное развитие ГЭ после операции[64].

И наконец, растяжение брюшной полости может быть вызвано не только газом для пневмоперитонеума: электрохирургические ножи с аргоновым потоком; газоохлаждаемые лазеры; оборудование для остановки кровотечения распылением биологического клея с использованием воздуха как газа-носителя[65] — все эти технологии могут стать причиной ГЭ за счет временного повышения внутрибрюшного давления выше безопасного уровня.

2.2.2. Медицинские причины

Риск возникновения ГЭ присутствует:

- **в пульмонологии** во время плевральной или транспариетальной легочной[66] или трансбронхиальной пункции[67], лаваже и биопсии; плевроскопии и медиастиноскопии. Применение Yag-лазера для лечения определенных опухолей бронхов может стать причиной ГЭ вследствие высокого потока газа (1–2 л/мин), применяемого для охлаждения сапфира[68];
- **при катетеризации правых отделов сердца**;
- **во время механической вентиляции**, при применении высокого давления вдувания, которое может вызвать разрыв альвеол с прохождением воздуха в интерстиций, плевру или средостение, и, позднее, в сосудистую систему. ГЭ возможна как осложнение механической вентиляции при астматическом статусе и остром респираторном дистресс-синдроме у взрослых[69] и детей[70]. Она нередко происходит при начале ИВЛ у пациентов с травматическим повреждением легких и внутригрудных вен[54];
- **во время процедур с экстракорпоральной циркуляцией с применением артерио-венозных и вено-венозных** контуров, таких как гемодиализ, гемофильтрация или плазмафорез, которые вызывают ГЭ — часто больших объемов — из-за насосов работающих в контуре;
- **другие причины:** установка кардиостимуляторов; эндоскопия ЖКТ[71]; перитонеальный лаваж или ирригация; пенящиеся антисептические растворы (в частности перекись водорода, которую никогда не следует применять для лаважа[72]).

2.3. Артериальная газовая эмболия

2.3.1. Хирургические причины

- **Операции на сердце с применением АИК** — основная причина АГЭ. При этом обычно страдают сонные артерии, преимущественно правая. Хотя традиционно считалось, что частота таких инцидентов составляет 0,1–0,3%, внутрисосудистая миграция пузырьков встречается чаще — по мере совершенствования средств их выявления. При использовании допплерографии она достигает 50–60% [73]. При операциях по протезированию клапанов риск выше, чем при операциях на коронарных сосудах. Были выявлены три причинные ситуации:

de-airing, или утечка газа в экстракорпоральном контуре; попадание воздуха в открытые и плохо промытые полости и — во время систолического сокращения — его внезапный выброс в артериальную систему; и наконец, пузырьки газообразного кислорода, формирующиеся в крови во время слишком быстрого согревания [74, 75].

– **Сосудистые операции:** особенно на грудном отделе аорты или сонных артериях.

2.3.2. Медицинские причины

– **Диагностические процедуры:** катетеризация левого желудочка, ангиография коронарных, сонных, позвоночных артерий и аорты сопровождается риском, составляющим 1–4% [76].
– **Лечебные процедуры:** например, разрыв баллона при аортальной контрпульсации.

2.4. Газовая эмболия при несчастных случаях во время подводных погружений

Два принципиальных механизма лежат в основе неврологических проявлений, развивающихся в прямой связи с несчастными случаями во время погружений [77].

– **Баротравма легких** относительно редкая, но очень серьезная причина. Наблюдается при увеличении объема задерживаемого воздуха (естественно или патологически) во время декомпрессии (всплытия). Согласно закону Бойля—Мариотта, воздух в легких увеличивается в объеме по мере снижения давления, растягивая альвеолы и прорываясь в кровоток.

Такие несчастные случаи не связаны с длительностью и глубиной погружения и наблюдаются обычно у неопытных дайверов или в случаях очень быстрого всплытия.

– **Декомпрессионная болезнь** — следствие формирования в организме пузырьков инертного газа — обычно азота или гелия, содержащегося в дыхательной смеси, — в зависимости от используемой для дыхания газовой смеси. Пузырьки могут образовываться в тканях, но часто попадают в венозную циркуляцию, где их можно выявить при помощи УЗИ (допплерографии или эхокардиографии). ВГЭ при декомпрессии не всегда сопровождается симптоматикой, но если объемы превышают некий порог, развивается биологическое повреждение, подробно описанное в предыдущей главе. Обычно декомпрессионная болезнь бывает следствием нарушения режимов всплытия/декомпрессии, определяющих длительность и глубину пребывания под водой.

В итоге можно назвать наиболее типичные причины ГЭ:

- сосудистый доступ и инфузия в центральные вены;
- лапароскопические операции;
- пункции плевральной полости и легких;
- катетеризации сосудов с введением;

- экстракорпоральное кровообращение;
- операции на сердце и мозге.

Все причины в основном являются ятрогенными, и их частоту можно уменьшить эффективными превентивными мерами.

Таблица 2.2.2–1. Личные наблюдения 95 случаев ГЭ, собранные за 20 лет

Происхождение пузырьков	Число наблюдений	%
Центральный венозный доступ	38	40
Лапароскопия	14	15
Плевральная пункция	10	11
Гемодиализ	9	10
Ангиография (коронарная/церебральная)	7	7
Трансторакальная и трансбронхиальная биопсия	6	6
Операции на сердце	5	5
Нейрохирургия	3	3
Катетер Свана–Ганца	3	3

3. Диагноз

Диагноз ГЭ выставляется в двух совершенно разных ситуациях: в одних наличие риска ГЭ и очевидное развитие ее симптомов позволяют начать лечение немедленно (например, артериография у пациента в сознании); в других риск бывает недооценен, а клиническая картина скрыта, что ведет к задержке диагноза и лечения и весьма неблагоприятно влияет на прогноз (например, катетеризация центральной вены у пациента без сознания или под наркозом).

3.1. Клиническая картина

Клинический симптомокомплекс, вызываемый ГЭ возникает из-за обструкции сосудов. Таким образом, он зависит от локализации пораженной зоны. В ситуациях, в которых есть риск ГЭ, на ее возникновение с высокой вероятностью указывают внезапное развитие сочетания неврологической и сердечно-сосудистой симптоматики. Хотя ГЭ развивается всегда внезапно и непосредственно, появление симптоматики может отставать на несколько минут или даже несколько часов. Запаздывание манифестации связано с движением пациента или изменением положения пузырьков.

3.1.1. Неврологическая симптоматика

Первичные клинические проявления могут развиваться внезапно в виде потери сознания, судорог или двигательных расстройств.

Полная клиническая картина может включать (табл. 2.2.2–2):

– кому различной глубины, но обычно I степени;
– судороги, как генерализованные, так и фокальные;
– гипертонус, часто выраженный, распространенный и нарастающий (опистотонус или разгибательную фиксацию конечностей);

– пирамидные расстройства: двухстороннюю реактивность разгибателей стоп, усиление сухожильных рефлексов;
– двигательные нарушения (гемиплегию, моноплегию, паралич лицевого нерва и т.п.);
– нейро-вегетативные расстройства, которые сразу делают состояние очень тяжелым.

Вышеприведенная неврологическая картина часто варьирует в выраженности и локализации, что может служить дополнительным основанием для диагноза.

Таблица 2.2.2–2. Неврологические признаки из серии наблюдений 54 случаев ГЭ[78]

Изменения сознания	82%
Оглушенность/заторможенность	20%
Поверхностная кома (ШКГ>6)	11%
Средневыраженная кома (ШКГ 6–10)	25%
Глубокая кома (ШКГ<6)	26%
Двигательные нарушения	47%
Пирамидные расстройства	32%
Судороги	16%
Гипертонус	11%
Нейро-вегетативная симптоматика	10%

По мере восстановления сознания появляется возможность наблюдать весь комплекс клинических проявлений, включая двигательные нарушения, сенсорные или когнитивные расстройства, атаксию, очень часто — расстройства зрения (амавроз, гемианопсия, скотома или корковая слепота).

Таким образом, клиническая картина напоминает таковую при инсульте, часто с поражением зоны кровообращения задних отделов мозга.

3.1.2. Сердечно-легочная симптоматика

Обусловлена прохождением эмболов в камеры сердца или через них и в легочную или коронарную циркуляцию. Могут появляться следующие признаки:

– остановка сердца (которая дополнительно усложняет диагноз в связи с сопутствующей остановке аноксией мозга);
– преходящий сердечно-сосудистый коллапс;
– отек легких;
– сердечные аритмии (различные);
– внезапные расстройства дыхания с тревогой и признаками острого легочного сердца;
– обычно громкий и длительный шум «мельничных жерновов», усиливающийся в фазу систолы и слышимый только в 10% случаев при прекордиальной аускультации. Пищеводный стетоскоп для выявления этого признака значительно более чувствителен.

3.1.3. Другие клинические проявления

– Внезапная смерть

Газовая эмболия — одна из причин внезапной смерти, о которой всегда необходимо помнить. При тщательном посмертном исследовании пузырьки могут быть обнаружены в просвете артерий мозга, что помогает верифицировать диагноз.

– Синдром системного воспалительного ответа

Контакт пузырьков газа с эндотелием сосудов иногда может триггировать значительный выброс продуцируемых им цитокинов, в результате чего формируется физиологическая реакция в виде синдрома системного воспалительного ответа, сопровождающегося другими признаками и симптомами ГЭ[79].

– Газовая эмболия у пациента под общей анестезией

Клинические признаки смазаны. Внезапно развившийся кашель, цианоз, необъяснимая гипотензия или остановка сердца могут быть первыми проявлениями, при которых следует заподозрить ГЭ, особенно если они совпали с изменением положения тела пациента. Особенно ценны инструментальные методы выявления (например, чреспищеводный).

К сожалению, диагноз обычно выставляется только к концу операции на основании:

- либо внезапного развития неврологических признаков после нормального пробуждения, либо
- замедленного пробуждения, спутанного сознания и возбуждения пациента, он остается в полукоматозном состоянии с неврологическим дефицитом или судорогами (наиболее типичные проявления), либо
- перехода наркозного сна в глубокую кому. Это указывает на массивную эмболию с очень плохим прогнозом.

– Газовая эмболия у дайверов

Баротравма легких вносит несколько дополнительных тяжелых проявлений в клиническую картину ГЭ у дайверов. Наиболее типичны: острая боль в груди, кровохарканье, подкожная эмфизема грудной клетки или шеи, пневмоторакс или пневмомедиастинум.

Декомпрессионную болезнь, вызывающую ВГЭ можно быстро распознать по сердечно-легочному коллапсу и/или неврологическим признакам, развивающимся вскоре после активного пребывания под водой и всплытия на поверхность с нарушением режима декомпрессии.

3.1.4. Специальные исследования

После развития ГЭ применение специальных методов исследования весьма ограничено. Тем не менее некоторые из них можно считать обоснованными.

– **Рентгенография грудной клетки** не столько для визуализации пузырьков в камерах сердца (что удается редко), сколько для выявления сопутствующей патологии (отек легких, аспирационная пневмония, баротравма).

– Определение **газов в артериальной крови** дает направление реанимационным мероприятиям (метаболический ацидоз вторичный изначальному сердечно-сосудистому коллапсу и гипоксемия встречаются в 50% случаев).
– Электрокардиограмма — указывает на вовлечение сердца и опасность декомпенсации (аритмия сопровождает до 33% случаев).

Было предложено несколько тестов для подтверждения диагноза, но они эффективны главным образом для выявления наличия эмболов как таковых.

– Выполненная на ранней стадии ЭЭГ[44] демонстрирует различные фазы: (1) депрессию в момент эмболии; (2) преходящее улучшение; (3) последующее ухудшение с асимметричными элементами раздражимости различной локализации; (4) постепенное и всегда отстающее от клинической картины восстановление.
– **Катетеризация правого предсердия** обычным[80] катетером или катетером Свана–Ганца[81] полезна для диагностики и лечения, так как дает возможность аспирировать воздух из правых отделов сердца.
– **Капнография** отчетливо и быстро показывает падение пикового объема фракции выдыхаемого CO_2, что указывает на гемодинамические расстройства в легких [52, 82].
– **Допплерография** прекардиальной зоны[51, 83], либо чреспищеводная[84] — чувствительный метод выявления присутствия в циркуляции даже маленьких пузырьков; когда ГЭ уже состоялась, ее применение малоинформативно.
– **КТ головного мозга** может дать прямое изображение пузырьков, закупоривающих сосуды мозга и непрямые указания на отек или ишемию мозга[85]. Однако это редко помогает диагнозу (менее 5% случаев внутрисосудистых пузырьков), а нормальная картина не исключает ГЭ.
– **Эхокардиография** также может выявить пузырьки в полостях сердца.

Несмотря на то что было предложено немало различных тестов, диагностика ГЭ остается в основном клинической, основывающейся на сочетании ситуации с риском ГЭ и появлении сопоставимых признаков. В любом случае применение специальных исследований не должно задерживать начало лечения методом ГБО.

3.1.5. Развитие и прогноз

Хотя естественное развитие ГЭ часто сопровождается летальностью (от 23%[61] до 78%[43] в разных исследованиях), клиническое развитие может быть неожиданным и на первичных признаках прогноз построить невозможно.

Признаки глобальной энцефалопатии (кома, судороги, тетраплегия) указывают на значительно более тяжелый прогноз, чем фокальные признаки (гемианопсия, гемипарестезия)[61].

Наиболее важным фактором для прогноза является время начала ГБО и время развития заболевания[78].

4. Лечение

Главным образом — немедленные меры и ГБО[46].

4.1 Экстренные меры

– **Против эмболии непосредственно**[42], поврежденный сосуд необходимо немедленно прижать и блокировать; пациента уложить на левый бок (если возможно) для скопления газообразных масс в верхней точке правого желудочка с тем, чтобы освободить легочный ствол. Вентиляция 100%-ным кислородом необходимо осуществить как можно скорее, чтобы начать денитрогенацию. В случае общей анестезии с применением закиси азота подачу последней необходимо прекратить немедленно, поскольку закись увеличивает объем эмболов и усугубляет обструкцию[34, 86].

В случаях, когда в правом желудочке установлен катетер, быстрая аспирация иногда может удалить большое количество воздуха[52, 79, 87]. Применение других методов (пункция правого желудочка, вскрытие легочной воронки, пережатие аорты и т. п.) можно рассматривать только во время операции на открытой грудной клетке.

– **Остановка сердца** требует немедленного применения традиционных реанимационных мер (непрямой массаж сердца, контролируемая вентиляция).

– **Сердечно-сосудистый коллапс** необходимо немедленно корригировать, так как гипотензия облегчает перемещение эмболов. Необходимо восстанавливать внутрисосудистый объем и поддерживать перфузионное давление — при необходимости с помощью вазопрессоров.

– **Судороги или возбуждение** требуют применения бензодиазепинов или барбитуратов, избегая при этом замедления кровообращения.

4.2. Гипербарический кислород

Все авторы [45, 88–90] рекомендуют его пациентам с клинической симптоматикой, так как гиперкислород уменьшает объем эмболов (эффект высокого барометрического давления); способствует удалению газа денитрогенацией (эффект гипероксигенации); поддерживает оксигенацию в ишемизированных тканях, а также снижает внутричерепное давление и препятствует формированию отека мозга[78].

В экспериментах на животных было показано, что он снижает вредное влияние ГЭ на внутричерепное давление и метаболизм мозга, даже если применен с некоторой задержкой после введения воздуха[91].

С технической точки зрения, обычно применяются два режима ГБО, в зависимости от доступного оборудования: (1) кратковременная компрессия воздухом или газовой смесью с превышением атмосферного давления до 6 раз (6 ата) с последующей экспозицией в чистом кислороде при 2,8 ата (например, режим ВМФ США, таблица 6А), или (2) несколько часов компрессии в чистом кислороде (например, режим ВМФ США, таблица 6 или 9: при 2,8 или 2,5 ата соответственно). Оба подхода представляются клинически сопоставимыми[90, 92].

Если симптоматика сохраняется, лечение ГБО продолжают с использованием протоколов, сходных с применяемыми при церебральной аноксии.

4.3. Дополнительное лечение

Цель дополнительного лечения — ослабить вторичные последствия ГЭ, связанные с контактом газа с кровью (например, антитромбоцитарная терапия или гепарин) или отеком мозга (например, контролируемая гипервентиляция; барбитураты; маннитол). Глубокая гипокапния и кортикостероиды в настоящее время более не рекомендуются.

4.4. Результаты

Благоприятным исход лечения бывает приблизительно в 70% случаев. Однако в различных исследованиях летальность колеблется от 15 до 30%, число осложнений (например, неврологические последствия) значительно у 10–20% пациентов[45, 59, 85].

Наиболее важная составляющая прогноза — как можно более раннее применение ГБО (табл. 2.2.2–3). Отличные результаты наблюдаются при начале ГБО в течение 1 ч (успех в 90%); хорошие — от 1 до 6 ч (успех в 75%). Далее прогноз ухудшается пропорционально задержке.

Таблица 2.2.2–3. Результаты лечения ГБО (54 пациента)[78]

Количество пациентов	Время до начала ГБО	Число случаев восстановления без оставшихся явлений	Число случаев выживания с оставшимся явлением	Число случаев летального исхода
54		38 (70%)	7 (13%)	9 (17%)
12 (22%)	1 ч	11 (92%)	—	1 (8%)
21 (39%)	1–6 ч	16 (76%)	2 (10%)	3 (14%)
14 (26%)	6–12 ч	8 (57%)	4 (29%)	2 (14%)
7 (13%)	12 ч	3 (43%)	1 (14%)	3 (43%)

Прогноз ГЭ при операциях нейрохирургических или на сердце менее благоприятен. В подобных обстоятельствах диагноз — и, соответственно, применение ГБО — часто запаздывает, так как становится возможен только после окончания операции и/или анестезии.

И наконец, в случае остановки сердца, оказавшейся рефрактерной к ГБО, — даже при незамедлительном применении, неблагоприятный прогноз может быть следствием аноксии мозга в большей степени, чем эмболии самой по себе.

5. Профилактика

Поскольку ГЭ в большинстве случаев имеет ятрогенное происхождение, профилактика имеет первоочередное значение.

5.1. Газовая эмболия во время операции

– Во время нейрохирургической операции в положении сидя

Для выявления газовых пузырьков предложен ряд методик: пищеводный стетоскоп[44]; капнография[44, 52, 81]; постоянный мониторинг сатурации

смешанной венозной крови[93]; постоянный мониторинг парциального давления выдыхаемого азота[94]; Допплеровское ультразвуковое исследование прекардиальной области[51, 82] или через пищевод[51]; чреспищеводная эхокардиография[93, 95]; чрескожное мониторирование CO_2 и кислорода[93, 96]; катетеризация правого предсердия[79, 80, 87]. При сравнении их относительной чувствительности с ультразвуком (например, чреспищеводной эхокардиографией; прекардиальным Допплером), последний был наиболее чувствителен. После него идут капнография и чрескожный мониторинг парциального давления кислорода[96, 97] (табл. 2.2.2–4). Профилактика ГЭ включает поддержание высокого венозного давления крови (сосудистое наполнение, наполненность яремных вен)[98], и проведение искусственной вентиляции легких с постоянным положительным давлением[99].

Таблица 2.2.2–4. Чувствительность различных методов выявления (из Glensky с соавторами)[93]

Чувствительность	Метод мониторирования	Среднее количество воздуха (мл/кг), необходимое для достижения порога выявления (±SD)
Наибольшая	Чреспищеводная эхокардиография	0,19±0,25
	Прекардиальная допплерография	0,24±0,33
Средняя	ДЛА	0,61±0,37
	$p_{ET}CO_2$	0,63±0,23
	p_aO_2	0,71±0,54
	$p_{tc}O_2$	0,76±0,58
Слабая	p_aCO_2	1,15±0,76
	САД	1,16±0,76
	$p_{tc}CO_2$	1,54±0,70

ДЛА: давление в легочной артерии
$p_{ET}CO_2$: давление CO_2 в конце выдоха
p_aO_2: давление кислорода в артериальной крови
$p_{tc}O_2$: чрескожное давление O_2
p_aCO_2: давление CO_2 в артериальной крови
САД: среднее артериальное давление
$p_{tc}CO_2$: чрескожное давление CO_2

Закись азота ухудшает последствия ГЭ, поэтому в подобных ситуациях ее необходимо избегать. С хирургической точки зрения, все обнаженные срезы костей должны быть обработаны воском, а в случае повреждения сосуда зону операции следует залить физиологическим раствором. Сидячего положения следует по возможности избегать, применяя только там, где это абсолютно неизбежно по техническим причинам.

– Во время операций на сердце

Постоянное мониторирование ЭЭГ и ее спектральный анализ (многие годы рассматривался как лучший способ выявления) в настоящее время вытеснены транскраниальным Допплером[100].

Профилактика ГЭ, обусловленной применением АИК, включает тщательное удаление воздуха из контура и полостей сердца. Однако проникновения микропузырьков, сопровождающегося послеоперационной неврологической симптоматикой, полностью избежать невозможно.

Профилактика ГЭ, обусловленной вскрытием камер сердца, включает ряд хорошо известных мер: пережатие нисходящего отдела грудной аорты; индуцированную остановку сердца с помощью электрофибрилляции

желудочков или гипотермии; и тщательного удаления воздуха, которое крайне важно выполнить в открытых полостях сердца, легочных венах, левом ушке и предсердии, левом желудочке, корне аорты и легочном стволе.

5.2. Газовая эмболия во время диагностических и лечебных процедур

— Во время эндоскопических процедур с инсуфляцией

Газов пониженной резорбтивности следует избегать (например, воздух, гелий) — предпочтителен CO_2. Пункцию следует выполнять вдали от сосудистых зон; инсуфлировать газ медленно; и тщательно наблюдать за пациентом с тем, чтобы немедленно прервать процедуру при появлении циркуляторных или дыхательных проблем.

— Во время пункции вен и перфузии

При пункции подключичной или внутренней яремной вены продвижение иглы следует выполнять, тщательно поддерживая в ней отрицательное давление, и перекрывать просвет иглы при отсоединении шприца. Пациента следует уложить в положение с опущенной головой и, если применяется ИВЛ, поддерживать положительное давление в конце выдоха. После установки катетер и трубки следует тщательно фиксировать во избежание случайного рассоединения, например, при перемене положения тела.

Инфузионные насосы требуют очень тщательного наблюдения, так как абсолютно безопасных среди них нет[57]. В них должно быть устройство для выявления пузырьков в трубках.

Удаление центрального венозного катетера следует выполнять, уложив пациента в положение на спине с опущенной головой. Повязка должна быть герметизирующей во избежание проникновения воздуха через фиброзный канал, образующийся при длительном стоянии катетера.

— Во время гемодиализа или других экстракорпоральных процедур

Контур АИК необходимо тщательно промыть и проверить. Крайне важно наличие ловушки для пузырьков на венозной части контура, как и определителя пузырьков с выключающим контур устройством.

5.3. Газовая эмболия во время подводных погружений

Единственная реальная превентивная мера — тщательно следовать правилам погружений и соблюдать правила декомпрессии при всплытии. При хорошей технической и физической подготовке и соблюдении нескольких несложных правил («ступенька безопасности» на 3 мин каждые 3 метра) в большинстве случаев проблем можно избежать.

6. Заключение

В настоящее время ГЭ в большинстве случаев имеет ятрогенное происхождение. Углубление понимания ситуаций, сопряженных с риском ГЭ, и применение превентивных мер — лучший способ снижения частоты ее возникновения. Если ГЭ все же диагностирована, немедленное осуществление экстренных мер и как можно более раннее применение ГБО — наиболее важные факторы обеспечения благоприятного исхода.

Список литературы

1. Kunlin J, Benitte A, Richard S. Etude de l'embolie gazeuse experimentale et de son traitement. *Rev Path Gen*, 1959; 59: 891-896.
2. Adorn to D, Gildenberg P, Ferrario C, Smart J, Frost M. Pathophysiology of intravenous air embolism in dogs. *Anesthesiology*, 1978; 49, 2: 120-127.
3. Spencer M, Oyama Y. Pulmonary capacity for dissipation of venous gaz emboli. *Aerospace Med*, 1971; 42: 822-827.
4. Tanus-Santos J, Gordo W, Udelsmann A, Cittadino M, Moreno H. Nonselective endothelin-receptor antagonism attenuates hemodynamic changes after massive pulmonary air embolism in dogs. *Chest*, 2000; 118: 175-179.
5. Battistini B, Verreault M, Ayach B, Blouin A, Cernacek P, Jeng AY, Wessale J, Opgenorth T. Tsang J. Role of the endothelin system in secondary pulmonary hypertension related to air embolism: lessons learned from testing four classes of endothelin blockers in a rat model. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004; 44: S386-S389.
6. Nossum V, Hjelde A, Bergh K, Ustad AL, Brubakk AO. Anti-C5a monoclonal antibodies and pulmonary polymorphonuclear leukocyte infiltration-endothelial dysfunction by venous gaz embolism. *Eur J Appl Physiol*, 2003; 89: 243-248.
7. Berglund E, Josephson S, Ovenfors C. Pulmonary air embolism: physiological aspects. *Progr Respir Res*, 1970; 5: 259-263.
8. Gilbert JW, Berglund E, Dahlgren S, Ovenfors CD, Barnes R. Experimental pulmonary hypertension in the dog. A preparation involving repeated air embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1968; 55: 565-571.
9. Gottdiener JS, Papademetriou V, Notargiacomo A, Park WO, Cutler J. Incidence and cardiac effects of systemic venous air embolism. *Arch Intern Med*, 1988; 148: 795-800.
10. Hlastala M, Robertson T, Ross B. Gas exchange abnormalities produced by venous gas emboli». *Respir Physiol*, 1979; 36: 1-17.
11. Khan M, Alkalay I, Suetsugu S. Acute changes in lung mechanics following pulmonary emboli of various gases in dogs. *J Appl Physiol*, 1972; 33: 774-777.
12. Janssen P. Per operative iatrogenic venous air embolism in patients with intra-cardial venous-to-systemic shunting. *Anesthesist*, 1972; 21: 510-511.
13. Gronert GA, Messick JM, Cicchiara RF. Paradoxical air embolism from a patent foramen ovale. *Anaesthesiology*, 1979; 50: 548-549.
14. Markthackray N, Murphy PM, McLean RF, Delacy JL. Venous air embolism accompanied by echocardiographic evidence of transpulmonary air passage. *Crit Care Med*, 1996; 24: 359-361.
15. Butler B, Hills B. Transpulmonary passage of venous air emboli. *J Appl Physiol*, 1985; 59: 543-547.
16. Butler B, Katz J. Vascular pressures and passage of gas emboli through the pulmonary circulation. *Undersea Biomed Res*, 1988; 15: 203-209.
17. Vik A, Brubakk A, Henessy T, Jenssen B, Ekker M, Slordahl S. Venous air embolism in swine: transport of gas bubbles through the pulmonary circulation. *J Appl Physiol*, 1990; 69: 237-244.
18. Jaffrin MY, Delaunay M, Barthes-Biesal D. Perturbations apportees a la micro-circulation par des bulles de gaz de meme diametre que le vaisseau. *Med Sub Hyp*, 1984; 3: 81-86.
19. Butler B, Bryan-Brown C, Hills B. Paradoxical air embolism: transcapillary route. *Crit Care Med*, 1983; 11: 837.
20. Gorman DF, Browning DM. Cerebral vasoreactivity and arterial gas embolism. *Undersea Biomed Res*, 1986; 13: 317-335.
21. Philip R. A review of blood changes associated with compressions-decompression: relationship to decompression sickness. *Undersea Biomed Res*, 1974; 1: 117-150.
22. Thorsen T, Dalen H, Bjerkvig R, Holmsen H. Transmission and scanning election microscopy of N_2 microbubble-activated human platelets in vitro. *Undersea Biomed Res*, 1987; 14: 45-59.
23. Albertine K, Wiener Kronish J, Koike K, Stanh NC. Quantification of damage by air emboli to lung microvessels in anesthetized sheep. *J Appl Physiol*, 1984; 57: 1360-1368.
24. Albertine K. Lung injury and neutrophil density during air embolization in sheep after leukocyte depletion with nitrogen mustard. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 138: 1444-1453.

25. Perkett E, Brigham K, Meyrick B. Granulocyte depletion attenuates sustained pulmonary hypertension and increased pulmonary vasoreactivity caused by continuous air embolization in sheep. *Ann Rev Respir Dis*, 1990; 141: 456-465.
26. Ritz-Timme S, Eckelt N, Schmidtke E, Thomsen H. Genesis and diagnostic value of leukocyte and platelet accumulations around «air bubbles» in blood after venous air embolism. *Int J Legal Med*, 1998; 111: 22-26.
27. Warren B, Philip B, Inwood M. The ultrastrucrural morphology of air embolism : Platelet adhesion to the interface and endothelial damage. *Br J Exp Pathol*, 1973; 54: 163-172.
28. Suzuki A, Eckmann DM. Embolism bubble adhesion force in excised perfused microvessels. *Anesthesiology*, 2003; 99: 400-408.
29. Nossum V, Hjelde A, Brubakk AO. Small amounts of venous gaz embolism cause delayed impairment of endothelial function and increase polymorphonuclear neutrophil infiltration. *Eur J Appl Physiol*, 2002; 86: 209-214.
30. Hills B, James P. Microbubble damage to the blood-brain barrier: relevance to decompression sickness. *Undersea Biomed Res*, 1991; 18: 111-116.
31. Kazuhiro O, Kazuya N, Binder A. Venous air emboli in sheep: reversible increase in lung microvascular permeability. *J Appl Physiol*, 1981; 51: 887-894.
32. Segal A, Wasserman M. Arterial air embolism. A case of sudden death in status asthmaticus. *Radiology*, 1971; 99: 271-272.
33. Van Hulst RA, Lameris TW, Hasan D, Klein J, Lachmann B. Effects of cerebral air embolism on brain metabolism in pigs. *Acta Neurol Scand*, 2003; 108: 118-124.
34. Kytta J, Tanskanen P, Randell T. Comparison of the effects of controlled ventilation with 100% oxygen, 50% oxygen in nitrogen, and 50% oxygen in nitrous oxide on responses to venous air embolism in pigs. *Br J Anaesth*, 1996; 77: 658-661.
35. Mann C, Boccara G, Grevy V, Navarro F, Fabre JM, Colsow P. Argon pneumiperitoneum is more dangerous than CO_2 pneumoperitoneum during venous gas embolism. *Anest Analg*, 1997; 85: 1367-1371
36. Rudston-Brown B, Draper P, Warriner B, Walley F, Phang P. Venous gas embolism — a comparison of carbon dioxide and helium in pigs. *Can J Anaesth*, 1997; 4: 1102-1107.
37. Gottlieb J, Ericsson J, Sweet R. Venous air embolism: a review. *Anesth Analg*, 1965, 44: 773-779.
38. Durant T, Long J, Offenheimer M. Pulmonary (venous) air embolism. *Amer Heart J*, 1947; 33: 269-281.
39. Hybels C. Venous air embolism in head and neck surgery. *Laryngoscope*, 1980; 90: 946-956.
40. Flanagan J, Gradishar I, Gross R. Air embolism: a lethal complication of subclavian venipuncture. *N Engl J Med*, 1969; 281: 488-489.
41. Rodriguez RA, Cornel G, Weerasena NA, Pham B, Splinter WM. Effect of Trendelenburg head position during cardiac deairing on cerebral microemboli in children: a randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001; 121: 3-9
42. Alvaran S, Toung J, Graff T. Venous air embolism: comparative merits of external cardiac massage, intracardiac aspiration and left lateral decubitus position. *Anesth Analg*, 1978; 57: 166-170.
43. Ericsson A, Irwin R, Teplitz C, Corrao W, Tarpey J. Cerebral air embolism complicating transbronschoscopic lung biopsy. *Ann Intern Med*, 1979; 90: 937-938
44. Chacornac R, Witsenhausen JP, Deleuze R. L'embolie gazeuse au cours des interventions neurochirurgicales en position assise (a propos de 17 observations). *Anesth Anal Rean*, 1978; 35: 843-864.
45. Bacha S, Annane D, Daspos P. Les embolies gazeuses iatrogenes. *Presse Med*, 1996; 25: 1466-1472.
46. Muth C, Shank E. Gas embolism. *N Engl J Med*, 2000; 342: 476-482.
47. Oka Y, Inoue T, Hong Y, Sisto D, Strom J, Frater R. Retained intracardiac air. Transesophageal echocardiography for definition of incidence and monitoring removal by improved techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1986; 91: 329-338.
48. Orebaugh S. «Venous air embolism : clinical and experimental considerations». *Crit Care Med,* 1992; 20: 1169-1177.
49. Perkins-Pearson N, Marshall W, Bedford R. Atrial pressure in the seated position. Implication for paradoxical air embolism. *Anesthesiology*, 1982; 57: 493-497.

50. Standefer M, Bay J, Trusso R. The sitting position in neurosurgery : A retrospective analysis of 488 cases. *Neurosurgery*, 1984; 14: 649-658.
51. Michenfelder JD, Miller RH, Gronet GA. Evaluation of an ultrasonic device (doppler) for the diagnosis of venous air embolism. *Anesthesiology*, 1972; 36: 164-167.
52. Tateishi H. Prospective study of air embolism. *Brit J Anaesth*, 1972; 44: 1306-1310.
53. Cleveland J. Fatal air embolism to the right side of the heart during pneumonectomy for carcinoma. *Chest*, 1977; 71: 556-557.
54. Halpern P, Greenstein A, Melamed Y, Taitelman U, Sznajder I, Zveibil F. Arterial air embolism after penetrating lung injury. *Crit Care Med*, 1983; 11: 392-393.
55. Munsic K. Air embolism and maternal death from therapeutic abortum. *Obstet Gynecol*, 1972; 39: 688-690.
56. Saulnier F, Durocher A, Dubois D, Fourrier F, Mathieu D, Chopin C, Wattel F. Les embolies gazeuses. A propos de 44 cas. *ARC Med*, 1983; 3: 131-134.
57. Younker D, Rodriguez V, Kavanagh J. Massive air embolism during cesaerian section. *Anesthesiology*, 1986; 65: 77-79.
58. Bray P, Myers R, Cowley A. Orogenital sex as a cause of nonfatal air embolism in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 1983; 61: 653-657.
59. Boussuges A, Blanc P, Molenat F, Barthelemy A, Bergmann E, Sainty JM. Embolie gazeuse cerebrale et acces veineux central. *Rean Urg*, 1995; 4: 253-259
60. Feliciano D, Mattox K, Graham J, Beall AC, Jordan G. Major complication of percutaneous subclavian. *Am J Surg*, 1979; 138: 869-874.
61. Heckmann J, Lang C, Kindler K, Huk W, Erbuth F, Neundorfer. Neurologic manifestations of cerebral air embolism as a complication of central venous catheterization. *Crit Care Med*, 2000; 28: 1621-1625.
62. Grace D. Air embolism with neurologic complications. A potential hazard of central venous catheter. *J Canad Chir*, 1977; 20: 51-53.
63. Yacoub O, Cardona I, Coveler LA, Dodson M. Carbon dioxyde embolism during laparoscopy. *Anaesthesiology*, 1982; 57: 533-535.
64. Root B, Levy M, Pollack S, Lubbert M, Pathak K. Gas embolism after laparoscopy delayed by trapping in portal circulation. *Anesth Anal*, 1978; 57: 232-237.
65. Baggish M, Daniell J. Catastrophic injury secondary to the use of coaxial gas-cooled fibers and artificial sapphire tips for intra-uterine surgery: a report of five cases. *Lasers Surg Med*, 1989; 9: 581-584.
66. Cianci P, Posin JP, Shimshak R, Singyon J. Air embolism complicating percutaneous thin needle biopsy of lung. *Chest*, 1987; 92: 749-751.
67. Ericsson J, Gottlieb J, Sweet R. Closed-chest cardiac massage in the treatment of venous air embolism. *N Engl J Med*, 1964; 270: 1353-1354.
68. Ross DJ, Mohsenifar Z, Potkin RT, Roston WL, Alexander JM. Pathogenesis of cerebral air embolism during Neodymium-YAG laser photoresection. *Chest*, 1994; 3: 660-662.
69. Marini JJ, Culver BH. Systemic gas embolism complicating mechanical ventilation in the adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med*, 1989; 110: 699-703.
70. Kogutt M. Systemic air embolism secondary to respiratory therapy in the neonate: Six cases including one survivor. *Am J Roentgen*, 1978; 131: 425-429.
71. Lowdon J., Tidmore T. Fatal air embolism after gastrointestinal endoscopy. *Anesthesiology*, 1988; 69: 622-623.
72. Neff S, Zuluetal L, Miller R. Hydrogen peroxide: an unusual cause of arterial and venous gas embolism. *Anaesthesia*, 1996; 51: 683-684.
73. O'quin R, Lakshminarayan S. Venous air embolism. *Arch Intern Med*, 1982; 142: 2173-2176.
74. Kurusz M, Shaffer C, Christman E, Tyres G. Runaway pump head: New cause of gas embolism during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1979; 77: 792-795.
75. Stony W, Alford W, Burnus G, Classford D, Thomas C. Air embolism and other accidents using pump oxygenators. *Ann Thorac Surg*, 1980; 29: 336-340.
76. Markus H, Loh A, Israel D, Buckenham T, Clifton A, Brown M. Microscopic air embolism during cerebral angiography and strategies for its avoidance. *Lancet*, 1993; 341: 784-787.
77. Benett P, Elliott D. The physiology and Medicine of diving. Saunders, London, 1993.

78. Mathieu D, Poisot D, Wattel F. Oxygenotherapie hyperbare en reanimation. *Rea Soin Intens Med Urg*, 1986; 2: 71-83.
79. Kapoor T, Gutierrez G. Air embolism as a cause of the systemic inflammatory response syndrome: a case report. *Critical Care*, 2003; 7: 98-100.
80. Michenfelder JD, Martin JT, Altenburg BM, Rehder K. Air embolism during neurosurgery. An evaluation of right-atrial catheter for diagnosis and treatment. *J Amer Med Ass*, 1969; 208: 1353-1358.
81. Munson E. Effect of nitrous oxide on the pulmonary circulation during venous air embolism. *Anesth Analg*, 1971; 50: 785-793.
82. Bethune R, Brechner V. Detection of venous air embolism by CO_2 monitoring. *Anesthesiology*, 1968; 29: 178-185.
83. Maroon IC, Albin MS. Air embolism diagnosed by doppler ultrasound. *Anesth Analg*, 1974; 53: 399-402.
84. Martin R, Colley P. Evaluation of transoesophageal doppler detection of air embolism in dogs. *Anesthesiology*, 1983; 58: 117-123.
85. Jensen M., Lipper M. CT in iatrogenic cerebral air embolism. *AJNR*, 1986; 7: 823-827.
86. Munson E, Paul W, Perry J, De Padua C, Rothon A. Early detection of venous air embolism using a Swan-Ganz catheter. *Anesthesiology*, 1975; 42: 223-226.
87. Bedford R, Marshall W, Butler A, Welsh E. Cardiac catheters for diagnosis and treatment of venous air embolism. A prospective study in man. *J Neurosurg*, 1981; 55: 610-614
88. Dutka A. A review of the pathophysiology and potential application of experimental therapies for cerebral ischemia to the treatment of cerebral arterial gas embolism. *Undersea Biomed Res*, 1985; 12: 403-421.
89. Kindwall E. Massive surgical air embolism treated with brief recompression to six atmospheres followed by hyperbaric oxygen. *Aerospace Med*, 1973; 44: 663-666.
90. McDermott J, Dutka A, Koller W, Pearson R, Flynn E. Comparison of two recompression profiles in treating experimental cerebral air embolism. *Undersea Biomed Res*, 1992; 19: 171-185.
91. Van Hulst RA, Drenthen J, Haitsma JJ, Lameris TW, Visser GH, Klein J, Lachmann B. Effects of hyperbaric treatment in cerebral air embolism on intracranial pressure, brain oxygenation, and brain glucose metabolism in the pig. *Crit Care Med*, 2005; 33: 841-846.
92. Leitch D, Greenbaum J, Hallenbeck J. Cerebral arterial air embolism. *Undersea Biomed Res*, 1984; 11: 221-274.
93. Glenski J, Cucchiara R. Transcutaneous O_2 and CO_2 monitoring of neurosurgical patients : detection of air embolism. *Anesthesiology*, 1986; 64: 546-550.
94. Matjasko J, Petrozza P, Mackenzie C. Sensibility of end-tidal nitrogen in venous air embolism detection in dogs. *Anesthesiology*, 1985; 63: 418-423.
95. Furuya H, Suzuki T, Okumura K, Kishi Y, Uefusi T. Detection of air embolism by transoesophageal echocardiography. *Anesthesiology*, 1983; 58: 124-129.
96. Glenski J, Cucchiara R, Michenfelder J. Transoesophageal echocardiography and transcutaneous O_2 and CO_2 monitoring for detection of venous air embolism. *Anesthesiology*, 1986; 64: 541-545.
97. Makelaienen A, Linko K, Jousela I. Sensitivity of various monitoring methods in the detection of venous air embolism. *J Clin Monit*, 1989; 5: 294-305.
98. Slbin M, Babinski, Marron J. Anesthesic management of posterior fossa surgery in the sitting position. *Acta Anaesth Scand*, 1976; 20: 117-128.
99. Pearl R, Larson P. Hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure during continuous venous air embolism in the dog. *Anesthesiology*, 1986; 64: 724-729.
100. Markus H. Transcranial doppler detection of ciculating cerebral emboli. *Stroke*, 1993; 24: 1246-1250.

2.2.3. Отравление окисью углерода

Д. Матьё[1], М. Мэтью-Нольф[2], Ж.-К. Линк[1, 2], Р. Фэйвори[1], Ф. Ваттель[1]

[1]Service d'Urgence Respiratoire, de Reanimation Medicale et de Medecine Hyperbare, Hôpital Calmette, Centre Hospitalier Regional et Universitaire, Lille, France.
[2]Centre Anti-Poison, Centre Hospitalier Regional et Universitaire, Lille, France

Краткое содержание: отравление окисью углерода (CO) все еще остается важной проблемой общественного здравоохранения в Европе. Кроме общеизвестного влияния CO на гемоглобин в последнее время была установлена роль связывания CO с другими гемопротеинами, такими как миоглобин и цитохром a-a3. Более того, кроме гипоксического поражения, реоксигенационная фаза сама по себе может оказывать токсическое влияние через механизм, тесно связанный с феноменом ишемии–реперфузии.

Клиническая манифестация включает неврологические расстройства, сердечные аритмии, недостаточность кровообращения или дыхательную, которые обычно прекращаются, если пациента вынести из токсической атмосферы и дать ему кислород. Однако могут развиться и длительные неврологические проявления, которые повлекут тяжелые функциональные нарушения и инвалидность.

Кислород лежит в основе лечения, и было доказано, что лечение гипербарическим кислородом (ГБО) более эффективно предотвращает когнитивные нарушения, чем лечение нормобарическим кислородом. ГБО рекомендована всем пациентам, находящимся в коматозном состоянии при поступлении; пациентам, терявшим сознание во время токсического воздействия; пациентам с персистирующим неврологическим дефицитом. Хорошо организованные превентивные программы экстренно необходимы в наших странах для уменьшения числа случаев отравления CO и смягчения тяжести их последствий.
Ключевые слова: углерода окись, отравление (окисью углерода), карбоксигемоглобин, миоглобин цитохром a-a3, ишемия–реперфузия, реоксигенация, апоптоз, неврологические последствия (окись углерода).

Отравление окисью углерода (CO) до настоящего времени остается основной причиной случайных отравлений в Европе[1] и Северной Америке[2]. Несмотря на усилия по профилактике, обучению населения и медиков, эта интоксикация встречается часто, протекает тяжело и часто недооценивается.

Встречается *часто*: только во Франции число отравлений окисью углерода составляет около 5000–8000. Эта цифра имеет тенденцию к росту, так как растет использование населением приборов, способных продуциро-

вать CO. Кроме того, в результате энергетического кризиса люди меньше пользуются вентиляцией в домах. Эти два фактора, дополняя друг друга, повышают риск отравления CO.

Протекает *тяжело*: окись углерода ежегодно становится причиной сотен смертей в Европе. Смерть, впрочем, не является единственным вариантом неблагоприятного исхода. Во многих случаях отравление приводит к перманентному неврологическому дефициту.

Не всегда своевременно диагностируют и, как следствие, неадекватно ведут: по данным французского Центра контроля отравлений[3], почти в 30% случаев при обращении за медицинской помощью отравление CO не было распознано или истолковано ошибочно.

Гипербарическая оксигенация (ГБО) в настоящее время принята как лечение выбора, даже при наличии некоторых противоречий, касающихся лечения легких отравлений.

1. Источники окиси углерода

Основным экзогенным источником окиси углерода является неполное сгорание. Конкретные источники существенно отличаются в зависимости от географии, климата и вида местной промышленности. В северной Франции (табл. 2.2.3–1) наиболее типичные источники — неисправные угольные печки и газовые водонагреватели. Растет значение индивидуальных газовых или керосиновых отопительных приборов. Суицидальные отравления CO редки — по крайней мере во Франции. В Соединенных Штатах другая картина — там до 50% госпитализаций приходится на суицидальные попытки, обычно с использованием выхлопных газов автомобиля.

Существует и эндогенный, физиологический источник CO, так как окись углерода является конечным продуктом метаболизма, образующимся в процессе конверсии гема в биливердин. Однако большая часть CO, находящегося в организме человека, попадает в него из загрязнений воздуха. У некурящих лиц сатурация гемоглобина окисью углерода составляет приблизительно 0,85%, у курильщиков — около 4%.

Таблица 2.2.3–1. Причины отравления CO в северной Франции (4902 случая; 5 лет)

Непреднамеренные	**4828 (98,5%)**
Дома	**4365 (89%)**
Печи на угле	1910 (39%)
Газовые водонагреватели	1088 (22%)
Газовые печи	1076 (22%)
Керосиновые обогреватели	195 (4%)
Другое	96 (2%)
Пожары	**390 (8%)**
На производстве	**73 (1,5%)**
Не автомобильные бензиновые двигатели	34 (0,7%)
Другое (сталелитейное производство...)	39 (0,8%)
Преднамеренные	**74 (1,5%)**
Выхлопные газы	**56 (1,1%)**
Огонь (жертвоприношение ...)	**18 (0,4%)**

2. Патофизиология

Окись углерода — легко диффундирующий газ без цвета и запаха. Токсическое действие связано с его способностью связываться с гемопротеинами, блокируя, таким образом, их функцию. Во многих отношениях CO имитирует кислород и связывается с теми же точками, при этом обладая другим сродством, зависящим от протеиновых структур, окружающих точки связывания.

3. Влияние на транспортировку кислорода

Количество CO, абсорбированного организмом, зависит от концентрации вдыхаемого CO, альвеолярной вентиляции и длительности воздействия[4]. Воздействие высокой концентрации в течение короткого времени представляется менее вредным, чем воздействие низких концентраций, но в течение длительного времени.

После вдыхания CO проникает через альвеолярную мембрану и растворяется в плазме. Очень небольшое количество CO метаболизируется в организме (менее 1% окисляется до CO_2). Она связывается с гемоглобином, образуя карбоксигемоглобин (COHb), блокируя точки связывания гема, необходимые для транспорта кислорода. Окись углерода обладает приблизительно в 250 раз большим сродством к гемоглобину, чем кислород[5, 6]. Вследствие изменений структуры карбоксигемоглобина кривая диссоциации смещается влево. Уменьшение 2,3-дифосфоглицерата эритроцитов еще больше усиливает эффект[7].

Соотношение между парциальным давлением окиси углерода и кислорода определяет количество образующегося COHb. Захват окиси углерода обратно пропорционален парциальному давлению кислорода. Это объясняет тот факт, почему ограничение пространства (т. е. уменьшение содержания кислорода в окружающем воздухе) значительно отягощает последствия отравления CO.

Связывание CO с гемоглобином приводит к образованию нефункционирующей формы гемоглобина. Соответственно снижается содержание кислорода в артериальной крови. Так как доставка кислорода из окружающего воздуха в основном осуществляется за счет транспорта кислорода гемоглобином, отравление CO приводит к гипоксемической периферической гипоксии.

4. Влияние на ткани

Снижение доставки кислорода к периферии — не единственный механизм токсического действия CO. Установлено, что на внесосудистое потребление CO приходится 10–50% всего CO организма[8]. Goldbaum с соавторами[9] показали, что при одном и том же уровне карбоксигемоглобина в крови собаки, которые вдыхали CO, погибли, а те, которым только переливали кровь с эритроцитами, обработанными CO, — нет. Он пришел к выводу, что снижение доставки кислорода, вызванное взаимодействием CO с гемоглобином, было не самым важным фактом токсичности CO и что вне-

сосудистая CO оказывала токсическое действие, по-видимому, вмешиваясь в процесс утилизации кислорода. В эксперименте с отравлением CO на кроликах Ludbrook с соавторами подтвердили аномальное функционирование органов (например, мозга) без какого-либо снижения доставки к ним кислорода[10].

Окись углерода вступает в реакцию и с другими гемопротеинами кроме гемоглобина. К ним относятся миоглобин, гидропероксидаза, цитохромоксидаза (также известная как цитохром a-a3) и цитохром p-450 [11–13]. Хотя его сродство с этим гемоподобным соединением ниже, чем сродство с гемоглобином, по мере падения давления кислорода в крови, pO_2 в тканях может достигать уровня, при котором CO охотно связывается с миоглобином и цитохромоксидазой.

4.1. Связывание CO с миоглобином

Миоглобин является протеином – носителем кислорода, улучшающим диффузию кислорода в клетках скелетных мышц и миокарда, служа резервуаром и поддерживая высокий градиент диффузии. Связывание миоглобина с CO приводит к образованию нефункционирующей формы миоглобина — карбоксимиоглобина (COMb), с соотношением COMb/COMb равным приблизительно 1[13]. Ухудшение диффузии в мышечных клетках, в сочетании со снижением доставки к ним кислорода, может ограничивать максимальное потребление кислорода (VO_2 макс)[14, 15] и вызвать снижение сердечного выброса, что и наблюдается у пациентов даже с умеренно выраженным отравлением CO[16, 17].

4.2. Связывание CO с цитохромом a-a3

Цитохром a-a3 является конечным ферментом интрамитохондриальной дыхательной цепи; он катализирует редукцию молекулярного двухатомного кислорода в воде при четырехступенчатом переносе электрона. Ферментный комплекс участвует в 90% общего потребления кислорода организмом. Ингибируя цитохром a-a3, CO блокирует поток электронов от субстрата к O_2, который в норме обеспечивает клетки энергией (АТФ) через окислительное фосфорилирование [18, 19].

При обычном состоянии клеточного pO_2, связыванию CO с цитохромом a-a3 препятствует более высокое сродство O_2 с точкой связывания. Однако при повышении COHb было показано, что pO_2 в крови яремной вены падает до уровня, при котором — в условиях данной гетерогенной циркуляции, плотности капилляров и метаболических потребностей — pO_2 может существенно снижаться, позволяя CO связываться с цитохромом a-a3[20]. Более того, сообщается о том, что невозможность адаптировать микроциркуляторную доставку кислорода к локальным в нем потребностям является потенциально прямым токсическим действием CO на гладкую мускулатуру сосудистой стенки[21]. Это может поддерживать региональные различия в потреблении CO, нарушающие регуляцию кровотока и вызывающие гипоксию в определенных областях.

Доказательства связывания CO с цитохромом a-a3 фактически продемонстрировали Brown и Piantadosi[22] *in vivo* при помощи отражательной спектрофотометрии ближней части инфракрасного спектра. По мере роста уровней COHb происходит ингибирование цитохрома a-a3. За этим следует снижение внутриклеточной АТФ и pH[23], что ведет к нейрональной деполяризации, внутрисинаптическому выбросу катехоламинов и аминокислот возбуждения (в частности глютамина), сопровождаемому уменьшением обратного их захвата. Эти процессы не зависят от гипоксии. Они могут объяснить судороги, наблюдаемые у пациентов с отравлением CO. Эти процессы могут также инициировать апоптоз, участвующий в дегенерации нейронов, особенно в чувствительных зонах, таких как гиппокамп[24, 25].

В итоге, в дополнение к гипоксемической гипоксии, отравление CO индуцирует гистотоксическую гипоксию, и этот процесс самоподдерживающийся. Он также согласуется с клинической практикой.

5. Эффект реоксигенации

5.1. Диссоциация соединений CO с гемопротеинами

Диссоциация CO из соединений с гемопротеинами происходит согласно законам диффузии газов и действия масс. Скорость диссоциации зависит от соотношений O_2, CO, соответствующего компонента гема и их относительного сродства к O_2 против CO. Таким образом, можно назвать две основные терапевтические меры: (1) удаление пациента из токсической атмосферы с целью снижения pCO и (2) восстановление pO_2.

Диссоциация карбоксигемоглобина начинается, как только пациент удален из среды с повышенным содержанием CO. Элиминация происходит экспоненциально; время полувыведения в условиях комнатного воздуха составляет 230–320 мин. Скорость диссоциации значительно возрастает с ростом давления кислорода: в чистом нормобарическом кислороде время полувыведения COHb составляет 90 мин; в чистом кислороде под давлением 2 ата — 35 мин; и 22 мин при 3 ата в чистом кислороде [26].

Скорость диссоциации CO из соединений с другими гемопротеинами не установлена, но, по-видимому, она значительно меньше, так как зависит от количества доставляемого к тканям кислорода, которая значительно меньше артериальных значений и на которую также влияют уровни COHb. Miro с соавторами показали, что в острой фазе даже умеренного отравления CO (COHb от 0 до 25%) пик ингибирования митохондриального цитохрома a-a3 составляет 76% и даже к третьему дню после воздействия CO ингибирование остается на уровне 48%[27]. Это персистирующее ингибирование может вносить вклад в клиническую картину и при нормализации COHb.

5.2. Проявления реоксигенационного поражения при отравлении CO

Факт того, что цитохром a-a3 может оставаться ингибированным, несмотря на реоксигенацию пациента, наводит на мысль о формировании свободных кислородных радикалов и развитии реоксигенационного поражения.

Давно известно о множестве сходных черт между поражением головного мозга при отравлении CO и ишемическим реперфузионным поражением. Это привело к появлению гипотезы о том, что патофизиология таких поражений также имеет много общего[28–30].

Thom[31] продемонстрировал свидетельства присутствия перекисного окисления липидов в мозге отравленных CO крыс во время реоксигенации. Повышение концентраций конъюгированных диенов и малонилдеальдегида отмечается только через 90 мин после воздействия CO при дыхании уже чистым воздухом.

Он также смог продемонстрировать, что блокирование ксантиноксидазы аллопуринолом или выведение этого фермента из организма животных при помощи диеты, обогащенной вольфрамом, уменьшает выраженность перекисного окисления липидов в мозге[32]. Это дает дополнительные основания полагать, что механизмы отравления CO и реперфузионного поражения имеют немало общего.

Brawn и Piantadosi[33] сообщили о дополнительных свидетельствах генерации свободных кислородных радикалов во время реоксигенационной фазы отравления CO; они обнаружили снижение активности каталазы в ткани мозга, что предполагает продукцию перекиси водорода со снижением в соотношении редуцированного глутатиона и повышением продукции гидроксилированного салицилата, указывающее на выработку гидроксильных радикалов. Более того, они смогли продемонстрировать, что эта избыточная продукция свободных кислородных радикалов была связана со снижением внутриклеточных уровней pH и АТФ.

Кроме этих нейрональных изменений, происходящих во время реоксигенационной фазы, Thom показал, что отравление CO также вызывает эндотелиально опосредуемое усиление оксидативного стресса[34]. Эти повреждения были следствием повышения концентрации оксида азота (NO), генерирующего повышенные количества пероксинитрита с образованием нитротирозилового протеина[35], и активации каскадного пути, ведущего к усилению апоптоза[36].

Подводя итог, можно сказать, что при отравлении CO основными факторами, поражающими ткани, являются:

- гипоксическая гипоксия: снижается доставка кислорода к тканям в связи с падением кислородной емкости крови из-за образования COHb. Вследствие образования COHb также падает сердечный выброс и кривая диссоциации оксигемоглобина (HbO_2) смещается влево;
- гистотоксическая гипоксия: прямое токсическое действие на клетки за счет связывания с цитохромом a-a3, ведущим к нарушению окислительного фосфорилирования и уменьшению продукции АТФ;

- реоксигенационное повреждение, сходное с синдромом ишемии-реперфузии, при котором из-за активации полиморфноядерных лейкоцитов начинается перекисное окисление липидов мозга; эндотелиальное повреждение, связанное с выработкой пероксинитритов; и выбросом других, потенциально вредных клеточных компонентов, включая усиление выброса и снижение обратного захвата нейротрансмиттеров и аминокислот-медиаторов. Оба этих механизма могут инициировать апоптоз в предрасположенных клетках.

6. Клинические проявления

Отравление CO остается недостаточно понятным состоянием, поскольку его диагностика затруднена (30% диагнозов ошибочны[37]), а отдаленные последствия тревожны.

Обычно клинические проявления начинаются с незначительных признаков (генерализованная слабость, головная боль, тошнота, головокружение), позднее присоединяются мышечная слабость, коллапс или потеря сознания. В конце концов, развивается гипертоническая кома с повышением сухожильных рефлексов и пирамидной симптоматикой. Смерть наступает в результате сердечно-легочной недостаточности[38].

Клинические проявления могут принимать вид других типичных состояний, которые нередко выглядят более убедительно при дифференциальной диагностике (например, грипп, алкогольная интоксикация, мигрень, ангина и т. п.), что задерживает начало лечения или, хуже того, пациента отправляют домой, чтобы он отдохнул в той же загрязненной атмосфере, которая и была причиной проблемы. Таким образом, диагноз основывается на повышенном уровне настороженности, выявлении факта воздействия CO определением COHb, с последующими согласованными усилиями по выявлению и устранению источника CO.

Хотя в прошлом были исследования, связывавшие клиническую тяжесть отравления CO с уровнями COHb (табл. 2.2.3–2), очень важно подчеркнуть, что эти данные не всегда совпадают с клинической практикой. Измерению уровня CO в условиях госпиталя предшествует период различной длительности от момента воздействия. Так, назначение кислорода делает этот уровень крайне вариабельным, слабо коррелирующим с исходным[39].

Таблица 2.2.3–2. Клиническая картина отравления в зависимости от уровня COHb

Симптомы	COHb (%)
Симптоматика отсутствует	0–10
Слабость, головная боль	10–20
Тяжелая головная боль, тошнота, головокружение	20–30
Тошнота, рвота, нарушения зрения, мышечная слабость	30–40
Потеря сознания, одышка, тахикардия	40–50
Кома, судороги	50–60
Циркуляторная и/или дыхательная недостаточность	> 60

Уровень COHb можно измерить в венозной или капиллярной крови, в проведении пробы в артериальной крови необходимости нет, если для нее нет других медицинских показаний.

Измерение COHb обычно выполняют кооксиметром с применением спектрофотометрии. Физиологический уровень COHb колеблется от 0,3 до 0,5% и у жителей загрязненных городов от 1 до 2%. Наиболее широко он варьирует под действием табака, достигая у злостных курильщиков 10%. Таким образом, отравление CO можно подозревать при уровне COHb выше 10% у некурящих, и выше 15% у курильщиков [40]. Более низкие уровни COHb, тем не менее, не позволяют полностью исключить вероятность отравления CO и требуют учета выраженности табачной зависимости и исследования крови в динамике. Важно обратить внимание, что современные пульсоксиметры не способны отличить COHb от HbO_2. Они бесполезны для диагностики и — что опаснее — переоценивают содержание кислорода в крови.

При определенных обстоятельствах (при массовом поступлении, сомнениях в отравлении CO) у пациентов с сохраненным сознанием и способных контролировать собственное дыхание вместо COHb можно измерить CO в выдыхаемом воздухе. При этом нет необходимости в пункции вены и результат будет получен быстро. Уровень в 50 частиц на миллион (ppm) или 0,005% CO в выдыхаемом воздухе соответствует приблизительно 6% COHb, 80 ppm или 0,0085% — приблизительно 10% [41, 42].

Может быть полезным и измерение концентрации CO в атмосфере. В норме уровень CO не превышает 10 ppm. Уровень в 50 ppm ненормален, хотя для развития токсичности при этом и потребуется некоторое время, зависящее от степени активности пациента и частоты дыхания. Воздействие 1000 ppm и более может быстро вызвать потерю сознания и смерть, что можно наблюдать у членов команд спасателей.

Тяжелые осложнения в острой фазе отравления CO в основном связаны с сердечно-сосудистой системой и сопровождаются коллапсом, аритмиями, коронарной ишемией и острым отеком легких. Возможен рабдомиолиз с риском последующего развития острой почечной недостаточности (табл. 2.2.3–3).

Летальность в ближайший период не является самой большой проблемой. Отдаленные последствия больше всего тревожат клиницистов и порождают противоречия, касающиеся оптимального лечения. К ним относятся: (1) персистирующий неврологический дефицит, такой как персистирующая кома или дисфункция мозга, и (2) персистирующие неврологические проявления (ПНП), которые могут манифестировать даже через месяц после отравления — часто после видимого восстановления. Это может быть паркинсонизм, спутанность сознания, деменция и нарушения памяти.

Таблица 2.2.3–3. Ближайшие осложнения в зависимости от тяжести отравления CO

Группа	0	I	II	III	IV	Всего
Количество пациентов	96	273	213	169	23	774
Осложнения сердечно-сосудистой системы, включая:	0	5 (2%)	15 (7%)	22 (13%)	12 (52%)	54 (7%)
– коллапс		-	-	3	3	6
– коронарная ишемия		3	6	7	3	19
– аритмия		2	7	4	5	18
Осложнения дыхательной системы	0	1 (0,4%)	3 (1,5%)	26 (15%)	9 (39%)	39 (5%)
– отек легких		-	2	7	2	11
– бронхиальная суперинфекция		-	-	15	6	21
– бронхоспазм		1	1	4	1	9
Другие осложнения (0,4%)	0	0	1 (0,5%)	1 (0,6%)	1 (0,4%)	3

Группа 0: нормальное сознание, неврологической симптоматики нет
Группа I: нормальное сознание, выявляются симптомы при неврологическом обследовании
Группа II: нормальное сознание, начало его утраты
Группа III: кома I или II стадии
Группа IV: кома III или IV стадии
Значительная разница ($p<0,01$) наблюдалась между группами 0 и I по сравнению с группами II, III и IV, поскольку рассматривались основные осложнения. Аналогично была значительной разница между группой II и группами III и IV. Таким образом, потеря или изменение сознания чаще сопровождаются осложнениями — кома.

В начале 1970-х годов Smith и Brandon[43] сообщили о исследованиях, которые показали, что после отравления CO, после исключения пациентов с немедленно развивающимися неврологическими осложнениями, 33% оставшихся страдали поведенческими нарушениями и 43% — нарушениями памяти, несмотря на постепенное восстановление. В обзоре литературы того времени Ginsberg и Romano[44] определили, что персистирующие неврологические нарушения (ПНС) имели место в 15–40% случаев пациентов с видимым улучшением. Они возникали в срок от 3 до 240 дней после отравления CO. ПНС были исследованы при помощи различных визуализирующих методик (КТ, МРТ, ПЭТ), подтверждающих паттернов повреждения. Чаще всего оказывались вовлеченными белое вещество и бледное ядро[38].

К сожалению, клинических или биологических маркеров ПНС нет. Однако возраст (>60 лет) и утрата/изменения сознания являются факторами риска[45, 46]. Психометрические тесты могут быть более чувствительными при выявлении ранней неврологической симптоматики, облегчая решение о применении более агрессивных схем лечения[47].

К счастью, ПНС смягчается или исчезает в 50–75% случаев в пределах одного года с момента появления. Во многих неконтролируемых клинических исследованиях сообщается о том, что применение ГБО в острой фазе представляется средством, снижающим частоту развития ПНС[39, 48–50], при сравнении с контрольными группами (перенесшими аналогичные отравления в прошлом или получавшими нормобарическую оксигенацию (НБО))[45, 51].

Патофизиологические механизмы этих повреждений остаются все еще не уточненными, но объяснить их только действием гипоксии нельзя. Предположение об ишемическом реперфузионном повреждении с отсроченным нейрональным апоптозом в настоящее время предлагается как наиболее привлекательная гипотеза, объясняющая этот механизм.

6.1. Ведение пациента на месте происшествия

Лечение пациента непосредственно на месте происшествия начинается с выноса пациента из токсической атмосферы (не подвергая при этом спасателей ее воздействию). Необходимо оценить состояние витальных функций, при необходимости — начать сердечно-легочную реанимацию.

Клиническая оценка должна включать неврологическое обследование: уровень сознания, двигательные функции, состояние рефлексов и мышечный тонус. Необходимо оценить наряду с общим клиническим обследованием наличие других повреждений, интоксикации или сопутствующих заболеваний (например, диабет и ишемическая болезнь сердца).

На месте происшествия жизненно важно применение высокой концентрации кислорода через плотно подогнанную лицевую маску с клапаном или высокой скоростью подачи (12–15 л/мин для взрослых пациентов). Во всех случаях нарушения проходимости дыхательных путей и/или дыхательной недостаточности показана эндотрахеальная интубация и вспомогательная вентиляция с FiO_2^1 (100%). Кислород необходимо подавать на протяжении всей транспортировки в госпиталь, спасатели должны обследовать место происшествия на наличие других пострадавших, определить источник CO, адекватно провентилировать помещение.

Таблица 2.2.3–4. Ведение пациентов с отравлением CO

1. Первичная оценка	Витальные функции: кардиореспираторный статус Неврологический осмотр: – уровень сознания – двигательная реакция на стимуляцию – состояние рефлексов Клиническое обследование, проверить: – осложнения (ЭКГ, рентгенография грудной клетки ...) – сопутствующие травмы или отравления – исходно существовавшие заболевания Лабораторные тесты: – COHb – газы артериальной крови (при необходимости)
2. Диагноз	Обстоятельства отравления CO Сопоставимая клиническая картина COHb>10% Возможно: – измерение CO в выдыхаемом воздухе – измерение CO в атмосфере

Окончание табл. 2.2.3–4

3. Лечение	Экстренные меры: – немедленное удаление пациента из токсической атмосферы – сердечно-легочная реанимация при необходимости – кислород лицевой маской или контролируемая вентиляция – перекрыть источник CO, проветрить помещение, искать других пострадавших Поддерживающие меры: – контролируемая вентиляция с $FiO_2 = 1$ – восполнение дефицита жидкости с учетом уровня центрального венозного давления – инотропная поддержка, при необходимости Оксигенотерапия: – ГБО пациентам ○ в коме ○ терявших сознание при воздействии CO ○ или при выявлении объективной неврологической симптоматики при обследовании ○ беременным – НБО терапия: применение высоких концентраций кислорода через плотно подогнанную лицевую маску потоком высокой скорости с регулирующим клапаном (12–15 л/мин для взрослых), минимальная длительность — 12 ч
4. Профилактика	Пациенту и его близким необходимо рассказать об опасности отравления CO Техническое обследование места происшествия для исключения повторения отравления в будущем

6.2. Лечение гипербарической оксигенацией (ГБО)

Со времен классического эксперимента Haldan[52, 53] кислород был средством первого ряда при лечении отравления CO. Факт того, что элиминация CO пропорциональна количеству доставляемого кислорода, служил обоснованием применения максимально достижимого pO_2 — в условиях повышенного давления. В 1960 г. Smith, Sharp первыми осуществили этот вид лечения[54]. С тех пор он получил настолько широкое распространение, что во многих странах рассматривается как стандарт лечения отравления CO.

6.2.1. Влияние ГБО

Элиминация CO зависит от его высвобождения из соединений с гемопротеинами. Происходит это в отсутствие продолжающегося воздействия как функция восстанавливающегося pO_2.

Диссоциация COHb начинается, как только прекращается воздействие. Однако, учитывая более высокое сродство CO к гемоглобину, при дыхании комнатным воздухом время полувыведения составляет от 230 до 320 мин. Диссоциация COHb под действием кислорода значительно ускоряется: время полувыведения при НБО составляет 90 мин; при ГБО 2 ата – 35 мин; при ГБО 3 ата — 22 мин[55].

Даже при том, что сродство CO к другим гемопротеинам ниже, чем к гемоглобину, диссоциация CO из соединений с ними протекает медленнее в связи с более низкими уровнями pO_2 в тканях по сравнению с артериальной кровью. Этот эффект усиливается снижением доставки кислорода в связи с присутствием COHb. Соответственно, и детоксификация не может начаться прежде, чем доставка кислорода к периферии не достигнет удовлетворительного уровня, т. е. пока не произойдет диссоциация достаточно существенной части COHb. Это может служить дополнительным объяснением того, что детоксификация других гемопротеинов происходит позднее детоксификации гемоглобина.

Повышая количество растворенного кислорода, ГБО немедленно восстанавливает нормальную доставку кислорода к периферии. В результате гипоксемическая гипоксия прекращается, способствуя прекращению и гистотоксической гипоксии тоже. Цитохром a-a3 восстанавливается до своей функционирующей формы, что возвращает митохондриальной респираторной цепочке способность редуцировать кислород. Уменьшается продукция свободных кислородных радикалов, способствуя улучшению восстановления функций клетки. Brown и Piantadosi сообщили об экспериментальном подтверждении этих механизмов[56, 57].

И наконец, Thom сообщил о том, что за счет ослабления перекисного окисления липидов ГБО уменьшает сосудистое повреждение, наблюдаемое во время реоксигенационной фазы[58]. Механизм заключается в снижении фиксации лейкоцитов к эндотелию сосудов. Это происходит вследствие снижения выделения бета-2 интегрина посредством редукции циклической GMF, обусловленной влиянием ГБО на мембранную гуанилатциклазу[59]. Это благоприятное действие ГБО наблюдается также и в других ситуациях, связанных с состоянием ишемия–реперфузия[60].

Подводя итог, можно сказать, что существует большое количество экспериментальных данных, подтверждающих более высокую эффективность ГБО при сравнении с НБО.

6.2.2. Клинические исследования

За прошедшее с 1960 г.[61] время момента первого применения ГБО для лечения отравления CO клинический опыт был обобщен в стандартные рекомендации. Ряд неконтролируемых исследований содержат информацию о снижении уровней летальности и осложнений у пациентов, получавших ГБО[15–18]. В конце 1980-х годов лечение ГБО подвергалось критике за отсутствие проспективных контролируемых исследований, поддерживающих ее применение при отравлении CO.

За последние 15 лет были опубликованы сообщения о 6 проспективных рандомизированных клинических исследованиях, сравнивающих ГБО и НБО при отравлении CO[19–23, 61]. Из 6 этих работ в 4 было продемонстрировано улучшение клинических исходов среди пациентов, получавших ГБО, в 2 других эффекта не наблюдалось.

Первое рандомизированное исследование, выполненное Raphael и соавторами[19], включало 343 пациента, не терявших сознание, прошедших

курс лечения либо ГБО (2 ата 60 мин), либо НБО (1 ата в течении 6 ч). Заметной разницы в частоте развития ПНП через месяц после отравления отмечено не было. Негативное заключение было сделано на основании наблюдения 286 пациентов, терявших сознание и прошедших курс лечения в виде 1–2 сеансов ГБО. Это исследование подвергалось критике за применение избыточного расширения в критериях включения, неадекватные режимы ГБО, неадекватное время обследования и неадекватную оценку исходов лечения.

Другое проспективное исследование было выполнено Ducasse с соавторами[20] и включало 26 пациентов, не достигших состояния комы и прошедших курс лечения ГБО или НБО. Состояние оценивали по данным клинического обследования, энцефалограммы и реакции мозгового кровотока на ацетазоламид. Результаты лечения в группе пациентов, получавших ГБО, к третьей неделе были значительно лучше. К ограничениям этого исследования следует отнести малое количество наблюдений и применение суррогатных измерений результатов лечения.

Третье исследование, выполненное Thom с соавторами[21], включало 60 пациентов с умеренным отравлением СО. Пациенты, терявшие сознание или имевшие нарушения в работе сердца, в исследование не включались. После рандомизации пациентов лечили ГБО (2,8 ата в течение 30 мин, далее по 2 ата в течение 90 мин) или НБО (до исчезновения симптоматики). Пациентам выполняли неврологическое обследование. Персистирующие неврологические проявления были выявлены у 7 из 30 (23%) пациентов, получавших НБО, и ни у одного из пациентов, получавших ГБО ($p<0,05$). Неврологические нарушения персистировали в среднем в течение 6 недель и часто мешали нормальной дневной активности. Исследование было прекращено на ранних этапах в связи с очевидной эффективностью лечения, но в последующем оказалось ограниченным из-за малого количества пациентов. Кроме того, оно не было двойным слепым, и довольно большое количество пациентов не удалось отследить в дальнейшем.

Четвертое рандомизированное клиническое исследование, выполненное Scheinkestel с соавторами[22], включало 191 пациента с отравлением СО различной тяжести. Пациентов лечили либо ГБО (1 сеанс в день, 3 ата, 60 мин, в перерывах — НБО в течение 3–6 дней), либо НБО в течение 3–6 дней. Результаты лечения оценивали при помощи клинического или неврологического обследования сразу после курса и месяц спустя. Положительного эффекта найдено не было. В исследовании был допущен ряд недостатков: (1) большинство отравлений СО представляли собой суицидальные попытки, сопровождавшиеся приемом алкоголя и других препаратов, которые могли влиять на результаты нейропсихологических исследований; (2) ни протокол применения ГБО, ни протокол применения НБО не соответствовали общепринятой в настоящее время практике. Группа ГБО получала всего на 7% кислорода больше, чем группа НБО. Можно предполагать, что небольшая разница в дозировках кислорода искажает эффект ГБО в пользу неоправданно длительного нормобарического лечения, требующего госпитализации и, таким образом, делающего

стоимость выше стоимости повторных сеансов ГБО в течение более короткого времени. И наконец, обследование через месяц прошли менее половины пациентов.

Такие противоречивые результаты стали почвой для дискуссий. Недавно, однако, в рандомизированном проспективном двойном слепом исследовании Weaver[61] с соавторами получили очевидные положительные результаты в группе пациентов, прошедших курс лечения ГБО. 152 пациента были включены и рандомизированы для получения либо ГБО (3 сеанса за 24 ч), либо НБО. Дважды была выполнена расширенная группа нейропсихологических тестов: через 6 недель и через один год. Когнитивные последствия в группе получавших ГБО к 6-й неделе встречались значительно реже, чем у получавших НБО (25% против 46%, $p<0,07$). Положительное влияние сохранялось и до 1 года (4% против 15%, $p<0,04$).

Последующий углубленный анализ результатов этого исследования[26] показал, что положительный эффект ГБО отмечен в следующих группах: в возрасте старше 50 лет; среди терявших сознание во время воздействия CO; при уровне COHb выше 25%; и метаболическом ацидозе (BE ниже — 2 мЭкв/л). У пациентов без этих критериев ГБО не имела преимуществ перед НБО.

Было опубликовано и другое проспективное рандомизированное клиническое исследование, правда, только в виде абстракта[23]. В нем приведен промежуточный анализ проспективного многоцентрового исследования. Пятьсот семьдесят пять пациентов, не достигших состояния комы, были рандомизированы для проведения либо ГБО (1 сеанс, 2,5 ата в течение 90 мин), либо НБО (12 ч). В дальнейшем обследования выполняли через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев. Значительное отличие в пользу ГБО отмечено через 3 месяца (8,7% против 15,2%, $p < 0,016$). Отличия уменьшались к 6-му месяцу и исчезали к 1-му году. Однако важным наблюдением было снижение летальности в первые 6 месяцев, что могло бы иметь серьезный экономический эффект.

В итоге, согласно последнему Кохрановскому обзору[62], ГБО, вероятно, эффективна не при всех случаях отравления CO. Ее применение должно определяться тяжестью состояния пациента; определенные подгруппы пациентов получают преимущества больше от ГБО, чем от НБО, — в частности, в случаях, сопровождающихся неврологическими нарушениями (кома, потеря сознания или объективные неврологические проявления). Психометрическое тестирование может быть полезным для идентификации пациентов с минимальной неврологической симптоматикой, которые, тем не менее, находятся в зоне риска развития ПНП, что может быть недооценено без специфического скрининга.

6.2.3. Показания

Лечение отравлений CO при помощи ГБО превосходит НБО по способности снижать частоту развития ПНП. Однако применение ГБО нужно не при всех формах отравления CO, а только в группах риска отдаленных

последствий[28]. В настоящее время существует дилемма определения этих групп риска — этот вопрос требует дополнительного изучения.

Опубликованные исследования[26, 29] относят к таким группам следующих пациентов: в состоянии комы; терявших сознание; имеющих неврологические отклонения, особенно мозжечковые, с уровнем COHb превышающим 25%; с метаболическим ацидозом. В будущем нейропсихологическое тестирование могло бы стать важным инструментом. Дополнительным показанием является беременность, в связи с опасностью для плода.

Рандомизированных исследований отравлений CO у детей нет. Однако представляется целесообразным распространить на них те же клинические принципы, которые применяются к взрослым. У маленьких детей более сложно, чем у взрослых, оценить когнитивную функцию как показание к лечению, в связи с чем показания к применению ГБО у детей могут быть шире.

В 2004 г. Европейская консенсусная конференция по показаниям к лечению ГБО рекомендовала ее применение в случаях отравления CO, при которых наблюдается один или более следующих признаков:

(1) персистирующая кома;

(2) потеря сознания в анамнезе;

(3) нейропсихологические нарушения;

(4) патологические неврологические признаки (например, усиление сухожильных рефлексов, гипертония, пирамидные нарушения и т. д.).

Эти критерии очень похожи на те, которые рекомендованы в Северной Америке[63–65].

6.2.4. Протокол ГБО

ГБО следует применять в соответствии с клинической ситуацией. Результаты последних рандомизированных исследований подтвердили основания применения ГБО при остром отравлении CO. Тем не менее целый ряд вопросов остаются без ответа. К ним относится оптимальное дозирование ГБО (например, количество сеансов, их длительность, давление лечения и т. д.). Обычно считается достаточным 90 мин при 2,5 ата. Большинство протоколов предусматривают от 1 до 3 сеансов ГБО. В исследовании Вивера наибольший эффект был достигнут при первом сеансе. В клинической практике обычно дополнительные сеансы проводят в случаях, когда после первого полного восстановления не происходит.

Пациентам с минимальными и/или субъективными симптомами нужно интенсивное НБО через лицевую маску как минимум в течение 12 ч[66].

Остается неясным, после какого по счету сеанса ГБО более не показана. В исследовании, выполненном Goulon[18], наилучшие результаты были получены у пациентов, получавших лечение в течение 6 ч. В клинической практике обычно после 24 ч после воздействия лечение не применяют, если симптоматики у пациента нет.

6.3. Профилактика повторных отравлений

Поскольку большинство отравлений CO происходит в результате несчастных случаев, крайне важно предпринять адресные профилактические меры, пока пациент еще находится на больничной койке. По опыту автора, 4,5% пациентов получают повторное отравление в течение года.

Необходимы превентивные меры на трех уровнях.

- Уровень пациента (включая родственников, соседей, детей, инвалидов и пожилых взрослых, которые могут стать жертвами отравления). Необходимо предоставить информацию о тяжести отравления, как оно происходит, начальные признаки, способы профилактики повторного отравления. Информация должна быть доведена как в устном, так и письменном виде.
- Уровень помещения/источника: необходимо использовать профессиональное техническое обследование помещения для идентификации источника CO. Его могут выполнить специалисты из инженерных подразделений социальной службы и здравоохранения. Целью такого обследования должны быть все потенциальные этиологические причины. В зависимости от результатов обследования может быть необходимым информировать местную социальную службу.
- Уровень общественного здравоохранения: о факте отравления CO, его причинах и последствиях необходимо информировать соответствующий орган здравоохранения или общего управления (например, центр отравлений, местную или региональную службу социальную или здравоохранения). Крайне важно распространять понимание эпидемиологических данных и последствий отравления CO для человека. Этот аспект профилактики также крайне важен для настороженности органов здравоохранения в отношении важности проблемы и принятия адекватных программ профилактики.

7. Особые случаи

7.1. Отравление CO у беременных

Отравление CO беременных представляет собой очень специфичную проблему: влияние CO на плод крайне неблагоприятно, и может стать причиной его смерти, мальформаций и отставания умственного развития. Строгой корреляции между тяжестью клинического состояния матери и тяжестью отравления плода нет.

С патофизиологической точки зрения, необходимо принять во внимание три факта:

— диффузия CO через плацентарный барьер замедляет как потребление, так и выведение CO относительно этих же показателей матери[67];
— гемоглобин плода имеет более высокое сродство к CO, чем гемоглобин взрослых;
— гипоксия плода при отравлении CO протекает значительно тяжелее, чем у взрослых, в связи с более выраженной степенью связывания CO с внутриклеточными гемопротеинами.

Эти причины тяжести отравления плода невозможно в достаточной степени оценить по состоянию матери.

Мы провели исследование с длительным наблюдением (в течение 7 лет) 90 пациенток, которые пережили случаи отравления СО в период беременности и прошли курс лечения ГБО. В 90% случаев беременность была сохранена и закончилась рождением здорового ребенка. В 5 случаях отравление СО привело к смерти плода. Это в четыре раза выше уровня частоты спонтанных абортов в нашем регионе. Однако частота преждевременных родов, задержек в развитии или мальформаций была не выше средних показателей.

Таким образом, мы рекомендуем лечить всех беременных с отравлением СО при помощи ГБО, независимо от состояния матери. В последующем беременность следует рассматривать как беременность высокого риска с тщательным ее мониторированием, однако после применения ГБО плановое прерывание беременности более не рекомендуется.

7.2. Отравление СО и отек легких

Отек легких снижает эффективность ГБО (эффект легочного шунта), более того, ГБО может его аггравировать (гипероксическая сердечная декомпенсация).

В 4-летнем наблюдении 1850 случаев отравления СО у 120 пациентов (6,5%) было отмечено развитие отека легких. Этих пациентов можно было разделить на две группы.

- Пациенты с кардиальной патологией. Группа включала 92 случая (77%) пациентов старшей возрастной группы (возраст 73±13 лет) с частыми эпизодами сердечной недостаточности в анамнезе. Для этих пациентов отек легких был показанием к ГБО, так как ГБО ускоряет детоксификацию миоглобина.
- Пациенты без кардиальной патологии. Вторая группа включала более молодых пациентов (возраст 18±11 лет), обычно не имевших ранее кардиальных проблем. Механизм развития отека легких у них был не кардиогенным — либо токсический эффект СО, либо аспирация желудочного содержимого (у 20 из 28 пациентов). В этих случаях оценка соотношения риска и пользы основывалась на снижения неврологического риска в обмен на вероятность усиления легочных проблем.

По нашим наблюдениям, проведение ГБО у пациентов в состоянии комы никогда не сопровождалось усугублением существующего отека легких. Однако лечение такого рода можно проводить только в многоместных барокамерах, оборудованных для проведения интенсивной терапии на случай развития осложнений (например, вентиляция легких с положительным давлением в конце выдоха, вентиляция с постоянным положительным давлением, гемодинамический мониторинг и т. д.).

7.3. Отравление СО и поражение вдыхаемым дымом

В настоящее время хорошо известно, что большинство погибших во время пожаров умирают не от ожогов, а от асфиксии[68]. Дым представляет собой

сложную смесь продуктов горения, но почти всегда содержит CO и цианиды[69].

Кроме повреждения дыхательных путей (ожоги, обструкция гарью и некротизированными тканями и т. п.) у таких пациентов всегда необходимо заподозрить отравление CO, особенно если пациент терял сознание или были отмечены неврологические нарушения. Выявление метаболического ацидоза также должно вызвать подозрение клинициста в отношении отравления CO[70].

Определение концентрации CO в выдыхаемом воздухе у пациента в сознании позволяет определить нуждающихся в лечении кислородом.

Если показана ГБО, всегда необходимо оценить легочный статус и сопоставить его с неврологическими последствиями отказа от ГБО. Затем необходимо принять решение на основании соотношения риск/польза.

7.4. Отравление дихлорметаном

Дихлорметан (или метилен хлорид) — летучий растворитель, обычно применяемый как промышленный растворитель или для снятия краски. В результате ксенобиотического метаболизм в печени в качестве побочных продуктов образуются CO_2 и CO, с последующим отравлением CO. Отличительным признаком этого отравления является вторичное ухудшение даже после удаления из токсической атмосферы. Это происходит в связи с тем, что продукция CO продолжается еще некоторое время после абсорбции метиленхлорида, и уровень COHb остается высоким.

Лечение состоит из назначения кислорода, при сердечной дисфункции или неврологических нарушениях может быть оправдано применение ГБО. Кислород необходимо подавать длительное время; периодически следует мониторировать уровень COHb для подтверждения его снижения со временем или подтверждения возможной необходимости проведения повторного сеанса ГБО.

8. Заключение

Отравление CO остается серьезной проблемой общественного здравоохранения. Принципиально важным компонентом лечения остается кислород, доказана более высокая эффективность ГБО по сравнению с НБО для предупреждения когнитивных последствий у пациентов группы высокого риска по развитию ПНП. К этой группе относятся: пациенты в состоянии комы, терявшие сознание, имеющие нейропсихометрические нарушения, кардиальную дисфункцию или беременность. У таких пациентов применение ГБО оправдано. Однако других пациентов можно лечить, применяя соответствующие режимы НБО: 100% кислород в течение не менее 12 ч. Недавний обзор данных нашего региона показал, что 50% пациентов с отравлением CO и нуждавшиеся в НБО ее не получили[32]. Это может быть причиной тяжелых осложнений и повышения социоэкономической стоимости.

Список литературы

1. Faure J, Arsac P, Chalandre P. Prospective study in carbon monoxide intoxication by gas water heaters. *Hum Toxicol*, 1983; 2: 422–425.
2. Dolan M. Carbon monoxide poisoning. *Can Med Assoc J*, 1985; 133: 392–399.
3. Barret L, Danel V, Faure J. Carbon monoxide poisoning, a diagnosis frequently overlooked. *Clin Toxicol*, 1985; 23: 309–313.
4. Pace N, Consolazio W, White W. Formulation of the principal factors affecting the rate of uptake of carbon monoxide by normal man. *Am J Physiol*, 1946; 174: 352–359.
5. Haldane J. The relation of the action of carbonic oxide to oxygen tension. *J Physiol*, 1895; 18: 201–217.
6. Haldane J. Carbon monoxide as a tissue poison. *Biochem J*, 1927; 21: 1068–1075.
7. Roughton F, Darling R. The effect of carbon monoxide оп the oxyhemoglobin dissociation curve. *Am J Physiol*, 1944; 141: 17–31.
8. Luomanmaki K, Coburn R. Effects of metabolism and distribution of carbon monoxide on blood and body stores. *Am J Physiol*, 1969; 217: 354–363.
9. Goldbaum L, Orenallo T, Dergal E. Mechanism of the toxic action of carbon monoxide. *Ann Clin Lab Sci*, 1976; 6: 372–376.
10. Ludbrook GL, Helps SC, Gorman DF, Reilly PL, North JB, Grant C. The relative effects of hypoxic hypoxia and carbon monoxide оп brain function in rabbits. *Toxicology*, 1992; 75: 71–80.
11. Coburn R, Mayers L. Myoglobin 0, tension determined from measurements of carbomyoglobin in skeletal muscle. *Am J Physiol*, 1971; 220: 66–74.
12. Keilin D, Hartree E. Cytochrome and cytochrome oxidase. *Proc Roy Soc Lond Ser B*, 1939; 127: 167–191.
13. Coburn R, Forman H. Carbon monoxide toxicity. In: Fishman A (ed.) *Handbook of physiology of the respiratory system*, vol. 4: gas exchange. American Physiological Society, Bethesda, 1987: 439–456.
14. King C, Dodd S, Cain S. O_2 delivery to contracting muscle during hypoxic or CO hypoxia. *J Appl Physiol*, 1987; 63: 726–732.
15. Hogan M, Bebout D, Gray P, Wagner J, West J, Haab P. Muscle maximal O_2 uptake at constant O_2 delivery with and without CO in the blood. *J Appl Physic*, 1992; 69: 830–836.
16. Corya B, Black M, McHenry P. Echocardiographic findings after acute carbon monoxide poisoning. *B Heart J*, 1976; 38: 712–717.
17. Elkharrat D, Raphael JC, Tainturier C, Brunel D, De Truchis P, Goulon M. Angioscintigraphie cardiaque au cours de l'intoxication aigue par l'oxyde de carbone. *Rean Soins Intens Med Urg*, 1986; 2: 61–66.
18. Piantadosi C. Carbon monoxide, oxygen transport and oxygen metabolism. *J Hyperb Med*, 1987; 2: 27–44.
19. Sylvia A, Piantadosi C, Jobsis-Vandervliet P. Energy metabolism and in vivo cytochrome a oxidase redox relationships in hypoxic rat brain. *Neurol Res*, 1985; 7: 81–88.
20. Brown S, Piantadosi C. Reversal of carboп monoxide-cytochrome c oxidase binding by hyperbaric oxygen in vivo. *Adv Exp Med Biol*, 1989; 248: 747–754.
21. Graser T, Vedernikiv У, Li D. Study on the mechanism of carbon monoxide induced endotheliumindependent relaxation in porcine coronary artery and vein. *Biochem Acta*, 1990; 4: 293–296.
22. Piantadosi C, Lee P, Sylvia A. Direct effects of CO on cerebral energy metabolism in bloodless rats. *J Appl Physiol*, 1988; 65: 878–887.
23. Zhang J, Piantadosi C. Mitochondrial oxidative stress after carboп monoxide hypoxia in rat brain. *J Clin Invest*, 1992; 90: 1193–1199.
24. Lemasters JJ, Nieminen AL, Qian T, Trost LC, Elmore SP, Nishimura Y, Crowe R, Cascio WE, Bradham CA, Brenner DA, Herrnan B. The mitochondrial permeability transition in cell death: a common mechanism in necrosis, apoptosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta*, 1998; 1366: 177–196.
25. Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, Folz RJ, Schrnechel DE. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Exp Neurol*, 1997; 147: 103–114.
26. Pace N, Strajman E, Walker EL. Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen. *Science*, 1950; 11: 652–654.

27. Miro O, Casademont J, Barrientos A, Urbano-Marquez A, Cardellach P. Mitochondrial cytochrome c oxidase inhibition dиring acute carbon monoxide poisoning. *Pharmacol Toxicol*, 1998; 82: 199–202.
28. Ginsberg M, Hedeley White E, Richardson E. Hypoxic-ischemic leukoencephalopathy in man. *Arch Neurol*, 1976; 33: 5–14.
29. Okeda R, Funata N, Takano T, Miyazaki Y, Yokoyama K, Manabe M. The pathogenesis of carbon monoxide encephalopathy in the acute phase physiological morphological correlation. *Acta Neuropathol*, 1981; 54: 1.
30. Okeda R, Funata N, Song Sj, Higashino P, Takano T, Yokoyama K. Comparative study on pathogenesis of selective cerebral lesions in carbon monoxide poisoning and nitrogen hypoxia in cats. *Acta Neuropathol*, 1982; 56: 265–272.
31. Thom S. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol*, 1990; 68: 997–1003.
32. Thom S. Dehydrogenase conversion to oxidase and lipid peroxidation in brain after carЬоп monoxide poisoning. *J Appl Physiol*, 1992; 73: 1584–1589.
33. Brown S, Piantadosi C. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. *J Clin Invest*, 1992; 89: 666–672.
34. Thom S. Leucocytes in carbon monoxide mediated brain oxidative injury. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1993; 123: 234–247.
35. Thom S, Fisher D, Xu YA, Gamer S, Ischiropoulos H. Role of nitric oxide-derived oxidants in vascular injury from carbon monoxide in the rat. *Am J Physiol*, 1999; 276: H984–992.
36. Thom S, Fisher D, Xu YA, Notarfrancesco K, Ischiropoulos H. Adaptative responses and apoptosis in endothelial cells exposed to carbon monoxide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97: 1305–1310.
37. Barret L, Danel Y, Faure J. Carbon monoxide poisoning, a diagnosis frequently overlooked, *Clin Toxicol*, 1985; 23: 309.
38. Emst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*, 1998; 339: 1603–1608.
39. Beneissa ML, Baud FS. Relation entre la carboxyhemoglobine, la severite immediate et le pronostic de l'intoxication oxycarbonee aigue. *Rean Urg*, 1999; 8: 231–241.
40. Ilano A, Raffin T. Management of carbon monoxide poisoning. *Chest*, 1990; 97: 165–169.
41. Kurt TL, Anderson RJ, Reed WG. Rapid estimation of carboxyhemoglobin by breath sampling in an emergency setting. *Vet Hum Toxicol*, 1990; 32: 227–229.
42. Mols P, Bruyninx J, Naeise N, Flamand JP. Measurement of expired carbon monoxide to evaluate carboxyhemoglobin saturation in patients with possible carbon monoxide poisoning. *JEUR*, 1988; 1: 29–32.
43. Smith J, Brandon S. Morbidity from acute carbon monoxide poisoning at three years follow up. *Br Med J*, 1973; 1: 318–321.
44. Ginsberg R, Romano J. Carbon monoxide encephalopathy. Need for appropriate treatment. *Am J Psychol*, 1976; 133: 317–320.
45. Choi S. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol*, 1983; 40: 433–435.
46. Mathieu D, Nolf M, Durocher A, Saulnier F, Frimat P, Furon D, Wattel F. Acute carbon monoxide intoxication. Treatment by hyperbaric oxygen and risk of late sequellae. *Clin Toxicol*, 1989; 2: 315–324.
47. Myers R, Snyder S, Linberg S, Cowley A. Value of hyperbaric oxygen in suspected carbon monoxide poisoning. *JAMA*, 1981; 246: 2478–2480.
48. Gorman DF, Clayton D, Gilligan JE, Webb RK. A longitudinal study of 100 consecutive admissions for carbon monoxide poisoning to the Royal Adelaide Hospital. *Anaesth Intens Care*, 1992; 30: 311–316.
49. Goulon M, Barois A, Rapin M, Nouailhat F, Grosbuis S, Labrousse J. Intoxication oxycarbonee et anoxie aigue par inhalation de gaz de charbon et d'hydrocarbures. *Ann Med Interne*, 1969; 120: 335–349.
50. Norkool DM, Kirckpatrick JN. Treatment of acute carbon monoxide poisoning with hyperbaric oxygen: A review of 115 cases. *Am Emerg Med*, 1985; 14: 1168–1171.
51. Krantz T, Thisted B, Strom J, Bredgaard Sorensen M. Acute carbon monoxide poisoning. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1988; 32: 278–282.
52. Haldane J. The relation of the action of carbonic oxide to oxygen tension. *J Physiol*, 1895; 18: 201–217.

53. Haldane J. Carbon monoxide as a tissue poison. *Biochem J*, 1927; 21: 1068–1075.
54. Smith G, Sharp GR. The treatment of carbon monoxide poisoning with oxygen under pressure. *Lancet*, 1960; 2: 905–906.
55. Pace N, Strajman E, Walker EL. Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen. *Science*, 1950; 11: 652–654.
56. Brown S, Piantadosi C. Reversal of carbon monoxide-cytochrome c oxidase binding by hyperbaric oxygen in vivo. *Adv Exp Med Biol*, 1989; 248: 747–754.
57. Brown S, Piantadosi C. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. *J Clin Invest*, 1992; 89: 666–672.
58. Thom S. Antagonism of carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation by hyperbaric oxygen. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1990; 105: 340–344.
59. Thom S. Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1993; 123: 248–256.
60. Buras J. Basic mechanisms of hyperbaric oxygen in the treatment of ischemia-reperfusion injury. *Int Anesthesiol Clin*, 2000; 38: 91–109.
61. Juurlink DN, Stanbrook MB, McGuigan MA. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000; 2 : CD 002041.
62. Hampson NB, Dunford RG, Kramer CC, Norkool DM. Selection criteria utilized for hyperbaric oxygen treatment of carbon monoxide poisoning. *J Emerg Med*, 1995; 13: 227–231.
63. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med*, 1996; 334: 1642–1648.
64. Weaver LK. Carbon Monoxide Poisoning. *Crit Care Clin*, 1999; 15: 297–317.
65. Mathieu D, Mathieu-Nolf M, Wattel F. Intoxication par le CO: aspects actuels. *Bul Acad Nat Med*, 1996; 180: 965–973.
66. Longo L. The biological effects of carbon monoxide on pregnant woman, fetus and newborn enfant. *Am J Obstet Gynecol*, 1977; 129: 69–103.
67. Zikria BA, Weston GC, Chodoff M, Ferrer JM. Smoke and carbon monoxide poisoning in fire victims. *J Trauma*, 1972; 12: 641–645.
68. Hantson P, Benaissa L, Baud F. Intoxication par la fumee. *Presse Med*, 1999, 28: 1949–1954.
69. Hart G, Strauss M, Lennon P, Whitcraft D. Treatment of smoke inhalation by hyperbaric oxygen. *J Emerg Med*, 1985; 3: 211–215.
70. Divincenzo GD, Kaplan CJ. Uptake, metabolism and elimination of methylene chloride vapor by humans. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1981; 59: 130–140.

2.2.4. Некротизирующие инфекции мягких тканей

Д. Матьё, Р. Фэйвори, Ж.-Ф. Цезари, Ф. Ваттель

Service d'Urgence Respiratoire, de Reanimation Medicale et de Medecine Hyperbare, Hôpital Calmette, Centre Hospitalier Regional et Universitaire, Lille, France

Краткое содержание: анаэробные инфекции мягких тканей все еще остаются инфекциями, угрожающими жизни. В наше время они встречаются реже, но остаются тяжелой проблемой, так как часто сопровождаются значительными системными эффектами, которые при несвоевременной диагностике и недостаточно агрессивном лечении могут привести к смерти пациента. Инфицирование часто происходит в результате травм или хирургического вмешательства, но может развиться и из небольших язв или ран у пациентов группы риска (например, пациенты, страдающие диабетом, заболеваниями периферических сосудов и т. п.). Основными причинами являются также гипоксия, травматическое повреждение мышц, бактериальная контаминация, а равно и ошибки в выборе антибиотикопрофилактики. Лечение включает антибиотикотерапию, направленную против как анаэробных, так и ассоциированных аэробных бактерий; раннюю и полноценную хирургическую санацию; и интенсивное лечение гипербарической оксигенацией (ГБО). К сожалению, врачи недостаточно насторожены в отношении первых признаков этих инфекций, что объясняет нередко неадекватное лечение в начале. Во избежание подобного необходимы строгие превентивные меры.
Ключевые слова: анаэробные бактерии, анаэробная инфекция (мягких тканей), газовая гангрена, некротизирующий фасциит, гангрена Фурнье, ангина Людвига, бактериальный синергизм.

Анаэробные инфекции мягких тканей все еще остаются инфекциями, угрожающими жизни. В наше время они встречаются реже, но представляют важную проблему, так как часто сопровождаются значительными системными осложнениями. Однажды развившись, они быстро прогрессируют и приводят к гибели пациента, если своевременно не распознаны и лечены недостаточно агрессивно. К сожалению, врачи недостаточно насторожены в отношении первых признаков этих инфекций, что объясняет нередко неадекватное лечение в начальной фазе.

В настоящее время представляют интерес классификация, патофизиология и ее применение и лечение, направленное на сохранение функции (например, спасение конечности).

1. Классификация инфекций мягких тканей

Существует немало описаний инфекций мягких тканей, вызываемых анаэробными микроорганизмами. Altemeier[1] и позднее Finegold[2] предложили классификации, базирующиеся на клинических и бактериологических критериях. Однако эти классификации малоэффективны при клинической диагностике, подборе адекватного лечения[3]. В наше время все больше авторов применяют клинико-анатомическую классификацию, имеющую больше практических преимуществ (табл. 2.2.4–1)[4, 5].

Поскольку она зависит от первоначально инфицированной ткани, эти инфекции можно разделить на мионекроз — либо вследствие *Clostridium,* либо без него, и инфекции подкожных тканей. Эти последние можно разделить на группы в зависимости от их глубины: (1) некротизирующий фасциит включает поражение глубокой фасции, подкожной клетчатки и поверхностной фасции в различной степени, в то время как (2) целлюлит включает поражение поверхностной фасции и подкожной клетчатки на различном протяжении, но не глубже фасциального слоя.

Таблица 2.2.4–1. Клинико-анатомическая классификация анаэробных инфекций мягких тканей

Первоначально инфицированная ткань	Тип развития	Микроорганизм	Заболевание	Специфическая локализация
Мышцы	Острое	*Clostridium*	Клостридиальный мионекроз (газовая гангрена)	
		Не *Clostridium*	Не клостридиальный мионекроз	
Подкожная клетчатка и глубокая фасция	Острое	Смешанная флора	Некротизирующий фасциит	Половой член и мошонка: гангрена Фурнье Подчелюстная область: ангина Людвига
Подкожная клетчатка	Прогрессирующее	Аэробная и анаэробная микрофлора *Streptococcus* *Staphylococcus*	Целлюлит	

Для всех этих инфекций типичны: (1) факт вовлечения обширных зон, не совпадающих с обычными барьерами распространения, и (2) отсутствие типичного гноеотделения. Обычно вместо гноя наблюдается незначительное количество мутного серозного отделяемого. На разрезе такие ткани бледны, некротизированы, кровоточат слабо. Их легко разделить рукой или тупым инструментом. При микроскопическом исследовании выявляются массивная лейкоцитарная инфильтрация, участки некротизированной ткани и формирующиеся микроабсцессы. В большинстве случаев в этих зонах можно обнаружить возбудителя. Некротизирующую составляющую этих инфекций можно объяснить распространенным тромбозом,

поражающим практически все малые сосуды в инфицированной зоне. Распространенные тромбозы вызывают обширный отек и тяжелую локальную гипоксию. Даже если в крупных сосудах циркуляция крови поддерживается, она не может доставить кислород к инфицированным тканям.

Хотя эти различные инфекции имеют достаточно много общего, чтобы рассматривать их вместе, используют некоторые уникальные отличия, имеющие клиническое и терапевтическое значение. К ним относятся (1) изначально инфицированные ткани (мышцы, подкожная клетчатка, фасция); (2) локализация и (3) тип развития[6].

1.1. Бактериология

По определению, к анаэробным относятся бактерии, не способные развиваться в среде, содержащей более 20% кислорода[7]. Они продуцируют энергию путем ферментации и в большинстве своем не имеют обычных аэробных ферментов: цитохрома, пероксидазы и каталазы.

Несмотря на то, что в 20%-ном кислороде, например в окружающем воздухе, многие бактерии не растут, уровень их чувствительности к кислороду варьируется довольно широко. Некоторые виды чувствительны к кислороду чрезвычайно и не переносят более 0,1% кислорода. Такие бактерии не имеют патологического влияния на человека и в основном являются сапрофитами. Другие выживают только в диапазоне концентраций кислорода от 0,1 до 5% и называются строгими анаэробами. Другие группы выборочно анаэробны или микроаэрофильны, переносят более высокие концентрации кислорода, хотя лучше растут в условиях анаэробиоза. Эта концепция аэротолерантности важна, так как объясняет, почему некоторые анаэробные бактерии способны переносить давление кислорода, равное таковому в тканях человека[8–10].

Классификация анаэробных бактерий сложна и продолжает довольно часто изменяться. Коротко говоря, если рассматривать только анаэробные бактерии, имеющие медицинское значение, их можно разделить на две группы (табл. 2.2.4–2)[2, 7, 11]:

– Спорообразующие анаэробные бактерии, принадлежащие к роду *Clostridium*. Их естественной средой обитания являются почва и пищеварительная система человека и животных[12]. Большинство из них продуцируют токсины, которые отчасти объясняют их клинические эффекты[13].

– Неспорообразующие анаэробные бактерии, принадлежащие ко многим другим группам. Они составляют значительную часть сапрофитной микрофлоры слизистых.[11, 14].

Таблица 2.2.4–2. Классификация анаэробных бактерий и частота их обнаружения в биологических средах организма

Спорообразующие бактерии	
Грамположительные спорообразующие бациллы: ***Clostridia***	11–14%
C. perfringens *C. tertium*	
C. ramosum *C. sporogenes*	
C. difficile *C. hystolyticum*	
C. septicum *C. novyi, C. tetani*	
C. paraputrificum *C. botulinum*	
Неспорообразующие бактерии	
Грамотрицательные неспорообразующие бациллы:	24–39%
Bacteroides: *B. fragilis, B. thetaiotaomicron B. vulgatus, B. distanosis, B. uniformis, B. ovatus*	
Prevotella*: P. melaninogenica, P. intermedia, P. oralis, P. disiens,*	
P. oris, P. buccae	
Porphyromonas: *P. asaccharolytica, P. endodontalis, P. gingivalis*	
Fusobacteria	4–5%
F. nucleatum	
F. necrophorum	
F. mortiferum	
F. varium	
Грамположительные кокки	
Peptostreptococci	16–22%
F. magna	
P. asaccharolyticus	
P. prevotii	
P. anaerobius	
Peptococcus	5–10%
P. niger	
Грамотрицательные кокки	
Veillonella parvula	(вариабельно)
Грамположительные неспорообразующие бациллы	
Актиномицеты	редко
(*A. israelii, A. naeslundii, A. odontolyticus, A. viscosus*)	
Bifidobacteria	1–3%
B. dentium	
B. adolescentis	
Propionibacterium **sp.**	6–17%
P. acnes	
Eubacterium **sp.**	4–6%
E. lentum	

1.2. Патофизиология

1.2.1. Бактериальная инвазия

Анаэробные бактерии проникают в организм двумя очень различными путями: либо (1) в результате наружной инвазии через прямую инокуляцию или рану, загрязненную спорами или бактериями из почвы, либо (2) в результате внутренней инвазии анаэробными бактериями естественной бактериальной микрофлоры. Во всех случаях нарушения орального, интестинального или генитального барьеров септическая полость входит в контакт с подслизистой тканью, в норме — стерильной. Обычно локальные или общие иммунные механизмы способны ограничить бактериальную контаминацию местом ее попадания в течении времени, необходимого на восстановление поврежденной слизистой. В некоторых же случаях они оказываются преодоленными и инфекция развивается в соответствии со своей вирулентностью, противостоя иммунокомпетентности организма.

1.2.2. Факторы вирулентности микроорганизма[15]

Клостридии продуцируют токсины — белки высокого молекулярного веса с общим или местным влиянием — обусловливающие тяжесть клинической картины. Среди клостридиальных токсинов наиболее известен *альфа-токсин*, секретируемый *Clostridium perfringens*. Это токсин с летальным, некротизирующим и гемолитическим эффектом с преобладающим тканевым влиянием, обусловленным значительным сродством к определенным клеточным структурам, которых нет в циркулирующей крови. Альфа-токсин является фосфолипазой С-типа (лецитиназой), гидролизирующей лецитин на диглицерид и фосфорил-холин. Лецитин является жизненно важным компонентом мембраны клеток эукариот. Его физиологическая функция заключается в стабилизации липопротеиновых структур клеточных мембран. Таким образом альфа-токсин действует, повреждая все клетки: мышечные клетки (миолиз); эритроциты (гемолиз); тромбоциты (коагуляционные расстройства); канальцевые клетки почек (гемоглобинурия)[12]. В различных количествах продуцируются и другие токсины[13]: бета-, дельта- и тета-токсины.

Неспорообразующие анаэробные бактерии при сравнении с клостридиями относительно менее токсичны, поскольку не продуцируют таких мощных эндотоксинов. В действительности это оппортунистические микроорганизмы, способные стать патогенными при определенных обстоятельствах[16]. Как и клостридии, эти бактерии экскретируют различные вещества в окружающую их среду, некоторые из которых могут играть важную роль в быстром развитии и некротизирующем воздействии инфекции. Таким образом, некоторые из этих ферментов повреждают компоненты тканей (например, проколлагеназа, гиалуронидаза, протеиназа и т. д.), делая возможным разрушение опорных структур подкожных тканей и вызывая диффузию бактерий в пространство, формирующееся вдоль фасций. Другие ферменты (например, коагулаза), вызывают локальную коагуляцию микрососудов инфицированной зоны с последующим рас-

пространением деструкции, так как локальная ишемия способствует дальнейшей бактериальной пролиферации.

Более того, некоторые виды микроорганизмов-бактероидов заключены в полисахаридную капсулу, защищающую их от фагоцитоза. Капсула играет значительную роль в патогенности этих бактерий. Было экспериментально доказано, что внутрибрюшинного введения очищенного капсулярного полисахарида достаточно для начала формирования абсцесса. Представляется, что эти капсулы способны — во всяком случае *in vitro* — ингибировать бактерицидное действие полиморфноядерных лейкоцитов против некоторых аэробных бактерий и редукцию их опсонизации. Этот факт может, в частности, играть роль в хорошо описанном синергизме между аэробными и анаэробными бактериями [17, 18].

1.2.3. Факторы чувствительности организма

По определению анаэробные бактерии не могут жить на воздухе. Однако в настоящее время считается, что большое число анаэробных бактерий может выжить при парциальном давлении кислорода в диапазоне от 15 до 60 мм рт. ст., некоторые из них даже более (*Bacteriodes fragilis*) [8–10].

Тканевой окислительно-восстановительный потенциал — лучший показатель, чем давление кислорода, для оценки развития объема анаэробных бактерий в тканях. Окислительно-восстановительный потенциал отражает актуальную способность тканей продуцировать электроны. Обычно он измеряется в милливольтах. Нормальный окислительно-восстановительный потенциал составляет +120 мВ и является наиболее важным механизмом борьбы с анаэробной бактериальной инфекцией[7, 14, 19]. Если окислительно-восстановительный потенциал снижен, бактерии развиваются даже при давлении кислорода в тканях в нормальных пределах. К факторам, снижающим окислительно-восстановительный потенциал, относятся: ишемия, некроз тканей, развитие ассоциированной аэробной микрофлоры.

Многие другие условия и обстоятельства способствуют развитию анаэробной инфекции: сосудистые заболевания (атероматоз, диабетическая ангиопатия, васкулиты и т. п.); препараты вазоконстрикторы, холод и шок; травма и операции; гематома и сдавливающий отек; инородные тела; аэробные бактерии; неопластическая пролиферация. Хорошо известно, что анаэробная инфекция может развиваться одновременно с раком — нередко инфекция *C. septicum* может быть косвенным признаком рака (например, прямой или ободочной кишки).

И наконец, развитию анаэробной инфекции могут способствовать некоторые общие системные факторы: недостаточное питание, алкоголизм, иммуносупрессивное лечение, гранулоцитопения и т. д.

1.3. Клинические аспекты

1.3.1. Анаэробный мионекроз, или газовая гангрена

Ужас полей сражений, газовая гангрена, осложняла до 5% всех ран во время Первой мировой войны; 1% во время Второй мировой и 0,016% случаев во время войны во Вьетнаме[20]. В настоящее время встречается редко, хотя за последние 20 лет был отмечен рост, связанный с ростом числа дорожно-транспортных происшествий, ошибок в средствах профилактики и главным образом с ростом хирургических осложнений, как следствием тенденции к одноэтапному выполнению восстановительных операций[21]. В настоящее время частота оценивается как 0,1–0,4 случаев в год на 100 000 населения[22]. В нашем регионе (около 5 млн жителей) мы лечили 165 случаев за 15 лет (Лилль, Северная Франция).

1.3.1.1. Бактериология

Из 150 идентифицированных нами случаев было высеяно 6 штаммов клостридий в случае газовой гангрены, в первую очередь *C. perfringes* (*C. welchii*), *C. novyi* (*C. oedematiens*). Из них в 80–90% случаев высевался основной возбудитель мионекроз *Clostridium perfringes*[2, 23].

Около 10% случаев мионекроза были вызваны не клостридиями. В этих случаях чаще всего обнаруживались микроорганизмы группы *Bacteroides fragilis* и анаэробные стрептококки.

1.3.1.2. Этиология

Бактериальная инокуляция обычно имеет наружное и травматическое происхождение — включая загрязнение почвой. Хорошо изученное клостридиальное вызвано именно этим: безжизненные и размозженные раны; загрязнение почвой; остатки инородных тел. Обычно инокуляция обширна (в дорожной травматологии описаны очень тяжелые случаи) и происходит одновременно с повреждениями, облегчающими анаэробную микробную пролиферацию (разрывы сосудов, открытые переломы и т. д.)[21].

Инфицированию могут способствовать уже имеющиеся заболевания, как происходит при контаминации кожных язв[20, 22]. Почти в 40% случаев развития газовой гангрены у пациентов диагностирована диабетическая стопа. Ятрогенные причины, такие как внутримышечные или внутрисуставные инъекции, встречаются реже, в основном речь идет об инъекциях кортикостероидов или нестероидных противовоспалительных препаратов[24–25]. Контаминация может также происходить при хирургических вмешательствах — в частности, после ампутации в сосудистой хирургии или у пациентов, страдающих диабетом. Отмечены редкие случаи, развившиеся после «асептических» операций, таких как протезирование тазобедренного сустава[26].

В отличие от некротизирующего фасциита контаминация эндогенной интестинальной или генитоуринарной микрофлорой происходит редко. Когда она все же возникает, необходимо помнить о том, что это может быть признаком рака прямой или ободочной кишки[27].

1.3.1.3. Клинические проявления

Латентный период от момента контаминации до появления признаков инфекции обычно короток — от 12 до 24 ч. Поводом для подозрения на развитие анаэробной инфекции иногда может стать бледная, плохо заживающая рана. Первые локальные признаки — острая и нарастающая боль — иногда диспропорциональны размеру повреждения; тревожность и возбуждение также выражены необычно сильно; холодная на ощупь кожа меняет цвет, распространенный отек и небольшое количество экссудата. На этой стадии диагноз должен быть выставлен, а рана обследована.

Рентгенография может выявить пузырьки газа или характерное «оперение» в мышцах, таким образом подтвердив диагноз, но в начале газ в мышцах может отсутствовать, кроме того этот признак ненадежен (по нашему опыту, встречается только в 20% случаев) и не должен быть решающим при постановке диагноза. Наиболее важные индикаторы — бактериологическое и хирургическое обследование. Более того, присутствие газа не специфично: существуют и другие выделяющие газ микроорганизмы (*E. coli, Proteus, Aerobacter* и т. п.), и травма сама по себе может способствовать проникновению воздуха в мягкие ткани. Последнее важно учесть, если газ выявлен по крепитации и рентгенографии, выполненной сразу после травматического повреждения и при отсутствии сепсиса.

Таким образом, диагностика некротизирующего мионекроза основана в первую и главную очередь на клинической картине. Бактериологическое подтверждение требует времени, и задержка оказания помощи сопряжена с опасностью быстрого распространения инфекции с последующей гипотензией, изменениями сознания, олигурией, желтухой и коагулопатией — признаками неблагоприятного исхода[28].

1.3.2. Анаэробный некротизирующий фасциит

Хотя термин «некротизирующий фасциит» был введен Meleney в 1924 г. для обозначения «гангрены, связанной с гемолитическим *стрептококком*»[29], Wilson[30] в 1952 г. предложил (используемое и в настоящее время) такое определение, как «подкожная инфекция, распространяющаяся вдоль глубокой фасции, вызывающая вторичное поражение кожи и до поздних стадий инфекции не слишком поражающая мышцы».

Было предложено немало терминов: некротизирующий фасциит[31–34]; клостридиальный целлюлит[35, 36]; неклостридиальный крепитирующий целлюлит[37]; синергистический некротизирующий целлюлит[3, 38]; и для инфекций полового члена и мошонки — гангрена Фурнье[34, 39–41].

1.3.2.1. Бактериология

Хотя Meleney в своем первом описании утверждал, что бета-гемолитический *стафилококк* был высеян у всех его пациентов[29, 42], с тех пор — по мере улучшения бактериологических методик — многие авторы[30, 43–46] сообщили о высевах смешанной микрофлоры и стафилококки единственным инфекционным агентом более не считаются.

Rea и Wyrick[46] сделали заключение, что рост смешанной микрофлоры является крайне важным признаком этого типа инфекции. По их мнению, несоответствующий забор и транспортировка проб, трудности с культивированием анаэробов могут быть объяснением того, почему в ранних работах при этих инфекциях смешанную микрофлору высеять не удавалось.

После этой работы в большинстве опубликованных исследований сообщалось о смешанной микрофлоре как причине некротизирующего фасциита. Смешанная микрофлора подразумевает присутствие как анаэробных, так и аэробных микроорганизмов, а также грамположительных и грамотрицательных кокков. В 1977 г. Giuliano[47] сообщил о 16 пациентах, у которых были высеяны 75 штаммов бактерий. *Streptococcus*, отдельно или вместе с другими были высеяны у 15 из 16 пациентов, *Bacteroides* у 10 и *Peptostreptococcus* у 8 пациентов. Это распределение существенно отличается от сообщения Stone и Martin[38] или наших исследований[48], в которых бета-гемолитические *Streptococci* найдены не были. В обеих работах грамотрицательные анаэробные кокки, в основном *Bacteroides*, доминировали в сочетании с грамотрицательными аэробными кокками и *Enterococi* (табл. 2.2.4–3).

1.3.2.2. Этиология

Некротизирующий фасциит начинается с нарушения кожного покрова или слизистых оболочек. Оно может быть очевидным, например, при травме, хирургических вмешательствах, инфицировании ранее существовавших повреждений (артериальные или венозные язвы, пролежни, диабетическая стопа и т. д.). Иногда повреждение менее очевидно, идиопатично или пациент его не замечает: царапины кожи, укусы насекомых и т. д.[33, 35, 44, 45].

Существуют редкие, но неоспоримые случаи, наблюдавшиеся после неосложненного удаления зуба[49]; простой операции[50]; после подкожных или внутримышечных инъекций — в основном кортикостероидов или нестероидных противовоспалительных препаратов. Нестерильные в/в инъекции, выполняемые наркоманами, часто становятся входными воротами для инфекции[51]; эти бактерии специфичны и включают несколько микроорганизмов полости рта, таких как *Prevotella*[52].

1.3.2.3. Клиническое описание

После первичной травмы обычно наступает короткая (6–72 ч) фаза инкубации, с неброскими локальными признаками в некоторых случаях: бледная рана, локальные парестезии, ощущение наполненности зоны и т. п., затем появляется эритема. Вскоре после этого область поражения становится отечной и болезненной. Инфекция развивается быстро, и в течение нескольких часов появляются как локальные, так и генерализованные признаки.

Таблица 2.2.4–3. Распределение анаэробных микроорганизмов, выделенных в трех исследованиях некротизирующих фасциитов

	Brook[43]	Giuliano[38]	Own[48]
***Число пациентов**	259	16	52
***Общее число выделенных штаммов**	582	75	239
***Строгие и аэротолерантные анаэробные бактерии**	335	66	79
Грамотрицательные бациллы			
B. fragilis	59	2	16
Bacteroides sp.	17	15	19
Prevotella sp. и Porphyromonas sp.	49	5	3
Fusobacterium	11	1	3
Грамположительные бациллы			
Clostridium perfringes	21	3	26
Clostridia (за исключением perfringes)	19	1	1
Eubacterium	5	1	3
Propionibacterium	23	4	2
Грамположительные кокки			
Peptostreptococcus	116	12	1
Стрептококки (все группы)	36	22	5
***Строго аэробные бактерии**	247	9	160

Местно пораженная область становится эритематозной, инфильтрированной, теплой на ощупь и болезненной; отечность распространяется за пределы видимых границ, за пределы измененного тургора кожи. Обычно не наблюдаются ни лимфангоит, ни региональная аденопатия. Поражение распространяется быстро, что заметно при частом клиническом осмотре. Можно обнаружить крепитацию, что указывает на наличие газа в тканях, хотя это бывает реже, чем в случае клостридиального мионекроза. При рентгенографии мягких тканей могут быть видны пузырьки газа, разделяющие подкожные ткани и делающие видимым контур мышц[53]. Локальные признаки отличаются скоростью своего развития. Локальная эритема в области раны вполне может развиться в фасциит, вовлекающий целую конечность и распространиться на поясницу и живот за 36-часовой период.

Системные признаки некротизирующего фасциита часто включают выраженный синдром системного воспалительного ответа с лихорадкой, органной дисфункцией и значительным лейкоцитозом. Изменения сознания, олигурия и коагулопатия свидетельствуют о тяжести инфекции. Однако очень важно иметь в виду, что в некоторых случаях инфекционный синдром не выражен либо отсутствет, даже при быстром распространении инфекции. В подобной ситуации можно думать о глобальной фулминантной инфекции и иммунокомпрометирующем заболевании.

1.3.2.4. Аспекты, связанные с локализацией инфицированной зоны

Промежностный фасциит

В 1883 г. Fournier[39] описал гангрену наружных половых органов у 5 мужчин. С того времени быстро развившаяся гангрена полового члена

и мошонки называется синдромом Фурнье. Эта категория разделяется на две подгруппы: болезнь Фурнье, при которой начальное поражение не определяется, и вторичная гангрена Фурнье, при которой в большинстве случаев в качестве причины выявляется прямая кишка или предстательная железа[40, 41, 54, 55]. Несмотря на содержание описания Фурнье, бывают случаи, когда локальная гангрена полового члена и мошонки распространяется на всю промежность. Также встречаются ситуации, когда гангрена, начавшаяся в анальной зоне, распространяется на наружные половые органы. Аналогичные патофизиологические процессы случаются и у женщин, в связи с чем сегодня под синдромом Фурнье понимают любую форму некротизирующего фасциита промежности[56–58].

Клиническая картина: промежность покрывается распространенной и болезненной эритемой. Быстро развивается некроз кожи. Инфекция распространяется обычно как вторичный фасциит к животу, паху, ягодицам и бедрам. Системные проявления также более типичны для вторичного фасциита.

Выявление причины — весьма важная часть лечения. Приблизительно в 30% случаев у мужчин поиск оказывается безрезультатным или выявляется всего лишь фолликулитное поражение мошонки. Тем не менее фасциит нельзя лечить, оставив входные ворота открытыми. Обязательным экстренным исследованием является КТ брюшной полости и таза с применением водорастворимого контраста в клизме. Многие случаи фасциита, кажущиеся спонтанными, при тщательном обследовании оказываются следствием рака прямой или ободочной кишки[58].

Другая потенциальная причина — послеоперационный фасциит промежности, в частности после геморроидэктомии или операции по поводу анального свища.

Некротизирующий фасциит шеи и лица

Некротизирующий фасциит с локализацией на шее и лице встречается реже[59, 60]. Так как анаэробные бактерии составляют большую часть микрофлоры полости рта и глотки[63], не удивительно, что этот тип инфекции может развиться после обычного заболевания, как абсцесс верхушки коренного зуба[61] или тонзиллярный[62]. Отсутствие барьеров, способных остановить распространение инфекции[64, 65] на средостение[66, 67], делает этот вид инфекции особенно серьезным.

Клиническая картина: первичное поражение (например, боль зубная или в горле, подчелюстной отек и т. п.) переходит в быстро распространяющуюся эритематозную отечность всей подчелюстной области, в конце концов переходящую на противоположную сторону и формирующую хорошо известную клиническую картину ангины Людвига[68]. Далее инфекция распространяется на лицо, нижнюю часть шеи, надключичную область и грудную клетку.

Это очень тяжелое состояние, главным образом потому, что инфекция может распространиться на средостение (по нашему опыту выявить подобное развитие событий можно только при помощи шейной или грудной томоденситометрии). Последняя может быть выполнена в экстренном

порядке для диагностики развития инфекции. Далее инфекция распространяется на плевру, легкие и перикард[61].

1.3.3. Анаэробный целлюлит

В противоположность богатой клинической картине, описанной выше, эта инфекция подкожных тканей развивается медленнее, лишь в редких случаях с продуктивной генерализованной манифестацией[4].

Анаэробный целлюлит, известный как прогрессирующая бактериальная гангрена[69] или прогрессирующая синергичная гангрена[70], вначале поражает подкожные ткани, часто развивается в пределах поверхностной трети подкожного слоя и оставляет глубокую фасцию нетронутой[36, 71].

1.3.3.1. Этиология

В большинстве случаев анаэробный целлюлит развивается после торакальных или абдоминальных операций или в области дренажей, установленных по поводу гнойного плеврита или абсцесса брюшной полости. Он может начаться вокруг отверстия колостомы или еюностомы, или после обычного нарушения целостности кожных покровов. Возможно также спонтанное развитие без видимого первичного повреждения[69, 72].

1.3.3.2. Бактериология

Бактериальные пробы, взятые из центральной зоны, показывают большое количество бактерий, не имеющих прямого отношения к анаэробному целлюлиту, но находящихся в ране. Пробы, взятые с периферических зон, показывают присутствие негемолитических, устойчивых к кислороду анаэробных видов *Streptococcus* в сочетании с другими микроорганизмами: *Staphylococcus, Proteus, Enterobacteria, Pseudomonas* и т. п.

Роль стрептококков представляется основной. Высеянные из отдаленных периферических зон, они выглядят готовящими ткани для инфицирования другими микроорганизмами. По этой причине такую инфекцию долгое время называли синергичной[42]. Однако добиться высева стрептококков трудно, и это означает, что их роль остается незаметной.

1.3.3.3. Клинические аспекты

Клинически поражение проявляется болью — как спонтанной, так и при надавливании. Местно может наблюдаться индурированная темно-красная зона, окруженная эритемой. Анаэробный целлюлит распространяется, обычно формируя три зоны: (1) периферическая зона эритемы, (2) темно-красная и болезненная промежуточная зона и (3) гангренозно-некротическая центральная зона, прогрессирующая в большую язву, в которой иногда появляются грануляции и эпидермальные железы. Очень специфично то, что глубокая фасция, окружающая мышцы, остается интактной. Типичным признаком[4] также является гиперестезия промежуточной зоны. Инфекция распространяется медленно и непрерывно в течение нескольких дней или недель. Возможно сопутствующее поражение

вследствие подкожного распространения. Общие признаки инфекции трудно различимы, а осложнения редки.

2. Лечение

В связи с потенциальной тяжестью течения этих инфекций, пациентов с подозрением на их наличие необходимо немедленно госпитализировать в отделение интенсивной терапии и начать лечение в трех направлениях: введение антибиотиков, хирургическая санация и ГБО — на фоне мер интенсивной терапии.

2.1. Антибиотикотерапия

Парентеральное введение антибиотиков необходимо начать сразу, как только возникло подозрение на анаэробную инфекцию, не дожидаясь получения результатов бактериологического исследования.

Долгое время для лечения и профилактики анаэробной инфекции антибиотиком выбора был пенициллин G[2, 19, 23]. Он снижает летальность и осложнения при газовой гангрене в эксперименте, применялся при лечении раненых во время войны. До сих пор пенициллин G сохраняет активность против *Streptococcus* группы A и большого числа анаэробных бактерий (*Clostridium, Fusobacterium* и *Peptostreptococcus*)[24]. Для взрослых при отсутствии противопоказаний суточная доза составляет около 30 млн единиц. Травма и отек ограничивают проникновение, что делает необходимым применение таких высоких доз.

К сожалению, все большее и большее число штаммов бактерий приобретают устойчивость к пенициллину G (*Bacteroides* sp., *Prevotella melaninogenica* и т. п.). Это привело к изменению столь длительно применявшейся схемы[73–75]. В настоящее время назначают более стабильные бета-лактамы, такие как карбоксипенициллины (тикарциллин), уреидопенициллины (пиперациллин). В качестве альтернативы, возможно, прокаин пенициллин G можно сочетать с дериватами имидазола (метронидазол, орнидазол). Цефалоспорины, за исключением цефамицина, обычно значительно менее эффективны, чем пенициллин[6]. Рифампицин, хлорамфеникол, макролиды (эритромицин) или клиндамицин можно применять у пациентов с аллергией на пенициллин. Клиндамицин очень часто рекомендуется североамериканскими авторами благодаря его антитоксической активности[76, 77], но возможная низкая его переносимость и растущая устойчивость к нему флоры привели к значительному снижению применения его в Европе. В ситуациях, когда пенициллин противопоказан, часто предпочитают гликопептиды и имипенем.

Течение клостридиальных инфекций, возможно, оправдывает монотерапию высокими дозами пенициллина G, однако клиническое ведение требует более дифференцированного подхода: во-первых, нет клинических различий (за исключением частоты в отношении локализации и этиологии) между клостридиальными инфекциями и инфекциями неклостридиальными (например, инфекциями, вызванными анаэробными стрептококками или

грамотрицательными бактериями, в частности *Bacteroides sp.)*. Последние становятся все менее чувствительны к прокаинпенициллину G. Это означает, что в ургентных ситуациях эмпирическая терапия должна перекрывать и их спектр тоже. Во-вторых, многие из этих инфекций включают также ряд других бактерий. Часто присутствуют аэробные микроорганизмы, обычно грамотрицательные бактерии, либо с самого начала, либо в результате суперинфекции. Участие грамотрицательных бактерий (энтеробактерии, *Pseudomonas* и т. д.) следует рассматривать не только в связи с возможной суперинфекцией, но также из-за их синергизма в снижении активности пенициллина против анаэробов за счет продуцируемой ими бета-лактамазы[17, 78, 79]. Иногда эффективно сочетание этих препаратов с ингибиторами бета-лактамазы.

Часто рекомендуют комбинацию пиперациллина, дериватов имидазола и аминогликозидов (так называемая тройная терапия). Действие пиперациллина и дериватов имидазола направлено против анаэробов, аминогликозиды добавляют против грамотрицательных бактерий[4, 28]. Также возможны сочетания тикарциллин — клавулоновая кислота — аминозид, или пиперациллин — тазобактам — аминозид, или имипенем в виде монотерапии.

Фиксированная длительность первичной антибиотикотерапии не определена. Ее следует продолжать по крайней мере до стихания генерализованных и локальных признаков инфекции. Большинство авторов рекомендуют в среднем трехнедельный курс. Если не появились инфекционные осложнения другой локализации (пневмопатия, септицемия и т. п.) или не развилась суперинфекция, результаты последующих бактериологических исследований не являются основанием для изменения первичной антибиотикотерапии.

2.2. Хирургическое лечение

2.2.1. Общие принципы

Еще до появления антибиотиков военные хирурги показали, что радикальное хирургическое лечение, включающее ампутацию конечности до основания или даже экзартикуляция, способны спасти жизнь пациента, если выполнены достаточно рано — до распространения инфекции. Этот подход, превалировавший десятилетия[80, 81], все же сопровождался значительной летальностью, не говоря уже о тяжелых функциональных последствиях[20].

В наши дни, с развитием антибиотикотерапии и ГБО, хирургический подход изменился и основная его цель — удаление некротических тканей и снижение обусловленного отеком сдавления, способствующего распространению инфекции за счет снижения микроциркуляции и ослабления проникновения антибиотиков[82].

Основные хирургические манипуляции включают широкое и раннее удаление некротических тканей с разрезом, вскрывающим подкожные ткани до фасции и все пораженные слои тканей до тех пор, пока рука не встретит сопротивление, означающее достижение сохранной ткани[4, 5, 20–22, 28]. За исключением драматических жизнеспасающих ампутаций, когда другое

лечение невозможно, первичная хирургическая обработка перестала быть калечащей. Необходимо удалить только некротизированные ткани, в то время как сомнительные, но, возможно, жизнеспособные ткани можно оставить на месте. Этот подход оправдан, если хирургическое лечение дополнено ГБО, так как ГБО спасет большую часть сомнительных тканей.

Обильное промывание растворами антисептиков и оставление дренажа, обычно свободного, завершают хирургическое вмешательство. Следует выбирать антисептики с минимальной общей и местной токсичностью, но эффективные против всех подозреваемых бактерий и спор, с тем чтобы не оставить места для последующей селективной бактериальной контаминации. Обычно предпочтительны растворы повидон-йода или хлоргексидин. Обильное промывание раствором перекиси водорода более не рекомендуется, так как не повышает локального напряжения кислорода, но может вызвать некоторые осложнения[83, 84]. И наконец, специального лечения требуют ворота инфекции.

После первичной хирургической обработки рану следует осматривать по нескольку раз в день, по нашему опыту — каждые 8 ч в течение первых 5 дней. Выполняют микровмешательства: по необходимости удаляют некротические ткани, оставляя воспаленные, активно промывая их растворами антисептиков и с проведением дополнительного дренирования. Когда вид тканей становится более здоровым (обычно на второй неделе), частоту перевязок можно сократить до одной в день и поддерживать процесс заживления, в основном за счет очистки. До наших дней хирургический подход к лечению таких ран остается противоречивым. Хотя экстренность, необходимая для их ведения, широко признана[85], проблемой остается ошибочная оценка: в нашем исследовании[48] первичная хирургическая обработка была неудовлетворительной в 8 случаях из 10 из-за того, что потребовалось раннее дополнительное вмешательство, из-за недостаточной санации, или из-за слишком агрессивного подхода с обширными иссечениями или даже ампутациями без достаточных клинических показаний.

2.2.2. Особенности локализации

Абдоминальная локализация осложняет хирургическое лечение. На ранних стадиях адекватны повторные вмешательства и санация всех остаточных гнойных полостей с активной подкожной ирригацией. На более поздних стадиях необходимость держать полости открытыми и обширно иссекать париетальную брюшину затрудняет лечение. Причинное поражение требует соответствующего лечения.

В случае промежностной локализации, хирургическое лечение в основном зависит от того, нужно ли накладывать колостому. Если колостома нужна в связи с резекцией кишки, то решение принимается автоматически. Трудности возникают, если при инфекции промежности ведение раны осложняет нерегулярная дефекация. В связи с этим вопрос о наложении колостомы всегда возникает при достижении инфекцией анальной зоны[58]. Колостому необходимо накладывать в здоровой зоне, где ни рубец после лапаро-

томии, ни устье колостомы не станут причиной инфекции. Сегмент толстой или прямой кишки выше стомы необходимо тщательно опорожнить и отмыть. Во время операции необходимо также широкое дренирование поражения инфекцией зоны промежности, но непременно отдельно от колостомы.

В дополнение ко всем необходимым процедурам зона проникновения инфекции, а также фасцииты на шее и лице должны включать обширное внутреннее и наружное дренирование всех инфицированных пространств. Учитывая размер разрезов и риск некрозов кожных лоскутов, дренирование на шее следует выполнять длинными разрезами вдоль грудино-ключично-сосцевидной мышцы (но не поперек). Если инфекция ограничивается надаортальным пространством, можно выполнить дренирование средостения при помощи цервикотомии. Правосторонняя торакотомия становится необходимой при распространении инфекции за пределы дуги аорты[61].

2.3. Лечение гипербарическим кислородом

Введенная Brummelkamp и Boerema [86] в 1960 г. ГБО для лечения газовой гангрены все еще остается предметом дебатов даже несмотря на то, что ее эффект доказан и многие авторы описали клиническую эффективность ГБО.

С конца 1980-х годов и в результате развития принципов доказательной медицины начался процесс ревизии и переоценки медицинской практики. Он рассматривал ГБО наряду со многими другими видами лечения. Авторы согласны, что до сих пор нет двойных слепых рандомизированных клинических исследований, обеспечивающих рекомендации уровня А или В по применению ГБО при острых анаэробных инфекциях мягких тканей. Нет таких исследований ни для хирургического лечения, ни для антибиотикотерапии. Рассмотрев большой объем данных экспериментальных и клинических исследований, опубликованных в литературе и их собственный опыт, жюри консенсусной конференции ECHM в 1994 и 2004 годах отнесло применение ГБО при анаэробной инфекции мягких тканей к рекомендациям 1-го типа на основании единого мнения экспертов (уровень С).

Мы приводим здесь сводные данные, поддерживающие применение ГБО для лечения острых анаэробных инфекций мягких тканей.

2.3.1. Физиологические эффекты ГБО при лечении острых некротизирующих инфекций мягких тканей

Обзор влияния кислорода на анаэробные бактерии и на тканевую инфекцию был приведен в гл. 1.6.

Суммируя, можно сказать, что обоснование для применения ГБО при лечении острых анаэробных инфекциях мягких тканей базируется на:

- прямом токсическом действии кислорода на анаэробные бактерии;
- непрямом действии кислорода на бактерицидные возможности лейкоцитов инфицированной зоны;
- повышении активности некоторых антибиотиков.

2.3.2. ГБО на экспериментальных моделях инфекции

Ряд экспериментальных исследований был основан на механических эффектах. Самые ранние, выполненные Brummelkamp[86], Holland[87] и Demello[88], показали эффективность (в убывающем порядке) антибиотикотерапии, хирургического дренирования и ГБО для лечения клостридиальных инфекций.

Ранние работы доказывали эффективность ГБО на экспериментальных моделях анаэробных инфекций мягких тканей. В исследовании, выполненном Hill[89], стандартизированный инокулят *C. perfringens* и адреналин инъецировали в лапки мышей, моделируя ишемическую инфекцию. Животных разделяли на 3 группы, 1-я и 2-я из которых испытывали повторные сеансы ГБО при 2 или 3 ата на чистом кислороде, а 3-я группа оставалась контрольной. При самом высоком давлении кислорода летальность была наименьшей.

Еще одну работу в этой области выполнил Demello[88], который оценил эффективность антибиотикотерапии, хирургического дренирования и ГБО на модели газовой гангрены, вызванной *C. perfringens* у собак (табл. 2.2.4–4).

В группах, получавших только хирургическое лечение (обширные разрезы, дренирование и промывание растворами антисептиков), только ГБО или их сочетание, выживших не было. Некоторое улучшение выживаемости отмечалось после антибиотикотерапии при сочетании пенициллина с другим антибиотиком, имеющим активность против анаэробных микроорганизмов, таким как тетрациклин.

Но самый лучший процент выживаемости был в группе, сочетавшей все три вида лечения [88].

Таблица 2.2.4–4. Сравнительное исследование разных видов лечения экспериментальной газовой гангрены у собак (Domello с соавторами[88]).

Лечение	Выживаемость (%)
Хирургия	0
ГБО	0
ГБО + хирургия	0
Антибиотики	50
Антибиотики + хирургия	70
Антибиотики + хирургия + ГБО	95

Эти ранние данные нашли подтверждение в более поздних исследованиях: Hirn обнаружил значительно более благоприятное влияние на выживаемость крыс, которым вводили *C. perfringens* для триггирования экспериментальной гангрены, в группе получавшей лечение сочетанием хирургии с ГБО, чем в группе, получавшей только хирургическое лечение[90]. На модели интраабдоминальной полимикробной инфекции Thom выявил значимый благоприятный эффект на летальность в группе, получавшей лечение ГБО при сравнении с контрольной группой[91].

И наконец, эффективность ГБО была изучена на модели мышечной стрептококковой инфекции, что стало следствием общего интереса к стрептококковым инфекциям мягких тканей (в англоязычной литературе

описанных как «бактериальное заболевание, пожирающее плоть»)[92]. Выводы оказались схожими с полученными в ранее выполненных исследованиях, на других экспериментальных моделях, с использованием других бактерий. Так при применении только ГБО не изменяется ни летальность, ни пролиферация бактерий; при антибиотикотерапии (в данном случае — пенициллином) отмечен эффект по обоим критериям; при сочетании антибиотикотерапии с ГБО эффективность выше по обоим критериям, чем только при назначении антибиотиков.

В заключение можно сказать, что эксперименты на животных доказали, что хотя давление кислорода и играет роль в развитии инфекции мягких тканей, в эффективности разных способов лечения существует иерархия. Нельзя использовать только ГБО, а самые лучшие результаты получаются при сочетании ГБО с антибиотиками и хирургическим лечением.

2.3.3. Клинические эксперименты

2.3.3.1. Опубликованные данные

Двойных слепых рандомизированных исследований эффективности сочетания ГБО с антибиотиками и хирургическим лечением при анаэробной инфекции нет. Однако опубликовано немало результатов открытых исследований. Несмотря на то что они включают различное соотношение анаэробных мионекрозов и некротизирующих фасциитов, в них есть полезная информация. Эти исследования можно разделить на две категории: (1) включавшие сочетание хирургического лечения, антибиотиков и ГБО и (2) включавшие только хирургическое лечение и антибиотикотерапию. В первой категории были получены относительно однородные результаты — частота выздоровления от 78 до 80% и летальность — 20%. Во второй категории летальность составляла около 36%, за исключением исследования Altemeier в 1971 г., в котором газовая гангрена поражала в основном дистальные отделы конечностей и ампутации были выполнены более чем в 50% случаев (табл. 2.2.4–5)[65].

Таблица 2.2.4–5. Результаты клинических исследований, разделенных по способу лечения[21]

Автор	Пациенты	Выздоровело (%)	Умерло (%)
Хирургическое лечение — антибиотикотерапия — ГБО			
Roding, 1972	130	101 (78)	29 (22)
Hitchcock, 1975	133	100 (75)	33 (25)
Hart, 1983	139	112 (81)	27 (19)
Darke, 1977	66	46 (70)	20 (30)
Holland, 1975	49	36 (73)	13 (27)
Unsworth, 1984	53	46 (87)	7 (13)
Hirn, 1988	32	23 (72)	9 (28)
Gibson, 1986	29	20 (70)	9 (30)
Werry, 1986	28	21 (75)	7 (25)
Kofoed, 1983	23	20 (87)	3 (13)
Tonjum, 1980	14	12 (86)	2 (14)
Всего	696	537 (78)	159 (22)

Окончание табл. 2.2.4–5

Автор	Пациенты	Выздоровело (%)	Умерло (%)
Только хирургическое лечение и антибиотикотерапия			
Altemeier, 1971	54	46 (85,2)	8 (14,8)
Hitchcock, 1975	44	24 (55)	20 (45)
Gibson, 1986	17	5 (29)	12 (71)
Freischiag, 1985	8	3 (37)	5 (63)
Всего	123	78 (64)	45 (36)

Во Франции в 1980 г. Goulon опубликовал результаты мультицентрового ретроспективного клинического исследования, охватившего почти 800 пациентов, прошедших курс лечения по поводу анаэробных инфекций мягких тканей[28]. Процент выздоровления и летальности был более или менее схож с результатами других исследований, в которых пациенты получали тройную терапию (т. е. хирургическое лечение, антибиотикотерапия, ГБО), в то же время он существенно отличался от процента выздоровления тех, кто получал только хирургическое лечение и антибиотикотерапию. Для устранения погрешности, появление которой возможно вследствие дополнительной летальности в группе без ГБО (в некоторых случаях тяжесть состояния привела к тому, что пациенты умерли до появления возможности проводить им ГБО), в исследование включали только пациентов, выживших более 8 дней. Разница в летальности при мионекротических инфекциях все-таки осталась в пользу ГБО.

В некоторых исследованиях некротизирующих фасциитов, хотя и не рандомизированных, оценен эффект ГБО на ведение больного с помощью хирургического лечения и антибиотикотерапии. Shupak сообщил о серии из 37 пациентов: 12 без ГБО, 25 с ГБО — без значительной разницы в летальности [93]. Однако в связи с тем, что решение о применении ГБО принимали хирурги, доля пациентов в тяжелом состоянии (кома, острая почечная недостаточность, шок, локализация инфекции на туловище) оказывалась выше в группе ГБО, хотя она и не достигала порога статистической достоверности. В другой серии из 54 пациентов с некротизирующим фасциитом туловища (24 без ГБО, 30 с ГБО) летальность оказалась ниже в группе пациентов, получавших ГБО (30%), чем в группе без ГБО (42%). И снова это не достигло порога статистической значимости[94]. Однако Riseman сообщил об исследовании, включавшем 29 пациентов (12 без ГБО, 17 с ГБО), в котором оказалась значительная разница летальности (23% с ГБО, 66% без ГБО, $p<0,02$) и количества потребовавшихся хирургических санаций (1,2 с ГБО, 3,3 без ГБО, $p<0,03$)[95].

Разнородность результатов можно объяснить рядом обстоятельств. Исследования были не рандомизированными, и, соответственно, антибиотикотерапия, хирургическое вмешательство и частота перевязок не стандартизированы. Они также не были стратифицированы по известным прогностическим факторам, что сделало невозможным сравнение результатов: тяжесть сепсиса, первичная локализация, прогрессирование, возможность удаления септического очага, и им подобные не были уточнены.

Огромная вариабельность в группах без ГБО (25% у Shupak[93], 42% у Brown[94] и 66% у Riseman[95]) указывает на разную степень тяжести рассматриваемой инфекции.

Факт того, что только в положительном исследовании летальность в контрольной группе была выше, подтверждает предположение, порождаемое клиническим опытом. Эффективность ГБО очевидна у пациентов с тяжелым состоянием и негативным прогнозом. Такое решение приняло жюри консенсусной конференции по показаниям к ГБО, состоявшейся в 1994 г. в Лилле и показания были подтверждены в 2004 г. Жюри настоятельно рекомендует применять ГБО при чисто анаэробных и смешанных некротизирующих инфекциях (мионекроз, некротизирующий фасциит), имея в виду, что это лечение может оказывать положительное влияние на выживание. С другой стороны, жюри высказало некоторые сомнения относительно применения ГБО при менее тяжелых формах заболевания, в связи с чем применение при целлюлите отнесено к категории «на усмотрение» [96].

2.3.3.2. Исследовательские протоколы и связанные с ними проблемы

Рандомизация исследований

Должны ли мы поддерживать идею о рандомизации исследований ГБО? Этот вопрос стал предметом дискуссий 20 лет назад, а ответ зависит от особенностей оценивающего коллектива. Для тех, кто уже использует ГБО, немыслимо отказывать одной из групп пациентов в преимуществах ГБО в сочетании с хирургическим лечением и антибиотикотерапией. С другой стороны, следует ли коллективу, не знакомому с ГБО, начинать применение метода в отсутствие опыта работы с ним? Многие экспериментальные и клинические проблемы, появившиеся в последнее время, поставили вопрос о выполнимости таких исследований.

Выбор протокола

Актуальна проблема определения лучших методик выполнения ГБО. В настоящее время объективных критериев для определения давления, длительности и количества сеансов очень мало или нет совсем. Хотя большая часть учреждений использует протоколы, основанные на работе Hill по экспериментальной газовой гангрене на мышах [89], современных клинических исследований, посвященных этому вопросу, нет. Кроме того не определен и неоспоримый критерий окончания ГБО. В связи с этим общая длительность курса, в зависимости от учреждения, может варьировать от 5 дней у тех, кто использует ГБО только ради антиинфекционной активности, до 2–3 недель у тех, кто продолжает проведение ГБО до улучшения заживления раны.

В настоящий момент создается впечатление, что спор об идеальной последовательности применения различных вариантов ГБО не имеет значения. Проводить ГБО можно до и после первичной хирургической обработки, в зависимости от наличия свободных операционных или барокамер. Тем не менее в целом рекомендуется начинать ГБО в ранние сроки. Некоторые даже оперируют пациентов в барокамере[4].

Улучшение результатов

Существует несколько способов улучшения результатов применения ГБО для лечения анаэробных инфекций мягких тканей: (1) достижение консенсуса по классификации анаэробных инфекций для унификации подходов; (2) технический прогресс в измерении парциального давления кислорода, способного достичь инфицированных тканей, так как это имеет большое значение для определения успеха или неэффективности применения ГБО; (3) оценка очищения инфицированной зоны от бактерий в ответ на лечение; и наконец, (4) контролируемые, мультицентровые исследования, со строгим соблюдением методологии, позволяющие объективно оценить лечебные протоколы, включая длительность курса и частоту сеансов ГБО.

2.4. Общая интенсивная терапия

Ничего уникального в лечении этих пациентов нет: при септическом шоке, острой почечной или дыхательной недостаточности требуется традиционное лечение. Предрасположенность к тромбозу при таких состояниях оправдывает применение малых доз гепарина. Адекватное поступление питательных веществ очень важно и должно покрывать энергетические расходы этих пациентов, которые часто огромны. И наконец, во всех случаях травматических инфекций противостолбнячная профилактика должна быть рутинным компонентом лечения, если вакцинационный статус пациента (активная иммунизация) сомнителен или срок его действия истек.

2.5. Превентивное лечение

Факт того, что посттравматические и хирургические анаэробные инфекции мягких тканей в наше время встречаются редко, свидетельствует об эффективности превентивного лечения. Оно основано на правильном хирургическом лечении повреждения в сочетании с антибиотикопрфилактикой пенициллином G — в сочетании с имидазолами при наличии подозрения на *Bacteroides* sp. (например, при вовлечении толстой или прямой кишки)[97]. Однако абсолютная эффективность гарантирована быть не может. Анаэробные инфекции могут развиться и при лечении антибиотиками — если они назначены слишком поздно, или хирургическое лечение не обеспечило путь для проникновения антибиотиков в пораженный участок из-за сосудистых нарушений или сдавления, высокого компартментного давления, деваскуляризации тканей, остающейся контаминации или инородных тел. В случаях особо загрязненных ран или позднего обращения следует рассматривать как предупредительное лечение сочетание превентивной ГБО (5–7 сеансов в течение 2–3 дней) с антибиотикотерапией. Однако эта эмпирическая рекомендация не имеет доказательных подтверждений.

3. Заключение

Несмотря на развитие методов лечения, прогноз при анаэробных инфекциях мягких тканей остается плохим. Летальность колеблется от 20 до 50% у разных авторов и в зависимости от первичной локализации (табл. 2.2.4–6).

Таблица 2.2.4–6. Летальность при анаэробной инфекции в зависимости от локализации (из нашего собственного наблюдения 30 случаев) [5]

Только шея	12,5%
Только конечность	18%
Промежность	32%
Брюшная полость	45%
Шея и средостение	50%
Брюшная полость и грудная клетка	68%

Когда инфекция поражает только одну конечность, летальность составляет при некротизирующем фасциите около 5–10% и немногим более при мионекрозе — 10–20%. Когда вовлечены брюшная полость и грудная клетка, поражение может достигать 60% при некротизирующем фасциите. Досадно, но выживаемость иногда достигается ценой обширных иссечений. ГБО при этом выглядит особенно эффективным методом снижения вероятности возникновения функциональных нарушений, связанных с потерей тканей или конечностей.

Кроме первичной локализации ряд факторов усугубляют течение инфекции: пожилой возраст; ослабленное здоровье в целом (например, алкоголизм, диабет, новообразования); коагуляционные расстройства (например, низкое протромбиновое время, тромбоцитопения); гипотермия; желтуха; почечная недостаточность; острая дыхательная недостаточность; шок; изменения сознания; и наконец, позднее обращение — возможно, фактор наиболее очевидной важности [85].

Современные лечебные и антиинфекционные стратегии, ставшие доступными за последние 10 лет и активно применяемые сегодня, все-таки не обеспечивают удовлетворительных результатов во всех случаях. Дальнейшая эффективность лечения будет зависеть от действий врачей, основывающихся на: (1) агрессивной профилактике и (2) немедленном, с момента выявления анаэробной инфекции, интенсивном лечении [98].

Список литературы

1. Altemeier WA. Diagnosis, classification and general management of gas-producing infections, particularly those produced by Clostridium perfringens. In: Brown IW, Cox BG (eds) *Proceedings of the Third International Conference on Hyperbaric Medicine*, 481-491. National Research Council, Washington, 1966.
2. Finegold S. Anaerobic bacteria in human disease. Academic Press, New York, 1977.
3. Argamaso RV. Synergistic gangrene: case reports. *Plast Reconstr Surg*, 1966; 39: 16-22.
4. Bakker DJ. Pure and mixed aerobic and anaerobic soft tissue infections. Classification and role of hyperbaric oxygen in treatment, *HBO Rev*, 1985; 6: 65-96.
5. Mathieu D, Wattel F. Infections anaerobies et tissus mous. In: Wattel F, Mathieu D (eds). *Oxygenotherapie hyperbare et reanimation*, Masson, Paris, 1990: 93-118.

6. Kaiser RE, Cerra FB. Progressive necrotizing surgical infection — The unified approach. *J Trauma*, 1981; 21: 349-355.
7. Bartlett JG. Anaerobic bacteria: general concepts. In: Mandell G, Douglas R, Bennett J (eds). *Principles and practice of infectious diseases*, 1828-1850, Churchill Livingstone, New York, 1990.
8. Loesche WJ. Oxygen sensibility of various anaerobia bacteria. *Appl Microbiol*, 1969; 18: 723-727.
9. Rolfe RD, Hentges DJ, Campbell DJ, Bartlett JT. Factors related to the oxygen tolerance of anaerobic bacteria. *Appl Environ Microbiol*, 1978; 36: 306-313.
10. Tally FP, Stewart PR, Sutter VL, Rosenblatt JE. Oxygen tolerance of fresh clinical anaerobic bacteria, *J Clin Microbiol*, 1975; 1: 161-164.
11. Avril JL, Dabernat H, Dewis F, Monteil H. Bacilles a Gram negatif anaerobies. In: *Bacteriologie clinique,* 371-384, Ellipses, Paris, 1992.
12. Sebald M. Clostridium. In: Le Minor L, Veron M (eds). *Bacteriologie Medicale*, 586-626, Flammarion, Paris 1982.
13. Mc Lennan JD. The histotoxic clostridial infections of man. *Bacteriol Rev*, 1962; 26: 177-276.
14. Gorbach SL, Bartlett JG. Anaerobic infections, *N Engl J Med*, 1974; 290: 1177-1184, 1237-1245.
15. Hewlet E. Toxins and other virulence factors. In: Mandell G, Douglas R, Bennett J (eds). *Principle and practice of infections diseases.* 2-9, Churchill livingstone, New York, 1990.
16. Hofstad T. Pathogenicity of anaerobic Gram-negative rods : possible mechanisms. *Rev Infect Dis*, 1984; 6: 189-199.
17. Brook I. Enhancement of growth of aerobic and facultative bacteria in mixed infection with bacteroides species. *Infect Immun*, 1985; 50: 929-932.
18. Rotstein O, Pruett T, Simmons R. Mechanisms of microbial synergic in polymicrobial surgical infections. *Rev Infect Dis*, 1985; 7: 151-170.
19. Styrt B, Gorbach SL. Recent developments in the understanding of the pathogenesis and treatment of anaerobic infections. *N Engl J Med*, 1989; 321: 240-243 et 298-301.
20. Heimbach RD. Gas gangrene review and update, *HBO Rev*, 1980; 1: 41-61.
21. Tempe JD, Hasselman M, Lutun P, Guiot P. Les myonecroses clostridiales des membres, In: Wattel F, Mathieu D (eds). *Oxygenotherapie hyperbare et reanimation*, Masson, Paris, 1990: 84-92.
22. Hart GB, Lamb RC, Strauss MB. Gas gangrene: I. A collective review. II. A 15 year experience with hyperbaric oxygen. *J Trauma*, 1983; 23: 991-1000.
23. Bartlett JG. Gas gangrene and other Clostridium associated diseases. In: Mandell G, Douglas R, Bennett J (eds). *Principles and practice of infectious diseases*, Churchill Livingstone, New York, 1990: 1850-1860.
24. Brun-Buisson C, Saada M, Trunet P, Rapin M, Roujeau JC, Revuz J. Haemolytic streptococcal gangrene and non steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J*, 1985; 290: 1786.
25. Van Hook R, Vandervelde AG. Gas gangrene after intramuscular injection of epinephrine : report of a fatal case. *Ann Intern Med*, 1975; 83: 669-670.
26. Moine P, Elkharrat D, Guincestre JM, Gajdos P. Gangrene gazeuse apres chirurgie orthopedique aseptique. *Presse Med*, 1989; 18: 675-678.
27. Nordkild P, Crone P. Spontaneous clostridial myonecrosis. A collective review and report of a case. *Ann Chir Gynecol*, 1986; 75: 274-279.
28. Goulon M, Pechere JC. Gangrenes gazeuses. Etude multicentrique francaise reunissant 778 cas, In: *Les anaerobies: microbiologie, pathologie*, Masson, Paris, 1981: 185-299.
29. Meleney FL. Hemolytic streptococcus gangrene. *Arch Surg*, 1924; 9: 317-364.
30. Wilson B. Necrotizing fasciitis. *Am Surgeon*, 1952; 18: 426-431.
31. Bahna M, Canalis R. Necrotizing fasciitis (streptococcal gangrene) of the face. *Arch Otolaryngol*, 1980: 648-651.
32. Crosthwait RW Jr, Crosthwait RW, Jordan GL. Necrotizing fasciitis. *J Trauma*, 1964; 4: 149-157.
33. Freeman HP, Oluwole SF, Ganepola GA, DY E. Necrotizing fasciitis. *Am J Surg*, 1981; 142: 377-383.
34. Jones RB, Hirschmann JV, Brown GS et al. Fournier's syndrome: necrotizing subcutaneous infection of the male genitalia. *J Urol,* 1979; 122: 279-282.

35. Darke SG, King AM, Slack WK. Gas gangrene and related infections: classification, clinical features and aetiology, management and mortality. A report of 88 cases. *Br J Surg*, 1977; 64: 104-112.
36. Simmons RL, Arenholz DH. Infections of the skin and soft tissues. In: Simmons RL, Howard RJ (eds). *Surgical Infections Diseases*, 507-583, Appleton Century Crofts, New York, 1982.
37. Altemeier WA, Culbertson WR. Acute non-clostridial crepitant cellulitis. *Surg Gynecol Obstet*, 1948; 87: 206-212.
38. Stone HH, Martin JG Jr. Synergistic necrotizing cellulitis. *Am Surg*, 1972; 175: 702-711.
39. Fournier A. Gangrene foudroyante de la verge. *Sen Med*, 1883; 3: 345-347 et 1884; 4: 69-70.
40. Nickel JC, Morales A. Necrotizimg fasciitis of the male genitalia (Fournier's gangrene). *Can Med. Assoc J*, 1983; 129: 445-449.
41. Rudolph R, Soloway M, De Palma RG, Persky L. Fournier's syndromme: synergistic gangrene of the scrotum. *Am J Surg*, 1975; 129: 591-595.
42. Meleney FL. Bacterial synergism in disease process, with confirmation of the synergistic bacterial etiology of a certain type of progressive gangrene of the abdominal wall. *Ann Surg*, 1933; 94: 961-981.
43. Brook I, Frazier EH. Clinical features and aerobic and anaerobic microbiological characteristics of cellulitis. *Arch Surg*, 1995; 130: 786-792.
44. Janevicius RV, Hann S, Batt MD. Necrotizing fasciitis. *Surg Gynecol Obstet*, 1982; 154: 97-102.
45. Pessa ME, Howard RJ. Necrotizing fasciitis. *Surg Gynecol Obstet*, 1985; 161: 357-361.
46. Rea WJ, Wyrick WJ. Necrotizing fasciitis. *Ann Surg*, 1970; 172: 957-964.
47. Giuliano A, Lewis F, Hadlei K, Blaisdell FW. Bacteriology of necrotizing fasciitis. *Am J Surg*, 1977; 134: 52-57.
48. Durocher A, Fourrier F, Chopin C, Gosselin B, Wattel F. Cellulites et gangrenes gazeuses: a propos de 100 observations. *Med Mal Infect*, 1980; 10: 127-132.
49. Richardson JB, Fox GL, Grover FL. Necrotizing fasciitis complicating extraction. *Arch Surg*, 1975; 110: 129.
50. Durocher A, Fourrier F, Collet A, Gosselin B, Chopin C, Wattel F. GangrŁnes gazeuses abdominales post-opŁratoires. In: *Les anaènrobies, Microbiologie, pathologie*, Masson, Paris, 1981: 243-252.
51. Jacobson JM, Hirschman SZ. Necrotizing fasciitis complicating intravenous drug abuse. *Arch Intern Med*, 1982; 142: 134-135.
52. Summanen PH, Talan DA, Strong C, Mc Teague M, Bennion R, Thompson JE, Vaisanen ML, Moran G, Winer M, Finegolg SM. Bacteriology of skin and softtissue infections: comparison of infectijns in intravenous drug users and individuals with no history of intravenous drug use. *Clin Infect Dis*, 1995; 20: 279-282.
53. Green RJ, Dafoe DC, Raffin TA. Necrotizing fasciitis. *Chest*, 1996; 110: 219-229.
54. Fisher JR, Conway MJ, Takeshita RT, Sandoval R. Necrotizing fasciitis: importance of roentgenographic studies for soft-tissue gas. *JAMA*, 1979, 241: 803-806.
55. Sonoda A, Mackawa Y, Arao T. Spontaneous gangrene of the scrotum and penis (Fournier's gangrene). *J Dermatol*, 1980; 7: 371-376.
56. Bubrick MP, Hitchcock CR. Necrotizing fasciitis of perineum, *Surgery*, 1979; 86: 655-659.
57. Changyul O, Chongwook L, Jacobson JH. Necrotizing fasciitis of perineum, *Surgery*, 1982; 91: 49-51.
58. Wattel F, Ohresser Ph, Mathien D, Durand-Gasselin J, Vanalbada T. Perineal gangrene. Clinical presentation and management, *J Hyperbaric Med*, 1986; 1: 215-221.
59. Barlett J, Gorbach S. Anaerobic infections of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am*, 1976; 9: 655-678.
60. Busch DF. Anaerobes in infections of the head and neck and ear, nose, and throat. *Rev Infect Dis*, 1984; 6: S115-S122.
61. Mathieu D, Neviere R, Teillon C, Chagnon JL, Lebleu N, Wattel F. Cervical necrotizing fasciitis: clinical manifestations and management. *Clin Infect Dis*, 1995; 21: 51-56.
62. Wenig BL, Shikowitz MS, Abramson AL. Necrotizing fasciitis as a lethal complication of peritonsillar abscess. *Laryngoscope*, 1984; 94: 1576-1579.

63. Gibbons RJ. Aspects of the pathogenicity and ecology of the indigenous oral flora of man. In: Balows A, De Haan RM, Dowell VR, Guze LB. *Anaerobic bacteria: role in disease*, Sprinfleld III, New York, 1974: 267-285.
64. Krespi YP, Lawson W, Blaugrund SM. Massive necrotizing infections of the neck. *Head Neck Surg*, 1981; 3: 475-481.
65. Mathieu D, Neviere R, Lefebvre-Lebleu N, Wattel F. Les infections anaerobies des tissus mous.*Ann Chir*, 1997; 51: 272-287.
66. Estrera AS, Landay MJ, Grisham JM. Descending necrotizing mediastinitis. *Surg Gynecol Obstet*, 1983; 157: 545-552.
67. Levine TM, Wurster CF, Krespi YP. Mediastinitis occuring as a complication of ondotogenic infections. *Laryngoscope*, 1986; 96: 747-750.
68. Moreland LW, Corey J, Mc Kenzie R. Ludwig's angina. Report of a case and review of the litterature. *Arch Intern Med*, 1988; 148: 461-468.
69. Brewer GE, Meleney FL. Progressive gangrenous infection of the skin and subcutaneous tissues, following operation for acute perforative appendicitis. *Ann Surg*, 1926; 84: 438-450.
70. Meleney FL. A differential diagnosis between certain types of infectious gangrene of the skin, with particular reference to hemolytic streptococcus gangrene and bacterial synergistic gangrene. *Surg Gynecol Obstet*, 1933; 56: 847-864.
71. Ledingham IMCA, Tehrani MA. Diagnosis, clinical course and treatment of acute dermal gangrene. *Br J Surg*, 1975; 52: 364-372.
72. Cullen TS. A progressively enlarging ulcer of abdominal wall involving the skin and fat, following drainage of an abdominal abscess apparently of appendiceal origin. *Surg Gynecol Obstet*, 1924; 38: 579-582.
73. Dubreuil L, Devos J, Neut C, Romond C. Etude de la sensibilite antibiotique des anaerobies stricts. *Med Mal Infect*, 1983; 13: 478-483.
74. Sire JM, Mesnard R, Hercouet H, Pouedras P, Avril JL. Sensibilite de Bacteroides, Clostridium et Fusobacterium. Etude de 10 antibiotiques sur 260 souches. *Mid Mal Infect*, 1990; 20: 589-594.
75. Tally FP, Cuchural GJ, Jacobus NV, Gorbach SL, Aldridge K, Cleary T et al. Nation wide study of susceptibility of the bacteroides fragilis group in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*, 1985; 28: 675-677.
76. Finegold SM. Treatment of anaerobic infections: an overview. *Scand J Inf Dis*, 1985; 46 suppl: 89-95.
77. Finegold S, Bartlett J, Chow A, Flora D, Gorbach S, Harder E, Tally F. Management of anaerobic infections. *Ann Intern Med*, 1985; 83: 375-389.
78. Brook I, Hunter V, Walker RI. Synergistic effect of Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, anaerobic cocci and aerobic bacteria on mortality and induction of subcutaneous abscesses in mice. *J Infect Dis*, 1984; 149: 924-928.
79. Tally FP, Cuchural GJ, Malamy MH. Mechanisms of resistance and resistance transfer in anaerobic bacteria: factors influencing antimicrobial therapy. *Rev Infect Dis*, 1984; 6: S260-S269.
80. Altemeier WA, Pullen WD. Prevention and treatment of gas gangrene, *JAMA*, 1971; 217: 806-813.
81. Majeski JA, Alexander JW. Early diagnosis, nutritional support, and immediate extensive debridement improve survival in necrotizing fasciitis. *Am J Surg*, 1983; 145: 784-787.
82. Baxter CR. Surgical management of soft tissue infections. *Surg Clin North Am*, 1972; 52: 1483-1499.
83. Barsan M, Dudaim M, Shalev O. Near-fatal systemic oxygen embolism due to wound irrigation with hydrogen peroxide. *Postgrd Med J*, 1982; 58: 448-450.
84. Saissy JM, Guignard B, Pats B, Guiavarch M, Rouvier B. Pulmonary edema after hydrogen peroxide irrigation of a war wound. *Intensive Care Med*, 1995; 21: 287-288.
85. Mc Henry CH, Piotrowski JJ, Petrinic D, Malangoni MA. Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections». *Ann Surg*, 1995; 221: 558-565.
86. Brummelkamp WH, Hoogendijk JL, Boerema I. Treatment of anaerobic infections (clostridial myositis) by drenching the tissues with oxygen under high atmospheric pressure. *Surgery*, 1961; 49: 299-302.
87. Holland JA, Hill GB, Wolfe WG et al. Experimental and clinical experience with hyperbaric oxygen in the treatment of clostridial myonecrosis. *Surgery*, 1975; 77: 75-85.

88. Demello FJ, Haglin JJ, Hitchcock CR. Comparative study of experimental Clostridium perfringens infection in dogs treated with antibiotics, surgery and hyperbaric oxygen. *Surgery*, 1973; 73: 936-941.
89. Hill GB, Osterhout S. Experimental effects of hyperbaric oxygen on selected clostridial species. In vitro studies. In vivo studies in mice. *J Infect Dis*, 1972; 125: 17-35.
90. Hirn M, Niinikoski J, Lehtonen OP. Effects of hyperbaric oxygen and surgery on experimental gas gangrene. *Eur Surg Res*, 1992; 24: 356-362.
91. Thom SR, Lauermann MW, Hart GB. Intermittent hyperbaric oxygen therapy for reduction of mortality in experimental polymicrobial sepsis. *J Infect Dis*, 1986; 154: 504-510.
92. Zamboni WA, Mazolewski PJ, Erdmann D et al. Evaluation of penicillin and hyperbaric oxygen in the treatment of streptococcal myositis. *Ann Plast Surg*, 1997; 39: 131-136.
93. Shupak A, Shoshani O, Goldenberg I, Barzilai A, Moskuna R, Bursztein S. Necrotizing fasciitis: an indication for hyperbaric oxygenation therapy? *Surgery*, 1995; 118:873-878.
94. Brown DR, Davis NL, Lepawsky M, Conningham J, Kortbeek J. A multicenter review of the treatment of major truncal necrotizing infections with and without hyperbaric oxygen therapy.*Am J Surg*, 1994; 167: 485-489.
95. Riseman JA, Zamboni WA, Curtis A, Graham DR, Konrad HR, Ross DS. Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridement, *Surgery*. 1990; 108: 847-850.
96. Recommendations of the jury of the 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Oxygen Therapy. In: Oriani G, Marroni A, Wattel F (eds). *Handbook of Hyperbaric Medicine*, Springer, Berlin, Milano, 1996: 125-134.
97. Rouse TM, Malangoni MA, Schulte WJ. Necrotizing fasciitis: a preventable disaster. *Surgery*, 1982; 92: 765-769.
98. Lille ST, Sato TT, Engray LH, Foy H, Jurkovich GJ. Necrotizing soft-tissue infections: obstacles in diagnosis. *J Am Coll Surg*, 1996; 182: 7-11.

2.2.5. Внутричерепной абсцесс

Л. Лампл, Г. Фрэй

Dept. of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Federal Armed Forces Hospital, D-89070 Ulm, Germany

Краткое содержание: внутричерепные абсцессы (церебральный абсцесс, эпи- и субдуральная эмпиема) описаны в литературе, общая летальность составляет 10–36%. У большого числа выживших пациентов остается постоянный неврологический дефицит. Начав с единичных случаев, к настоящему времени наша группа имеет опыт лечения 21 не проходивших отбора пациента с внутричерепными абсцессами (ВЧА) при помощи гипербарической оксигенации в качестве вспомогательного средства. Среди наших пациентов умерших не было и только один больной остался инвалидом.

Исходя из этих фактов, как ECHM, так и UHMS одобрило применение ГБО при наличии одного из следующих критериев: множественные абсцессы; абсцесс лежит глубоко или в доминирующей зоне; ослаблена система иммунной защиты; когда операция противопоказана или высок риск ее для пациента; нет реакции или продолжается ухудшение, несмотря на проводимое стандартное хирургическое (например, 1–2 аспирации иглой) и антибактериальное лечение.
Ключевые слова: внутричерепной абсцесс, летальность, анаэробная бактериология, внутричерепное давление, перифокальный отек мозга, вспомогательная ГБО.

1. Введение – иллюстративный случай[1]

Анамнез: играя во дворе сельского дома, 5-летний мальчик случайно получил удар вилами в левый глаз. Повреждения глаза или окружающих тканей обнаружено не было, и правильный диагноз участковым врачом и офтальмологом, осмотревшими мальчика в тот же вечер, не был установлен[1].

В течение ближайших 24 ч температура поднялась до 40 °С, что было ошибочно принято за летний грипп. Еще через 24 ч ребенок был госпитализирован в детскую больницу с симптомами тяжелого менингита и с признаками эмпиемы глазницы (рис. 2.2.5–1А).

Диагноз: бактериальный менингит (посев спинномозговой жидкости: *Clostridium perfringes*). Газообразование неизвестного происхождения на базальной части левой лобной доли мозга (рис. 2.2.5–1Б). Эмпиема глазницы.

Лечение: через пять дней после первичной травмы ребенок был переведен в наше учреждение. На компьютерной томограмме было выявлено проникающее ранение крыши глазницы слева (рис. 2.2.5–1В). Это позволило понять связь между первичной травмой, менингитом и рентгенологическими признаками раннего энцефалита.

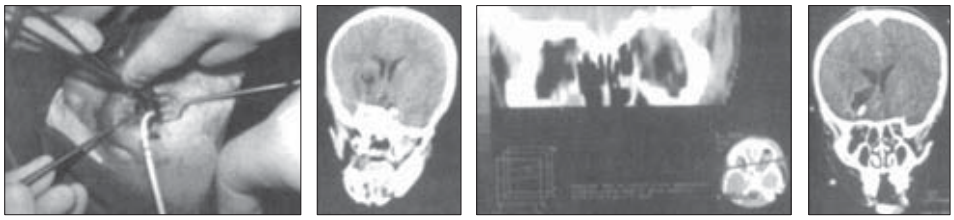


Рис. 2.2.5–1. Общий вид и клинические находки (объяснения в тексте)

В связи с локализацией и стадией процесса нейрохирургическое лечение было ограничено только дренированием. Несмотря на эффективный дренаж, в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия, в течение следующих трех дней сформировался большой внутримозговой абсцесс. Абсцесс прилежал к центру Брока, внутренней капсуле и средней мозговой артерии, что привело к разрыву желудочка (рис. 2.2.5–1Г).

Лечение ГБО: так как абсцесс располагался в доминирующей зоне, способной влиять на организм в целом и его прогрессирование, несмотря на проводимое стандартное лечение, было начато вспомогательное лечение ГБО (1 сеанс 60 мин в день, 2,5 ата).

Последовало стабильное улучшение: гипертермия, эмпиема глазницы, параметры местного и системного воспаления вернулись к норме в течение недели. У пациента восстановилось сознание в течение 3 дней.

В течение 17 дней было проведено 17 сеансов. Осложнений, связанных с повышенным давлением и гипероксигенацией, не было. В конце курса ГБО мальчик был переведен из отделения реанимации через 20 дней после поступления туда. Было продолжено наблюдение нейрохирурга.

Рис. 2.2.5–2. Мальчик через год после лечения. Обратите внимание на сложность восстановления координации и ловкости рук

Результат лечения: перманентный неврологический дефицит обнаружен не был, и ребенок смог пойти в школу в возрасте шести лет, в соответствии с национальными правилами (рис. 2.2.5–2).

2. Осложнения/летальность

Внутричерепные абсцессы (или мозговой абсцесс, эпи- и субдуральная эмпиема) составляют не более 3–5 поступлений в год, даже в более крупных медицинских центрах[2]. Таким образом, частота данной патологии не высока и приблизительно сопоставима с частотой, например, газовой гангрены в прошлые годы.

Однако общая летальность, упоминаемая в сериях исследований из разных стран по всему миру за 1981–2005 годы (табл. 2.2.5–1), варьирует от 0 до 36%, в среднем — 19,2%! Даже если за последние три десятилетия летальность снизилась существенно, приблизительно до 13%, в наше время она все равно остается неприемлемо высокой.

Таблица 2.2.5–1. Уровни летальности от внутричерепных абсцессов при стандартном лечении (1981–2005 гг. [год публикации])

Автор	Дата публикации (год)	Страна	N	EL(N)	EL (%)	Источник
1981–1986 гг.						
Yang	1981	КНР	400	91	23	3
Alderson	1981	Великобритания	90	9	10	4
Dohrmann	1982	Австралия	28	10	36	5
Britt	1983	США	14	5	36	6
Cowie	1983	Великобритания	89	24	27	7
Harris	1985	США	15	3	20	8
итого			**636**	**142**	**22,3**	
1987–1993 гг.						
Ferriero	1987	США	17	1	6	9
Pattisapu	1987	США	8	0	0	10
Miller	1988	Великобритания	100	20	20	11
Schliamser	1988	Швеция	54	17	31	12
Basit	1989	Саудовская Аравия	21	5	24	13
Szuwart	1989	Германия	38	10	26	14
Witzmann	1989	Австрия	38	7	18	15
Pathak	1990	Индия	41	10	24	16
Kratimenos	1991	Великобритания	14	2	14	17
McIntyre	1991	Австралия	14	3	21	18
Bagdatoglu	1992	Турция	78	16	20	19
Seydoux	1992	Швейцария	39	5	13	20
Bok	1993	Южная Африка	21	5	24	21
Stapleton	1993	Великобритания	11	3	27	22
Yang	1993	КНР	140	11	8	23
итого			**634**	**115**	**18,1**	
1995–2005 гг.						
Sharma	1995	Индия	38	12	32	24
Takada	1998	Япония	13	0	0	25
Stephanov	1999	Швейцария	17	2	11,8	26
Mamatova	2000	Узбекистан	13	1	7,6	27
Liliang	2001	Тайвань	15	4	26.7	28
Marchiori	2003	Италия	20	1	5	29
Janssen	2004	Швеция	66	3	4,5	30
Ozkaya	2005	Турция	25	4	16	31
итого			**207**	**27**	**13**	

Количество серий	Количество пациентов	Смерти	Летальность
29	1477	284	19,2 %

Факторы, благодаря которым произошло определенное снижение летальности:

- более ранняя и более точная диагностика современными средствами визуализации;
- доступность для минимально инвазивных хирургических вмешательств, например пункционная аспирация тонкой иглой под КТ-наведением;
- большая информированность относительно бактериологической природы внутримозговых абсцессов, позволяющая выбирать антибиотики целенаправленно.

Так или иначе, один из восьми пациентов все еще умирает в результате внутричерепного абсцесса, а среди выживших высок процент пациентов со стойкими неврологическими последствиями, в основном в виде эпилептических припадков[7].

2.1. Бактериология

Знание бактериальных источников внутричерепных абсцессов за последние 25 лет улучшилось: анаэробы составляют до 90% высеваемых бактерий, в зависимости от методики посева. В нескольких исследованиях в прошлом (например, Yang 1981[3]) был получен высокий процент стерильных посевов, но этот факт может быть обманчивым. Одним из объяснений этого может быть то, что не проводился посев на анаэробы, или он был сделан неправильно.

Brook[32] сообщил о разных бактериологических находках у 19 детей с внутричерепными абсцессами: 63,2% составили исключительно анаэробы; 26,3% — аэробы и анаэробы, и лишь в 10,5% случаев — только аэробы. Как правило, несколько микроорганизмов находили одновременно.

Эти результаты совпадают с нашими (табл. 2.2.5–2 и 2.2.5–3): у 21 пациента было идентифицировано 32 вида микроорганизмов. У девяти пациентов нашли более одного вида микроорганизмов из внутричерепного очага. У 15 пациентов посевы были полностью анаэробными, включая микроаэрофильные стрептококки. У 5 пациентов были выявлены стафилококки, в основном в сочетании с другими микроорганизмами.

Лечебное действие ГБО на анаэробную и смешанную анаэробную/аэробную микрофлору хорошо известно и описано[33–37].

Таблица 2.2.5–2. Бактериальные посевы (собственное исследование пациентов, *N* = 21): у 15 пациентов исключительно анаэробные, у 9 микроаэрофильные *Streptococcus, Enterobacfer* у одного

Строгие анаэробы		
Peptostreptococcus	6	
Bacteroides spp.	4	53%
Fusobacteria	2	
Clostridium perfringes	1	
Veillonella	1	
Streptococcus (анаэробные)	3	
Промежуточные		
Streptococcus (микроаэрофильные)	9	31%
Enterobacter	1	
Аэробные		
Staphylococcus spp.	5	16%

2.2. Перифокальный отек мозга

Формирование перифокального отека мозга вокруг внутричерепного абсцесса может стать причиной вторичного гипоксического повреждения в окружающих тканях мозга или, что хуже, жизнеугрожающего повышения внутричерепного давления (ВЧД). Влияние ГБО на перифокальный отек мозга и повышенное ВЧД было хорошо исследовано за последние 40 лет и в настоящее время подтверждено в проспективном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании[46], включавшем 168 пациентов с тяжелой закрытой черепно-мозговой травмой[38–45].

ГБО прямо воздействует на ауторегулируемые мелкие сосуды: повышенное напряжение кислорода в артериальной крови вызывает вазоконстрикцию, ведущую к снижению церебрального объема крови и, следовательно, снижению ВЧД. Это влияние синергично гипервентиляции и снижает повышенное ВЧД. При сравнении с нормоксической нормобарической гипервентиляцией ГБО имеет преимущество в том, что преодолевает сосудосуживающее действие кислорода за счет дополнительного, физически растворенного в плазме крови кислорода! Этим достигается гипероксигенация. Комбинация вазоконстрикции и гипероксигенации могут играть значительную роль в предупреждении или лечении вторичного повреждения мозга [47–49].

2.3. Иммунная защита

Эффекты ГБО по усилению опосредуемых лейкоцитами механизмов иммунной защиты описаны выше (см. гл. 1.6 и 2.2.4) и здесь не рассматриваются.

2.4. Гематоэнцефалический барьер

В связи с тем что при внутричерепных абсцессах воспалительная реакция мозговых оболочек слаба или ее нет совсем, проникновение антибиотиков может представлять собой проблему из-за функционирующего гематоэнцефалического барьера. Интересно, что предварительные результаты[50] показали обратимое открытие гематоэнцефалического барьера под действием ГБО, улучшающего проникновение антибиотиков через невоспаленные оболочки.

2.5. Антибиотики и парциальное давление кислорода в тканях

Антибиотики, особенно аминогликозиды, кислородозависимы[51]. Абсцессы, особенно анаэробного происхождения, имеют низкое парциальное давление кислорода, что усиливает их резистентность. ГБО может повысить оксигенацию абсцесса и усилить действие антибиотиков.

2.6. Исследования, в которых применяли ГБО

К настоящему времени авторы сообщили о 21 пациенте с внутричерепными абсцессами, проходившими курс лечения в отделениях интенсивной терапии с применением ГБО с 1983 по 2003 годы (табл. 2.2.5–3).

Решение проводить ГБО основывали на наличии по крайней мере одного из следующих критериев:

- множественный абсцесс;
- абсцесс расположен глубоко или в жизненно важной зоне;
- ранняя стадия абсцесса (без необходимости в операции);
- тяжелое состояние пациента (пациент «высокого риска»;
- выявлена анаэробная или смешанная микрофлора.

В тяжелых случаях лечение ГБО проводили два раза в день; в остальных случаях мы рекомендуем один сеанс в день с давлением 2,5 ата. Длительность каждого гипербарического сеанса колебалась от 60 до 90 мин. Общее число сеансов варьировало от 4 до 27, в среднем 13,4. Обычно число сеансов зависело от улучшения состояния пациента, включая нейрохирургическую оценку и повторные КТ головного мозга. В двух случаях переносимость лечения была плохой и было проведено меньшее количество сеансов, чем это было клинически показано. Тем не менее летальность была равна нулю, а полное восстановление было достигнуто у 76% пациентов (табл. 2.2.5–4).

Таблица 2.2.5–3. Данные, диагноз, причинные заболевания и бактериологические результаты 21 не отобранного пациента с внутричерепными абсцессами (собственные наблюдения)

№	Возраст	Пол	Диагноз	Причинное заболевание	Бактериология
1	31	Ж	Множественные абсцессы левого полушария	Септическая тонзилэктомия	*Bacteroides fragilis, пептострептококки*
2	22	М	Эпидуральная эмпиема	Пансинусит	*Fusobacteria, стрептококки* (микроаэрофильные)
3	34	М	Париетальный абсцесс	Ангиома легкого	*Bacteroides fragilis, пептострептококки, стрептококки* (микроаэрофильные)
4	13	М	Фронтальный абсцесс	Фронтит	*Стрептококки* (микроаэрофильные)
5	15	Ж	Фронтальный абсцесс	Пансинусит	*пептострептококки*
6	26	М	Фронтальный абсцесс	Фронтит	*Veilonella parv., Bacteroides* spp.
7	47	М	Париетальный абсцесс	Остит верхушки зуба 3/5	*пептострептококки*
8	36	М	Фронтальный абсцесс	???	*Staph. epidermidis,*
9	27	М	Субдуральная эмпиема	Синусит верхней челюсти	*Пептострептококки* (посев крови)
10	42	Ж	Фронтальный абсцесс	Прогрессирующий остеомиелит	*Enterobacter, Staph. aureus*
11	48	М	Множественные абсцессы левого полушария	Фронтит	*Staph. epidermidis, Стрептококки* (микроаэрофильные)
12	52	М	Фронтальный абсцесс	Синусит верхней челюсти (?)	*Стрептококки* (анаэробные)
13	21	М	Множественные абсцессы правого полушария	Пансинусит	*Стрептококки* (микроаэрофильные)
14	5	М	Фронтальный абсцесс	Пенетрирующая травма	*Clostridium perfringes*
15	45	М	Субдуральная эмпиема	Пансинусит	——
16	47	Ж	Субдуральная эмпиема	Остеомиелит бедра (?)	*Fusobacteria, Staph.* sp.
17	17	М	Эпи- и субдуральная эмпиема	Открытый перелом основания черепа	*Staph. epidermidis, Стрептококки* (анаэробные) *стрептококки* (микроаэрофильные)
18	57	Ж	Субдуральная эмпиема	Мастоидит	*Стрептококки* (микроаэрофильные)
19	22	М	Субдуральная эмпиема	Пансинусит	*Bacteroides* spp., *Пептострептококки*
20	4	М	Множественные абсцессы обоих полушарий	Абсцесс легкого	*Стрептококки* (анаэробные) *стрептококки* (микроаэрофильные)
21	19	М	Множественные абсцессы	Синусит верхней челюсти	*Стрептококки* (микроаэрофильные)

Таблица 2.2.5–4. Число сеансов ГБО и исход лечения 21 пациента с внутричерепными абсцессами (собственные наблюдения)

№	Возраст	Пол	ГБО	Исход
1	31	Ж	14	Легкая инвалидность *
2	22	М	4	Полное выздоровление*
3	34	М	10	Тяжелая инвалидность
4	13	М	16	Полное выздоровление*
5	15	Ж	10	Полное выздоровление*
6	26	М	10	Полное выздоровление*
7	47	М	6	Брахиоцефальный гемипарез (в процессе восстановления при дальнейшем наблюдении)
8	36	М	27	Полное выздоровление*
9	27	М	7	Умеренная моторная дисфазия, минимальный брахиоцефальный гемипарез (в процессе восстановления, дальнейшее наблюдение потеряно)
10	42	Ж	19	Полное выздоровление*
11	48	М	12	Полное выздоровление*
12	52	М	13	Полное выздоровление*
13	21	М	12	Полное выздоровление*
14	5	М	17	Полное выздоровление*
15	45	М	22	Полное выздоровление*
16	47	Ж	16	Персистирующая афазия
17	17	М	20	Полное выздоровление*
18	57	Ж	7	Полное выздоровление*
19	22	М	20	Полное выздоровление*
20	4	М	6	Полное выздоровление*
21	19	М	14	Полное выздоровление*

* пациент вернулся к своей прежней работе/учебе

Таблица 2.2.5–5. Уровни летальности от внутричерепного абсцесса пациентов, прошедших курс вспомогательного лечения ГБО (период наблюдений 1976–2003 г.)

Автор	Год	Страна	№	Умерло	Летальность	Источник
Mathieu	2000	Франция	8	1	12,5%	[52]
Sutter	1996	Австрия	18	0	0,0%	[53]
Kemmer	2001	Германия	10	1	10,0%	[54]
Kindwall	2001	США	8	0	0,0%	[55]
Lampl	2003	Германия	21	0	0,0%	[56]
итого			**65**	**2**	**3,1%**	

Благоприятные результаты вспомогательного применения ГБО были подтверждены другими исследователями (табл. 2.2.5–5). Это особенно справедливо для исследования Mathieu из Лилля (Франция), в котором критерием включения было ухудшение неврологического состояния при

отсутствии реакции на традиционное лечение[52]. Также и в Граце (Австрия) учитывали летальность до и после применения ГБО[53]. Данные, полученные (но не опубликованные) Kemmer в Германии[54], подтверждают данные, полученные Kindwall[55], и ряд отдельных сообщений о клинических случаях.

2.7. Обзор использования

Как и при других жизнеугрожающих состояниях, таких как газовая гангрена, при внутричерепных абсцессах ГБО необходимо применять только в сочетании с принятыми в настоящее время стандартными процедурами[57, 58]. Более того, частью лечения должно быть соответствующее нейрохирургическое ведение (т. е. пункции, дренирование или даже резекция абсцесса — в зависимости от особенностей случая), а также назначение антибиотиков и стероидов, и, при необходимости, стандартная интенсивная терапия для стабилизации жизненных функций, нарушенных или находящихся в опасности. Необходимо подчеркнуть, что ГБО не должна прерывать эти меры интенсивной терапии, а внутри барокамеры необходимо продолжать их в полном объеме.

Раннее назначение ГБО, тем не менее, чрезвычайно важно. Задержка с началом ГБО или оставление метода на случай, когда все остальные меры окажутся неэффективными и ГБО станет попыткой отчаяния, исключает возможность оценить истинное ее значение, а также сопряжено с риском избегаемого и, возможно, необратимого вторичного повреждения мозга.

Поскольку мы рассматриваем важность инфекционного компонента внутричерепного абсцесса как первичную, мы рекомендуем лечебное давление кислорода (2,5 ата, 60–90 мин) по одному или два раза в день, в зависимости от неотложности конкретной ситуации. Общее число сеансов следует определять на индивидуальной основе в соответствии с клинической картиной и рентгенографическими данными.

2.8. Экономический эффект

В связи с высокой летальностью и осложнениями внутричерепных абсцессов и в связи с тем, что метод ГБО неинвазивен и не сопряжен с серьезными побочными эффектами, соотношения риск–польза и цена–польза очень низки. Число необходимых сеансов относительно невелико, а цена ГБО тривиальна в сравнении с общей стоимостью интенсивного лечения этих пациентов, потенциально инвалидизированных.

3. Заключение

Пациенты в исследованиях, перечисленных в табл. 1 и 5, проходили курс лечения традиционного или в сочетании с ГБО в одних и тех же временных рамках, в связи с чем эти данные являются достаточным основанием для сравнения.

Если принять за критерий летальность и использовать однопробный тест для биномной пропорции (нормальный теоретический метод), ре-

зультат оказывается значительно лучше ($p<0,01$), если при остальном стандартном лечении ВЧА применяли вспомогательную ГБО.

Исходя из этих результатов, ГБО была одобрена Обществом подводной и гипербарической медицины, а также и ЕСНМ на ее последней консенсусной конференции в 2004 г. для лечения внутричерепных абсцессов при следующих условиях:

- множественные абсцессы распространены по всему полушарию или обоим полушариям;
- абсцесс расположен глубоко или в жизненно важной зоне, вмешательство на которой может привести к дополнительным необратимым повреждениям жизненно важных нейрональных структур;
- иммунокомпрометирующие состояния;
- пациенты с высоким хирургическим риском;
- при отсутствии эффекта, а тем более если наблюдается ухудшение, от стандартного хирургического лечения и антибиотикотерапии.

ГБО в качестве вспомогательного средства лечения ВЧА настолько эффективно, что следующим шагом должно быть проведение большого мультицентрового клинического исследования, сравнимого с фармакологическими исследованиями третьей фазы.

Ожидается, что полная польза от протоколов, включающих ГБО, станет еще более значительной, как только дополнительные критерии, такие как эпилептические судороги и исследование исходов, таких как способность вернуться к работе, будут соответствующим образом подтверждены в дополнение к анализу уровня летальности.

Список литературы

1. Lampl LA, Ruhr P, Kunz U et al. Brain Abscess Management by Adjuvant Hyperbaric Oxygenation in a Paediatric Patient: A Case Report. In: Oriani G, Wattel F (eds): *Proceedings of the Twelfth International Congress on Hyperbaric Medicine*. Best Publishing Flagstaff AZ: 1998: 213-219.
2. Harris LF, McCubbin DA, Triplett JN jr, Haws FP. Brain abscess: recent experience at a community hospital. *South Med J*, 1985; 78: 704-707.
3. Yang SY. Brain abscess: a review of 400 cases. *J Neurosurg*, 1981; 55: 794-799.
4. Alderson D, Strong AJ, Ingham HR, Selkon JB. Fifteen-year review of the mortality of brain abscesses. *Neurosurgery*, 1981; 8: 1-6.
5. Dohrmann PJ, Elrick WL. Observations on brain abscesses. Review of 28 cases. *Med J Austr*, 1982; 2: 81-83.
6. Britt RH, Enzmann DR. Clinical stages of human brain abscesses on serial CT scans after contrast infusion. Computerized tomographic, neuropathological, and clinical correlations. *J Neurosurg*, 1983; 59: 972-989
7. Cowie R, Williams B. Late seizures and morbidity after subdural empyema. *J Neurosurg*, 1983; 58: 569-573.
8. Harris LF, McCubbin DA, Triplett JN jr, Haws FP. Brain abscess: recent experience at a community hospital. *Sout Med J*, 1985; 78: 704-707
9. Ferriero DM, Derechin M, Edwards MS, Berg BO. Outcome of brain abscess treatment in children: reduced morbidity with neuro-imaging. *Pediatr Neurol*, 1987; 3: 148-152
10. Pattisapu JV, Perent AD. Subdural empyemas in children. *Pediatr Neurosci*, 1987; 13: 251-254
11. Miller ES, Dias PS, Uttley D. CT scanning in the management of intracranial abscess: A review of 100 cases. *Br J Neurosurg*, 1988; 2: 439-446

12. Schliamser SE, Baeckmann K, Norrby SR. Intracranial abscess in adults: an analysis of 54 consecutive cases. *Scand J Infect Dis*, 1988; 20: 1-9.
13. Basit AS, Ravi B, Banerji AK, Tandon PN. Multiple pyogenic brain abscesses: an analysis of 21 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989; 52: 591-594.
14. Szuwart U, Brandt M, Bennefeld H, Tewes G. Hiraabszess und subdurales Empyem aus bakteriologischer Sicht. *Zentralbl Chir,* 1989; 114: 534-544.
15. Witzmann A, Beran H, Boehm-Jurkovic H et al. Der Hirnabszess. Prognostische Faktoren. *Dtsch Med Wochenschr*, 1989; 114: 85-90.
16. Pathak A, Sharma BS, Mathuriya SN et al. Controversies in the management of subdural empyema. A study of 41 cases with review of the literature. *Acta Neurochir*, 1990; 102: 25-32.
17. Kratimenos G, Crockard HA. Multiple brain abscess: a review of fourteen cases. *Br J Neurosurg*, 1991; 5: 153-161.
18. Mclntyre PB, Lavercombe PS, Kemp RJ, McCormack JG. Subdural and epidural empyema: diagnostic and therapeutic problems. *Med J Aust*, 1991; 154: 653-657.
19. Bagdatoglu H, Ildan F, Cetinalp E et al. The clinical presentation of intracranial abscesses. A study of seventy-eight cases. *J Neurosurg Sci*, 1992; 36: 139-143.
20. Seydoux C, Francioli P. Bacterial brain abscesses: factors influencing mortality and sequelae. *Clin Infect Dis*, 1992; 15: 394-401.
21. Bok AP, Peter JC. Subdural empyema: burr holes or craniotomy? A retrospective computerized tomography era analysis of treatment in 90 cases. *J Neurosurg*, 1993; 78: 574-578.
22. Stapleton SR, Bell BA, Uttley D. Stereotactic aspiration of brain abscesses: is this the treatment of choice? *Acta Neurochir*, 1993; 121: 15-19.
23. Yang SY, Zhao CS. Review of 140 patients with brain abscess. *Surg Neurol*, 1993; 39: 290-296
24. Sharma BS, Khosla VK, Как VK et al. Multiple pyogenic brain abscesses. *Acta Neurochir*, 1995; 133: 36-43.
25. Takada Y, Ohno K, Wakimoto H, Hirakawa K. Treatment of intracranial abscess in the era of neuroimaging: an analysis of 13 consecutive cases. *J Med Dent Sci*, 1998; 45: 69-76.
26. Stephanov S. Brain abscesses from neglected open head injuries: experience with 17 cases over 20 years. *Swiss Surg*, 1999; 5: 288-292.
27. Mamatova TS, Rasulova AK. Otogenic cerebellar abscesses. *Vestn Otorinolaringol*, 2000; 4: 47-50.
28. Liliang PC, Lin YC, Su TM et al. Klebsiella Brain Abscess in Adults. *Infection*, 2001; 29: 81-86.
29. Marchiori C, Tonon E, Boscolo Rizzo P et al. Hirnabszesse nach extrakraniellen Infektionen im Kopf-Hals-Bereich. *HNO*, 2003; 51: 813-822.
30. Jansson AK, Enblad P, Sjoelin J. Efficacy and Safety of Cefotaxime in Combination with Metronidazole for Empirical Treatment of Brain Abscess in Clinical Practice: A Retrospecitve Study of 66 Consecutive Cases. *Eur J Clin Microbiol & Inf Dis*, 2004; 23: 7-14
31. Ozkaya S, Bezircioglu H, Sucu HK, Ozdemir I. Combined approach for otogenic brain abscess. *Neurologia medico-chirurgica*, 2005; 45: 82-85.
32. Brook I. Bacteriology of intracranial abscess in children. *J Neurosurg*, 1981; 54: 484-488.
33. Gottlieb SF. Oxygen under pressure and microorganisms. In: Davis JC, Hunt TK (eds): *Hyperbaric Oxygen Therapy*. Undersea Medical Society, Bethesda MD, 1977: 79-99.
34. Heimbach RD, Boerema I, Brummelkamp WH et al. Current therapy of gas gangrene. In: Davis JC, Hunt TK (eds): *Hyperbaric Oxygen Therapy*. Undersea Medical Society, Bethesda MD, 1977: 153-176.
35. Ollodart RM: Effects of HBO on aerobic microorganisms (abstract only). In: Brown IW, Cox BG (eds): *Proceedings of the Third International Congress on Hyperbaric Medicine*. Duke University, Durham NC, Publ No 1404. 1966: 565-571.
36. Petrovsky BV, Tsatsanidi K, Bogomolova N et al. Treatment of peritonitis caused by non-spore-forming anaerobic bacteria. In: Kindwall EP (ed): *Proceedings of the Eighth International Congress on Hyperbaric Medicine*. Best Publishing, San Pedro CA. 1987: 100-106
37. Schreiner A, Tonjun S, Digranes A. Hyperbaric Oxygen therapy in Bacteroides infections. *Acta Chir Scand*, 1974; 140: 73-76.
38. Miller JD, Fitch W, Ledingham IM. The effect of hyperbaric oxygen on experimentally increased intracranial pressure. *J Neurosurg*, 1970; 33: 287-296.
39. Miller JD, Ledingham IM. Reduction of increased intra-cranial pressure — comparison between hyperbaric oxygen and hyperventilation. *Arch Neurol*, 1971; 24: 210-216.

40. Mogami RA, Hayakawa T, Kanai N. Clinical application of hyperbaric oxygenation in the treatment of acute cerebral damage. *J Neurosurg*, 1969; 31: 636-643.
41. Moody RA, Mead CO, Ruamsuke S. Therapeutic value of oxygen at normal and hyperbaric pressure in experimental head injury. *J Neurosurg*, 1970; 32: 51-54.
42. Ohta H, Yasui N, Kitami K. Intracranial pressure and hyperbaric oxygen. In: Kindwall EP (ed.) *Proceedings of the Eighth International Congress on Hyperbaric Medicine*. Best Publishing, *S*an Pedro CA, 1987: 68-72.
43. Peirce II EC, Jacobson II JH. Cerebral Edema. In: Davis JC, Hunt TK (eds.): *Hyperbaric Oxygen Therapy*. Undersea Medical Society, Bethesda MD, 1977: 287-301.
44. Sukoff MH, Hollin SA, Espinosa OE, Jacobson II JH: The protective effect of hyperbaric oxygenation in experimental cerebral edema. *J Neurosurg*, 1968; 29: 236-241.
45. Sukoff MH, Ragatz RE. Hyperbaric oxygen for the treatment of acute cerebral edema. *Neurosurgery*, 1982; 10: 29-38.
46. Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, Bergmann TA, Sherman RE: Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. *J Neurosurg*, 1992; 76: 929-934.
47. Gott U, Holbach KH. Hyperbare Sauerstofftherapie bei neuro-chirurgischen Patienten. *Anaesthesist*, 1969; 18: 139-145.
48. Holbach KH, Wassmann K, Kolberg T. Verbesserte Reversibilitat des traumatischen Mittelhirn-Syndroms bei Anwendung der Hyperbaren Oxygenation. *Acta Neurochir*, 1974; 30: 247-256.
49. Holbach KH, Wassmann K, Hoheluchter KL, Jain KK. Differentiation between reversible and irreversible post-stroke changes in brain tissue: its relevance for cerebro-vascular surgery, *SurgNeurol*, 1977; 7: 325-331.
50. Chambi IP, Ceverha MD, Hart GB, Strauss MB. Effect of hyperbaric oxygen in the permeability of the blood-brain-barrier (Abstract only). *Eighth International Congress on Hyperbaric Medicine*, Long Beach CA, 1984.
51. Mader JT. Bacterial osteomyelitis: adjunctive hyperbaric oxygen therapy. In: Bakker DJ, Schmutz J (eds). *Hyperbaric Medicine Proceedings*. Foundation for Hyperbaric Medicine, Basel, 1988: 65-70.
52. Mathieu D, Wattel F, Neviere R, Bocquillon N. Intracranial infections and hyperbaric oxygen therapy: A five year experience (Abstract). *Undersea and Hyperbaric Medicine*, 1999; 26 (Suppl): 67.
53. Sutter B, Legat JA, Smolle-Juettner FM. Brain Abscess before and after HBO. *Twelfth Proceedings Sc Soc Physiol*, Styria, 1996.
54. Kemmer A. Personal communication.
55. Kindwall EP. Personal communication. 2001.
56. Lampl LA. Intracranial abscess management: Are the results of adjunctive HBO therapy superior to conventional treatment? In: Cramer FS, Sheffield PJ (eds) *Proceedings of the Fourth International Congress on Hyperbaric Medicine*. Best Publishing Company, Flagstaff, 2003: 120-4.
57. Garvey G. Current concepts of bacterial infections of the central nervous system. *J Neurosurg*, 1983; 59: 735-744.
58. Kaplan K. Brain abscess. *Med Clin N Am*, 1985; 69: 345-360.

2.2.6. Краш-травма и другие случаи острой посттравматической ишемии

А. Кеммер

Department of Anaesthesia & Intensive Care Medicine, Centre for Hyperbaric Oxygen Therapy, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik, Murnau, Germany

Краткое содержание: для краш-травмы и других случаев острой ишемии посттравм характерно «круговое» сочетание ишемии, гипоксии, отека, нарушения микроциркуляции и вторичной ишемии в зонах, прилежащих к первичному травматическому очагу. В гипоксичных тканях механизмы контроля инфекции и заживления нарушены, что повышает риск инфекции и проблемного заживления ран, по сравнению с другими видами повреждений. Восстановление перфузии может привести к реперфузионному повреждению. Гипербарическое воздействие кислорода смягчает влияние острой травматической ишемии четырьмя путями: гипероксигенацией, вазоконстрикцией, влиянием на перфузию и иммунные факторы. Кроме адекватного лечения шока огромное значение имеет прямое хирургическое вмешательство с удалением нежизнеспособных тканей, восстановлением мягких тканей и поврежденных сосудов, стабилизацией костных элементов. Вспомогательное лечение ГБО следует начать в ранний срок, так как при раннем применении возможно предупреждение значительного распространения ишемического некроза, минимизация частоты и объема ампутаций, уменьшения отека, предупреждение инфицирования, ускорение заживления и предупреждение реперфузионного повреждения. Однако очень важно, чтобы раннее начало ГБО не ограничивало адекватного хирургического лечения и применения средств интенсивной терапии.
Ключевые слова: гипербарический кислород; краш-травма; травматическая ишемия; заживление ран; отек.

1. Введение

Тяжелая травма тела, такая как переломы, травма мягких тканей, ожоги и даже сложные хирургические вмешательства, могут стать причиной острой травматической ишемии тканей. Нарушение кровообращения в тканях может быть следствием повреждения большого сосуда, как это бывает при открытых переломах с разрывом артерий, или следствием нарушения микроциркуляции вызванного отеком, как это бывает при тяжелых краш-травмах, компартментном синдроме мышц или ожогах. В результате содержание кислорода в тканях снижается и перестает удовлетворять метаболическим потребностям. Возникает дисфункция клеток, некоторые из которых погибают. Сохранение тканевой гипоксии в подобных случаях ведет к запуску

самоподдерживающего механизма, в результате которого продолжается усиление повреждения и после хирургической коррекции. Возрастает риск некрозов, ампутаций и вторичных осложнений, таких как инфекция, замедленное заживление ран, несрастание переломов.

Для достижения оптимального результата при ведении краш-травмы необходимо:

- минимизировать утраченные ткани;
- снизить такие осложнения, как:
  - потери функциональные и рубцы,
  - инфекции,
  - нарушение срастания (несостоятельность),
  - хроническая боль;
- ускорить реабилитацию;
- уменьшить необходимость проведения операций;
- уменьшить длительность госпитализации и стоимость лечения.

Суть применения гипербарической оксигенации (ГБО) при острых травматических ишемиях основывается на прямом влиянии гипербарического кислорода на патофизиологию этих повреждений. Роль вспомогательного лечения ГБО при краш-травме и других острых травматических ишемиях подтверждена большим числом экспериментальных исследований и накапливающимся практическим опытом. ГБО принято в качестве вспомогательного средства UHMS1 и EUBS. В этой главе основное внимание будет уделено краш-травме и компартментному синдрому. Осложненная пересадка кожного лоскута, ожоги и реплантации будут представлены в гл. 2.2.7.

2. Патофизиология острой травматической ишемии

2.1. Компартментный синдром

Компартментный синдром определяют как «состояние, при котором повышенное давление в ограниченном пространстве ухудшает кровообращение и функцию тканей, в этом пространстве находящихся»[2]. Наиболее часто встречается при краш-травме конечностей, но возможен и при абдоминальной травме. Обычно развивается вслед за травматическим повреждением, но возможен и после ишемических реперфузионных повреждений, ожогов, длительного сдавления конечностей в результате неправильного их положения, как это иногда случается при токсической коме. Хирургическое вмешательство, такое как фиксация костных отломков металлоконструкциями, может усилить отек и недостаточность васкуляризации с исходом в компартментный синдром.

2.1.1. Диагностика компартментного синдрома

Важным элементом диагностики компартментного синдрома является анамнез травмы, который основывается на механизме получения массив-

ной краш-травмы. При осмотре и обследовании пациента следует обратить внимание на следующее.

1. Болевой синдром не пропорционален травме.
2. Бледность конечностей.
3. Паралич.
4. Парестезии (первой исчезает вибрационная чувствительность).
5. Отсутствие пульса.
6. Нарастание симптоматики.

Нарастание симптоматики и объективных признаков при осмотре через час подтверждает диагноз компартментного синдрома. Особенно важны такие симптомы, как сохраняющаяся интенсивная боль, резистентная к обычным анальгетикам, усиление парестезий и гиперестезий, и усиление болевого синдрома при попытке пассивно (на пробу) потянуть вовлеченную мышцу.

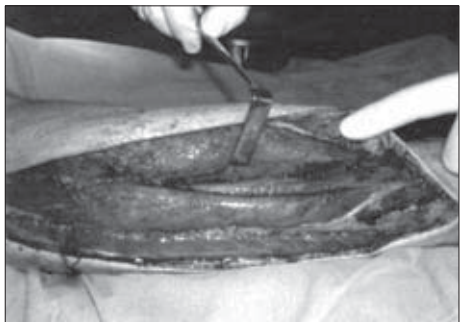


Рис. 2.2.6–1. Компартментный синдром нижней конечности. Фасциотомия

Модель, объясняющая развитие компартментного синдрома, предполагает, что ишемия начинается тогда, когда локальный кровоток перестает отвечать метаболическим потребностям тканей. Рост внутрикомпартментного давления становится следствием отека, кровоизлияний в мягкие ткани или перелома. По мере нарастания объема в первую очередь страдает венозный отток, в то время как кровь по крупным артериям все еще проходит. С ростом внутрикомпартментного давления интрамуральное венозное давление также растет, что приводит к снижению градиента артериовенозного давления с последующим ослаблением или исчезновением локальной перфузии. Результатом уменьшения венозного оттока становится дальнейший рост интерстициального тканевого давления с формированием отека. И только на поздних стадиях компартментного синдрома происходит серьезное ухудшение артериального притока к пораженному компартменту. На ранних стадиях синдрома, продолжающийся к нему приток крови усиливает набухание и отек. Как выраженность, так и длительность повышенного тканевого давления неблагоприятно влияют на перфузию компартмента. При норме давление капиллярной перфузии колеблется в пределах 30–35 мм рт. ст., для компартментного давления критичным представляется уровень 30 мм рт. ст. и выше, при длительности его воздействия 6 ч или

более. Все еще нет определенного ответа на вопрос о критическом пороге внутрикомпартментного давления, при котором следует выполнять фасциотомию. Относительным индикатором состояния тканевой перфузии является сравнение диастолического АД с давлением в компартменте. При наличии перелома измерение компартментного давления следует производить как можно ближе к зоне перелома и в нескольких местах. Результаты измерения в пределах 30 мм рт. ст. диастолического давления обычно рассматриваются как показания к фасциотомии.

Так как давление — не прямой повреждающий фактор для тканей и среди пациентов возможна широкая индивидуальная вариабельность по устойчивости к повреждению давлением, то точное определение критического уровня может оказаться невозможным, равно как и длительность повышенного давления, которое привело к развитию острого компартментного синдрома. Tscherne[3] считает, что чем тяжелее первичное поражение мягких тканей, тем выше вероятность развития осложнений, в том числе и компартментного синдрома. Мониторинг внутрикомпартментного давления следует обязательно выполнять у пациентов, субъективная клиническая оценка которых недоступна, например у пациентов без сознания или не контактных, а также у пациентов моложе 35 лет с поражением голеней[4]. Пристальное наблюдение необходимо до начала уменьшения отека.

2.1.2. Лечение

Первичный способ лечения компартментного синдрома — фасциотомия. Она должна проводиться достаточно обширно, чтобы полностью снять повышенное внутреннее давление и, таким образом, должна проксимально распространяться на нормальные ткани. При ожогах III степени только струпотомии обычно недостаточно, необходимо выполнять и фасциотомию. Физиологичный разрез кожи выполняют, избегая повреждения подлежащих структур (локтевой нерв в локте, локтевой и срединный нервы на запястье, нервы пальцев) и предупреждая формирование вторичных рубцовых контрактур в будущем.

Хорошо известна способность ГБО создавать благоприятный градиент от функционирующих капилляров к поврежденным клеткам, что повышает доставку кислорода к последним. Это может помочь поврежденным тканям выжить. Уменьшение отека — второй фундаментальный эффект ГБО при раннем вспомогательном лечении компартментного синдрома.

2.2. Краш-травма

Краш-травма происходит, когда на какую-либо часть тела воздействует высокая степень энергии или давления. Обычно это бывает удар тяжелым объектом или сжатие между двумя объектами. Чем больше приложенная сила, тем тяжелее повреждение тканей.

Определение краш-травмы

- Вовлечено две или более тканей (мышцы, кости, кожа, нервы).
- Тяжесть повреждения достаточно тяжелая, чтобы поставить вопрос о возможном сохранении тканей.

- После восстановления есть вероятность появления функционального дефицита.
- Градиент повреждения от минимального до нежизненного, с зоной частичной сомнительной жизнеспособности между ними.

Краш-травма — это травма двух и более тканей, таких как кости, мягкие ткани, нервы и сосудистые структуры. Повреждение включает: разрывы (открытые раны), переломы, кровотечения, кровоизлияния, компартментный синдром и другие.

Рис. 2.2.6–2. Тяжелая краш-травма кисти

Выраженность повреждения от минимального до необратимого, с частичной зоной сомнительной жизнеспособности между ними. При тяжелых повреждениях частота осложнений, включая инфекцию, незаживающие раны и несрастающиеся переломы достигает 50–60% с высокой вероятностью ампутаций. Основная цель лечения — принять меры по сохранению частично жизнеспособных тканей и предупреждению дальнейшего распространения повреждения тканей.

Непосредственно при краш-травме тканям угрожает снижение перфузии с недостаточной оксигенацией и снижение жизнеспособности тканей. Снижение кровотока и тромбоз микрососудов ухудшают тканевую перфузию и становятся причиной тканевой гипоксии. Гипоксия клетки нарушает ее метаболизм. Клетки в состоянии гипоксии не способны противостоять бактериальным инфекциям и становятся проницаемыми для воды в связи с недостатком энергии на поддержание механизмов активного мембранного транспорта. Утечка внутриклеточной жидкости во внеклеточное пространство и экстравазация плазмы из разорванных кровеносных и лимфатических сосудов усиливают формирование отека. Посттравматический отек снижает микроциркуляцию и усиливает ишемию частично жизнеспособных тканей. Содержание кислорода в тканях снижается еще больше.

Массивный посттравматический отек оказывает чрезвычайно неблагоприятное влияние на заживление ран и борьбу с инфекцией. Расстояние диффузии от капилляров до клеток возрастает, еще более снижая доставку кислорода к клеткам, потребность которых в кислороде как раз растет. Такой фактор, как расстояние, снижает диффузию кислорода приблизительно в три раза. Дальнейшее нарастание отека ведет к спадению капилляров

из-за повышения вокруг них интерстициального давления отечной жидкости (см. компартментный синдром).

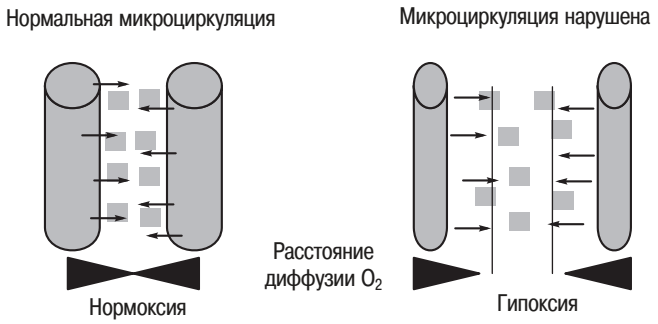


Рис. 2.2.6–3. Влияние отека на оксигенацию клеток

В ситуации тяжелого отека доставка кислорода к тканям поддерживается только за счет его растворенной физически в плазме фракции. В обычных, нормобарических условиях эта фракция несущественна по сравнению с потребностями тканей. ГБО позволяет оксигенировать клетки только за счет высокого уровня физически растворенного в плазме кислорода, даже если доставка кровотоком эритроцитов нарушена.

Для краш-травмы и других острых травматических ишемий характерно цикличное сочетание ишемии, гипоксии, отека, нарушения микроциркуляции и вторичной ишемии в зонах, прилежащих к первичному травматическому очагу. В формировании этого «порочного круга» центральную роль играет гипоксия. Если круг удается разорвать, то частично жизнеспособные ткани могут восстановиться, в противном случае их функция будет утрачена в связи с гибелью клеток.

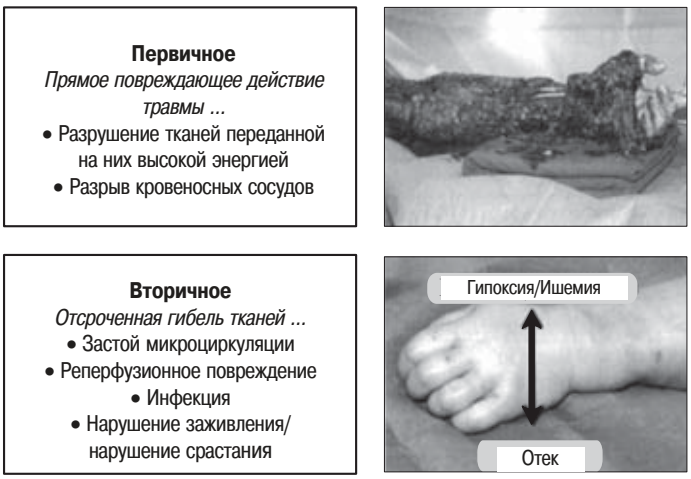


Рис. 2.2.6–4. Причины разрушения тканей при краш-травме. Самоподдерживающийся цикл, в котором решающую роль играет гипоксия

В первичной фазе восстановления тканей и борьбе с инфекцией метаболические потребности тканей возрастают в 20 раз или более[5]. При снижении напряжения кислорода в тканях ниже 30 мм рт. ст. иммунный ответ на инфекцию нарушается ишемией. Специфические лейкоциты-убийцы становятся не эффективными или исчезают, и иммунные восстановительные процессы, такие как секреция коллагена фибробластами, останавливаются[6]. Без коллагенового маткрикса в ране ее неоваскуляризация и заживление невозможны. Таким образом, гипоксичные ткани теряют способность противостоять инфекции и самозаживлению.

2.2.1. Классификация краш-травмы

Наиболее широко применяемая система классификации краш-повреждений — это классификация открытых переломов, предложенная Gustilo[7] (табл. 2.2.6–1). Ее следует применять для референтного сравнения лечебных вмешательств с тяжестью травмы и выставления прогностических показаний. При наиболее тяжелых стадиях IIIB и IIIC частота осложнений достигает 50% при стандартном хирургическом ведении, описанном ниже.

В 1996 г. 3-я Консенсусная конференция европейской комиссии по гипербарической медицине в Милане[8] рекомендовала в качестве объективного критерия для применения ГБО как вспомогательного лечения краш-травмы сочетание классификации Gustilo и иммунной шкалы (Strauss[9], см. табл. 2.2.6–2). При ненарушенном иммунитете ГБО рекомендуется во всех случаях, соответствующих степени IIIB и IIIC классификации переломов Gustilo. При нарушенном иммунитете показания к ГБО начинаются со степени II (см. табл. 2.2.6–1)

Таблица 2.2.6–1. Классификация Gustilo и показания к ГБО при краш-травме

Тип	Механизм	Ожидаемый исход	Частота инфекции	Частота ампутаций
I	Малый разрыв < 1 см	Обычно не отличается от закрытого перелома	Минимальна	
II	Большой разрыв, но с минимальным повреждением мягких тканей	Обычно не отличается от закрытого перелома	3%	
III	Краш-травма:			
A	Существенное повреждение мягких тканей в открытой ране (первичное или отсроченное)	Осложнений менее 10%	4%	0 %
B	Для закрытия кости необходим лоскут или пересадка	Частота осложнений превышает 50%	52%	16%
C	Большая сосудистая операция	Около 50% осложнений	42%	42%

Эти рекомендации совпадают с заявлением комиссии UHMS[1], которое утверждает, что в любом случае, когда ГБО применена при острой травма-

тической ишемии, повреждение следует классифицировать по стандартному классификационному методу, такому как система степеней Gustilo или шкале тяжести повреждений конечностей (MESS).

Таблица 2.2.6–2. Критерии для применения ГБО в качестве вспомогательного лечения при краш-травме

Тип	Показания к ГБО
I	Нет
II	Только при состояниях, понижающих иммунитет, таких как диабет, запущенные заболевания периферических сосудов, коллагеновые заболевания сосудов и т.п. Внимание относительно первичного заживления кожного лоскута
IIIA	См. переломы II типа
IIIB	Все повреждения
IIIC	Все повреждения

Таблица 2.2.6–3. Оценка иммунного статуса (Strauss[10])

Факторы	Баллы критериев		
	2 балла	1 балл	0 баллов
Возраст	Моложе 40 лет	40–60 лет	Старше 60 лет
Подвижность	Социален	В пределах дома	Нет
Курение/лечение стероидами	Нет	Более 5 лет назад	В настоящее время
Сердце/почки	Норма	Компенсировано на медикаментозной терапии	Декомпенсация даже на медикаментозной терапии
Нейропатии/деформации	Нет	Легкая–средняя	Тяжелая

Комментарии:

1. Если тяжесть вовлечения усматривается посередине между критериями, берут 1/2 балла.
2. Для баллов критерия подвижности 1/2 балла вычитают, если при ходьбе нужна помощь.
3. Если есть два фактора, применяют критерий балла, который отражает более тяжелое поражение.

Баллы	Тяжесть нарушений
8–10	Нормальный иммунитет
4–7	Нарушенный иммунитет
3 или менее	Тяжело поврежденный иммунитет

Другую систему классификации (MESS) изначально применяли для определения тяжести повреждения конечности, диктующего необходимость первичной ампутации. Система предлагает объективные критерии для применения ГБО в качестве вспомогательного лечения при краш-травме[11].

2.2.2. Лечение

Краш-травму необходимо диагностировать без промедления и агрессивно лечить для предупреждения или минимизации необратимых повреждений не только травмированных тканей. Обязательно комплексное лечение с участием как врачей экстренной помощи, так и хирургов и специалистов интенсивной терапии. Даже в самых лучших условиях высок риск осложнений с необходимостью повторных операций в более 50% случаев тяжелой травмы. Исход многих таких пациентов неблагоприятен.

При лечении краш-травмы приоритетным является восстановление кровообращения. При травме конечности со значительным повреждением сосудов вопрос о необходимости сосудистой реконструктивной операции следует решить немедленно. Сохранение жизнеспособности конечности может зависеть от анатомической реконструкции поврежденных сосудов и от времени с момента травмы до восстановления. Во избежание вторичных осложнений необходимо восстановление притока крови к травмированным тканям. Ишемия служит первой причиной гипоксии тканей при острых травматических повреждениях. Гемодинамику необходимо стабилизировать, корректируя гиповолемию и кровопотерю.

Первичное хирургическое лечение краш-травмы состоит из тщательного очищения открытой раны. Удаление всех нежизнеспособных тканей и инородных тел и материалов обязательно, но пограничко жизнеспособные ткани следует сохранять и защищать. Санация костей проводится до чисто кровоточащей, нормально выглядящей ткани. Удаление всех инородных материалов независимо от образующихся при этом дефектов скелета очень важно.

Характерна бактериальная колонизация, особенно при открытых переломах. Гипоксия способствует росту бактерий двумя путями.

- Снижение локального напряжения кислорода в ране подавляет фагоцитарную активность нейтрофилов. Скорость продукции свободных радикалов и, таким образом, оксидативного уничтожения бактерий в основном зависит от локального напряжения кислорода.
- Анаэробные бактерии в гипоксической среде растут быстрее.

Рассчитанную антибиотикотерапию при открытых переломах, таким образом, надо начинать немедленно, ГБО оказывает прямое бактерицидное действие в основном на анаэробные бактерии. Сообщается также о синергическом в комбинации с определенными антибиотиками бактериостатическом эффекте на *Escherihia coli*, штаммы *Staphyllococcus* и *Pseudomonas*[12].

Следующий шаг лечения — восстановление стабильности скелета при помощи наружной фиксации. Фиксацию пластиной или гвоздем обычно откладывают на второй этап вмешательства. Поверхность временно физиологично восстанавливают при помощи аллопротеза (искусственная кожа), иногда эффективна вакуумная герметизация, особенно при больших, контаминированных дефектах. Первичное восстановление сухожилий и нервов противопоказано в большей части случаев краш-травмы. С интервалом 1–3 дня, если сначала было предпринято открытое лечение,

повязки меняют и выполняют повторные санации раны до тех пор, пока в ней не останутся только жизнеспособные ткани.

Метод ГБО следует рассматривать как важный вспомогательный компонент лечения краш-травмы на ранних ее стадиях для уменьшения отеков, повышения напряжения кислорода в гипоксичных тканях до уровней, делающих возможным функционально полноценный иммунный ответ.

Рекомендуется схема лечения из трех сеансов с давлением 240 кРа в течение 90 мин на кислороде в первые 24 ч с момента начала лечения, с переходом в дальнейшем на два сеанса в день в течение трех дней (т. е. всего 7 сеансов). После острой фазы первых трех дней, лечение следует продолжать по крайней мере 5 дней или длительнее, если клиническая картина дает основания полагать, что ГБО все еще может оказывать положительный эффект (например, при инфекции, замедленном заживлении ран или осложнениях хирургического восстановления лоскутом).

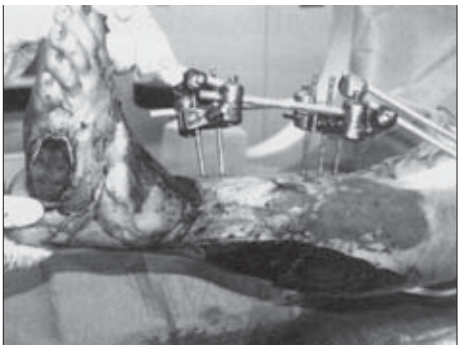


Рис. 2.2.6–5. Типичная краш-травма после первичной хирургической санации и стабилизации при помощи наружной фиксации

Восстановление костей предпринимают только после разрешения отеков. В идеале, отложенное закрытие раны или восстановление поверхности посредством пересадки тонкой надсеченной кожи выполняют через 4–7 дней после начала лечения, если рана остается чистой, без признаков контаминации, инфекции или некроза. ГБО может помочь укоротить этот временной интервал.

2.3. Реперфузионное поражение

Восстановление кровотока после более чем 10 мин ишемии (в зависимости от типа ткани) наносит вред еще более тяжелый, чем гипоксия сама по себе, так как ишемия создает условия, в которых кислород начинает в большей степени продуцировать свободные радикалы, чем решать энергетические проблемы клетки. Наиболее важное последствие реперфузии — повреждение клеточных мембран.

При реперфузии страдают мембраны в основном эндотелиальных клеток, а также тромбоцитов, лейкоцитов и других клеток кровотока, тогда как ишемическое повреждение в большей степени сфокусировано на органных тканях. Несмотря на то что физико-химические причины ишеми-

ческой реперфузии все еще являются предметом исследований, представляется что эйкозаноиды, генерируемые арахидоновой кислотой (особенно лейкотриены), значительно усиливают адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к капиллярной стенке, закупоривая их. Супероксид также усиливает адгезию лейкоцитов к стенкам сосудов. Эйкозаноиды и связанные с ними свободные кислородные радикалы повышают «утечку» через капиллярную стенку, вызывая отек, с последующим включением цикла с гипоксией и отеком. При реперфузии эти эффекты быстро становятся достаточно значимыми для полного блокирования капилляров, что приводит к феномену отсутствия восстановления кровотока (см. *гл. 1.7*).

2.4. Обоснование применения ГБО при острой травматической ишемии

Клинические и экспериментальные данные показывают, что использование ГБО в качестве вспомогательного компонента лечения острой травматической ишемии может улучшать результаты лечения. Применение ГБО в ведении травмы требует понимания механизмов действия и влияния кислорода на различные типы тканей.

Непосредственным эффектом применения ГБО является гипероксигенация. ГБО оказывает действие за счет повышения уровня кислорода, растворенного в плазме в гипербарических условиях. Кислород растворяется в плазме прямо пропорционально парциальному давлению кислорода во вдыхаемом газе. Далее кислород доставляется ко всем тканям организма (в которых наблюдается перфузия) системой кровообращения. В условиях лечения ГБО это дополнение к кислородо-транспортному механизму гемоглобина становится более важным, когда стаз клеточных элементов ограничивает доступ эритроцитов в системе микроциркуляции. В большинстве случаев травмированных пациентов лечат под давлением 240–280 кРа. На пациента, дышащего в этих условиях 100%-м кислородом, оказывает действие pO_2, составляющее приблизительно 1600 мм рт. ст. Это повышает парциальное давление кислорода и стимулирует диффузию газа на значительно большее расстояние, чем в нормобарических условиях. Таким образом, гипербарический кислород позволяет оксигенировать ткани даже в условиях нарушенного кровотока.

Повышение артериального pO_2 защищает от развития «порочного круга», создаваемого гипоксией, ишемией и отеком. Эффект снижения отека под действием гипербарического кислорода был продемонстрирован на мышце конечности после 3 ч ишемии[13]. На той же модели Nylander с соавторами[14] показали, что повторное применение гипербарического кислорода на раннюю постишемическую фазу стимулирует аэробный метаболизм, что приводит к повышению уровней аденозинтрифосфата (АТФ) и фосфокреатинина и понижает уровень лактата по сравнению с нелеченными животными. Haapaniemi[15] из той же группы исследователей нашел, что повторное применение гипербарического кислорода оказывало положительное влияние по крайней мере в течение 48 ч после ишемического повреждения. ГБО повышает уровни высокоэнергетичных соединений

фосфора, что означает стимуляцию аэробной оксидации в митохондриях. Ученые обнаружили ослабление степени повреждения скелетных мышц через 48 ч после ишемического повреждения, что объясняется восстановлением энергетической составляющей, поддерживавшей транспорт ионов и молекул через клеточные мембраны, и оптимизацией сохраненных структур мышечных клеток.

Дыхание чистым кислородом при 240 кРа приводит к растворению в плазме количества кислорода, достаточного для обеспечения почти нормальных метаболических потребностей тканей. В этих условиях пострадавшие ткани могут сохранять жизнеспособность без кислорода, доставляемого в соединении с гемоглобином — только за счет кислорода, растворенного в плазме. Этот эффект важен, когда микроциркуляция нарушена стазом клеточных элементов, ограничивающим проникновение эритроцитов к тканям. Оксигенация тканей восстанавливается за счет высокого уровня кислорода, растворенного в плазме (десятикратно при 240 кРа).

Вследствие этой системной гипероксигенации происходит троекратное увеличение расстояния, через которое может диффундировать кислород. Таким образом, даже клетки, страдающие от ишемии (в результате нарушения микроциркуляции), могут сохранить жизнеспособность. Этот антиишемический эффект может предупредить дальнейшее развитие некроза тканей.

Потребность в кислороде поврежденных, но жизнеспособных клеток пенумбры (зоны клеток с неясными перспективами на выживание) повышена. В период, когда доставка кислорода снижена из-за нарушенной микроциркуляции, выживание клеток прямо зависит от напряжения кислорода. Однако лечение гипербарическим кислородом может помочь сохранить жизнеспособность ишемизированных тканей только при наличии эффективного артериального кровотока, поддерживающего доставку кислорода к клеткам.

Тканевая гипоксия, вызванная снижением кровотока и тромбозом микрососудов, ведет к нежелательному набуханию. При тяжелом отеке расстояние диффузии кислорода от сосуда до поврежденных зон увеличивается. Как цитогенный, так и вазогенный отек приводят к повышению интерстициального давления. Замедленный венозный отток, вместе с сохраненным или даже увеличенным артериальным притоком вызывают дополнительное пропотевание жидкостей на капиллярном уровне. Даже у сосудов, не имеющих прямых повреждений, может изменяться проницаемость, вносящая вклад в усиление отека и дальнейшей ишемии. В результате этого вторичного повреждения возникает риск некрозов в отдаленных и не пострадавших при первичной травме тканях.

Компартментный синдром служит классическим примером такого патологического процесса вторичного повреждения. ГБО вызывает вазоконстрикцию в гипероксигенированных тканях, которая снижает кровоток на 20%, что ведет к уменьшению отека[16]. Этот эффект можно было бы рассматривать как нежелательный, особенно в относительно ишемизированных тканях, но высокое содержание кислорода в протекающей крови

более чем компенсирует снижение кровотока. В связи с тем что резорбция внеклеточной жидкости продолжается, в итоге происходит уменьшение отека и улучшение оксигенации тканей.

Представляется, что сосудосуживающий эффект должен быть следствием прямого действия повышенного pO_2 на стенки кровеносных сосудов[17]. У экспериментальных животных гипербарический кислород уменьшает отек в поврежденной мышечной ткани приблизительно на 20% [18]. Противоотечный эффект объясняет эффективность ГБО при компартментном синдроме. Лечение ГБО эффективно уменьшает отек при лечении компартментного синдрома при условии раннего применения метода.

2.5. Обзор литературы

В основе применения ГБО при острых травматических ишемиях лежит повышение напряжение кислорода в ишемизированных тканях до уровня, делающего возможным иммунный ответ. При ГБО в 240 кРа содержание кислорода, связанного с гемоглобином повышается только с 19,8 мл кислорода на 1 дл крови до 24,4 мл, в то время как напряжение кислорода в плазме и тканях повышается в 10 раз. В результате этого скорость диффузии из капилляров увеличивается в три раза (Krogh[19]). Все это приводит к растворению в плазме количества кислорода, достаточного для сохранения жизнеспособности тканей, несмотря на неадекватную доставку кислорода, гемоглобином[20, 21]. Уменьшение отека вследствие вазоконстрикции — второй важный эффект гипербарической оксигенации. Преимущество вазоконстрикции, которая имеет место только в тканях, не подвергавшихся гипоксии, в том, что она на 20% уменьшает посттравматический вазогенный отек и улучшает микроциркуляцию[22]. ГБО поддерживает доставку кислорода в то время, когда кровоток, усиливающий отек, снижен.

ГБО может уменьшать эффект реперфузионного поражения при острых травматических ишемиях, особенно при тяжелой и длительной ишемии тканей. ГБО предупреждает секвестрацию нейтрофилов на эндотелиальной стенке, пероксидацию липидов клеточных мембран, и это обеспечивает достаточное количество дополнительного кислорода для продукции реперфузируемыми тканями веществ, удаляющих генерируемые кислородные радикалы (Thom[23, 24], Zambon[25]).

Таким образом, непосредственное действие ГБО при острых травматических ишемиях состоит из четырех компонентов:

- повышения доставки кислорода на единицу кровотока;
- усиления напряжения кислорода на тканевом уровне;
- уменьшения отека;
- защиты от реперфузионного повреждения.

За последние годы накоплен новый клинический опыт применения ГБО при острых травматических ишемиях. Но всего только в дух рандомизированных контролируемых клинических исследованиях ведения краш-травмы оценен эффект применения ГБО (Lindstrom[26], Bouachour[27]). В большинстве клинических сообщений он описывается очень субъектив-

но как «полезный» или что ампутации удалось избежать благодаря применению ГБО. В этом контексте необходимо отметить, что выполнение рандомизированных клинических исследований очень затруднено вследствие сложности и разнообразия травматических повреждений.

В 1981 г. Strauss сделал обзор международной литературы о применении ГБО при краш-травме[28]. В англоязычной литературе было сообщено о 93 случаях применения ГБО, но ни одно из исследований не было контролируемым. Все исследования показали пользу ГБО при травматических ишемиях. Большинство клинических сообщений относились к сообщениям о клинических случаях с ограниченным числом наблюдений, за исключением сообщений из России и Восточной Европы. Сообщения о 634 случаях из публикаций в Восточной Европе включали такие преимущества, как «положительное влияние на локальные репаративные процессы», «снижение повреждения тканей», «ускоренное восстановление фагоцитарной активности нейтрофилов», «ускоренное уменьшение отека» и «заживление без нагноения». Обзор показал, что чем чаще применяют ГБО, тем выше вероятность успеха.

Shupak с соавторами в 1987 г. сообщил о 75% пациентов с риском ампутации после острой ишемической травмы, конечности которых были спасены применением вспомогательного лечения ГБО[29]. Только у одного пациента из 13 не возник эффект от ГБО. Похожее сообщение опубликовал Radonic[30], который лечил вспомогательной ГБО травмы нижних конечностей, сопровождающиеся повреждением подколенных сосудов.

В 1996 г. Bouachour с соавторами опубликовал результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования влияния ГБО на ведение тяжелых краш-повреждений[27]. 36 пациентов с краш-повреждениями, отнесенными к степени 2 или 3 по Gustilo, были вслепую рандомизированы на группы, в одной из которых пациенты получали ГБО, в

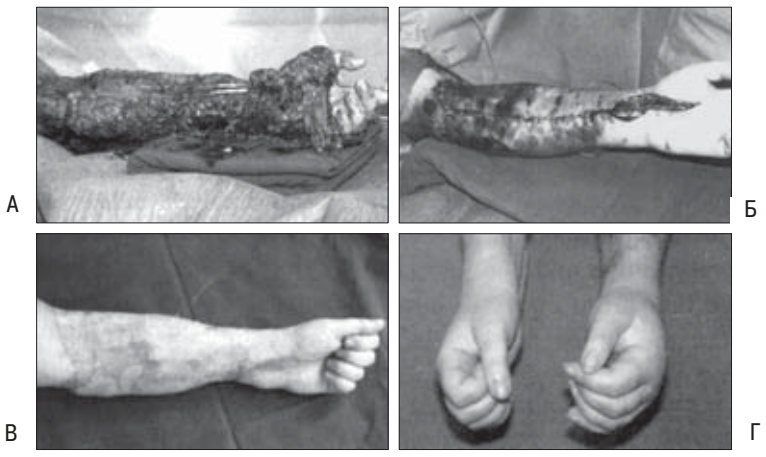


Рис. 2.2.6–6. Тяжелая краш-травма руки; лечебный прогресс под действием ГБО. А: день травмы; Б: день 7-й, после 11 сеансов ГБО; В, Г: функциональное состояние через 2 года; всего пациент получил 20 сеансов ГБО

другой — плацебо, в течение 24 ч после операции и далее дважды в день в течение 6 дней. У 17 пациентов (94%) в группе ГБО было достигнуто полное заживление, в группе плацебо — только у 10 (59%) ($p<0,05$). Ни одному из 18 пациентов группы ГБО не потребовалась ампутация, в контрольной группе ампутация потребовалась двоим. Дополнительная операция потребовалась одному пациенту группы ГБО (6%), в контрольной группе — у 6 пациентов (33%) ($p<0,05$). Заживление переломов у пациентов старше 40 лет было значительно лучше в группе ГБО ($p<0,05$). Авторы нашли, что транскутанное измерение кислорода было значительно лучше в группе ГБО, чем в контрольной. Они нашли транскутанный метод ценным для разделения ран на зажившие полностью и прогрессировавшие до тканевого некроза. У пациентов с полным заживлением значения $p_{tc}O_2$ на воздухе росли от 21,6±5,7 мм рт. ст. до 90±20 мм рт. ст. в течение серии из 12 сеансов, сколько-нибудь существенного роста $p_{tc}O_2$ после 12 имитационных сеансов не было.

Это исследование можно рассматривать как обеспечивающее рандомизированные контролируемые клинически испытанные доказательные свидетельства эффективности ГБО при тяжелых повреждениях конечностей и важности значений транскутанно измеренного кислорода как объективного прогностического признака заживления ран во время лечения гипербарическим кислородом.

С 1999 по 2002 г. Matos с соавторами[31] провели лечение, включавшее ГБО, у 33 пациентов с краш-повреждениями степени III в Университете Майами/Мемориальном медицинском центре Джексона. Повреждения пациентов были разделены по классификации Gustilo: степень IIIA[7], степень IIIB[23] и степень IIIC[3]. ГБО проводили в многоместной камере при 240 кРа в течение 90 мин на 100%-м кислороде по схеме 2 или 4 раза в день. ГБО прекращали при появлении здоровых грануляций в ране или исчезновении ишемических изменений в тканях. Всем пациентам первая хирургическая помощь была оказана в течение первых 24 ч. У 88%[29–33] пациентов лечение закончилось успешно, с сохранением пораженной конечности и хорошим ее функциональным восстановлением. Среднее время от момента травмы до начала ГБО составило 48 ч, в среднем каждый пациент получил 15 сеансов. Только у 48% пациентов потребовались реконструктивные операции, направленные на устранение дефектов мягких тканей. Во всех четырех неудачных случаях потребовалась ампутация (2 — метатарсальная, 2 — транстибиальная). Инциденты инфицирования мягких тканей были минимизированы, остеомиелита удалось избежать во всех случаях.

Наш собственный опыт опубликован в виде проспективного нерандомизированного исследования с участием 88 пациентов с краш-травмой и тяжелыми открытыми переломами верхних и нижних конечностей, относящимися к степени IIIB и IIIC[32] по Gustilo. Для сравнения результатов с результатами исследований в прошлом, пациентов разделили на две группы.

- До 40 лет (Gustilo-степень IIIB 25 пациентов, Gustilo-степень IIIC 20 пациентов).
- Старше 40 лет (Gustilo-степень IIIB 25 пациентов, Gustilo-степень IIIC 22 пациента).

Возраст пациентов был от 11 до 70 лет. Наиболее распространенными были открытые переломы голени и краш-травма кистей. Костные фрагменты в основном стабилизировали при помощи наружной фиксации. Число сеансов ГБО варьировало от 2 до 42 (в среднем 11,7). Более половины пациентов при переводе в отделение гипербарии находились на ИВЛ.

Рис. 2.2.6–7. Тяжелая краш-травма с реплантацией стопы. Уменьшение отека и восстановление микроциркуляции через 48 ч

В результате этого исследования (даже без группы плацебо) было показано, что вспомогательное применение ГБО обеспечивает прекрасные исходы лечения. В подгруппе пациентов с травмами верхних конечности значительная потеря функции (работоспособности) была отмечена только у 21 пациента, у 18 остались умеренные изменения. Большие ампутации (1-й и 2-й пальцы, кисть и стопа) пришлось выполнить 9 пациентам. Все вторичные ампутации пришлось выполнить пациентам с повреждениями IIIC степени, в основном после первичных реплантаций ампутированных конечностей или в результате хронических инфекций.

При травме верхней конечности число тяжелых осложнений, в основном инфекций, было значительно ниже, чем при травме конечностей нижних. Общее число инфекционных осложнений составило 31,9% (степени c, d, e). При повреждениях степени IIIB частота инфекций составила 23,9%, при повреждениях степени IIIC — 40,5%. Частота клинически тяжелых инфекций (хронических, требующих повторных некрэктомий и длительной антибиотикотерапии) в целом составила 10,2% (степени d, e).

Рис. 2.2.6–8. Сеанс ГБО сразу после хирургической коррекции. Пациент проходит курс интенсивной терапии

Рис. 2.2.6–9. Клинический случай: тяжелая взрывная травма. Значительное уменьшение отека после 15 сеансов ГБО. Исход лечения – без потери функции

Таблица 2.2.6–4. Частота инфекций

Инфекции	Моложе 40 лет		Старше 40 лет		
	IIIB	IIIC	IIIB	IIIC	Всего
А. Роста бактерий нет	12	4	11	7	34
Б. Выявлены бактерии	7	6	5	8	26
В. Средняя локальная инфекция	4	6	5	4	19
Г. Тяжелая локальная инфекция	2	4	0	1	7
Д. Хроническая инфекция	0	0	0	2	2

В отличие от данных Bouachour и его соавторов не обнаружено разницы по частоте осложнений между пациентами моложе и старше 40 лет.

Последние достижения в ортопедии, сосудистой и пластической хирургии с включением ГБО позволяют спасти конечность в ситуациях, в которых ранее ампутация выглядела неизбежной. Однако относительно критериев попыток спасения конечности против ранней ампутации все еще существует дискуссия. В таких случаях ГБО могла бы помочь отличить жизнеспособные ткани от нежизнеспособных.

Таблица 2.2.6– 5. Факторы, ограничивающие применение ГБО при острых травматических ишемиях

- Недостаточный опыт ведения травмы в центрах ГБО
- Недостаточный опыт интенсивной терапии в центрах ГБО

- Нестабильность, тяжелое состояние пациентов
- Опасность транспортировки в центр ГБО

- Логистические трудности
  - Недостаточно центров ГБО вблизи травматологических клиник
  - Барокамеры удалены от ОРИТ/отделений травматологии
  - Многих пациентов нельзя перекладывать с постели
  - Трудности с временем

- Недостаточное взаимопонимание с другими структурами
  - Недостаточное понимание в сообществе травматологов
  - Финансовые аспекты

Для выявления потенциальных преимуществ ГБО при острых травматических ишемиях необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые клинические исследования. Особенно интересны данные о

результатах лечения с точки зрения состояния функции травмированной конечности через длительные периоды времени. Дизайн исследования HOLLT[33], мультицентрового рандомизированного клинического исследования включения и невключения ГБО в обычную схему лечения травмы будет использовать тяжесть переломов нижних конечностей как форму краш-травмы для изучения дополнительных кратковременных и долговременных эффектов ГБО.

2.6. Критерии для применения ГБО при острой травматической ишемии

Жюри 7-й Консенсусной конференции, организованной Европейской комиссией по гипербарической медицине (ECHM) выпустило рекомендации по применению ГБО при лечении краш-травмы и других острых травматических ишемий.

Тип 1: Настоятельно рекомендуется. Жюри рассматривает применение рекомендации как критически важное для исхода лечения пациента.
Тип 2: Рекомендуется. Жюри рассматривает применение рекомендации как позитивно влияющее на окончательный исход лечения пациента.
Тип 3: На усмотрение лечащего врача. Жюри считает, что решение о применении рекомендации должны принимать лечащие пациента врачи, в зависимости от ситуации.

Жюри также сообщило об уровне доказательств, поддерживающих, по мнению Жюри, каждую рекомендацию.

Уровень А: рекомендация поддержана доказательствами 1-го уровня
Уровень В: рекомендация поддержана доказательствами 2-го уровня
Уровень С: рекомендация поддержана доказательствами только 3-го уровня

Следуя этим принципам, Жюри предложило следующие рекомендации в отношении острых ишемий мягких тканей:

- ГБО рекомендовано при посттравматических краш-повреждениях после открытых переломов Gustilo тип III B и C (рекомендация 1-го типа, уровень B)
- ГБО можно применять по усмотрению лечащих врачей при реперфузионных синдромах после инвазивных сосудистых операций (рекомендация 3-го типа, уровень C)
- ГБО рекомендовано при осложненной пересадке кожи и кожно-мышечного лоскута (рекомендация 2-го типа, уровень C)
- ГБО можно применять по усмотрению лечащих врачей после реплантации травматически ампутированных сегментов конечностей
- В любом случае чрезкожное измерение давления кислорода рекомендуется в качестве индекса для определения показаний и хода лечения (рекомендация 1-го типа, уровень B).

2.7. Протокол лечения

Рекомендованная лечебная схема представляет собой три сеанса с давлением 220–280 кРа в течение 90 мин на кислороде в течение первых 24 ч лечения, в дальнейшем — дважды в день в течение 3 дней (т. е. всего 7 сеансов). В первые три дня по окончании острой фазы лечение следует продолжать по крайней мере пять дней — или более, если клиническая ситуация показывает, что это целесообразно (например, присоединившаяся инфекция, замедленное заживление ран или ишемические осложнения при пластике лоскутом).

Чрезвычайно важно начать ГБО как можно скорее после травмы, так как основное повреждение микроциркуляции вследствие ишемии происходит в первые 4–6 ч реперфузии. Следует понимать, что критически важно не только первичное время ишемии, но даже и время от реперфузии до начала ГБО.

Лечебный режим в нашей клинике гарантирует немедленное начало ГБО сразу после первичной хирургической обработки. Пациент остается в состоянии анестезии по крайней мере во время первого сеанса ГБО, с экстубацией — в соответствии с клинической ситуацией — после возвращения в ОРИТ. Таким пациентам мы выполняем превентивную миринготомию во избежание проблем с ушами. В последующие дни таким пациентам нередко приходится выполнять хирургические вмешательства, если они «потеряны» после анестезии. Положение миринготомических дренажей необходимо контролировать ежедневно.

3. Заключение

Лечение ГБО следует рассматривать как важное дополнение к ведению тяжелой краш-травмы. Помимо адекватного лечения шока и прямого хирургического вмешательства с санацией и восстановлением мягких тканей, поврежденных сосудов и стабилизацией костных отломков, антибактериальной и антитромботической терапии, лечение ГБО следует начинать как можно скорее. ГБО необходимо рассматривать как компонент лечения, не прерывающий последовательность основных лечебных мероприятий. Раннее начало ГБО и активное применение хирургического лечения и интенсивной терапии жизненно важны. Вспомогательное лечение с применением гипербарического кислорода требует не только высоких стандартов технического оборудования барокамер, но и достаточного количества хорошо подготовленного персонала, готового к работе круглосуточно.

Все еще необходимы дальнейшие клинические исследования, включая контролируемые рандомизированные, для получения обоснований роли ГБО в качестве дополнительного лечения при краш-травмах.

Список литературы

1. Camporesi EM. Crush injury, compartment syndrome, and other acute traumatic ischemias. In: Camporesi EM (ed). *Hyperbaric oxygen therapy: a committee report.* Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS), Kensington, MD, 1996: 15-18.
2. Matsen, FA, Mayo KA, Krugmire, RB et al. A model compartmental syndrome in man with particular reference to the quantification of nerve function. *J Bone and Joint Surg*, 1977; 59-A: 648-653.
3. Tscherne H, Gotzen L. Fractures with Soft Tissue Injuries. New York, Springer, 1984.
4. McQueen MM, Gaston P, Court-Brown CM. Acute compartment syndrome: who's at risk? *J Bone Joint Surg [Br]*, 2000; 82-B: 200-203.
5. Strauss M.B. Introduction to non healing wounds. Current concepts in Wound Care. Fall, 1986; 5-6.
6. Niinikowski J, Hunt TK, Zederfeldt BH. Oxygen supply in healing tissue. *Am J Surg*, 1972; 123: 247-252.
7. Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma*, 1984; 24: 742-746.
8. Oriani G. (ed). The role of HBOT in acute musculo-sceletal trauma, Recommendations of the jury of the 3rd Consensus Conference of the ECHM, Milano September 96, Pressure, 1997; 26: 8.
9. Strauss MB, Hart GB. Hyperbaric oxygen and the sceletal muscle compartment syndrome, *Contemp Orthop*, 1989; 18: 167-174.
10. Strauss MB, Hart GB. Hyperbaric oxygen and the sceletal muscle compartment syndrome, *Contemp Orthop*, 1989; 18: 167-174.
11. Johansen K, Daines M, Howey T et al. Objective criteria accurately predict amputation following lower extremity trauma. *J Trauma*, 1990; 30: 568-573.
12. Park MK, Muhwich KH, Myers RAM. Hyperoxia prolongs the aminoglycoside induced postantibiotic effect in pseudomonas aeroginosa. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 691-695.
13. Nylander G, Lewis D, Nordstrom H et al. Reduction of postischemic edema with hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*, 1984; 76: 596-603.
14. Nylander G, Nordstrom H, Lewis D et al. Metabolic effects of hyperbaric oxygen in postischemic muscle. *Plast Reconstr Surg*, 1987; 79: 91-97.
15. Haapiniemi T, Nylander G, Sirsjo A et al. Hyperbaric oxygen reduces ischemia-induced skeletal muscle injury. *Plast Reconstr Surg*, 1996; 97: 602-609.
16. Bird AD, Telfer AB. Effect of hyperbaric oxygen on limb circulation. *Lancet*, 1965; 1: 355-356.
17. Sullivan SM, Johnson PC. Effect of oxygen on blood flow autoregulation in cat sartorius muscle. *Am J Physiol*, 1981; 241: 807-815.
18. Nylander G, Lewis D, Nordstrom H et al. Reduction of postischemic edema with hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*, 1984; 76: 596-603.
19. Krogh A, The number of distribution of capillaries in muscle with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J Physiol*, 1919; 52: 409-415.
20. Boerema I, Meijne NG, Brummelkamp WH, et al. (1959) Life without blood. Arch Chir Neer 11: 70-83.
21. Boerema I, Meijne NG, Brummelkamp WK et al. Life without blood: a study of the influence of high atmospheric pressure and hypothermia on dilution of the blood. *J Cardiovasc Surg*, 1960; 1: 133-146.
22. Nylander G, Lewis D, Nordstrom H et al. Reduction of postischemic edema with hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*, 1984; 76: 596-603.
23. Thorn SR, Elbuken ME. Oxygen-dependent antagonism of lipid peroxidation. *Free Radio Biol Med*, 1991; 10: 413-426.
24. Thorn SR, Functional inhibition of Leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1993; 123: 248-256.
25. Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, et al. Morphological analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*, 1993; 91: 1110-1123.

26. Lindstrom T, Gullichsen E, Lertola K, Niinikowski J. Effects of hyperbaric oxygen therapy on perfusion parameters and transcutaneous oxygen measurements in patients with intramedularry nailed tibial shaft fractures. *Undesea Hyper Med*, 1998; 25(2): 87-91.
27. Bouachour G, Cronier P, Gouello JP et al. (1996) Hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injuries: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Trauma*, 41: 333-339.
28. Strauss MB. Role of hyperbaric oxygen therapy in acute ischemias and crush injuries-an orthopedic perspective. *HBO Rev*, 1981; 2: 87-106.
29. Shupak A, Gozal D, Ariel A et al. Hyperbaric oxygenation in acute peripheral posttraumatic ischemia. *J Hyperbar Med*, 1987; 2: 7-14.
30. Radonic V, Baric D, Petricevic A, et al. Military injuries to the popliteal vessels in Croatia. *J Cardiovasc Surg*, 1994; 35: 27-32.
31. Matos LA, Hutson JJ, Bonet H, Lopez EA. HBO as an adjunct for limb salvage in crush injuries of the extremeties. *Undersea and Hyperbaric Med*, 1999; 20(Suppl): 60-61.
32. Schoeppenthau H, Endermann K, Kemmer A. Hyperbaric oxygen therapy in crush injuries: Experiences of the HBOT- and Trauma Center Murnau, Germany. *EJUHM*, 2004; 4: 98-100.
33. Millar I. (2005) Hyperbaric Oxygen in Lower Limb Trauma (HOLLT) Study protocol. Personal communication.

2.2.7. Осложненная пересадка кожи и кожного лоскута

Т. А. Месимерис

General Hospital St. Paul, Hyperbaric Department, E. Antistasis 161, P.C. 55134, Thessaloniki, Greece

Краткое содержание: гипербарический кислород эффективно применяется в качестве вспомогательного компонента при лечении ран в острых и хронических хирургических ситуациях. Закрытие или реконструкция сложных ран завершается пересадкой кожи или кожного лоскута. При перемещении тканей возможны осложнения различной этиологии, требующие соответствующего лечения. Лечение гипоксии, развившейся вследствие неадекватной оксигенации перемещенных тканей, включает, в качестве вспомогательного компонента, гипербарический кислород. Результаты экспериментальных и клинических исследований применения гипербарического кислорода показывают улучшение прикрепления перемещенных тканей. Среди доказанных эффектов гипербарического кислорода — пролиферация капилляров, защита от реперфузионного повреждения, противоотечное действие, улучшение реологии капилляров и защита от инфекци. Для достижения желаемого результата лечения необходимо определение причины и правильный выбор времени начала применения гипербарической оксигенотерапии во взаимодействии с пластическим хирургическим воздействием.

Ключевые слова: осложнения пересадки кожи; осложнения при пересадке кожного лоскута; гипербарическая оксигенотерапия; реперфузионное повреждение; пластическая хирургия.

1. Введение

Пластической хирургии принадлежит ведущая роль в ведении сложных ран, она незаменима при закрытии зон, в которых произошла существенная утрата ткани.

Заживление раны это тонко сбалансированный процесс, связанный с множеством факторов, которые могут влиять на репаративные реакции тканей, как для острой травматической ишемии, так и для хронической.

Для хирургического закрытия ран любого вида существует ряд вариантов, которые можно разделить на множество категорий в зависимости от хирургической сложности и факторов пациента.

Качество ведения раны связано с восстановлением перфузии и доставки кислорода к тканям, а также состоянием собственно зоны повреждения. Такое ведение включает регулярные санации и некрэктомии, антибактериальную, местную или системную, терапию, и повязки, соответст-

вующие особенностям данной раны. Раны заживают первичным или вторичным натяжением, после этапов грануляции, эпителизации и рубцевания.

Полная реконструкция раны завершается перемещением тканей, таким как пересадка кожи или кожного лоскута с других частей тела на поверхность раны. Выживаемость пересаженных живых тканей зависит от многих факторов, среди которых самый важный — адекватное кровоснабжение.

В нормальных условиях для выживания не осложненного лоскута и пересаженной кожи необходимости в гипербарическом кислороде нет, он может быть полезен, только если выживаемость пересаженной ткани сомнительна или неопределенна.

Когда местная микроциркуляция недостаточна для поддержания пересаженной ткани, улучшение тканевой оксигенации становится критически важным.

Сегодня ясно, что гипербарическая оксигенация (ГБО) может отчетливо усилить процесс заживления раны, оптимизируя уровень оксигенации тканей при гипоксии или нарушенной микроциркуляции.

Накапливаемый опыт экспериментального и клинического применения ГБО предоставляет четкие свидетельства не только созревания коллагена и стимуляции ангиогенеза, но и многих других важных феноменов, связанных с микросредой в процессе заживления раны (особенно уменьшение ее ишемии), — реперфузионное поражение, усиление факторов роста, улучшение гемореологического статуса и сопротивление инфекции. Для анализа принципов гипербарической медицины и идентификации типичных аспектов физиологии при использовании пластической хирургии в процессе заживления ран необходим обзор основных терминов.

2. Пересадка кожи

Под пересадкой кожи понимают перемещение сегмента кожи, полностью отделенного от его основания, в другое место. Состоящий из эпидермиса и дермы, кожный трансплантат полностью деваскуляризирован, что полностью отличает его от лоскута, который сохраняет сосудистую поддержку.

Пересаженная на новое место ткань выживает в первую очередь за счет диффузии в нее кислорода из прилежащего ложа раны и позднее за счет развития ангиогенеза из основания и краев раны.

В соответствии с толщиной дермы, кожный трансплантат может быть либо полной толщины, либо расщепленным. Расщепленный трансплантат часто применяют для закрытия гранулирующих раневых зон, так как им нужны менее идеальные условия и они способны выживать и при сниженной васкуляризации[1]. Трансплантаты полной толщины предпочтительны в ранах с хорошо развитой сосудистой сетью, неинфицированных и небольшого размера.

Сложные трансплантаты содержат более одного вида ткани (кожа, фасция, мышца, кость).

В соответствии с видом донора, трансплантаты делятся на аутотрансплантаты (кожа взята с того же тела), аллотрансплантат (кожа пересажена с другого тела), ксенотрансплантат (трансплантат от животного) или биологические протезы кожи (сочетание живых клеток с коллагеновой матрицей).

Какой вариант пересадки выберет пластический хирург зависит от сосудистого статуса ложа раны, а выживание трансплантата зависит от скорости восстановления эффективного кровообращения[1].

Таким образом, возможное положительное действие на кожный трансплантат вспомогательного применения ГБО должно быть связано с адекватным развитием грануляций в ране.

3. Лоскут

В отличие от трансплантата кожный лоскут перемещают с сохранением его собственного кровоснабжения или подшивают к сосудам закрываемой зоны.

Хотя пересадка кожи зачастую проще, есть ситуации, в которых лоскут необходим или более желателен. Лоскут обычно необходим для закрытия плохо васкуляризованных ран, у которых кровоснабжение становится критически важным фактором для выбора соответствующего типа лоскута.

Классификация кожных лоскутов основана на выделении трех групп.

Метод перемещения

Местный или удаленный лоскут, в зависимости от расстояния между донорской и реципиентной зонами. К *местным лоскутам* относятся *продвижение*, *ножка* (часто трансплантат необходим для закрытия донорской зоны) и *вставка* (сложнее). *Удаленные лоскуты* включают *прямые, трубку или свободные. Свободный лоскут* позволяет сразу переместить комплекс тканей, поддерживаемый собственным кровоснабжением посредством соединения его (лоскута) сосудов к существующим сосудам в реципиентной зоне раны.

Кровоснабжение

Лоскуты также разделяют в соответствии с сосудистой системой мышечно-кожные (большие ветви, кровоснабжающие мышцы и дермальные сплетения) и перегородочно-кожные (кровоснабжающие фасции и кожу).

К *мышечно-кожным* лоскутам относятся *случайные кожные* (состоящие из кожи, жира и одноименных артерий), подразделяющиеся *на продвигающиеся, на ножке и вставочные* лоскуты, и мышечно-кожные (плюс наличие мышц). Последние имеют сосудистую систему большей протяженности и надежности.

К *перегородочно-кожным* лоскутам относятся *фасциально-кожные* лоскуты (кожный лоскут с присутствием глубокой фасции) и *аксиальные* или *артериальные* лоскуты (питаемые прямой кожной артерией и веной).

Состав

Простой кожный лоскут обычно эффективен для большинства дефектов, но в осложненных случаях для участия в составе лоскута необходимо большее количество тканей.

По вовлеченным тканям лоскуты делятся на: *кожные, фасциально-кожные, кожный трансплантат и мышца*, а *специализированные лоскуты* подразделяются на *сенсорные нейрососудистые, костно-кожные и сложные лоскуты*.

4. Выживание кожного трансплантата

Кожный трансплантат, будучи деваскуляризован, особенно чувствителен к гипоксическому поражению. Выживание трансплантата зависит от кровоснабжения реципиентной зоны.

Когда кожный трансплантат отделен от донорской зоны, его биологическое поведение кардинально меняется в связи с острым прекращением кровообращения, иннервации и лимфатического оттока.

Следовательно, время до восстановления кровоснабжения критически важно для выживания трансплантата.

В первые 24–48 ч пересаженный трансплантат питает ложе реципиентной зоны посредством «плазматической циркуляции» — пропитывания плазмой.

Пропитывание подтверждают исследования на животных, у которых кожный трансплантат в первые 20 ч увеличивал вес за счет абсорбции жидкости[1].

Несмотря на гистологические, биохимические, микроангиографические и прижизненные микроскопические исследования и исследования культур тканей, реваскуляризация кожного трансплантата остается предметом дискуссий.

Реваскуляризация зависит от комбинации трех процессов[3]:

а) прямой анастомоз трансплантата с сосудом реципиентной зоны, известный как «инокуляция»;
б) врастание сосудов реципиентной зоны в эндотелиальные каналы трансплантата;
в) случайная пенетрация сосудов реципиентной зоны в дерму трансплантата, создающая новые эндотелиальные каналы.

Ферментные исследования маркеров выживаемости эндотелия показали дегенерацию в первые 4–5 дней и затем возобновление активности, дающее основание предполагать прорастание сосудов из ложа реципиентной зоны.

В современной интерпретации, происходит раннее заполнение эндотелиального пространства трансплантата плазмоподобной жидкостью и эритроцитами с последующим анастомозированием сосудов трансплантата с сосудами реципиентной зоны, в сочетании с ранним прорастанием и пенетрацией эндотелия реципиентной зоны.

В течение периода пропитывания вследствие проникновения питающей жидкости трансплантат отекает. Отек уменьшается параллельно с восстановлением кровообращения.

5. Выживание лоскута

Как только лоскут отделен, происходит полное прекращение кровотока.

Функциональная утрата симпатической иннервации и наличие ишемии создают новый статус гемодинамического дисбаланса для изолированного лоскута в виде снижения кровотока и вазоконстрикции, развивающихся вследствие выброса симпатических субстанций.

Для выживания лоскута необходимо восстановить адекватные нутритивные процессы в первые 12 ч после операции.

Вначале происходит увеличение размера и числа маленьких артерий подкожного сплетения и кожных венозных каналов плюс дилатация ранее существовавших анастомозов между перекрещивающимися сосудами[2, 4].

При развитии гипоксии тканевый метаболизм переключается на анаэробный путь, что приводит к снижению концентрации кислорода, глюкозы и АТФ, и увеличению продукции лактата, токсичных перекисных радикалов, простациклинов, тромбоксана и агрегации тромбоцитов.

Продуцируемые метаболические вазодилататоры усиливают кровоток, который еще более возрастает после 12–48 ч, по мере истощения симпатических вазоконстрикторов.

Ангиогенезный «ответ» тканей зоны реципиента обычно происходит через 3–7 дней после переноса в результате прямого прорастания или инокуляции. В этот период происходит переориентация сосудов вдоль длинной оси и формирование функционально существенных анастомозов[4].

Под действием ангиогенных факторов происходит дилатация сосудов по краю лоскута, базальная мембрана истончается и в нее начинается миграция эндотелиальных клеток из просветов соседних сосудов. Кроме того, клетки эндотелия реплицируются с целью распространения новой микрососудистой сети и одновременное анастомозирование капилляров формирует петли и новое сосудистое «дерево»[4]. Происходит также и инокуляция, так как некоторые капилляры реципиентной зоны анастомозируют с капиллярами лоскута [5].

Через две недели между лоскутом и реципиентной зоной устанавливается хорошее кровообращение; в течение третьей недели созревание анастомозов продолжается и на третьей неделе кровообращение лоскута достигает 90% окончательного объема[4].

6. Осложненная (неудачная) пересадка кожи и кожного лоскута

Осложнения возможны при обоих типах пересадки тканей с исходом в частичную или полную утрату трансплантата или лоскута.

Наличие сомнений в жизнеспособности ткани описывается как осложненное. Термин «неудачная» в основном связан с ошибками техническими и возникающими во время периоперационного периода.

Причиной осложнений в пересаженной ткани может быть множество факторов.

Кроме технических проблем во время операции, причиной осложнений чаще всего бывают неудовлетворительное вследствие гипоксии состояние ложа реципиентной зоны или инфекция и недостаточное развитие новой ткани.

В осложненном лоскуте распределение факторов выглядит следующим образом: ишемия — гипоксия, отек, артериолоспазм, артериальная или венозная окклюзия, застой и расхождение или инфекция.

При формировании осложнений свободного лоскута очень важен также фактор поражения реперфузионного синдрома, при восстановлении кровообращения после длительной тканевой гипоксии.

Такие факторы общего состояния пациента, как возраст, курение, системные заболевания и/или связанное с ними лечение, могут влиять на прогноз для лоскута.

Очень важна клиническая оценка, тестирующая состояние лоскута и принимающая во внимание такие его характеристики, как цвет, температура, время наполнения капилляров и кровоточивость.

Цианоз трансплантата связан с замедленной реваскуляризацией и гипоксией, бледность — с недостаточным кровообращением и гиперемия — с присутствием инфекции.

Критически важны первые 48 ч после «взятия» лоскута. Наблюдение за цветом трансплантата может определить ведущий фактор осложнения.

Первичная причина гибели лоскута не в неадекватности артериального притока крови, а скорее в венозной недостаточности и неадекватности венозного оттока[4].

Клинически лоскут отечен, темно-красного или синюшного цвета (при полной венозной окклюзии), капиллярного заполнения нет, на ощупь холодный.

Оценка возможного сдавления в пересаженной ткани необходима при наличии потенциально тугих структур, гематом, перекрута/перегиба сосудистой ножки или венозного тромбоза.

Выявление венозной гипертензии критически важно, так как препятствие венозному оттоку значительно более губительно для лоскута, чем снижение артериального притока[2].

В подобных ситуациях необходимо как можно более скорое хирургическое вмешательство (декомпрессия, медикаментозное/химическое разжижение крови).

Артериальная недостаточность сопровождается бледностью кожи, замедленным заполнением капилляров, снижением температуры и отсутствием кровоточивости при пункции иглой. Причиной снижения кровотока обычно бывают отек, гематома, перегиб сосудистой ножки или вазоспазм.

Вазоспазм может развиться во время операции в артериальном анастомозе после пересадки свободного кожного трансплантата или позднее (48 ч) — что дает основание предполагать в качестве причины тромбоз. Для восстановления артериального кровотока необходимо своевременное хирургическое исследование.

Среди методов, позволяющих объективно прогнозировать состояние лоскута, — чрескожное давление кислорода ($p_{tc}O_2$), тканевая pH, фотоплетизмография, лазерный Допплер, оксиметрия и радиоизотопные методики[6].

Для лечения осложненных тканей предложен — в зависимости от причины — ряд вспомогательных методик, включая вазодилататоры, пентоксифиллин, декстраны, скавенджеры радикалов, фибринолитики, медикаментозное или химическое разжижение крови и гипербарическая оксигенация (ГБО).

7. Гипербарический кислород

При хорошей перфузии раны, в которой процесс заживления в достаточной степени обеспечен за счет сбалансированного клеточного метаболизма, необходимости в ГБО нет.

Предложение применять ГБО в качестве вспомогательного лечебного воздействия при ведении осложненного трансплантата или лоскута основывалось на полученном опыте улучшения заживления ран после применения ГБО при ранах и повреждениях гипоксических мягких тканей[7, 8, 9, 10, 11].

Осложненные ткани обычно гипоксичны и нуждаются в улучшении оксигенации. Клинически/экспериментально было показано, что ГБО способно поддержать и восстановить механизмы заживления в гипоксичной клеточной среде[7, 12, 13].

Сниженная перфузия и гипоксия проявляются уменьшением уровня тканевого кислорода, что препятствует обеспечению энергетических потребностей клеток, участвующих в восстановлении заживления ран.

Хотя абсолютный предел тканевой гипоксии, при котором заживление невозможно, определить трудно, уровень кислорода в ране 40 мм рт. ст. считается необходимым[14].

В осложненных тканях часто определяются значения напряжения кислорода ниже 15 мм рт. ст.[15].

7.1. Гипоксия — свободные радикалы — реперфузионное поражение (РП) — ГБО

Согласно Kerrigan и Daniel[16], неадекватное снабжение кислородом осложненного лоскута — результат трех гипоксических ударов: а) прямая ишемия вследствие прерывания кожных сосудов в случае невосстановления кровотока и начала постишемического воспалительного процесса с отеком эндотелия, клетки погибают в течение 13 ч; б) распространение воспалительной реакции вследствие самого хирургического вмешательства; в) вазоконстрикция вследствие выброса катехоламинов из-за нарушения иннервации альфа-адренэргических рецепторов.

Кожные трансплантаты выживают, только если из негипоксического ложа реципиентной зоны достаточное количество кислорода диффундирует в течение, по крайней мере, 24–48 ч до начала реваскуляризации.

Гипоксия, нарушая аэробный метаболизм, запускает катаболизм АТФ до аденозина, что приводит к образованию анаэробных метаболитов, таких

как гипоксантин, донор электронов, который в присутствии кислорода опосредует формирование свободных радикалов: супероксид аниона и гидроксид пероксидного или гидроксильного радикалов (при присоединении дополнительных электронов).

Есть много типов радикалов, но наиболее важные для биологических систем связаны с кислородом и в целом известны как реактивные кислородные элементы.

Другим важным источником свободных радикалов являются нейтрофилы, которые продуцируют их через клеточные мембраны при помощи НАДФ-оксидазы и дегрануляции.

Восстановление кровотока после длительного его отсутствия вызывает воспалительную реакцию в микроциркуляции, так называемое реперфузионное поражение (РП), или феномен «невосстановления кровотока», в котором важную роль играют свободные радикалы[17].

Восстановление перфузии и доставки кислорода к гипоксичным тканям после определенного периода ишемии в норме должно сопровождаться восстановлением аэробного метаболического баланса и истощением свободных радикалов, но вместо этого может произойти дальнейшее усиление продукции реактивных кислородных элементов[18].

Гипоксия и РП вызывают такие эффекты, как повреждение клеток эндотелия, выброс простагландинов, секреция воспалительных цитокинов и интерстициальный отек вследствие капиллярной утечки.

Zamboni с соавторами[20] на скелетных мышцах крыс *in vivo* продемонстрировали важную роль нейтрофилов в развитии РП после 4-часовой ишемии. Имевшиеся лейкоциты усиливали сцепление с эндотелием, что приводило к окклюзии посткапиллярных венул и дополнительной значительной вазоконстрикции артериол. Было доказано, что феномен сцепления смягчается под действием «межклеточных липких молекул» (intercellular adhesion molecules — ICAM-1), известных как b2-интегрины на соответствующих рецепторах (CD11a, b, c, CD18ц цепочки) экспрессирующей нейтрофилы поверхности мембраны[21, 22].

В нескольких исследованиях[23, 24] было продемонстрировано, что экспрессия ICAM-1 не опосредуется только гипоксией, но требует одновременного наличия цитокинов или реперфузии.

Каскад взаимодействий запускается под действием свободных радикалов, молекулы которых очень нестабильны, на клеточные мембраны или мембранные рецепторы, каналы, белки и нуклеиновые кислоты.

Клинические эффекты зависят от вовлеченной зоны пересаженной ткани, так как интенсивность гипоксии в центральной зоне и дистальных отделах весьма различна, в связи с чем последние более чувствительны.

Свободные радикалы и феномен РП играют очень важную роль в патофизиологии осложненного лоскута.

Экспериментальными и клиническими исследованиями было продемонстрировано, что выживаемость кожных/мышечных лоскутов, пострадавших от гипоксии и РП, после применения различных скавенджеров свободных радикалов улучшается[25, 26].

Так как кислород играет в РП ключевую роль, можно предполагать, что применение ГБО будет усиливать дальнейшую выработку свободных радикалов и скорость вредного каскада в местной микроциркуляции.

Однако клинический и экспериментальный опыт показывает, что ГБО не только не усиливает РП, но, напротив, действует как его антагонист[20, 27, 28, 29].

Thom с соавторами [30], как и Suzuki[31], обнаружили, что ГБО может остановить адгезию нейтрофилов и взаимодействие b2-интегринов с поверхностью рецепторов CD18, влияющее на нейтрофилы и эндотелий.

Zamboni с соавторами[20, 32] также продемонстрировали эффективное ингибирование прилипания лейкоцитов при помощи ГБО. Так, в исследовании модели реперфузии кожного лоскута крысы после 8 ч ишемии после применения ГБО наблюдалось значительное улучшение выживаемости ткани. Применив количественный анализ, Zamboni также показал, что ГБО ослабляет прилипание лейкоцитов к эндотелию скелетных мышц в постишемическом периоде[30].

Buras с соавторами[33] недавно высказали предположение, что положительный эффект ГБО на РП через снижение экспрессии ICAM-1 может быть связан с индукцией eNOS синтеза, что может объяснить также защитное действие ГБО, примененного до РП на модели печени грызунов[34].

Осложненный свободный лоскут особенно чувствителен к РП, и, по данным экспериментальных [35] и клинических исследований[36], применение ГБО может иметь большое клиническое значение.

7.2. Вазоспазм — отек — действие ГБО

Вазоспазм — одна из основных причин осложнений кожных и мышечно-кожных лоскутов вследствие ухудшения кровотока. Хотя механизм не ясен, создается впечатление, что его индуцирует миогенное раздражение вследствие травмы или растяжения.

В системе микроциркуляции происходит то же, что и при РП, а именно: вазодилатация, переходящая в вазоконстрикцию, снижение кровотока, повышение проницаемости эндотелия сосудов и формирование отека.

Вспомогательное применение ГБО обычно сопровождается вазоконстрикцией, развивающейся в качестве защитного механизма от гипероксии и уменьшающей артериальный кровоток на 20–30%, что было продемонстрировано как экспериментально, так и клинически[37, 38].

Такая «гипоперфузия» тканей компенсируется повышением количества кислорода, переносимого гипероксигенированной плазмой. Однако этот уникальный процесс увеличения доставки кислорода при снижении кровотока, известный как «парадокс ГБО», применим только к нормальной микроциркуляции и никак не влияет на проблемную[39].

Накопленный опыт применения ГБО дает основания полагать, что индуцированный вазоспазм вовлекает коллатеральное кровообращение, что очень важно для лечения повреждений, осложненных отеком.

Zamboni с соавторами[20], применив прижизненную микроскопию, показали, что диаметр артериол в гипоксических тканях под действием ГБО существенно не меняется.

В другом исследовании те же авторы, применив лазерную допплеровскую флоуметрию, продемонстрировали, что ГБО улучшает дистальную микрососудистую перфузию в ишемизированном лоскуте у крыс[27].

Hammarlund с соавторами[40] показали, что кровоснабжение через микроциркуляцию острой раны кожи повышалось под действием ГБО — вместо ослабления или минимизации.

Вазоконстрикция нормальной кожи под действием ГБО приводит к перераспределению артериального содержания в пользу проблемных зон и противодействует гипоксии, вызываемой нарушениями локального кровотока[40].

Высокое давление артериального кислорода необходимо для его диффузии и перехода в интерстициальную жидкость на пути к дистальной части гипоксических и гиповаскуляризованных тканей, так как оксигенация объема окружающих тканей зависит от целостности капилляров. Эти может объяснить слишком часто наблюдаемое осложнение в виде некроза дистальных зон лоскута.

Под действием ГБО содержание кислорода в плазме растет линейно, как функция его парциального давления во вдыхаемой смеси. Градиент кислорода в артериолах представляет собой движущую силу для снабжения тканей и поддержания нормального метаболического баланса в клетках. При использовании ГБО в клинике артериальное pO_2 может возрастать до 1500 мм рт. ст. и более, повышая транспорт кислорода к тканям в 20 раз, соответственно парциальное давление в тканях может повышаться до 300 мм рт. ст. и более[41].

Гипоксия усиливает индуцированную вазодилатацию в охваченных окклюзией зонах венозной микроциркуляции, воспалительная метаболическая секреция и продукция свободных радикалов способствуют дальнейшему повреждению клеток эндотелия, что ведет к усилению проницаемости и формированию отека. Отек действует как механическое препятствие диффузии кислорода от артериол к клеткам.

Индуцируя вазоспазм, ГБО уменьшает артериоло-артериальный кровоток, что ведет к уменьшению венозного застоя, уменьшению давления в компартменте свободного лоскута и восстановлению слабого артериального притока.

Чем меньше отек — тем лучше диффузия кислорода.

«Противоотечное» действие ГБО может нарушить порочный круг ишемической гипоксии и отека восстановить или даже улучшить капиллярный кровоток.

Комбинированное терапевтическое действие ГБО на вазоспазм и уменьшение отечности в гипоксических тканях чрезвычайно важно для восстановления нормального капиллярного кровообращения при осложненной пересадке тканей.

7.3. Гемореологический статус капилляров — ГБО

Kerrigan[16] предложил капиллярную модель, включающую три фазы (постгипоксическая вазодилатация, гемоконцентрация и вазоконстрикция,

индуцирующая субоптимальный кровоток) для объяснения патологической цепочки в микроциркуляции лоскута.

Реологические свойства крови на микроциркуляторном уровне играют доминирующую роль в патогенезе осложнений кожного лоскута или трансплантата, так как возможна частичная или полная артериальная окклюзия.

Zamboni[6] сообщил, что особенно при свободном перемещении тканей, когда приемлемый уровень тромбоза составляет по меньшей мере 10%, есть вторичная ишемия перед одним из восстановленных анастомозов, что создает очень плохую ситуацию.

После отделения ткани микроциркуляция остро прекращается и гемодинамические расстройства проявляются локальной вазоконстрикцией, вазодилатацией, изменениями фибринолиза и вязкости крови — в результате гипоксии.

За усилением экссудации плазмы в зоне осложненной микроциркуляции следует гемоконцентрация — параллельно с уже имеющимся отеком эндотелия, способствующая окклюзии капилляров.

Фибринолитическая система играет стратегическую роль в патогенезе тромбоза. Эндотелиальные клетки продуцируют активатор плазминогена (t-PA), запускающий фибринолиз, и плазминоген активатор (ингибитор типа один, PAI-1) как антагонист. PAI-1 антагонизирует t-PA, регулируя фибринолитическую активность.

Было показано, что ГБО клинически[42] усиливает активность t-PA, облегчая фибринолиз и снижая PAI-1. Другое исследование [43] с применением культур эндотелиальных клеток человека показало, что после аноксии ГБО извращает фибринолитическую реакцию, тем самым предупреждая тромбоз или микроэмболизацию.

Агрегацию тромбоцитов усиливает тромбоксан A_2, поступающий из мембран клеток, вырабатывающих арахидоновую кислоту вследствие гипоксического поражения.

Исследование на животных[44] показало, что максимальный уровень АДФ и индуцированной коллагеном агрегации тромбоцитов снижается после воздействия гипоксии.

При гипоксии свободные радикалы оказывают прямое действие на эритроциты аналогично перекисному окислению липидов мембран, что приводит к структурным изменениям мембран эритроцитов. Это приводит к деформируемости эритроцитов, что способствует дальнейшим реологическим расстройствам кровотока, ослабляющим перфузию тканей. Степень этой деформируемости можно оценить по индексу фильтрации эритроцитов.

Экспериментальное контролируемое исследование на животных[45], подвергнутых воздействию гипербарического кислорода, продемонстрировало снижение деформируемости эритроцитов, подтвержденное электронной микроскопией, и существенное повышение индекса фильтрации. Авторы высказали предположение, что реологические изменения эритроцитов могут нарушать их прохождение через сосуды малого диаметра.

Mathieu с соавторами[46] также продемонстрировали улучшение индекса фильтрации эритроцитов после лечения ГБО. Dise с соавторами[47] предположили, что ГБО угнетает обмен фосфолипидных жирных кислот эритроцитов.

Клинически было показано[48], что ГБО повышает содержание продуктов (6-Keto-PG F) простациклина (PGI2) с параллельным снижением субпродуктов тромбоксана (TxA2, TxB2), таким образом способствуя дилатации сосудов.

В заключение следует отметить: хотя свидетельства в основном получены в результате экспериментальных исследований, ГБО представляется полезным для уменьшения тромботической окклюзии на уровне капилляров или микроциркуляции.

7.4. Лоскут — микросреда заживающей раны трансплантата — ГБО

Приобретенный опыт и выяснение того, что кислород является центральным нутритивным компонентом процесса заживления, показали значение недостаточного снабжения кислородом во всех фазах восстановления раны.

Традиционно заживление раны включает воспалительную, пролиферативную и ремоделирующую фазы. Поскольку кислород участвует во всех фазах, потребность в достаточных уровнях напряжения кислорода является основанием применения ГБО для лечения осложнений при пересадке тканей.

Роль ГБО в лечении осложненного лоскута или кожного трансплантата относительно стадии заживления обычно рассматривается одинаково для обеих категорий, хотя их патофизиология различна.

Трансплантат особенно чувствителен к гипоксическому поражению, так как вначале он полностью зависит от кислорода, диффундирующего из основания и краев раны, до восстановления васкуляризации. Лоскут имеет собственную васкуляризацию и для его выживания в первые часы после операции необходимо адекватное нутритивное обеспечение, до начала развития ангиогенетической реакции.

Несмотря на то, что недостаточное кровоснабжение не улучшает действие ГБО на ткани с гипоперфузией, в ряде исследований было показано, что в кожном лоскуте, почти полностью аноксическом, после гипербарической гипероксии происходит уменьшение зон некроза[32].

Пролиферативная фаза является реальной частью процесса заживления, включающей опосредуемое фибробластом отложение коллагена и формирование новых кровеносных сосудов.

Усиление гипоксии и повышение уровней лактата рассматриваются как триггер привлечения активированных макрофагов, которые вырабатывают факторы, стимулирующие ангиогенез, дирижирующие миграцией фибробластов и эндотелиальных клеток и пролиферацией.

Сегодня уровень лактата известен как наиболее важный фактор, значительно более, чем гипоксия, сопровождающий действия восстановительного каскада. Также известно, что уровни в ране остаются высокими даже при локальном повышении pO_2 [50].

Лактат стимулирует выброс многими клетками цитокинов и факторов роста, таких как IL1, 6 и 8, трансформирующего фактора роста β (TGF-β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), или сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), доминирующий при ангиогенезе. Параллельное присутствие кислорода представляется стимулирующим их продукцию и усиливающим действие, что не характерно для гипоксии[51, 52].

Passaniti с соавторами[53] предположили, что пролиферация-миграция фибробластов и развитие новых капилляров действуют в унисон и обоим процессам необходимо адекватное снабжение кислородом.

Синтез коллагена из фибробластов и осаждение его во внеклеточном пространстве требует адекватного количества кислорода, как субстрата для посттрансляционного гидроксилирования проколлагена. Было установлено, что приемлемое pO_2 раны для этой экстракции составляет около 100 мм рт. ст., где такое напряжение кислорода влияет также на поперечные связи коллагена, укрепляя его[51].

В зоне деления фибробластов, в основном сосредоточенной у передней линии капилляров, pO_2 колеблется от 30 до 80 мм рт. ст. Фибробласты откладывают коллаген, создавая структурную матрицу, принципиально важную для развития ангиогенеза.

Влияние ГБО на культурируемые клетки кожи человека и их эквиваленты в коже и дерме человека изучали Dimitrijevihc с соавторами[55]. Кроме усиления пролиферации фибробластов ГБО (до 2 ата на кислороде) значительно усиливало дифференциацию кератоцитов и эпидермопоэз в полном эквиваленте кожи человека (до 3 ата). Авторы предложили использовать ГБО в период восстановления периферических тканей человека.

Ангиогенезная реакция, в ходе которой новые кровеносные сосуды прорастают от сосудов, уже имеющихся на периферии, происходит через миграцию активированных эндотелиальных клеток, деление клеток, формирование трубки и развитие нео-капиллярной сети.

Надежные свидетельства подтверждают факт того, что ГБО индуцирует ангиогенез, хотя механизм этого биологического действия не ясен.

Gibson и Hunt[52] продемонстрировали на модели Matrigel, что ангиогенез парадоксальным образом стимулируется как гипоксией, так и кислородом через выработку эндотелиального фактора роста (VEGF), хотя приобретенный длительный клинический опыт использования ГБО дает непрямые подтверждения этого сосуществования. Это исследование показало дополнительные положительные эффекты ГБО на ангиогенез, которые, скорее всего, связаны с влиянием на взаимодействие VEGF с его клетками-мишенями.

Li с соавторами[56] предположили, что, хотя лактат и гипоксия стимулируют продукцию VEGF макрофагами, недостаток кислорода улучшает регуляцию рецепторов VEGF и экспрессируемые клетки могут расти быстрее под действием гипероксии.

Sheikh с соавторами[57] на модели раны крысы показали, что ГБО увеличивает продукцию VEGF на 40%, и предположили, что это отчасти объясняет ангиогенетическое действие ГБО.

Недавно Li с соавторами[58] представили впечатляющее исследование, дополнительно проливающее свет на ангиогенетический эффект ГБО. Они заметили, что VEGF, для того чтобы способствовать формированию сосудов, должно действовать синергично со специфическими ангиопоэтинами, особенно A2. При ГБО наблюдается селективное усиление его действия через связанные с e-NOS сигнальные пути.

Суммируя, можно сказать, что адекватный кислород тканей играет ключевую роль в ускорении заживления ран, хотя механизм стимуляции ангиогенеза определен не четко.

7.5. Устойчивость пересаженных тканей к инфекции — ГБО

Хотя частота инфицирования пересаженных тканей в хорошо кровоснабжаемых лоскутах редка, гипоксия может часто способствовать инфицированию. Ослабление иммунной защиты вследствие основного заболевания также создает условия для инфекции.

Инфицирование пересаженных (и, таким образом, существующих в неблагоприятных условиях) тканей может повлечь усиление гипоксии, расхождение краев, сепсис и некроз. Было показано, что повышение концентрации кислорода снижает частоту развития хирургической инфекции[59].

Присутствие кислорода необходимо для фагоцитоза и уничтожения бактерий полиморфноядерными лейкоцитами, выделяющими супероксиды. Внутри мембран фагосом происходит «оксидативный взрыв», включающий формирование ряда оксидантов через НАДФ-оксигеназу из имеющегося кислорода.

Allen с соавторами[60] сообщили, что если локальное напряжение кислорода менее 30 мм рт. ст., то бактерицидное действие лейкоцитов сильно снижается, в то же время бактерицидная активность в ране может увеличиться в 3–4 раза, если уровни pO_2 в тканях вырастает до 100 мм рт. ст., как это обычно бывает при вспомогательном применении кислорода.

Johnson с соавторами[61] продемонстрировали на собаках, что в осложненном лоскуте клинически наиболее важна зона с 50–75 мм рт. ст.

После применения ГБО высокий уровень кислорода улучшает фагоцитарную активность лейкоцитов, до уровня, превышающего наблюдаемый при нормоксии[62].

ГБО применяют как дополнение к хирургическому лечению и антибиотикотерапии для усиления эффекта при лечении плохо заживающих ран.

Niinikoski и Hunt[51] сообщили о клиническом исследовании, в котором частота развития раневой инфекции у хирургических пациентов была обратно пропорциональна уровню pO_2 в ране.

Анаэробные бактерии крайне чувствительны к ГБО в связи с их низкими антиоксидантными возможностями. При анаэробных инфекциях ГБО оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие [63].

Кроме того, было продемонстрировано, что аэробы чувствительны к повышению уровней кислорода в тканях.

Hunt с соавторами[64] продемонстрировали, что количество колоний *Pseudomonas aeruginosa* в ранах экспериментальных животных при дыхании воздушно-кислородной смесью с высоким содержанием кислорода уменьшалось.

Knighton с соавторами[65] показали (также на животных), что поражение кожи, индуцированное инокуляцией в дерму *Escheria coli*, меняется с изменением концентрации кислорода во вдыхаемой смеси. Увеличение напряжения кислорода уменьшает распространенность случайного паттерна некроза кожного лоскута у собак после инфицирования их *Staphylococcus aureus.*

Дальнейшие экспериментальные исследования[66] подтверждают усиление эффекта антибиотиков при использовании ГБО вследствие дополнительного внутриклеточного действия. Некоторые антимикробные препараты, такие как хинолоны, макролиды и рифампицин, действуют внутри фагоцитов, где возможен внутриклеточный синергизм между кислородзависимыми штаммами и антибиотиками.

Вышеприведенные исследования дают основания полагать, что напряжение кислорода играет решающую роль в устойчивости ран к инфекции.

8. Применение ГБО при осложнениях пересаженных тканей

В 1963 г. Pr. Boerema, пионер гипербарической медицины, обратил внимание на очевидно положительный эффект ГБО при осложненной пересадке кожи[67].

С тех пор множество экспериментальных и клинических исследований подтвердили эффективность ГБО для усиления жизнеспособности пересаженных тканей.

8.1. Экспериментальные исследования на животных

Множество моделей на животных были использованы для изучения основных механизмов выживания пересаженных тканей для воспроизведения их у людей.

Хотя Kernahan с соавторами в 1965 г. сообщили об отсутствии положительного эффекта ГБО на обособленный кожный лоскут у свиней, в 1966 г. Mc Farland и Wermuth[69] учли некоторые недостатки того же исследования и проверили действие ГБО на лоскут на ножке и сложный трансплантат кожи у экспериментальных крыс. Они пришли к заключению, что ГБО играет определенную роль в предупреждении распространения некроза как у лоскута, так и у трансплантата. Столь противоположные результаты этих исследований, возможно, объясняются тем, что лоскут у свиней — истинно случайный лоскут, в то время как у крыс это был мышечнокожный, с сосудистой системой.

В 1967 г. Champion с соавторами[70] воздействовал ГБО на лоскут на ножке у кролика в течение 2 ч, дважды в день в течение пяти дней и добился 100%-й выживаемости лоскута. В контрольной группе выживаемость со-

ставила только 50%. Выживаемость лоскута соотносилась с напряжением кислорода в альвеолах и коже. Ни один из лоскутов, леченных сжатым воздухом, не прижился. Было высказано предположение, что ГБО поддерживает жизнеспособность лоскута до восстановления микроциркуляции.

В последующие годы Shulman и Kron[71] на модели крысы продемонстрировали, что ГБО в сочетании с повторными пересадками наполовину снижают время, необходимое для заживления ран по сравнению с контрольной группой. Одновременно была продемонстрирована способность высоких уровней кислорода предупреждать инфицирование в пересаженных тканях, так как крысы в группе ГБО не инфицировались, хотя бактериальная контаминация имела место у всех исследованных животных.

В 1968 г. Wald и Georgiades[72], изучая интенсивную терапию ГБО на лоскуте в эксперименте у крыс, продемонстрировали 22%-ное увеличение выживаемости лоскута.

Perris и Winter[73] в 1970 г. использовали свиней с поверхностными ранами для проверки эффективности ГБО при закрытии их кожей, для того чтобы сравнить эту модель с ритмом заживления ран реципиентного ложа человека после отделения трансплантата. В результате кожей закрылись 80% в группе ГБО, против 40% в контрольной группе.

В исследовании[74], сравнивающем pO_2 в кожном лоскуте крысы между ГБО при 3 ата и нормобарическим 100%-ным кислородом, напряжение кислорода при гипербарии достигало 600 мм рт. ст., тогда как при 1 ата роста не было.

Niinikoski[75] и Hunt в 1970 г. также использовали трубчатый кожный лоскут у крыс для сравнения размеров жизнеспособных зон в группе ГБО с аналогичной контрольной группой, вдыхающей нормальный воздух. В группе ГБО размеры выживших лоскутов были на 51% больше, чем в контрольной группе.

Jurrel и Kaisjer[76] сравнили зону выживаемости лоскута на ножке у крыс при разных сроках начала лечения ГБО. Лучшие результаты были получены в случаях, когда ГБО начинали немедленно после операции, по сравнению с теми, у которых ГБО начинали более чем через 24 ч.

Используя модель спровоцированного и прогнозируемого некроза в кожном лоскуте у крыс, Artuson с соавторами [77] продемонстрировали, что в группе, проходившей курс ГБО, улучшение выживаемости было статистически достоверным по сравнению с контрольной группой.

В 1973 г. Greenwood и Gilchrist[78] изучили облученных крыс с целью оценить эффект ГБО на кожный лоскут через 6 месяцев после облучения. Группа, прошедшая курс ГБО, показала значительную выживаемость кожного лоскута по сравнению с контрольной группой, получавшей лечение на воздухе.

Niinikoski и Kivisaari[79] в 1975 г. выполнили контролируемое исследование у крыс, подвергавшихся ГБО 2 ата для оценки скорости заживления открытых ран с интактным или нарушенным кровообращением. Улучшение в деваскуляризованных ранах было отмечено только в группе, получавшей ГБО, что подчеркивает роль гипероксии в улучшении заживления осложненных ран.

Manson с соавторами[80] в 1980 г. изучали выживание лоскута на ножке у морских свинок и продемонстрировали, что животные, подвергавшиеся ГБО, имели в три раза большую капиллярную сеть при сравнении с контролем.

Caffee и Gallaher[81] в 1981 г. использовали современную модель лоскута у свиней и не смогли продемонстрировать эффективность применения ГБО для улучшения выживаемости лоскута.

Tan с соавторами[82] в 1984 г. проверили влияние ГБО на выживание изолированного лоскута у крыс в сравнении с контрольной группой, получавшей лечение воздухом под давлением и нормобарическим 100%-м кислородом. Значительное выживание лоскута было отмечено только в группе ГБО. Авторы высказали предположение, что поскольку напряжение кислорода в лоскуте ниже, чем в коже, достаточную оксигенацию тканей можно восстановить только при помощи гипербарической гипероксии.

Nemiroff и Lungen[83] в 1987 г. выполнили контролируемое рандомизированное исследование возможного действия ГБО на облученный лоскут у крыс, сравнив, а также систематизировав эффекты ГБО и результаты отделения и облучения лоскута (в 15 группах). ГБО проводили перед отделением лоскута, вскоре после операции (4 ч) или позже. Авторы обнаружили, что чем скорее после «операции» выполняли ГБО (в исследовании «операция» представляла собой программируемую несостоятельность лоскута), тем лучше были результаты выживания лоскута. Таким образом, был сделан вывод, что как только диагностирована проблема с тканью лоскута, ГБО следует начинать безотлагательно.

В том же исследовании авторы использовали гистопатологический анализ лоскута, чтобы показать, что число и возможный размер капилляров были значительно больше в группе, получавшей ГБО. Они пришли к заключению о том, что ГБО способствует выживаемости лоскута, улучшая его васкуляризацию.

Rubin с соавторами[84] в 1988 г. для исследования эффекта ГБО использовали сложные трансплантаты кожи кролика. В группе ГБО животные подвергались гипербарическому воздействию дважды в день в течение 10 дней, в результате выживаемость трансплантата была значительно выше, чем в контрольной группе.

Nemiroff и Ryback[85] в 1988 г. использовали протокол, включающий сочетание ГБО с пентоксифиллином, как известно, повышающим эластичность эритроцитов, для исследования кожного лоскута у крыс. Животные были разделены на четыре группы: контрольная группа, две группы ГБО (одна с пентоксифиллином, другая — без) и одна группа получала лечение только пентоксифиллином. Статистически значимые результаты относительно выживаемости лоскута были получены в группе, получавшей сочетание ГБО с пентоксифиллином, хотя и в двух остальных группах результаты были лучше, чем в контрольной.

Zamboni с соавторами[32] в 1989 г. экспериментировали на аксиальном паттерне кожного лоскута у крыс, назначая ГБО во время или сразу после ишемии лоскута в течение 8 ч. Это было контролируемое исследование, сравни-

вающее контрольную группу с подгруппами, получавшими ГБО во время ишемии или реперфузии. Было продемонстрировано, что ГБО повышает жизнеспособность лоскута при назначении как во время, так и после ишемии.

Kerwin с соавторами [86] в 1992 г. исследовали эффективность ГБО у кошек с кожным лоскутом на ножке после пережатия питающей артерии. ГБО выполняли 1 раз в день при 2 ата, тогда как в большинстве исследований это делали дважды в день. Кроме улучшения цвета и экссудации лоскута после применения ГБО, разницы в результатах между группой ГБО и контрольной не было. Pellitteri с соавторами[87] в 1992 г. выполнили контролируемое исследование разных лоскутов у свиней с применением интенсивного лечения ГБО. Лоскуты формировали так, чтобы получить прогнозируемую протяженность некроза. Результаты показали снижение некрозов в группе ГБО на 35%.

Tai с соавторами[88] в 1993 г. исследовали влияние ГБО на консервированный свободный лоскут у крыс. После 18 ч консервации ГБО индуцировало выживаемость лоскута с 10% (на воздухе) до 60%. Авторы предположили, что применение ГБО ингибирует действие ксантиноксидазы, улучшающее выживаемость лоскута.

Zamboni с соавторами[27] в 1993 г. использовали лазерную допплеровскую флоуметрию для оценки влияния ГБО на ишемизированный кожный лоскут у крыс во время реперфузии. Они обнаружили, что гипербарическая гипероксия улучшает дистальную микрососудистую перфузию кожи, ведущую к улучшению выживаемости лоскута.

Sirsjo с соавторами[89] в 1993 г. для оценки эффективности ГБО и лечения мышечной ткани после ишемии применили метод вымывания ксенона и прижизненную флуоресцентную микроскопию в качестве индекса функциональной плотности капилляров. Результаты дали основания полагать, что ГБО улучшает восстановление кровотока и функциональной плотности капилляров в мышечной ткани после ишемии и уменьшает микрососудистую дисфункцию или повреждение в постишемическом периоде.

Stewart с соавторами[90] в 1994 г. исследовали эффект удаления свободных радикалов в сочетании с ГБО на разные кожные лоскуты у крыс. Животные были рандомизированы на 10 лечебных групп. Для борьбы со свободными радикалами или их удаления использовали супероксиддисмутазу, каталазу, альфа-токоферола ацетат и ингибитор аллопуринола. ГБО проводили ежедневно при 2,5 ата. Целью исследования было повышение доставки кислорода к лоскуту и одновременно снижение или предупреждение воздействия свободных радикалов. Сочетание методов лечения привело к значительному повышению выживания разных лоскутов во всех группах ГБО — за исключением группы аллопуринола — по сравнению с контрольной группой (без лечения).

Prada с соавторами[91] в 2002 г. на модели аксиального паттерна кожи крыс исследовали эффективность аллопуринола, супероксиддисмутазы и гипербарического кислорода. Процент некрозов лоскута был значительно ниже во всех экспериментальных группах при сравнении с контрольной.

Erdmann с соавторами[92] в 1995 г. на модели высокоиммуногенного аллотрансплантата кожи мышей исследовал иммуносупрессивное действие ГБО. Исследование было контролируемым, с тремя рандомизированными группами, подвергавшимися разным дозам ГБО. Авторы пришли к заключению, что низкие и средние дозы ГБО замедляли отторжение аллотрансплантата кожи, что было подтверждено и гистологически.

Zamboni с соавторами[93] в 1996 г. в контролируемом исследовании микроциркуляторной модели лоскута из *m. gracilis* крыс оценили действие ГБО на концентрацию нейтрофилов в артерии лоскута и соответствующую легочную секвестрацию нейтрофилов. Полученные результаты продемонстрировали, что ГБО существенно снижает концентрацию до следовых уровней, не индуцируя при этом легочную секвестрацию.

Stevens с соавторами[94] в 1996 г. расширенно исследовали результат применения ГБО при свободной пересадке тканей на абдоминальных островковых кожножировых лоскутах у крыс. Сосудистую ножку пережимали дважды, каждый раз на 6 ч, с последующим 2-часовым интервалом реперфузии; затем ишемию моделировали снова, через разные промежутки времени (6, 10, 14 ч). После второго периода имитации ишемии животных рандомизировали в группы, получавшие лечение воздухом, 100%-м нормобарическим кислородом и ГБО. Статистически достоверное улучшение выживаемости лоскута было отмечено только в группе ГБО.

Ramon с соавторами[95] в 1998 г. исследовали потенциальное влияние ГБО на мышечнокожный лоскут поперечной абдоминальной мышцы крысы. В результате выживаемость лоскута в группе ГБО была значительно выше, чем в контрольной.

Bayati с соавторами[96] в 1998 г. изучали влияние ГБО на стимуляцию ангиогенеза для улучшения жизнеспособности предварительно заготовленных лоскутов. На предварительно заготовленный мышечнокожный лоскут у крысы воздействовали основным фибробластным фактором роста (BFGF), ГБО и их сочетанием. Постстимуляционную васкуляризацию оценивали при помощи лазерной допплерографии перфузии кожи и гистологически. Раздельное применение обеих методик значительно увеличивало зону выживаемости предварительно заготовленных лоскутов. Сочетанное применение имело еще больший эффект и вело к почти полному выживанию за счет улучшения васкуляризации.

Zhang с соавторами[97] в 1998 г. в контролируемом исследовании продемонстрировали, что ГБО после операции усиливает неоваскуляризацию (документировано гистологически) и улучшение выживаемости сложного трансплантата из крысиного уха было статистически достоверным (82% против 26,5% в контрольной группе).

Lemarie с соавторами[98] в 1998 г. поставили вопрос о применении ГБО для ослабления перекисного окисления липидов в свободном трансплантате кожи после завершения исследования, в котором ГБО усиливало выраженность оксидативного стресса в лоскуте крысы.

Lozanno с соавторами[99] в 1999 г. исследовали эффект ГБО и медицинских пиявок на аксиальный кожный лоскут у крыс, подвергнутых тоталь-

ной венозной окклюзии. Артериальный приток оставляли интактным. Животные были рандомизированы в пять групп для сочетанной или монотерапии. Исследование продемонстрировало, что, хотя ГБО в виде монотерапии было не эффективным, его сочетание с медицинскими пиявками приводило к значительно лучшему выживанию лоскута при сравнении с группой, получавшей монотерапию только пиявками.

Shi с соавторами[100] в 1999 г. исследовали влияние ГБО на заживление и проходимость микрососудистых анастомозов у крыс. Автор использовал восемь анастомозированных бедренных артерий в пяти группах и пришел к заключению, что ГБО может быть эффективным для улучшения заживления сосудистых анастомозов, в основном сосудов, подвергшихся раздавливанию.

Yucel с соавторами[101] в 2000 г. исследовали эффекты ГБО и гепарина — вместе или порознь — на эпигастральный венозный лоскут у крыс. Их результаты показали, что выживаемость в группе, получавшей сочетанное лечение, была существенно выше, чем в контрольной группе и группе с гепарином.

Gampper с соавторами[102] в 2002 г. исследовали возможности ГБО для снижения влияния вторичных ишемических эпизодов на эпигастральный лоскут у крыс. После полного пережатия сосудистой ножки на 2 ч, через 24 ч состояние лоскута оценивали и возобновляли окклюзию еще на 5 ч. Животных рандомизировали в три группы. Первой группе назначили ГБО немедленно после первой ишемии, вторая получала аналогичное лечение перед второй ишемией, третья группа была контрольной. В результате все лоскуты контрольной группы оказались не жизнеспособными, в то время как в первых двух группах, прошедших лечение, лоскут выживал полностью (20 и 31%) или частично (48 и 55%) соответственно. Авторы пришли к заключению, что ГБО значительно повышает жизнеспособность лоскута, пострадавшего от вторичной ишемии, даже если она была назначена до ишемии первичной.

Richards с соавторами[103] в 2003 г. исследовали выживаемость дистальной пластины кожи на модели трубчатого лоскута на ножке у крыс. Их результаты показали, что через 5 дней после отделения ножки выживаемость в группе, получавшей ГБО, при сравнении с контрольной группой была статистически достоверной.

Hong с соавторами[104] в 2003 г. провели расширенное исследование действия реперфузионного повреждения (РП) и ГБО на механизм, включающий выделение адгезивных молекул у крыс с мышечнокожным лоскутом. Исследование состояло из пристального наблюдения за состоянием лоскута, гистологии, иммунохимической окраски, миелопероксидазной оценки, флоуцитометрических исследований CD18 и анализа Northern на ICAM-1 мессенджеры выработки РНК. Их результаты дали основание полагать, что ГБО не изменяет выделение CB18, но снижает выделение ICAM-1. В момент применения ГБО, было оно до или после РП, не было продемонстрировано никакой разницы в исходах. ГБО повышает выживаемость лоскута при РП за счет защитного механизма, включающего регуляцию ICAM-1 на эндотелиальных клетках.

В 2004 г. Li соавторами[105] провели эксперимент, применив ГБО кроликам со сложным трансплантатом уха. Они высказали предположение, что ГБО улучшает выживаемость трансплантата главным образом в более крупных сложных трансплантатах.

В заключение можно сказать, что последние 40 лет было выполнено несколько экспериментальных исследований, выявляющих потенциальную роль ГБО при осложненной пересадке тканей, с применением различных моделей на экспериментальных животных и при различных типах пересадок.

Несмотря на разнообразие исследований, включающее неоднородность типов лоскута или тканевого трансплантата, кровоснабжения, типа ткани, способа индукции программируемой «недостаточности», ненадежность сравнения вследствие различий иммунного статуса, понятно, что общей типичной чертой является наличие гипоксии. О статистически достоверном улучшении выживания осложненных тканей сообщают почти все контролируемые исследования, из чего следует, что ГБО противодействует повреждающему действию гипоксии.

8.2. Клинические исследования

Хотя исследования на животных, рассматривающие влияние ГБО на осложненный трансплантат и лоскут, обеспечивают доказательства высокой ценности, соответствующие клинические исследования ГБО в качестве вспомогательного лечения у людей жизненно важны для определения его роли в арсенале лечебных средств.

В 1966 г. Perrins сообщил о применении ГБО для улучшения выживаемости лоскута в серии клинических случаев, а на следующий год представил результаты контролируемого исследования влияния ГБО на кожный расщепленный трансплантат[106]. Протокол включал 48 пациентов, рандомизированных на контрольную группу и группу, проходящую курс ГБО. Статистически достоверный уровень выживаемости трансплантата в группе с ГБО составил 64% против 17% в контрольной группе, хотя низкий уровень выживаемости в группе пациентов без ГБО объяснить трудно.

Greenwood с соавторами[107] в 1973 г., уже имея опыт применения ГБО при лоскуте у облученных крыс[78], исследовали действие ГБО на заживление осложненных ран у облученных пациентов после ларингэктомии. Они пришли к заключению, что такое лечение улучшает процесс восстановления.

Wilkox с соавторами[108] в 1976 г. провели исследование у 38 пациентов после остеотомии, прошедших курс лечения ГБО для определения ее клинического эффекта на ускорение заживления. Данные, накопленные в ходе клинического исследования, указывают на то, что ГБО улучшает заживление после операции остеотомии.

Perrins[109] в 1983 г. сообщил о том, что в донорской зоне трансплантата, в присутствии вторичной гипоксии, ГБО улучшает скорость заживления, например при ожогах, делая возможным перенос трансплантата в более короткий, чем ожидалось, период. В нормальных условиях применение ГБО для заживления ложа трансплантата не является ни необходимым, ни рекомендуемым.

В 1986 г. Bowersox с соавторами [110] представили ретроспективный аналитический обзор серии исследований, включавшей 105 пациентов с ишемией лоскута или трансплантата, прошедших курс ГБО в качестве вспомогательной терапии. У 90% пациентов с трансплантатом и у 63% с лоскутом были выявлены условия, предрасполагающие к недостаточности. ГБО воспрепятствовало формированию «осложненных тканей», так как уровень выживаемости у трансплантатов достиг 91%, а лоскутов — 89%.

Davis с соавторами [111] в 1987 г. сообщили о серии из 4 пациентов, страдавших от ран с гангренозной пиодермией, не заживавших многие годы даже после интенсивного лечения с привлечением всех доступных методик (хирургическая санация, стероиды, антибиотики и повторные пересадки). Авторы использовали ГБО в сочетании с пересадкой кожи, и у всех пациентов наступило заживление без рецидивов в последующие 4–6 лет. До этого сообщения прогноз пересадки кожи при гангренозной пиодермии считался неблагоприятным.

Ueda с соавторами [112] в 1987 г., ретроспективно проанализировав серию из 26 пациентов с оральными деформациями после удаления рака полости рта или языка, сообщили о том, что выживаемость осложненных лоскутов достигла 95–100%.

Waterhouse с соавторами[36] в 1993 г. в клиническом контролируемом ретроспективном обзоре описали влияние ГБО на осложненную свободную пересадку тканей и реплантацию. Критерием включения пациента было наличие 6-часовой первичной или любой вторичной ишемии. Выживание в группе ГБО (16 случаев) составило 75% против 46% в контрольной группе (13 случаев). Время применения ГБО оказалось наиболее значительным фактором, влияющим на выживаемость: 100%, если лечение свободного лоскута или реплантата начинали в первые 24 ч после травмы. Напротив, если лечение ГБО начинали позднее 72 ч, выживания не происходило ни в одном из случаев. Авторы пришли к заключению, что лечение ГБО необходимо начинать как можно скорее, избегая удлинения посттравматического периода ишемии, ведущего к необратимым поражениям.

Marx и Armes[113] в 1982 г. высказали предположение об эффективности ГБО в облученных тканях. Новые специфические протоколы лечения гипербарическим кислородом были применены в сочетании с пересадкой в облученные ткани, в измененное рубцами и дефектами ложе при реконструкциях нижней и верхней челюстей. 11 из 12 пересадок (91,6%) отвечали шести строгим критериям и были признаны успешными. Формирование новых сосудов и клеток было подтверждено гистологически (при биопсии у человека), что также было оценено как блестящий результат реконструкции в облученную ткань. Davis с соавторами[114] в 1981 г. представил исследование, предлагающее ГБО в качестве нового вспомогательного средства лечения радионекрозов, в дополнение к хирургии и антибиотикам. Были успешно вылечены 15 из 16 случаев лучевого некроза мягких тканей.

Реконструктивные попытки в исследованиях Marx с соавторами[115, 116] и другими[117] продемонстрировали обширную и тесную связь ГБО с заживлением костного трансплантата.

Более чем за полстолетия применение ГБО для лечения поздних осложнений лучевых поражений получило широкое распространение в литературе в виде ретроспективных исследований и сообщений о клинических случаях, при том, что результаты большинства исследований были более чем обнадеживающие.

В 1994 г. Marx[118] сообщил о серии из 104 пациентов с односторонними реконструкциями нижней челюсти, в которой у пациентов, прошедших курс ГБО, лечение было успешным в 92% случаев, в то время как в контрольной группе из 52 пациентов этот показатель составил только 65%. Авторы связали успех с индуцирующим действием ГБО на ангиогенез и фиброплазию, в связи с чем пересадка живых костных клеток в ткани, леченные ГБО, давала более высокую высокую приживаемость клеточных элементов и формирование кости.

Более того, так как на мягкие ткани облучение также оказывает повреждающее действие, было предложено использовать сочетание микрососудистого свободного лоскута в области остеорадионекротического поражения и параллельных усилий по восстановлению дефектов мягких тканей и костей. Чаще всего зоной поражения бывают голова и шея, за ними идет область таза.

Хотя свободный лоскут имеет собственную сосудистую поддержку, прогноз нормального приживления в условиях лучевого поражения тканей основы не всегда благоприятен. Эта вероятность неблагоприятного исхода делает применение ГБО важной поддерживающей процедурой.

Marx с соавторами[118] выполнили рандомизированное проспективное исследование у облученных пациентов, уделив пристальное внимание трем аспектам проблем, связанных с лоскутом мягких тканей и заживлением ран:

а) замедленному заживлению ран;

б) небольшому или значительному расхождению ран и в) инфекции.

160 облученных пациента, получившие дозу более 64 Gy, были рандомизированы на две группы по 80 человек в каждой. Одна группа проходила курс ГБО, другая была контрольной. Всем пациентам выполнили операцию перемещения лоскута. В группе ГБО были получены следующие результаты:

а) замедленное заживление ран только в 11% случаев по сравнению с 55% в контрольной группе;

б) «незначительное» расхождение краев раны (раны, определяемые как заживающие за 3 недели) 7,5% против 15% в контрольной группе и «значительное» (раны, не заживающие за 3 недели или требующие повторной операции или ГБО) 3,5% против 33% в контрольной группе;

в) «минимальная» частота раневых инфекций (определяемая по ответу на антибиотикотерапию, результатам микробиологических посевов и местным проявлениям) 3,5% против 7,5% в контрольной группе и «большая» частота (хирургическая санация плюс к «минимальной») 2,5% против 16% соответственно.

Исследование, по мнению авторов, ясно подтверждает значимость лечения ГБО для снижения числа операций, инвалидизаций и общей стоимости лечения.

В заключение обзора следует отметить, что в медицинской литературе было опубликовано несколько статей, касающихся опыта применения ГБО для повышения жизнеспособности «неопределенных» пересаженных тканей. Полученные результаты показывают, что полученный эффект в большинстве экспериментальных и клинических исследований был положительным.

Включение или принятие любого нового терапевтического подхода связано с учетом принципов «доказательной медициной», что означает необходимость вести тщательно организованные протоколы двойных слепых контролируемых рандомизированных исследований или строгие доказательства положительного действия.

У человека лоскут формируют различными способами, у экспериментальных животных только одним, что делает создание стандартизированного протокола почти невозможным, и, следовательно, сравнительный анализ результатов непрактичен и ненадежен. Более того, в свете последних контролируемых исследований на животных, включение пациентов в группы лечения без использования ГБО может стать этической проблемой.

Быстрое развитие современной пластической хирургии по пересадке тканей делает необходимым проводить дальнейшие исследования действия ГБО на выживаемость «осложненного» трансплантата и лоскута.

9. Клиническое применение ГБО

По мнению Zamboni[6], ГБО при осложненных пересаженных тканях следует применять при наличии соответствующих критериев, таких как: определение проблемы, документирование перфузии лоскута, приемлемость хирургической операции перед ГБО (если операция необходима) и достаточно короткое время от заболевания до начала ГБО.

Ответственный пластический хирург должен определить основную проблему, обеспечив специалиста по ГБО соответствующей информацией об осложненной ткани.

Лечение с помощью ГБО выполняют при давлениим 2,0–2,4 ата в течение 90 мин каждые 12 ч на протяжении 2–3 дней, а затем, по мере наступления клинической стабилизации, переходят на лечение 1 раз в день.

Хотя клинический анализ остается наиболее объективным критерием прогноза на выживаемость тканей, Wattel с соавторами[119] предложили чрескожное измерение кислорода ($p_{tc}O_2$) в гипербарических условиях для оценки достаточности кислорода и, таким образом, оценки вероятности заживления. Авторы сравнили измерения в пересаженных тканях при трех состояниях: во-первых, при дыхании нормальным воздухом, затем при дыхании чистым кислородом через маску в нормобарических условиях и, наконец, в гипербарических условиях (2,5 ата). Только в гипербарических условиях измерения отличались существенно, и эти данные имели прогностическую ценность для определения результата лечения ГБО. Более того, они нашли, что лоскут не выживает, если $p_{tc}O_2$ в условиях ГБО остается ниже 50 торр.

В других исследованиях было показано, что мониторинг микрососудистой перфузии при помощи лазерного допплера прогностически более точен, чем $p_{tc}O_2$, так как при отеке последнее измерение менее точно[6].

Длительные измерения при помощи лазерного допплера отображают динамическое состояние кожного кровотока и могут иметь прогностическое значение, в то время как однократное, даже и нормальное изменение не является показателем адекватности перфузии лоскута.

10. Прикрепление трансплантатов—лоскутов в некоторых осложненных ранах

Этиология неуспешных попыток закрыть незаживающие зоны при осложненных тканях связана с исходно существовавшей гипоксией, предрасполагающей к неблагоприятному исходу пересадки тканей в случае необходимости пересадки лоскута или трансплантата. ГБО следует рассматривать как вспомогательную терапию, как превентивную, так и поддерживающую, для прикрепления пересаженного трансплантата или лоскута в гипоксические ткани, в которых уменьшенная доставка кислорода не отвечает высокой потребности в энергии.

Применение ГБО параллельно с основным лечением может быть полезно при острых повреждениях, как при термальном ожоге и некротическом поражении, или хронических, как при облученных тканях и диабетических ранах, для оптимизации условий для восстановления локального метаболического баланса и улучшения заживления.

При острых повреждениях наличие отека, гипоксии, нарушений микроциркуляции, увеличение зоны повреждения и высокий риск инфицирования располагают к применению ГБО для улучшения исхода пересадки тканей.

Ketchum с соавторами[120] в экспериментальной работе на крысах по влиянию ГБО на небольшие ожоги (1-й, 2-й и 3-й степени) определил улучшение роста микрососудов. Автор использовал микроангиографические исследования и поддержал гипотезу о том, что ГБО улучшает реваскуляризацию поврежденной зоны.

В серии клинических наблюдений у 20 пациентов с тяжелыми ожогами (20–80% поверхности тела) Hanquet с соавторами[121] продемонстрировали, что применение ГБО приводит к ускорению заживления ран и лучшей интеграции протеза по сравнению с контрольной группой.

Waisbrein с соавторами [122], выполнив клиническое ретроспективное исследование 36 пациентов с ожогами, сообщили о значительном уменьшении зоны для пересадки кожи в группе, получавшей ГБО на 1/4 меньше, чем в контрольной группе.

Некротизирующие поражения (краш-синдромы, осложненные открытые травмы) или инфекции (анаэробные, смешанные) часто сопровождаются агрессивной коррекцией, требующей пересадки тканей для заживления. Bouachour с соавторами[123] в исследовании контролируемой серии тяжелых повреждений конечностей сообщили, среди других результатов, что в группе, прошедшей курс ГБО, пересадка кожи требовалась реже.

Положительное действие применения ГБО было продемонстрировано клинически и экспериментально при таких хронических поражениях, как облученные ткани или диабетические раны.

После лучевой терапии вследствие индуцированного капиллярного эндартериита развивается тканевая гипоксия. Было продемонстрировано, что ГБО способствует преодолению этой вторичной ишемии, стимулируя неоваскуляризацию. В серийном исследовании использования мышечнокожного лоскута Davis и Heckman[124] продемонстрировали, что увеличение микрососудистой сети в облученном ложе реципиентной зоны необходимо для неосложненного процесса пересадки ткани. Hart и Strauss[125] в серийном клиническом исследовании сообщили об успешной пересадке кожи после применения ГБО при радиационном поражении мягких тканей.

При лечении диабетических язв, наиболее чувствительных к ГБО, применение его может принести еще больший результат, когда для закрытия зоны дефекта необходима пересадка тканей. Мультидисциплинарный подход к ведению ран такого типа необходим (диабетический баланс, регулярная хирургическая санация, подбор антибиотиков, применение ГБО) для хорошего гранулирования и поддержки прикрепления трансплантата или лоскута.

11. Заключение

Пластическая хирургия помогает восстановить многие дефекты при помощи пересадки тканей с разными методиками обеспечения кровоснабжения, типами лоскутов и вовлеченных тканей, соответствующими клинической ситуации. Любая гипоксия повышает элемент риска, создавая благоприятные условия для осложнений в пересаженных тканях.

ГБО выглядит методом, обладающим уникальным физиологическим влиянием, способствующим заживлению гипоксических ран, но не имеющим преимуществ при нормальном течении заживления.

Основная цель применения ГБО — увеличение доставки кислорода к тканям и баланса АТФ, способствующим развитию таких эффектов, как защита от реперфузионного повреждения, уменьшение отека, развитие неокапиллярной сети, улучшение микросреды раны и защита от инфекции.

ГБО можно использовать для подготовки гранулирующего основания под пересадку или при сомнениях в жизнеспособности тканей, или если предыдущая пересадка тканей оказалась неудачной.

Клинически и экспериментально доказана эффективность вспомогательного применения ГБО при угрозе жизнеспособности пересаженной кожи или лоскута — если ГБО начата вовремя и обоснованно.

Как и в отношении большинства принятых показаний к ГБО, эффективность ГБО все еще остается предметом дискуссий в сообществе пластических хирургов, что является следствие недостатка соответственно выполненных контролируемых рандомизированных клинических исследований.

Несмотря на вышесказанное, вновь приобретаемый клинический и экспериментальный опыт применения ГБО подтверждает его специфическую роль в качестве вспомогательного средства при лечении «осложненных» пересаженных тканей, таким образом, способствуя дальнейшему применению ГБО в пластической и реконструктивной хирургии.

Список литературы

1. Rudolph R, Ballantyne D. Skin Grafts. In: *Plastic Surgery*, Mac Carthy, (ed), W. B. Saunders, Philadelphia, 1990: 226-274.
2. Daniel R, Kerrigan C. Principles and Physiology of Skin Flap Surgery. In: *Plastic Surgery*, Mac Carthy (ed), W. B. Saunders, Philadelphia, 1990: 275-328.
3. Revis D, Seagel M et al. (November 5, 2003); Skin Grafts; http://www.emedicin.com.
4. Jansen D, McGee J et al. (January 30, 2005); Flaps, muscle-musculocutaneous flaps, http://www.Emedicine.com.
5. Serafin D, Shearin C, Georgiade N. The vascularization of free flaps: a clinical and experimental correlation. *Plast Reconstr Surg*, 1977; 60(2): 223-241.
6. Zamboni W. Application of Hyperbaric Oxygen Therapy in Plastic Surgery. In: *Handbook on Hyperbaric Medicine*, Oriani G, Marroni A, Wattel F (eds), Springer, Berlin, 1996: 443-483.
7. Uhl E, Sirsjo A, Haapaniemi T, Nilsson G, Nylander G. Hyperbaric oxygen improves wound healing in normal and ischemic skin tissue. *Plast Reconstr Surg*, 1994; 93: 835-841.
8. Kindwall E, Gottlieb L, Larson D. Hyperbaric oxygen in plastic surgery. A review article. *Plast Reconstr Surg*, 1991; 88: 898-908.
9. Kivisaari J, Niinikoski J. Effect of hyperbaric oxygenation and prolonged hypoxia on healing of open wounds. *Ada Chir Scand*, 1975; 141(1): 14-19.
10. Davis J, Buckley C, Barr P. Compromised soft tissue wounds: correction of wound hypoxia. In: *Problem wounds. The role of oxygen*. Davis J, Hunt T. (eds). Elsevier, New York, 1988: 143-152.
11. Oriani G, Campagnoli P, Muzzolon F, Cataldi F. Hyperbaric oxygen in diseases of the locomotor apparatus: severe risk fractures. In: *Pre-Congress Course on HBOT of International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine*, Marroni A, Oriani G, Wattel F (eds). Milan, 1996: 39-46.
12. Marx R. Radiation injury to tissue. In: *Hyperbaric medicine practice*, Kindwall E, Whelan H (eds). 2nd revised edition, Best Publishing Company, Flagstaff Arizona, 2002: 665-723.
13. Gottrap F. Oxygen in wound healing and infection. *World J Surg*,, 2004; 8: 312-315.
14. Hunt T, Pai M. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gyn Obstet*, 1972; 135: 561-567.
15. Sheffield P, Dunn J. Continuous monitoring of tissue oxygen during hyperbaric oxygen therapy. In: *Proceed of the sixth Internal Congress on Hyperb Med*, Smith G (ed). Aberdeen University Press, Aberdeen, 1977: 125-129.
16. Kerrigan C, Daniel R. Skin flap research: a candid view. *Plast Reconstr Surg*, 1984; 13: 383-387.
17. Davis J. Jessica in the well Tschemia and reperfusion injury. *JAMA*, 1988; 259: 355-358.
18. Zamboni W. The microcirculation and ischemia – reperfusion: basic mechanisms of hyperbaric oxygen. In: *Hyperbaric medicine practice*, Kindwall E, Whelan H (eds), 2nd revised edition, Best Publishing Company, Flagstaff Arizona, 2002: 779-794.
19. Miani S, Oriani G. Ischemia reperfusion injury: indications and role of hyperbaric oxygen therapy. In: *Proceedings of Ist European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine*, Wattel F (ed), ECHM, Lille, 1994: 136-137.
20. Zamboni W, Roth A, Russel R et al. Morphological analysis of microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*, 1993; 91: 1110-1123.
21. Hynes R. Integrins: a family of cell surface receptors. *Cell*, 1987; 48: 549-554.
22. Zamboni W et al. Ischemia – reperfusion injury in sceletal muscle: CD 18 dependent neutrophil — endothelial adhesion. *Undersea Hyperb Med*, suppl., 1994; 21: abstract 53.
23. Hess D, Zhao W et al. Increased expression of ICAM-1 during reoxygenation in brain endothelial cells. *Stroke*, 1994; 25: 1463-1467.
24. Palluy O, Morliere G et al. Hypoxia/reoxygenation stimulates endothelium to promote neurophil adhesion. *Free Radio Biol Med*, 1992; 13: 2l-30.
25. Feller A, Rotyh A et al. Experimental evaluation of oxygen free radicals scavengers in prevention of reperfusion injury to sceletal muscle. *Ann Plast Surg*, 1989; 22(4): 321-331.
26. Manson P, Anthenelli R et al. The role of oxygen free radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. *Ann Surg*, 1983; 98(l): 87-90.

27. Zamboni W et al. Effect of hyperbaric oxygen on reperfusion of axial skin flaps: a laser — Doppler analysis. *Ann Plast Surg*, 1992; 28(4): 339-341.
28. Thom S, Elbuken M. Oxygen dependent antagonism of lipid peroxidation. Free Radic. *Biol and Med*, 1991; l0(6): 413-426.
29. Thom S. Functional inhibition of leucocyte p2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide — mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1993; 123: 248-256.
30. Thom S, Mendiguren K et al. Inhibition of human neutrophil p2 integrin dependent adherence by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol*, 1997*;* 272: 770-777.
31. Suzuki Y, Aoki O et al. Effect of hyperoxia on adhesion molecule expression in human endothelial cells and neutrophils. *Am J Physiol,* Lung Cell Mol. Physiol, 1997; 272: 418-425.
32. Zamboni W, Roth A et al. The effect of acute hyperbaric oxygen therapy on axial pattern skin flap survival when administered during and after total ischemia. *J Recostr Microsurg*, 1989; 5: 343-347.
33. Buras J, Gregory L et al. Hyperbaric oxygen downregulates ICAM-1 expression induced by hypoxia and hypoglycemia: the role of NOS. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000; 278: 292-302.
34. Chen M, Chen H et al. Hyperbaric oxygen pretreatment attenuates hepatic reperfusion injury. *Liver*, 1998; 18: 110-116.
35. Kaelin C et al. The effects of hyperbaric oxygen on free flaps in rats. *Arch Surg*, 1990; 125(5): 607-609.
36. Waterhouse M et al. The use of HBO in compromised free tissue transfer and replantation: a clinical review. *Undersea Hyperb Med*, 1993; 20 (Suppl.) 64 (Abstract).
37. Bird A, Teller A. Effect of hyperbaric oxygen on limb circulation. *Lancet*, Fe, 1965; Feb. 13(l): 355-356.
38. Villanuci S, Di Marzio G et al. Cardiovascular changes induced by hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Biomed Res*, (Suppl.), 1990; 17: 117.
39. Dooley J, Mehm W. Noninvasive assessment of the vasoconstrictive effects of hyperoxygenation. *J Hyperbaric Med*, 1990; 4(4): 177-187.
40. Hammarlund C, Castenfors C et al. Dermal vascular response to hyperoxia in healthy volunteers, of 2nd Swiss symposium on hyperbaric medicine, Bakker D. Schmutz J (eds). Found, for hyperbaric medicine, Basel, 1988: 55-59.
41. Sheffield P. Tissue oxygen measurement with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen, *HBO Rev*, 1985*;* 6(l): 18-46.
42. Yamami N, Shimaya K et al. Alterations of fibrinolytic activity in humans during and after hyperbaric oxygen exposure. *Appl Human Sci*, 1996*;* 15(5): 239-242.
43. Tjarnstrom J, Holmdhahl L et al. Treatment with hyperbaric oxygen affects endothelial cell fibrinolysis, *Eur J Surg*, 1999*;* 165(9): 834-838.
44. Ersoz G, Ocakcioglu B et al. Platelet aggregation and release function in hyperbaric oxygenation. *Undersea Hyperb Med*, 1998*;* 25(4): 229-232.
45. Amin H, Kaniewski W et al. Effects of acute exposure to hyperbaric oxygen on the rheology and morphology of the red blood cells in the rat. *Microvascular Res*, 1995; 50(3): 417-428.
46. Mathieu D, Coget J et al. Filtrabilite erythrocytaire et oxygenotherapie hyperbare. *Med Sub Hyp*, 1984*;* 3(3): 100-104.
47. Dise C et al. Hyperbaric hyperoxia reversibly inhibits erythrocyte pfospholipid fatty acid turnover. *J Appl Physiol*, 1987; 62(2): 533-538.
48. Wenren Li, Xuelin Li. Hemo-rheologiacal changes in patients treated with hyperbaric oxygen at 2,5 ATA. Proceedings of 10l Intern. Congress on hyperbaric medicine, Bakker D (ed), Best Publishing Corp, Flagstaff-Arizona, 1992: 36-38.
49. LaVan F, Hunt T. Oxygen and wound healing. *Climes Plast Surg*, 1990; 17(3): 463-472.
50. Niinikoski J. The effect of blood and oxygen supply on the biochemistry of repair. In: *Wound healing and wound infection: theory and surgical practice.* Hunt T (ed), Appleton-Century-Crofts, New York, 1980: 56-71.
51. Niinikoski J, Hunt T. Oxygen and healing wounds:tissue, bone repair enhancement. In: *Handbook on Hyperbaric Medicine*, Oriani G, Marroni A, Wattel F (eds), Springer, Berlin, 1996: 484-507.
52. Cibson J, Hunt T. Hyperbaric oxygen potentiates wound healing. *Europ J Hyperb Med*, 1998: 5(l): 7-9.
53. Passaniti A, Taylor R et al. A simple quantitative method for assessing angiogenesis and angiogenic agents using reconstituted basement membrane, heparin, and fibroplast growth factor. *Lab Invest*, 1992; 67(4): 519-528.

54. Mehm W. Effect of oxygen on in vitro fibroplast cell proliferation and collagen biosynthesis. *J Hyperb Med*, 1988; 3: 227-234.
55. Dimitrijevich S, Paranjape S et al. Effect of hyperbaric oxygen on human skin cells in culture and in human dermal and skin equivalents. *Wound Repair Regen*, 1999; 7(l): 53-64.
56. Li J, Brown L et al. VEGF, Flk-1 and Flt-1 expression in rat myocardial infarction model of angiogenesis. *Am J Physiol*, 1996; 210: 1803-1811.
57. Sheikh A, Gibson J et al. Effect of hyperoxia on VEGF levels in a wound model. *Arch Surg*, 2000; 135: 1293-1297.
58. Lin S et al. Hyperbaric oxygen selectively induces angiopoietin-2 in human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Comm*, 2002; 296: 710-715.
59. Greif R, Acka O et al. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J Med*, 2000; 342(3): 161-167.
60. Allen D, Hunt T et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg*, 1997; 132(9): 991-996.
61. Johnson K, Hunt T, Mathes S. Oxygen as an isolated variable influences resistance to infection. *Ann Surg*, 1989; 208(6): 783-787.
62. Mader J Brown G et al. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *J Inf Dis*, 1980; 142: 915-922.
63. Bakker D. Selected aerobic and anaerobic soft tissue infections. In: Kindwall E, Whelan H (eds), *Hyperbaric Medicine Practice*, Best Publishing Comp., Flagstaff, Arizona, 2002: 575-601.
64. Hunt T, Linsey M et al. The effect of differing oxygen tensions on wound infection. *Annals of Surg*, 1975; 181: 35-39.
65. Knigthon D, Halliday B, Hunt T. Oxygen as an antibiotic. The effect of inspired oxygen on infection. *Arch Surg*, 1984; 119: 199-204.
66. Vezzani G, Pizzola A et al. Interaction between HBO and sepsis: clinical application. In: *Pre-Congress Course on HBOT of International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine*, Marroni A, Oriani G, Wattel F (eds), Milan, 1996: 75-87.
67. Jain K. Hyperbaric Oxygen therapy in wound healing, plastic surgery and dermatology. In: *Textbook of Hyperbaric Medicine*, Jain K (ed), 2nd edit, Hogrefe & Huber Kirkland, 1996; pp 200-222.
68. Kernahan D, Zing W, Kay C. The effect of hyperbaric oxygen on the survival of island skin flaps. *Plast Reconstr Surg*, 1965; 36: 9-25.
69. McFarlane, Wermuth R. The use of hyperbaric oxygen to prevent necrosis in experimental pedicle flaps and composite skin grafts. *Plast Reconstr Surg*, 1966; 37: 422-430.
70. Champion W, McSherry C, Goulian D. Effect of hyperbaric oxygen on survival of pedicled skin flaps. *J Surg Res*, 1967; 7: 583-586.
71. Shulman A, Kron H. Influence of hyperbaric oxygen and multiple skin allografts on the healing of skin wounds. *Surg*, 1967; 62: 1051-1058.
72. Wald H, Georgiade N et al. Effect of intensive hyperbaric therapy on survival of experimental skin flaps in rats. *Surg Forum*, 1968; 19: 497-499.
73. Winter G, Perrins D. Effects of hyperbaric oxygen treatment on epidermal regeneration. In: *Proceed of the 4th Intern Congress on Hyperbaric Medicine*, Wada J, Iwa T (eds), Baillere, London, 1970: 363-368.
74. Gruber R, Heitcamp D, Laurence J. Skin permeability to oxygen and hyperbaric oxygen. *Surg Gyn Obst*, 1970; 139: 69-70.
75. Niinikoski J. Viability of ischemic skin in hyperbaric oxygen. *Acta Surg Scand*, 1970; 136: 567-568.
76. Jurell G, Kaijser L. The influence of varuing pressure and duration of treatment with hyperbaric oxygen on the survival of skin flaps. An experimental study. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 1973; 25-28.
77. Arturson G, Khanna N. The effects of hyperbaric dimethyl sulfoxide and complamin on survival of experimental skin flaps. *Scan J Plast Reconstr Surg*, l970; 4: 8-10.
78. Greenwood T, Gilchrist A. The effect of HBO on wound healing following ionizing radiation. In: *Proceed of 5th Intern Congress on Hyperbaric Med*. Vol. 1, Trapp W (ed), Simon Frazier Univ., Barnaby, Canada, 1973: 253-263.
79. Kiivisari J, Niinikoski J. Effects of hyperbaric oxygen and prolonged hypoxia on the healing of open wounds. *Acta Chir Scand*, 1975; 141: 14-19.

80. Manson P, Muyers L et al. Improved capillaries by hyperbaric oxygen in skin flaps. *Surg Forum*, 1980; 31: 561-564.
81. Caffee H, Gallagher T. Experiments on the effects of hyperbaric oxygen on flap survival in pig. *Plast Reconstr Surg*, 1981; 5: 751-754.
82. Tan C, Im M, Muyers R. Effects of hyperbaric oxygen and hyperbaric air on survival of island skin flaps. *Plast Reconstr Surg*, 1974; 13: 21-30.
83. Nemiroff P, Lungu A. The influence of hyperbaric oxygen and irradiation on vascularity in skin flaps. A controlled study. *Surg Forum*, 1987; 68: 565-567.
84. Rubin J, Marzella L et al. Effects of hyperbaric oxygen on the take of composite skin grafts in rabbit ears. *J Hyperb Medic*, 1988; 3(2): 79-88.
85. Nemiroff P, Ryback L. Applications of hyperbaric oxygen for the otolaryngologist head and neck surgeon. *Am J of Otolaryng*, 1985; 93: 485-491.
86. Kerwin S, Hosgood G et al. The effect of hyperbaric oxygen treatment on a compromised axial pattern flap in the cat. *Veterinary surgery*, 1992; 22: 3l-36.
87. Pellitteri P, Kennedy T, Young B. The influence of intensive hyperbaric oxygen therapy on skin survival in a swine model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1992; 118: 1050-1054.
88. Tai Y, Birely B et al. The use of hyperbaric oxygen for preservation of skin flaps. *Ann Plast Surg*, 1992; 28: 284-287.
89. Sirsjo A, Lehr H et al. Hyperbaric oxygen treatment enhances the recovery of blood flow and functional capillary density in postischemic striated muscle. *Circ Shock*, 1993; 40(1): 9-13.
90. Stewart R, Moore T et al. Effect of free-radical scavengers and hyperbaric oxygen on random-pattern skin flaps. *Surg*, 1994; 129(9): 982-987.
91. Prada F, Arrunategui G et al. Effect of allopurinil , superoxide-dismutase, and hyperbaric oxygen on flap survival. *Microsurgery*, 2002; 22(8): 352-360.
92. Erdmann D, Roth A et al. Skin allografts rejection and hyperbaric oxygen treatment in immune-histoincompatible mice. *Undersea Hyperb Med*, 1995; 22(4): 395-399.
93. Zamboni W, Wong H et al. Effect of hyperbaric oxygen on neutrophil concentration and pulmonary sequestration in reperfusion injury. *Arch of Surg*, 1996; 131(7): 756-760.
94. Stevens D, Weiss D et al. Survival of normothermic microvascular flaps after prolonged secondary ischemia: effects of hyperbaric oxygen. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996; 115(4): 360-364.
95. Ramon Y, Abramovich A et al. Effect of hyperbaric oxygen on a rat transverse rectus abdominis myocutaneous flap model. *Plast Reconstr Surg*, 1998; 102(2): 416-422.
96. Bayati S, Russel R, Roth A. Stimulation of angiogenesis to improve the viability of prefabricated flaps. *Plast Reconstr Surg*, 1998; 101 (5): 1290-1295.
97. Zhang F, Cheng C et al. Effect of hyperbaric oxygen on survival of the composite ear graft in rats. *Ann Plast Surg*, 1998*;* 41(5): 530-534.
98. Lemarie R, Hosgood G et al. Effect of hyperbaric oxygen on lipid peroxidation in free skin grafts in rats. *Am J Vet Res*, 1998; 59(7): 913-917.
99. Lozanno D, Stephenson L, Zamboni W. Effect of hyperbaric oxygen on and medicinal leeching on survival of axial skin flaps subjected to total venous occlusion. *Plast Reconstr Surg*, 1999; 104(4): 1029-1032.
100. Shi D, Zhang F et al. Effect of hyperbaric oxygen microvascular anastomosis healing and patency in the rat. *J Reconstr Microsurg*, 1999; 15(7): 539-545.
101. Yucel A, Bayramicli M. Effect of hyperbaric oxygen treatment and heparin on the survival of unipedickled venous flaps: an experimental study in rats. *Ann Plast Surg*, 2000; 44(3): 295-303.
102. Gamper T, Zhang F et al. Beneficial effect of hyperbaric oxygen on island flaps subjected to secondary venous ischemia. *Microsurgery*, 2002; 22(2): 449-452.
103. Richards L, Lineaweaver W et al. Effect of hyperbaric oxygen on the tubed pedicle flap survival in a rat model. *Ann Plast Surg*, 2003; 50: 51-56.
104. Hong J, Kwon H et al. Effect of hyperbaric oxygen on ischemia-reperfusion injury: an experimental in a rat musculocutaneous flap. *Ann Plast Surg*, 2003; 51(5): 478-487.
105. Li E, Menon N et al. The effect of hyperbaric oxygen on composite grafts. *Ann Plast Surg*, 2004*;* 5(2): 141-145.
106. Perrins D. Influence of hyperbaric oxygen on the survival of split skin grafts. *Lancet*, 1967; 1: 868-871.

107. Greenwood T, Gilchrist A. Hyperbaric oxygen and wound healing in post-irradiation head and neck surgery. *Br J Surg*, 1973; 60: 394-397.
108. Wilcox J, Kolodny S. Acceleration of healing of maxillary and mandibular osteotomies by use of hyperbaric oxygen. *Oral Surg*, 1976; 41: 423-429.
109. Perrins J. Hyperbaric oxygen and skin coverage. *Hyperbaric Oxygen Rev*, 1983; 4: 179-185.
110. Bowersox J, Strauss M, Hart G. Clinical experiences with hyperbaric oxygen therapy in the salvage of ischemic skin flaps and grafts. *J of HBO A*, 1986; 141-149.
111. Davis J, Landeen J, Levine R. Pyoderma gangrenosum: skin grafting after preparation with hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*, 1987; 79: 200-206.
112. Ueda M, Kaneda T et al. Hyperbaric oxygen therapy of ischemic skin flaps: clinical and experimental study. Proceed 9th Intern Symposium on Underwater and Hyperbaric Physiology, UHMS (ed), Bethesda, 1987: 823-837.
113. Marx R, Ames J. The use of hyperbaric oxygen therapy in bony reconstruction of the irradiated and tissue deficient patient. *J Oral Maxillofac Surg*, 1982; 40: 412-419.
114. Davis J. Soft tissue radiation necrosis: the role of hyperbaric oxygen. *HBO Rev*, 1981; 2: 153-170.
115. Marx R. Osteoradionecrosis of the jaws: Review update. *HBO Rev*, 1984; 5: 78-126.
116. Marx R, Johnson R. Problem wounds in oral and maxillofacial surgery. The role of hyperbaric oxygen. In: *Problem Wounds — The role of oxygen*. Davis J, Hunt K (eds), Elsevier, New York, 1988: 65-123.
117. Miller S, Rudolph R. Healing in the irradiated wound. *Clinics in Plast Surg*, 1990; 17(3): 503-508.
118. Max R. Radiation injury to tissue. In: *Hyperbaric Medicine Practice*, Kindwall P, Whelan H (eds), Hyperbaric Medicine Practice, Best Publishing Corp, Flagstaff, Arizona, 2002: 665-723.
119. Wattel F, Pellerin P, Mathieu D et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of wounds, in plastic and reconstructive surgery. *Ann Chir Plast Esthet*, 1990; 35(2): 141-146.
120. Ketchum S, Thomas N, Hall A. Effect of hyperbaric oxygen on small first, second, and third degree burns. *Surg Forum*, 1967; 18: 65-67.
121. Hanquet M, Lamy M. Hyperbaric oxygen complementary to common burn therapy. Proceed of Intern Burn Sympos, Castermans, Bochum, 1968: 127-136.
122. Waisbren B, Schutz D et al. Hyperbaric oxygen in severe burns. *Burns*, 1982; 8: 176-179.
123. Bouachour G, Cronier P. Hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injuries: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J of Trauma*, 1996; 41(2): 333-339.
124. Davis J, Heckman J. Refractory osteomyelitis. In: *Problem Wounds — The role of oxygen*, Davis J, Hunt T (eds), Elsevier, New York, 1988: 125-142.
125. Hart G, Strauss M. Hyperbaric oxygen in the management of radiation injury. In: *Proceed 1st Swiss Symp on hyperbaric medicine*, Schmutz J (ed), Stiftung fur Hyperbare Medizin, Basel, 1986: 31-51.

2.2.8. Лучевое поражение нормальных тканей

Д. Пасквайер[1], Й. Шмутц[2], Э. Лартигау[1]

[1]Department of Radiation Oncology, Centre O. Lambret, University of Lille, France
[2]Hyperbaric Center, Basel, Switzerland

Краткое содержание: поздние осложнения — один из основных факторов, ограничивающих применение лучевой терапии, и их лечение не систематизировано. Гипербарическая оксигенация (ГБО) уже более половины столетия применяется в попытке лечить поздние осложнения. Это дало возможностью Европейскому обществу лучевой терапии и онкологии, совместно с Европейской комиссией по гипербарической медицине, в октябре 2001 г. организовать консенсусную конференцию по показаниям к ГБО для предупреждения и лечения поздних осложнений лучевой терапии. Этот литературный обзор включает документы, выработанные жюри конференции. Несмотря на небольшое количество исследований, ГБО может быть показана для лечения остеонекроза нижней челюсти в сочетании с хирургическим лечением, геморрагического цистита, резистентного к традиционному лечению, и предупреждения лучевого остеонекроза после удаления зубов. Уровень доказательности при перечисленной патологии наиболее значителен, хотя все еще необходимо проведение рандомизированных клинических исследований.
Ключевые слова: лучевая терапия, поздние осложнения, лучевой остеонекроз, лучевой некроз мягких тканей, постлучевой проктит, постлучевой цистит, постлучевой некроз гортани.

1. Лучевой остеонекроз

Лучевой остеонекроз — одно из наиболее серьезных осложнений лучевой терапии, локализующееся в области головы и шеи и, в связи с этим, наиболее изученное. До настоящего времени существовал основной объект внимания — костная ткань нижней челюсти, но есть небольшое количество сообщений, касающихся костной ткани верхней челюсти и височной области[1, 2]. Со времени первого описания в 1920 г., частота развития лучевого остеонекроза, причины, сопутствующие факторы и особенности лечения остаются предметом дискуссии.

Большинство авторов определяют его название с позиций клинических параметров исследований. Упоминаемая в сообщениях частота может варьировать при других заболеваниях вследствие отсутствия стандартного определения. Некоторые авторы определяют лучевой некроз кости как кость, подвергавшуюся воздействию более 3 месяцев назад[3–6]. Marx и Johnson[7] определяют его как зону кости, подвергшейся воздействию, не проявляющую никаких признаков заживления в течение по край-

ней мере 6 месяцев. Для рентгенологической картины характерно наличие периостального утолщения и литическая деструкция[8]. Необходимо исключать рецидив опухоли. Обычно наблюдаются некроз и раздражение прилегающих тканей. При персистирующем некрозе возможно развитие вторичной инфекции, свищей и переломов.

1.1. Частота и патофизиология

Упоминаемая в сообщениях частота лучевого остеонекроза варьирует. Сравнение затруднено из-за различий изучаемых популяций (только лучевая терапия, методика облучения, брахитерапия, хирургия плюс лучевая терапия, подход к стоматологическому лечению ...). За последние двадцать лет общая частота заболевания существенно снизилась и в последних сериях не превышает 5% [5, 9–12].

В прошлом роли сосудистых поражений придавали основное значение в патофизиологии лучевого остеонекроза[13, 14]. Патогенез его был изучен в эксперименте на животных, в котором макакам резус назначали высокую дозу облучения с фракционированным вольтажом (эквивалентную 70 грэй в 35 фракциях кобальта 60) на нижнюю челюсть[15]. При опыте уменьшалось количество и размер кровеносных сосудов околозубной области, надкостницы, гаверсовой кости и костного мозга (за счет облитерирующего эндартериита, фиброза, периартериита).

В образцах, взятых у людей, были обнаружены сходные гистологические изменения, с развитием фиброза костномозгового пространства[7, 16, 17]. Васкуляризация нижней челюсти была недостаточной. Кровоснабжение всех зон черепно-лицевого скелета, кроме тела нижней челюсти, осуществляют надкостничные и мышечные перфорирующие артерии, хорошо «подстраховывающие» друг друга. Весь задний сегмент нижней челюсти получает большую часть своего кровоснабжения из окружающих мышц[18]. Было доказано, что нижняя альвеолярная артерия является основным источником питания тела нижней челюсти[18, 19]. Кроме того, атеросклеротические изменения нижней альвеолярной артерии развиваются ранее, чем в других сосудах головы и шеи[20].

Сначала сепсис рассматривали как важный фактор в патогенезе лучевого остеонекроза. Meyer [21] считал классической триаду «облучение, травма и инфекция». Лучевой остеонекроз и остеомиелит считались синонимами. Внедрение сепсиса при травме в аваскуляризированную кость приводит к развитию остеомиелита. Считалось, что облученная кость чувствительна к инфекции из-за неспособности защищаться от бактерий вследствие слабой васкуляризации[13–15, 22–26]. В ранних исследованиях не удавалось отчетливо продемонстрировать развитие сепсиса в кости. Epstein[5] выполнил посевы по анаэробной методике из зон некроза в 26 случаях лучевого остеонекроза, однако патогенной микрофлоры выявить не удалось. Happonen[27] для выявления микроорганизмов при лучевом остеонекрозе применил иммуноцитохимический метод: *Actinomyces* sp. была выявлена во всех пяти случаях, тогда как традиционными методами (микробиологический посев) ее наличие было выявлено только в одном случае. У всех пациентов в микробиологиче-

ских культурах находили смешанную микрофлору (наиболее типичным был *Streptococcus viridans*). В других публикациях сообщается о случаях актиномикоза при лучевом остеонекрозе[28, 29]. Тем не менее присутствие микроорганизмов в зоне некроза кости не определяет их роль в патогенезе. Marx[7] исследовал некротизированную кость: в глубине кости микроорганизмов (аэробных, анаэробных или грибов) не удалось ни высеять, ни наблюдать, хотя множество различных микроорганизмов было выявлено во всех случаях остеомиелита и инфицирования костного трансплантата, как поверхностно так и в глубине в ткани. При лучевом остеонекрозе микроорганизмы были ограничены поверхностью кости, подвергавшейся воздействию. В заключение он заменил классическую последовательность облучение-травма-инфекция на облучение, гипоксия-гиповаскуляризация-субклеточное разрушение тканей, индуцированное поражением или нет (лизис коллагена и гибель клеток превышают синтез и репликацию клеток), хроническая незаживающая рана. Тот же автор, измерив $p_{tc}O_2$ в центре зоны облучения, продемонстрировал отсутствие признаков спонтанного восстановления микрососудов со временем[17]. Недавно было высказано предположение, что лучевой остеонекроз может быть индуцирован по фиброатрофическому механизму[30].

1.2. Факторы риска

Важным фактором риска развития лучевого остеонекроза является общая доза облучения. Несколько авторов находят, что общая доза облучения выше 65–70 грэй повышает риск развития лучевого остеонекроза[25, 31–38]. Bedwinek[31] не обнаружил развития лучевого остеонекроза при дозе менее 60 грэй и в 9% случаев, когда доза превышала 70 грэй. Morrihs[37] получил частоту развития лучевого остеонекроза 0% при дозе менее 65 грэй, при 65–75 грэй у 27,6% (пациентов с зубами) и 6,6% (пациентов без зубов) и при дозе более 75 грэй у 84,6% (пациентов с зубами) и 50% (пациентов без зубов). Murray[25] получил частоту лучевого остеонекроза 14% при 50–60 грэй, 23,2% при 60–70 грэй, 19,5% при 70–80 грэй и 28,6% при дозе более 80 грэй.

Объем облученной нижней челюсти также относится к факторам риска развития лучевого остеонекроза[11, 13, 32, 33, 35, 36, 39, 40]. По мнению Beumer[32], при дозах облучения более 65 грэй риск развития лучевого остеонекроза значительно возрастает с объемом облученной нижней челюсти. По мнению Emami[35], TD 5/5 (5%-я вероятность развития осложнений в течение 5 лет после лечения) составляет при облучении 65 грэй небольшого сектора нижней челюсти (1/3), и при облучении 60 грэй при облучении большей ткани; TD 50/5 (50%-я вероятность осложнений в течение 5 лет после лечения) можно прогнозировать приблизительно при облучении 77 грэй небольшого объема и доза 72 грэй при 2/3 и полном объеме.

Гипофракционирование значительно повышает риск развития лучевого остеонекроза[34, 40]. Рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнили CHART (постоянная гиперфракционированная ускоренная лучевая терапия: 54 грэй в 36 фракциях в течение 12 дней)

с традиционной лучевой терапией (66 грэй в 33 фракциях в течение 6,5 недель), включавшее 918 пациентов, показало сходную частоту развития лучевого остеонекроза в обеих группах[41]. Применение гиперфракционированной лучевой терапии при коротком межфракционном интервале (менее 6 ч) является большим фактором риска развития лучевого остеонекроза[42].

Уровень фактора риска зависит от методики облучения. Сочетание наружной лучевой терапии с брахитерапией повышает риск костных осложнений[25, 34, 43–47]. При этой методике фактором риска становится общая доза[11, 44], так как дозы выше 80–90 грэй значительно повышают риск развития лучевого остеонекроза.

Варианты брахитерапии заслуживают изучения. Скорость дозы, превышающая 0,55 грэй/ч, является фактором риска развития лучевого остеонекроза[44, 48–50] (0,7 грэй/ч согласно Pernot[11]). Объем облучаемой дозы также одинаков[11, 48–50], но некоторые авторы считают, что риск значительно возрастает при объемах, превышающих 25–30 см^3 [11, 51]. В настоящее время четко установлено, что свинцовая защита снижает дозу облучения нижней челюсти на 50%, что, таким образом, снижает риск развития лучевого остеонекроза[11, 44, 45].

Несколько факторов риска связаны с самой опухолью. Лучевой остеонекроз встречается чаще, если опухоль прилежит к кости[3, 25, 31, 36, 38, 39, 52]. Дно полости рта считается локализацией с самой высокой степенью риска[4, 11, 50, 53]. Стоматологическое ведение было темой дискуссии, и практика за последние двадцать лет изменилась радикально. В прошлом удаляли все зубы или зубы облучаемой области. Это «агрессивное» ведение является фактором риска развития лучевого остеонекроза. Удаление только неизлечимых зубов с первичным ушиванием, восстановление остающихся зубов по необходимости и ежедневные аппликации флюорида стали наиболее распространенной практикой[3, 10, 25, 31, 32, 39, 52–55]. Начинать лучевую терапию необходимо не ранее 10–21 дня после удаления[17, 56, 57]. Ежедневные аппликации флюорида значительно уменьшают развитие кариеса зубов и инфекцию периодонта[10, 51, 53, 56, 58–60].

Один из наиболее важных факторов риска — удаление зубов после лучевой терапии[3, 4, 11, 26, 33, 54, 53, 59, 61, 62]. Marx[62] в рандомизированном клиническом исследовании показал, что лечение гипербарическим кислородом до и после удаления зубов у пациентов, подвергавшихся лучевой терапии, при сравнении с лечением только пенициллином значительно снижало частоту и тяжесть развития лучевого остеонекроза (усиливая ангиогенез и плотность клеток). Семьдесят четыре пациента, получавшие дозу облучения 60 грэй или больше, были рандомизированы в две группы. Одна группа из 37 пациентов, у которых в общем нужно было удалить 135 зубов, получала 1 млн ЕД пенициллина G внутривенно непосредственно перед операцией и 500 мг феноксиметилпенициллина 4 раза в день в течение 10 дней после операции. Другой группе из 37 пациентов, у которых в общем нужно было удалить 156 зубов, не назначали антибиотиков, но каждый пациент этой группы получил по 20 сеансов ГБО до удаления зуба и 10 после. Сеансы ГБО (2,4 ата, 90 мин каждый)

выполняли один раз в день, 5 или 6 дней в каждую неделю. В группе, применяющей пенициллин, у 11 пациентов (29,9%) развился лучевой остеонекроз, в то время как в группе ГБО только у двух (5,4%). Это различие статистически достоверно, однако частота развития лучевого остеонекроза в не ГБО-группе выглядит высокой. Применив аналогичный протокол лечения гипербарическим кислородом (20 погружений до удаления, 10 — после удаления зубов), Lambert[63] в ретроспективном исследовании не обнаружил лучевого остеонекроза у 75 пациентов.

Однако некоторым авторам удалось продемонстрировать, что после облучения удаление зубов без назначения ГБО безопасно при строгом соблюдении предосторожностей[53, 56, 64, 65]. Horiot [56] сообщил об одном случае развития лучевого остеонекроза из 22 пациентов, которым потребовалось удаление зубов после облучения (с применением антибиотиков до и после удаления, альвеолэктомией и первичным ушиванием). В исследовании Maxymiv[65] (196 удаленных зубов при лечении 72 пациентов) не было зарегистрировано ни одного случая развития лучевого остеонекроза. Clyman[66] в обзоре литературы установил, что частота развития лучевого остеонекроза после удаления зубов относительно низка: 5,8% для исследований до 1968 г., и 2,1% в период 1986–1995 гг.

Marx[62], в рандомизированном клиническом исследовании продемонстрировал эффективность ГБО для предупреждения развития лучевого остеонекроза после удаления зубов в облученной зоне. Тем не менее показания следует рассматривать на индивидуальной основе для каждого случая и применять ГБО только у пациентов с наиболее значительной степенью риска.

1.3. Лечение

1.3.1. Традиционное лечение

Часто это первая стадия лечения. В большинстве серий оно ассоциируется с локальной аппликацией антисептиков (хлоргексидин), при необходимости анальгетиков, санацией полости рта, системным применением антибиотиков, в конечном итоге — секвестрэктомией и сглаживанием костных выступов[3, 4, 6, 9, 33, 39, 53, 67–71]. Однако оптимальная схема антибиотикотерапии не определена, и ее эффективность контролируемыми исследованиями не доказана. Часто применяется пенициллин. Тетрациклин встраивается в кристаллы кости и, по мнению Coffin[9], является антибиотиком выбора при асептических поражениях. Консервативные методы позволяют добиться заживления в 15–100% случаев без вспомогательной ГБО, но после нескольких месяцев лечения[3, 4, 6, 9, 33, 39, 53, 67–71]. В определенных сериях удалось добиться заживления или стабилизации/улучшения у 57–100% пациентов[4–6, 53]. И все-таки вследствие отсутствия стандартных определений классификации лучевого остеонекроза и контролируемых исследований обосновать эффективность консервативного лечения трудно.

1.3.2. Хирургическое лечение

Большинство авторов считают радикальное хирургическое вмешательство показанным в следующих ситуациях: нестерпимая боль, свищи, патологические переломы, отсутствие реакции на консервативное лечение[3, 4, 6, 9, 26, 28, 31, 67, 70, 72, 73]. Резекция нижней челюсти потребовалась для 12–40% пациентов, изначально леченных консервативно без применения ГБО[3, 11, 13, 26, 31– 33, 52, 70, 74]. Чаще всего применяется методика гемимандибулэктомии с интраоральным доступом, что дает быстрое заживление и низкий уровень осложнений. Koka[73] в исследовании 104 гемимандибулэктомий по поводу лучевого остеонекроза (у 100 пациентов интраоральным доступом, у 4 — экстраоральным) выявил в 18% случаев послеоперационные осложнения: бактериемия скорее всего в 8,6% случаев, значительный сепсис — в 2,9%, кровотечение — в 2,9%, свищ — в 3,8%. Все осложнения были эффективно корригированы. Основными показаниями для вмешательства были переломы и боль. У всех пациентов с болью (54%) и тризмом (17%) после операции симптоматика исчезла. Возможность питаться была восстановлена через 2–3 недели в 65% случаев, у остальных — в течение месяца.

В хирургической литературе упоминается множество методик, включая мышечно-костный и мышечно-кожный лоскут. К самым современным относятся микрососудистая пересадка фрагмента из подвздошной или малоберцовой кости, с хорошими эстетическими и функциональными результатами[11, 73, 75–79].

1.3.3. Лечение ГБО

ГБО стимулирует ангиогенез, усиливает неоваскуляризацию, повышает уровень оксигенации клетки, стимулирует пролиферацию фибробластов и остеобластов и формирование коллагена в облученных зонах. В эксперименте на животных 20 сеансов при давлении 2,4 ата длительностью 90 мин ежедневно значительно усиливают ангиогенез и плотность клеток в облученной нижней челюсти, по сравнению с контрольными группами, в которых животные дышали нормобарическим кислородом и атмосферным воздухом ($p = 0{,}001$)[80]. У людей чресслизистое напряжение кислорода в облученной десне повышалось с 50 до 86% в здоровой десне после 30 погружений (90 мин/день при 2,4 ата)[81]. Исследование показало, что ангиогенез быстро прогрессировал до плато на уровне 80–85% от васкуляризации необлученых тканей за 20 сеансов, чрескожно измеренный уровень кислород оставался на этом уровне в течение нескольких лет[62]. Улучшение ангиогенеза и плотности клеток было также доказано гистологически[17, 62, 82].

ГБО применяют в лечении лучевого остеонекроза (ЛОН) с 1960-х годов. Уже в начале 1976 г. Hart и Mainous высказали предположение о том, что его действие может быть следствием усиления пролиферации сосудов[69]. Несколько исследователей сообщили о применении ГБО в качестве дополнения к консервативному лечению или радикальному хирургическому в не контролируемых клинических исследованиях [3, 5, 28, 68, 69, 71, 77, 83–86]. Способы

проведения ГБО и меры консервативного воздействия вариабельны. Частота заживления варьирует от 30 до 100%. Все эти исследования позволяют прийти к заключению, что ГБО является эффективным дополнением.

Marx[82] разработал состоящий из трех этапов протокол, сочетающий применение хирургической тактики и ГБО. На первом этапе, после 30 сеансов (100%-ный кислород 2,4 ата 90 мин/день, 5 дней в неделю), рану обследуют повторно: в случае улучшения пациенту проводят полный курс из 60 сеансов. Если улучшений нет, переходят ко второму этапу: выполняют секвестрэктомию с первичным ушиванием раны, с применением ГБО, если процесс заживления протекает без осложнений. Если швы расходятся, переходят к третьему этапу — выполняют резекцию. Пациентам, у которых начальные проявления состояли из патологического перелома, орокутанного свища или рентгенологических признаков резорбции нижнего края, проводят 30 сеансов ГБО и сразу переходят к 3-му этапу лечения. На этапе 3-R, через 10 недель после резекции, пациенту выполняют еще 20 сеансов ГБО для подготовки к реконструктивной костной пересадке. При использовании этой методики значительное улучшение у пациентов на 1-м этапе было достигнуто в 15% случаев, на 2-м этапе — в 14%, и на 3-м этапе (радикальная операция) в 70% случаев (всего 58). Такой же уровень был получен в исследовании 268 пациентов[87]. London[84], используя такой же протокол, продемонстрировал клиническое улучшение с облегчением боли у всех 16 пациентов. Marx также применил ГБО в качестве дополнения восстановления после пересадки кости, с успехом в 91,6%[88] случаев.

Недавно Annane[89] сообщил результаты проспективного рандомизированного клинического исследования, сравнивающего применение ГБО с плацебо при лечении пациентов с ЛОН. Пациентов включали в исследование, если у них (не меньше, чем через 2 месяца после оптимального консервативного лечения, включавшего антибиотикотерапию, местную ирригацию и операцию) был один из следующих клинических критериев: боль, дизэстезия в зоне распространения нижнего альвеолярного нерва и в зоне обученной кости, тризм, свищ, и один из следующих рентгенологических критериев: повышенная плотность, периостальное утолщение, диффузное просветление, пятнистые зоны остеопороза или склерозирующая секвестрация. Критериями исключения были: перелом или рентгенологические признаки реабсорбции нижней границы, продолжающийся рак, лечение ГБО в прошлом или противопоказания к ГБО. Пациенты были разделены на две группы: в первой проводили 30 сеансов при 2,4 ата 90 мин перед операцией или плацебо, во второй — дополнительно 10 сеансов ГБО после операции или плацебо. Гипербарические сеансы проводили два раза в день. Пациенты получали либо 100%-ный кислород без кислородных пауз (активное лечение), либо газ, содержащий 9% кислорода и 91% азота (плацебо). Перед рандомизацией тот же хирург разделял по группам. В группе А: зона облученной кости менее 20 мм в диаметре, нет кожного свища и отсутствие необходимости в операции; и в группе Б: зона облученной кости более 20 мм, кожный свищ или необходимость в операции. Были включены 68 пациентов. К первому году разница в уровне вос-

становления между группами была незначительна. Время устранения боли у 60 пациентов, которые были включены по критерию боли, было схоже в обеих группах, получавших лечение. Из 54 пациентов, отнесенных при включении к группе А, у 26 (48,1%) состояние прогрессировало до уровня группы Б. Это 14 пациентов (56%) из 25 в группе ГБО и 12 (41,4%) из 29 в группе плацебо ($p = 0,41$).

В заключение можно сказать, что клинические неконтролируемые исследования поддерживают применение ГБО для лечения ЛОН. Недавние двойные слепые рандомизированные контролируемые клинические исследования не продемонстрировали эффекта ГБО. Однако режим ГБО был не типичным (2 сеанса в день до общего числа 25 сеансов вместо обычных 30 + 10). В настоящее время эффективность ГБО при лечении ЛОН не очевидна, необходимы дополнительные исследования. Тем не менее ГБО было бы полезно пациентам с более тяжелыми формами ЛОН.

2. Лучевой некроз мягких тканей

2.1. Прямая кишка

Поздние осложнения прямой кишки в принципе встречаются у пациентов, получающих куративные дозы при раке шейки матки, предстательной железы и прямой кишки.

Во время лучевой терапии доминируют воспалительные изменения: миграция лейкоцитов через стенки крипт, абсцессы крипт, воспалительная инфильтрация клеток поверхностного эпителия и подкожной клетчатки, агрессивная аккумуляция эозинофильных гранулоцитов. Эти гистологические изменения достигают максимума ко второй неделе после начала лечения[90]. Позднее лучевая терапия индуцирует набухание фибробластов, субэндотелиальное отложение гиалина и эндотелиальную пролиферацию с эндартериитом артериол. Наибольшие изменения отмечаются в подслизистом слое в отличие от острого лучевого поражения, при котором наибольшие изменения наблюдаются в слизистой оболочке[91]. Поверхностную неоваскуляризацию (телеангиоэктазии) можно наблюдать даже у пациентов без симптоматики[92]. Эти патологические изменения могут привести к ишемии и фиброзу тканей прямой кишки, с исходом в кровотечения, изъязвления, стриктуру и свищи[93].

У пациентов с повышенной острой интоксикацией во время лучевой терапии значительно повышен риск поздних осложнений прямой кишки[94, 95]. Около 80% поздних осложнений прямой кишки развиваются в певые 30 месяцев после окончания лечения[94, 95]. Однако интервал может быть и больше, до нескольких лет[93]. Лучевой проктит может проявляться тенезмами, кровоточивостью, диареей малыми объемами, болью в прямой кишке. Стриктура может стать причиной болей в животе, запоров. Основной симптом изъязвления — боль, усиливающаяся при дефекации. Изъязвление может стать причиной абсцесса или свища[93, 100, 101].

Разработано несколько классификаций[102]. По определению RTOG, проктит «характеризуется раздражением прямой кишки или острыми позывами

на дефекацию (тенезмы), слизью и кровью в кале, и у некоторых пациентов происходит частая утрата тонуса толстого кишечника». Совсем недавно была введена система баллов LENT/SOMA, включающая 6 симптомов проктита[103]. Некоторые авторы используют свои собственные классификации[96, 99].

2.2. Частота и факторы риска

2.2.1. После лучевой терапии по поводу карциномы шейки матки

Карциному шейки матки можно лечить сочетанием брахитерапии и хирургического вмешательства. При использовании этой методики частота ректальных осложнений низка, около 1%[104–106]. Perez[107, 108] сравнивал результаты лечения при предварительном облучении перед операцией с обычной тактикой лечения в рандомизированном и ретроспективном клиническом исследовании: значительные ректальные осложнения встречались при обычном облучении, но незначительно чаще: 5,7% против 0% и от 3,4 до 6%, в соответствии со стадией опухоли против значений от 1 до 4,5%.

При использовании только облучения (наружное лучевое облучение и брахитерапия) частота тяжелых ректальных осложнений варьирует. Perez[109] у 1456 пациентов нашел соответственно 4,1%, 3% и 3% крупных осложнений прямой кишки, мочевого пузыря и тонкого кишечника. Чаще всего во 2-й стадии последствиями были проктит (3%) и цистит (0,7%) (табл. 2.2.8–1).

Таблица 2.2.8–1. Большие осложнения к 5 годам, после применения только облучения

Авторы	Год	N	Толстая кишка	Тонкая кишка	Мочевой пузырь
Komaki[110]	1995	1686	8,7% * (толстый кишечник)		5% *
Pernot[106]	1995	361	2,2% (ЖКТ)		2%
Eifel[111]	1995	1784 (стадия IB)	2,3% * (прямая кишка)	3,9% *	2,6% *
Perez[109]	1999	1456 (стадия от IB до IVA)	4,1%		3%

* Актуальные уровни
N — количество пациентов
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

Несколько исследований продемонстрировали преимущества сочетанной химио- и лучевой терапии по сравнению с только лучевой, или сочетанной химио- и лучевой терапии плюс операция по сравнению с лучевой плюс операция при локальном распространении или далеко зашедших заболеваниях[112–117]. Whitney [116] нашел, что частота поздних кишечных или больших урологических осложнений к 3 годам была одинаковой (около 16%), но обе группы больных проходили курс химиотерапии.

Сравнив только лучевую терапию с лучевой терапией плюс 5 флюороурацил и цисплатин, Morris[113] не нашел значительной разницы в «позд-

них» эффектах (развивающихся или персистирующих более 60 дней после завершения лечения). Около 7,5% осложнений тяжелых ректосигмоидальных и 1% — со стороны мочевого пузыря. Tseng[118] тоже не нашел разницы в поздних интестинальных и урологических осложнениях. Однако эти исследования были выполнены недавно, период последующих наблюдений короток. Grisby[119] сообщил о более высоком уровне осложнений у пациентов, получавших сочетанную химио- и лучевую терапию (5 флюороурацил и цисплатин).

Перед абдоминальной операцией факторами риска ректальных осложнений являются стадия и диабет[97, 111, 120]. В настоящее время установлено, что пожилой возраст к таковым не относится[97, 99, 11, 121]. Pignon[121] выполнил мета-анализ, включавший 1619 пациентов (девять клинических исследований EORTC по радикальной лучевой терапии при раках таза), и не нашел разницы в поздних осложнениях, как урологических, так и со стороны тонкой кишки в соответствии с возрастом (около 9%). Напротив, кумулятивный риск был выше у пациентов, получавших лечение в молодом возрасте[97, 111] (до 40 лет по Lanciano[97]).

Риск проктита возрастает в зависимости от ректальной дозы[122–124]. По мнению Montana[122], частота составляет 2% для пациентов, получающих менее 50 грэй на прямую кишку, и 18% для получающих более 80 грэй, со значительной связью между ректальной дозой и тяжестью проктита. По мнению Pourquier[123], когда средняя и максимальная дозы не превышают 60–70 грэй, количество осложнений остается в диапазоне 5–10%, и они менее тяжелы, а при дозе выше 75–80 грэй количество осложнений быстро растет. Парацентральная доза облучения также коррелирует с риском осложнений и может отражать дозу на толстую кишку и мочевой пузырь; Lanciano[97], проанализировав результаты лечения 1558 пациентов, сообщил о значительно более высоком риске в случаях, когда парацентральная доза превышала 75 грэй. Perez[109] сообщил о 4% возникновения ректосигмоидных осложнений при дозе ниже 75 грэй и 9% при более высоких дозах. Logsdon[125] нашел риск больших осложнений более высоким у пациентов с FIGO IIIB карциномы шейки матки, обработанной дозами более 52 грэй наружным облучением центральной части таза, с последующей брахитерапией. По мнению Roeske[120], точка и дозы наружного облучения это наиболее значимые факторы.

Большие ректальные осложнения встречаются чаще, когда ректальная доза и HWT (высота, ширина и толщина) объем (объем, вложенный в изодозу 60 грэй при комбинированном облучении) выше[96, 126–128].

Несколько авторов изучали роль уровня дозы. Haie-meder[129] в проспективном рандомизированном клиническом исследовании сравнивал облучение 0,4 и 0,8 грэй/ч и сообщил о большем количестве осложнений при более высокой дозе. В рандомизированном клиническом исследовании предоперационной брахитерапии у пациентов, подвергавшихся более высоким дозам (0,73 грэй/ч против 0,38 грэй/час), хирургических проблем было в два раза больше[130]. Perez[109] тоже нашел увеличение ректальных осложнений при уровне дозы выше 0,8 грэй/ч.

2.2.2. После лучевой терапии карциномы предстательной железы

В последних сериях исследований тяжелые поздние ректальные осложнения не превышают 5% [93, 131–136]. Доза и объем облучаемой прямой кишки тесно связаны с поздними ректальными осложнениями. Perez[137] продемонстрировал, что адаптированная лучевая терапия, при сравнении с традиционной, позволяет на две трети сократить облучение здоровых мочевого пузыря и прямой кишки при использовании 70 грэй или более. При использовании этой методики проктит развивался значительно реже (1,7% против 9,1%). Dearnaley[138] в рандомизированном клиническом исследовании подтвердил эти результаты: 5% против 15% лучшей или равной RTOG степени 2 проктит при адаптированной против традиционной лучевой терапии ($p=0,01$). Boeresma[131], исследовав эскалацию дозы, сообщил о лимите, выше которого ректальные кровотечения случались значительно чаще: >65 грэй на более 40% объема стенки прямой кишки, >70 грэй на более 30% и >75 грэй на более 5%. Watcher[139] использовал в качестве прогностического фактора гистограммы доза-объем и продемонстрировал, что актуальная частота поздних ректальных кровотечений к 3 годам (EORTC/RTOG 2-й степени) составила 31% при включении более 57% ректального объема в 90% изодозы (60 грэй), против 11%, если объем был менее 57% ($p<0,03$).

2.3. Лечение

2.3.1. Консервативное лечение

Локальное применение кортикоидов при этих показаниях изучено мало. Рандомизированное проспективное клиническое исследование (18 пациентов) показало эффективность ректального применения стероидов, но применение сукральфата дало лучшие результаты[140].

В двух ретроспективных клинических исследованиях, включавших 9 пациентов, авторы пришли к заключению, что 5-аминосалициловая кислота в клизме не эффективна при лечении лучевого проктита[141, 142].

Ректальное применение сукральфата уменьшило диарею и кровотечение у 3 пациентов[143]. В рандомизированном клиническом исследовании ректальное применение сукральфата позволило облегчить симптоматику у 94% пациентов. Ретроспективное клиническое исследование, включавшее 26 пациентов, показало улучшение у 77% и 92% на 4-й и 16-й неделях, а у 22% кровотечение рецидивировало. Все рецидивы поддались такому же лечению (20 мл 10%-го сукральфата ректально дважды в день)[144]. Об эффективности сукральфата сообщили несколько авторов (при назначении в клизме или орально)[145, 146].

В ретроспективных клинических исследованиях рассматривалась и интраректальная аппликация формалина (формальдегида). Такую аппликацию можно выполнить под общей анестезией или седацией. Остановить ректальные кровотечения удалось в 75—100% случаев[147–153]. Biswal[147] представил 16 пациентов с кровотечением, не поддавшимся лечению клизмами со стероидами; формалин остановил кровотечение у 81% из них. В другом

исследовании кровотечение было остановлено у 22 из 29 пациентов (у 17 из них — после одной аппликации)[149]. Необходимо строго соблюдать методику, так как формалин может вызвать колит[150]. Формалин представляется эффективным, но необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования.

Была изучена методика аппликации короткоцепочечных жирных кислот (SCFA)[154]. Первое неконтролируемое клиническое исследование показало клиническое улучшение у всех 7 пациентов[155]. Результаты двух рандомизированных клинических исследований противоречивы. У 15 пациентов клизмы с SCFA оказались не эффективнее плацебо [156]. У 19 пациентов после аппликации SCFA через 5 недель ректальные кровотечения значительно уменьшились, а значения гемоглобина повысились[122]. Для заключения необходимы более масштабные клинические исследования.

Для разрушения телеангиоэктазий можно использовать лазер (Nd-YAG или аргоновый). Клиническое исследование включало 47 пациентов с ректальными кровотечениями, после в среднем 2 процедур у 37 пациентов кровотечения удалось взять под контроль, с наблюдением в дальнейшем в среднем до 14 месяцев[157]. Эффективность Nd-YAG лазера была подтверждена в ретроспективных клинических исследованиях [158–161], однако возможно развитие изъязвлений прямой кишки, стриктур, свищей, запора[156, 158, 161]. Аргоновый лазер был изучен в не контролируемых клинических исследованиях. В одной из наиболее значимых работ в среднем было выполнено по 3 процедуры. Кровотечение было остановлено у всех 14 пациентов, но у 10 оно рецидивировало, что потребовало дополнительного лечения[162].

Коагуляцию телеангиоэктазий можно выполнить биполярным электрокоагулятором, тепловым наконечником и, в последнее время, аргоновой плазмой. Эффективность теплового наконечника (у 12 пациентов) и биполярного коагулятора (у 9 пациентов) представляется одинаковой. Пациенты, резистентные к лечению клизмами со стероидами, были вылечены в среднем после 4 процедур[163]. Получены результаты некоторых не контролируемых клинических исследований аргоновой плазмы [164–167].

II фаза клинического исследования RTOG дает основания полагать, что проктит можно лечить пентосанполисульфатом (91% полного или частичного излечения у 13 пациентов)[168].

Основными показаниями к операции являются ректовагинальные, ректовезикальные свищи и ректосигмоидальная стриктура[93, 169, 170]. Сообщения о летальности в старых сериях варьируют от 0 до 32%[93, 169], что выглядит не слишком актуально[96, 170], но хирургическое лечение следует оставить для наиболее тяжелых случаев, резистентных к другим видам лечения. Jao[169] сообщил о послеоперационных осложнениях у 40 из 62 хирургических пациентов. Меньше всего осложнений было после резекции прямой кишки с выведением колостомы, однако колоанальная реконструкция илеоцекального сегмента возможна и позволяет улучшить аноректальную функцию с хорошей регуляцией дефекации[170, 171].

2.3.2. Лечение ГБО

Первое сообщение о случае лечения геморрагического лучевого проктита при помощи ГБО относится к 1991 г.[172] О ее эффективности сообщают и другие ретроспективные клинические исследования[173–182] (табл. 2.2.8–2). Warren[181] сообщил о полном разрешении симптоматики у 8 пациентов из 14 и об улучшении у 1 (в среднем в течение 17 месяцев после лечения). В исследование были включены 18 пациентов с лучевым проктитом; большинство из них подвергались лучевой терапии по поводу карциномы предстательной железы. У большинства предшествовавшее лечение эффекта не имело (стероиды[183] или формалин[158]). Курс состоял в среднем из 24 сеансов (2 ата, 105 мин/сеанс, 6 дней в неделю). До начала ГБО 17 пациентов жаловались на кровотечения: у 4 они остановились полностью, и у трех наступило частичное улучшение. У около 50% наблюдалось облегчение (кровотечение, недержание, диарея, боль)[182]. Самое большое исследование включало 36 пациентов; токсичность фиксировали по системе SOMA-LENT. 1 балл был у 1 пациента, 2 — у 11, 3 и 4 — у 16 и 8 пациентов. Полную реакцию на лечение определяли как снижение баллов SOMA-LENT хотя бы на 1, неудачу — как отсутствие изменений или ухудшение. Отдаленные результаты оказалось возможным оценить у 32 пациентов, в среднем за 52 месяца полное или частичное улучшение наблюдалось у 21 пациента[176]. ГБО так же с успехом применяли в нескольких случаях дуоденальных и ректальных язв[173, 184]. Тем не менее результатов контролируемых исследований опубликовано не было и уровень доказательности пользы ГБО невысок.

Таблица 2.2.8–2. Результаты применения ГБО в лечении поздних лучевых осложнений прямой кишки

Авторы	N	Вид исследования	Симптомы	ГБО Сеансы Давление	Результаты	Наблюдение (месяцы)
Bui[174] 2004 г.	18	Р	RTOG степени <3 у 14 пациентов, ≥3 у 4 пациентов	40 (20–60) 2,4 ата	22% с надежным улучшением	72
Mayer[178] 2001 г.	10	Р	80% — безуспешное лечение в прошлом	27 (18–60) 2,4 ата	Улучшение на 1,7 балла по шкале RTOG/EORT	14 (2,2–51,6)
Bem[173] 2000 г.	2	КС	Рефрактерная тяжелая боль, тенезмы, кровотечения	60 сеансов при 2,4 ата	Пациенты выздоровели	3 и 48
Kitta[177] 2000 г.	4 4	Р Р	3 пациента с умеренными — тяжелыми кровотечениями типичной ректоскопической картиной, у 1 — тяжелая прокталгия	3 пациента получили по 30 сеансов, 1–60 при 2,0 ата (только по 60 мин)	Значительно уменьшились кровотечения и улучшилась ректоскопическая картина у всех пациентов, у одного кровотечение рецидивировало через 3 месяца, без изменений у пациента с прокталгией	11–13

Окончание табл. 2.2.8–2

Авторы	N	Вид исследования	Симптомы	ГБО Сеансы Давление	Результаты	Наблюдение (месяцы)
Gouello[176] 1999	36	Р	Все рефрактерные, у 9 хронические раны, 19 с ректоррагией, 9 — профузная диарея	67 (12–198) 2,5 ата	У 9 — заживление, 12 — улучшение, 11 — неудача	52 (2–120)
Warren[181] 1997	14	Р	Симптомы были рефрактерными у 11 пациентов, у 11 была ректоррагия, 5 — диарея, 5 — тенезмы или колика	40 (20–72) 2,0 в одноместной камере, 2,4 ата в многоместной камере	У 9 — заживление, 3 — улучшение с рецидивом в конце наблюдения, 2 не отреагировали совсем	16 (2–35)
Woo[182] 1997	18	Р	Все рефрактерные, 17 ректоррагия, 4 боль, 4 недержание, 8 диарея	24 (12–40) 2,0 ата 3 недержания	7 ректоррагий, 2 боли, и 4 диареи улучшились или выздоровели	14 (3–65)
Nakada[180] 1993	1	КС	Тяжелая ректоррагия	30,2,0 ата	Прекращение ректоррагии и исчезновение гисталогических находок	Не указано

Р — ретроспективные
КС — исследование клинических случаев
ата — атмосфер абсолютных

2.4. Мочевой пузырь

Острые изменения в мочевом пузыре при лучевой терапии включают воспаление и отек слизистой оболочки. Пролиферация сосудистого эндотелия продолжается еще несколько месяцев после лечения. Вследствие облитерирующего эндартериита с периваскулярным фиброзом формируется ишемия[185]. Можно наблюдать телеангиоэктазии. В гладких мышцах происходит фиброз с отложением коллагена, что ведет к уменьшению объема мочевого пузыря (учащенное мочеиспускании, позывы)[186–188]. Для цистита характерны такие симптомы раздражения, как учащенное мочеиспускание и дизурия. Циститу может сопутствовать гематурия (определение RTOG)[98]. Шкала SOMA/LENT из осложнений мочевого пузыря и мочеиспускательного канала включает дизурию, учащенное мочеиспускание, гематурию, недержание и ослабление струи[103].

Осложнения со стороны мочевого пузыря развиваются позднее ректальных: около 80% из них проявляются в пределах 40 месяцев после окончания лечения, среднее время появления составляет 23–30 месяцев[96, 97, 99].

2.4.1. Частота и факторы риска

После лучевой терапии по поводу карциномы шейки матки

Как при проктите, сочетание брахитерапии и хирургии сопровождается низким уровнем мочеполовых осложнений: около 1–5% [104–106]. У 441 пациента Gerbaulet[105] нашел соответственно 2,7% и 4,6% тяжелых урологических осложнений стадий I и II. Perez[107, 108] в двух клинических исследованиях сравнил облучение перед операцией и только облучение и не нашел существенной разницы: 4,1% и 5,7%, и 3% до 10% в соответствии со стадией против 3%.

При использовании только облучения частота тяжелых осложнений варьирует от 2 до 5% [106, 109–111, 189] (табл. 1). Обследовав 1784 пациента со стадией IB по FIGO, Eifel[111] нашел риск развития тяжелых повреждений мочевыводящих путей равным приблизительно 0,7% в год в течение первых 3 лет, и около 0,25% в год в течение по крайней мере 25 лет.

Как и при кишечных осложнениях, пожилой возраст не является фактором риска развития урологических осложнений [97, 99, 111, 121] в отличие от ситуаций при абдоминальной операции[96, 111]. Стадия также является фактором риска[127]. Хорошо доказана корреляция между дозой и осложнениями на мочевой пузырь[96, 98, 109, 122, 124, 125]. По мнению Logsdon[125], крупные осложнения в области таза значительно учащаются, когда доза наружного облучения превышает 52 грэй. Montana[190] сообщает о 3%-й частоте развития тяжелого цистита у пациентов, получающих менее 50 грэй на мочевой пузырь, против 12% при дозе более 80 грэй, с заметной связью между дозой, полученной мочевым пузырем и тяжестью осложнения. Sinistrero[124] также нашел корреляцию между дозой, полученной мочевым пузырем и тяжестью цистита. Используется низкодозовая брахитерапия, осложнения со стороны мочевого пузыря встречаются чаще при более высоких дозах[109, 129, 130]. Perez[109] сообщает о осложнениях 2–3 степени в 2,9% случаев при дозировании менее 0,8 грэй/ч, и 6,1% при более высоких.

После лучевой терапии по поводу карциномы предстательной железы

Lawton[98] сообщает о развитии в 2,6% случаев цистита при 3-й и более высоких степенях и в 0,4% случаев при 4-й степени (шкала RTOG). Стриктура уретры 3-й и более высоких степеней была наиболее типичным урологическим осложнением (4,6%); гематурия отмечена у 3% пациентов. В современных исследованиях поздние тяжелые осложнения на мочевой пузырь не превышают 5%[131–134, 136, 191].

После лучевой терапии по поводу рака мочевого пузыря

Осложнения со стороны мочевого пузыря встречаются чаще, так как облучаемый объем пузыря выше, а наличие опухоли может повышать его чувствительность к облучению. Риск осложнений представляется похожим для 3-й и более высоких степеней варьирует от 2 до 30%, при использовании химиотерапии и лучевой терапии совместно или последовательно[190].

По мнению Emami, после лучевой терапии злокачественных опухолей таза, TD 5/5 в целом и 2/3 облучения составляют 65 и 80 грэй; TD 50/5 в целом и 2/3 облучения составляют 80 и 85 грэй 126. Последние цифры скорее теоретические, так как на мочевой пузырь в целом такие дозы попадают редко. По мнению Marx [190], эти дозы ниже: он установил, что уровень осложнений должен составлять 5–10% при дозах 50–65 грэй, поданных на 1/3 мочевого пузыря, или при дозе 65–75 грэй, поданной на менее 20% мочевого пузыря. Стриктура уретры составляет менее 5% при дозе 60–70 грэй без выполнения перед этим трансуретральной резекции (ТУРП). Если перед началом лучевой терапии выполнена ТУРП, то стриктура уретры возникает в 5–15% случаев[190].

2.4.2. Лечение

2.4.2.1. Традиционное лечение

Легкое учащение мочеиспускания, вызванное небольшим уменьшением емкости мочевого пузыря, можно лечить антиспастическими средствами[192]. При геморрагическом цистите необходимо облучение через трансуретральный катетер[193].

Несколько авторов изучали внутрипузырную инстилляцию формалина при упорной гематурии, с хорошими результатами[125, 186, 188, 194–199]. Перед началом инстилляций необходимо выполнить цистограмму для исключения везикоуретрального рефлюкса. Необходима спинальная или общая анестезия. Время контакта варьирует от 5 до 30 мин [125, 188], после инстилляции мочевой пузырь промывают. Одно из наиболее заметных опубликованных исследований включало 35 пациентов, в нем применяли разные концентрации: 1, 2 и 4%. Полное разрешение симптоматики наблюдали у 31 пациента после одной инстилляции, осложнения наблюдали у 31% пациентов. 1%-й раствор был так же эффективен, как и более высокие концентрации, но осложнений при этой было меньше[194]. Другое ретроспективное исследование с участием 25 пациентов (15 случаев лучевого цистита) показало такие же результаты[188]. К потенциальным осложнениям относятся боль, дизурия, недержание, экстравазация, образование свища[125, 186, 188, 199]. Изредка возможны стеноз уретры и/или анурия, канальцевый некроз — особенно при везикоуретральном рефлюксе[200]. Частоту этих осложнений установить трудно. Инстилляция формалина была изучена в нескольких небольших ретроспективных клинических исследованиях и выглядит эффективной. Осложнения коррелируют с качеством применяемой методики и концентрацией раствора.

В нескольких не контролируемых исследованиях была продемонстрирована эффективность натрия пентосанполисульфата[201, 202]. Описана внутрипузырная инстилляция квасцов — с ограниченным кратковременным успехом[203, 204].

В рандомизированном клиническом исследовании, включавшем 448 пациентов с карциномой мочевого пузыря (послеоперационная лучевая терапия), супероксиддисмутаза значительно снижала частоту острых и поздних циститов и проктитов [205].

2.4.2.2. Лечение ГБО

Несколько авторов исследовали применение гипербарического кислорода у пациентов с лучевым циститом [174, 178, 206–221] (табл. 2.2.8–3). Bevers [206] сообщает о проспективном исследовании 40 пациентов; большинству из них была нужна трансфузия. Пациентам назначали лечение, не приносившее успеха: удаление сгустков, электрокоагуляцию, квасцы, трансэксамовую кислоту. Кроме того, им проводили 20 сеансов 100%-го кислорода при 3 бар в течение 90 мин, 5 или 6 раз в неделю. Четверым пациентам в связи с персистирующей симптоматикой провели 40 сеансов. Гематурия прекратилась у 30 пациентов, время от времени легкая гематурия персистировала у 7 пациентов, У 9 пациентов возник рецидив при среднем сроке наблюдения 23 месяца. Создается впечатление, что тяжесть исходной гематурии сказывалась на результате применения ГБО. Неудачным было лечение только у пациентов с очень тяжелым геморрагическим циститом (3 пациентам потребовалась трансфузия в среднем 26 единиц крови). Lee [211] сообщает о ретроспективном исследовании 20 пациентов, прошедших в среднем по 44 сеанса (2,5 ата, 100 мин/сеанс). Кровотечения прекратились у 16 пациентов и заметно уменьшились у 2. Средний период последующего наблюдения составлял 14 месяцев. Однако Del Pizzo[209] сообщает о более плохих результатах при длительном последующем наблюдении. При средней длительности наблюдения 2,5 года у 8 из 11 пациентов симптоматики не было (3 пациентам была необходима операция на мочевом пузыре), но при средней длительности 5 лет только у 3 пациентов сохранялось полное отсутствие симптоматики (8 пациентов были оперированы).

В большинстве этих исследований шкалу токсичности не использовали, что делает сравнение затруднительным. Хотя рандомизированных исследований не проводилось, результаты одного проспективного и нескольких ретроспективных исследований дают основания полагать, что ГБО эффективна, обеспечивает высокий уровень сохранения мочевого пузыря и не сопровождается сколько-нибудь значительными осложнениями. Это заключение совпадает с выводами литературного обзора, опубликованного Feldmeier [222]. Однако данные результаты все же следует проверить контролируемыми рандомизированными клиническими исследованиями для обеспечения более высокого уровня доказательности.

Таблица 2.2.8–3. Результаты ГБО при лечении поздних лучевых осложнений со стороны мочевого пузыря

Авторы	N	Вид исследования	Симптомы	ГБО Сеансы Давление	Результаты	Наблюдение (месяцы)
Chong[207] 2005 г.	60	Р	Геморрагический цистит	33 (9–63) 2,4 ата	Гематурия прекратилась в 96%	12
Bui[174] 2004 г.	6	Р Р	Гематурия 3 пациента<3 3 пациента ≥3	40 (20–60) 2,4 ата	88% улучшение	72
Corman [208] 2003 г.	62	Р	Геморрагический цистит	33 (в среднем) 2,4 ата	Полное восстановление: 21 пациент, частичное: 28, неудача: 8	Не указано

Окончание табл. 2.2.8–3

Авторы	N	Вид исследования	Симптомы	ГБО Сеансы Давление	Результаты	Наблюдение (месяцы)
Mayer[178] 2001 г.	11	Р	Лучевой цистит (макроскопическая гематурия у 8 пациентов) Шкала RTOG Степень 2: 2 пациента Степень 3: 6 Степень 4: 2	26 (в среднем) 2,4 ата Степень 1: 4 Степень 2: 2 Степень 3: 1 Степень 4: 1 (p = 0,004)	Степень 0: 2 пациента	18 (в среднем)
Hendricks[210] 2000 г.	20	Р	Цистит	35 2 ата	Полное восстановление: 14 пациентов, неудача: 6	13
Mathews[212] 1999 г.	17	Р	Геморрагический цистит (переливание крови 8 пациентам)	14 (в среднем) 2–2,5 ата	Полное восстановление: 11 пациентов, частичное: 2, микроскопическая гематурия: 2, неудача: 2	21 (в среднем)
Del Pizzo[209] 1998 г.	11	Р	Геморрагический цистит (переливание крови всем пациентам)	40 (в среднем) 2 ата	Полное восстановление: 3 пациента, полное восстановление с последующим рецидивом: 5, неудача: 3	61 (в среднем)
Bevers[206] 1995 г.	40	П	Геморрагический цистит (переливание крови 30 пациентам)	20 (40 сеансов у 4 пациентов) 3 ата	Полное или частичное восстановление: 37 пациентов	23 (в среднем)
Lee[211] 1994 г.	20	Р	Геморрагический цистит у 19 пациентов, лучевой цистит без гематурии у 1 пациента	44 (в среднем) 2,5 ата	Полное восстановление: 16 пациентов, частичное: 2, неудача: 1. Лучевой цистит без гематурии: полное восстановление	14 (в среднем)
Weiss[219] 1994 г.	13	Р	Геморрагический цистит (переливание крови 9 пациентам)	60 2 ата	Полное восстановление: 12 пациентов	30 (в среднем)
Nakada[214] 1992 г.	6	Р	Геморрагический цистит	45 2 ата	Полное восстановление: 5 пациентов.	Не указано
Rijkmans[216] 1989 г.	10	Р	Геморрагический цистит	20 3 ата	Полное восстановление: 6 пациентов	7

N — число пациентов
Р — ретроспективное исследование
П — проспективное исследование
ата — атмосфер абсолютных

2.5. Другие локализации

2.5.1. Гортань

Ларингеальный хондронекроз относится к редким осложнениям лучевой терапии: менее 1% при традиционном ежедневном фракционном облучении[126, 223–225]. Наиболее типичное первое проявление — охриплость голоса[225], далее возможны боль, дисфагия, одинофагия, диспноэ, индурация кожи шеи и подкожных тканей, формирование свища, зловоние[223, 225]. Как и при лучевом остеонекрозе, необходимо исключить рецидив опухоли.

К факторам риска относятся гипофракциональная тотальная доза облучения, большие лечебные поля и вовлечение хряща в опухоль[225, 226]. В 1979 г. Chandler[226] предложил систему степеней, каждой из которых соответствует определенное лечение. Степени I и II ожидаемы, степени III и IV являются осложнениями. Традиционное лечение хондронекроза включает назначение анальгетиков, паровые ингаляции, кортикостероиды, антибиотики, установку временной или постоянной трахеостомы и даже ларингэктомию. На ранних стадиях (степени I и II) увлажнение и рефлюксная схема обычно эффективны. Степень III требует дополнительного назначения стероидов орально и соответствующих антибиотиков[223, 226]. Chandler[226] сообщил о 13 случаях III степени, леченных увлажнением и назначением антибиотиков, с клиническим разрешением во всех из них. При неэффективном лечении степени III и степени IV показано лечение хирургическое. При наличии обструкции дыхательных путей выполняют временную или постоянную трахеостомию. Тотальная ларингэктомия показана при нефункционирующей гортани или ее некрозе.

Несколько исследователей изучали ГБО в качестве вспомогательного лечения. Hurt[227] применил ГБО пяти пациентам, у всех были кожные свищи. Улучшение наступило у четырех из них. Ferguson[228] из восьми пациентов с хондронекрозом III и IV степени (4 со степенью IV) по Chandler нашел улучшение у семи из них, двум пациентам с IV степенью потребовалась временная трахеостома, а одному из четырех потребовалась ларингэктомия. Feldmeir[229] у 9 пациентов (8 со степенью IV по Chandler, один — со степенью III) получил следующие результаты: трех пациентов с трахеостомой удалось деканюлировать. Все девять пациентов сохранили голос, семь — без охриплости. Ларингэктомия не потребовалась никому. В 1998 г. London[230] опубликовал результаты ретроспективного исследования. Пять пациентов прошли курс ГБО от 15 до 20 сеансов при 2,5 ата в течение 90 мин; дополнительные сеансы назначались в зависимости от клинического эффекта. У всех пациентов были глубокие стадии заболевания (степень III и IV по Chandler) и была проведена трахеостомия. Двоих удалось деканюлировать, а ларингэктомия не потребовалась никому. Narozny[231] сообщил о значительном улучшении у всех шести пациентов. В самом большом из опубликованных исследований Filntisis[232] представил 18 пациентов (двое со степенью III, 16 — со степенью IV), получавших лечение ГБО. Они получили в среднем по 41 сеансу (2 ата, 2 ч, дважды в день, 6 раз в неделю). У тринадцати пациентов (72%) наступило значительное

улучшение, у всех сохранился голос. Пятерым потребовалась тотальная ларингэктомия.

Все эти работы дают основания полагать, что ГБО оказывает положительное действие на ведение ларингеальных некрозов, однако все исследования были ретроспективными и общее число пациентов невелико.

2.5.2. Некроз мягких тканей головы и шеи

Частота некрозов мягких тканей очень вариабельна и связана с применяемой методикой. Pernot[233] в исследовании на 1134 пациентах, подвергавшихся наружному облучению и/или брахитерапии, нашел, что 18% небольших поверхностных изъязвлений исчезали за два или три месяца, в 4% случаев развился некроз и в 1% образовались глубокие язвы, обычно требующие операции или повторной госпитализации. Средняя длительность этих некрозов мягких тканей составляла соответственно 3, 8 и 11 месяцев.

При применении только наружной лучевой терапии факторами риска являются стадия, общая доза, длительность лечения. Гипофракционирование не является фактором риска в отличие от лучевого остеонекроза[234]. При применении наружной лучевой терапии в сочетании с брахитерапией факторами риска становятся общая доза превышающая 80 грэй, площадь облучаемой поверхности более 12 $см^2$, облучаемый объем более 30 $см^3$, и число линий, превышающее 6 по Pernot[233].

При применении только брахитерапии факторами риска являются стадия, общая доза, темп дозы выше 0,5 грэй/ч (0,7 грэй/ч по Pernot[233]), большое расстояние между источниками, облучаемый объем более 30 $см^3$ [233, 235, 236]. Локализация опухоли также относится к факторам риска: дно полости рта страдает чаще, чем подвижная часть языка [236].

Современное лечение некроза мягких тканей включает местное промывание, санацию раны, применение антибиотиков, анальгетиков и длительное наблюдение. Хирургическое лечение бывает необходимо редко. Изучалось действие пентоксифиллина, но его эффективность все еще не подтверждена[237, 238].

Есть данные о нескольких случаях успешного лечения некрозов мягких тканей при помощи ГБО [239–242]. Farmer [240] сообщил о двух случаях развития некроза носа и дна полости рта, которые улучшились после применения ГБО. Davis [239] сообщил о восстановлении у 15 из 16 пациентов после ГБО (2,4 ата, 90 мин ежедневно, 45 сеансов в среднем), примененной в качестве дополнения к антибиотикотерапии и хирургическому лечению. Neovius[242] опубликовал результаты, полученные при исследовании 15 пациентов, подвергавшихся лучевой терапии перед операцией. У этих пациентов развились некрозы мягких тканей, у некоторых — свищи, некрозы пересаженного лоскута или хронические инфекции. Пациенты получали по 30 или 40 сеансов по 75 мин, один или два раза в день при 2,5 или 2,8 ата. У 12 из 15 пациентов было достигнуто полное заживление, у 2 — частичное в период 1–5 месяцев после проведения ГБО. Однако применение ГБО по этому показанию поддержано лишь небольшим количеством ретроспективных исследований, в связи с чем уровень доказательности эффективности невысок.

2.5.3. Молочная железа и стенка грудной клетки

ГБО применяли для лечения поражений молочной железы и стенки грудной клетки [227, 243–245]. Carl[243] сообщил о результатах проспективного исследования исходов лечения 44 пациентов с болью, отеком, эритемой, фиброзом и телеангиоэктазиями после люмпэктомии и лучевой терапии по поводу ранних стадий рака молочной железы. Осложнения учитывали по критериям модифицированной шкалы LENT-SOMA. Изучали только пациентов, имевших боль не менее 3-й степени или сумму баллов шкалы LENT-SOMA не менее 8. 32 пациента получили в среднем по 25 сеансов со 100%-м кислородом при 2,4 ата, длительностью 90 мин. У пациентов, получавших ГБО значительно уменьшалась боль, эритема или отек по сравнению с теми, кто от ГБО отказался, однако фиброз и телеангиоэктазии существенно не уменьшились. Gothard[245] сообщил о фазе II клинического исследования пациентов с хроническим лимфостазом рук. 21 пациент получил по 30 сеансов со 100%-ным кислородом при 2,4 ата, 100 мин в течение 6 недель. Объем руки измеряли не зависящим от оператора методом. Было отмечено статистически достоверное, но клинически умеренное уменьшение объема к 12 месяцам последующего наблюдения. В настоящее время выполняется контролируемое рандомизированное клиническое исследование.

2.5.4. Нервная система

При использовании современных методик осложнения со стороны нервной системы чрезвычайно редки. В случаях очагового некроза головного мозга облегчение может принести назначение кортикостероидов. Иногда требуется эвакуация некротического очага. О применении ГБО у взрослых сообщается в некоторых исследованиях клинических случаев с противоречивыми результатами[246, 247]. Chuba[248] сообщил о 10 случаях лечения некрозов головного мозга у детей при помощи ГБО. Возраст пациентов варьировал от 4 до 23 лет (в среднем 12 лет), все они имели вновь выявленное нарушение неврологического дефицита или ухудшение существующего, сопровождающееся изменениями восприятия. У 8 пациентов некроз был подтвержден гистологически. 10 пациентов прошли курс из 20–40 сеансов (2–2,4 ата, 90–120 мин). Изначальное улучшение или стабилизация были достигнуты у всех пациентов. У 6 пациентов, остававшихся в живых (4 умерли от прогрессирования опухоли), при последующем наблюдении (в среднем 16 месяцев) положительное действие ГБО было стойким. Однако авторы не смогли определить относительный вклад стероидной терапии, применявшейся в сочетании с ГБО.

Терапии, излечивающей поражения периферических нервов, нет. Для лечения применяют наркотики, стероиды и физиопроцедуры. Хирургические вмешательства, такие как нейролизис, дают неопределенные результаты. Есть некоторые публикации о клинических случаях успешного применения ГБО[235, 249]. Рандомизированных клинических исследований, демонстрирующих эффективность ГБО, не было. Двойное слепое рандо-

мизированное клиническое исследование (34 пациента) не подтвердило того, что ГБО замедляет или прекращает плексопатию плечевого сплетения (12 месяцев последующего наблюдения), несмотря на улучшение сенсорного порога [250].

В долгосрочном плане не было продемонстрировано эффекта при лечении миелита. Временно улучшить неврологическую симптоматику позволяло назначение кортикостероидов. На животных не было продемонстрировано преимуществ лечения ГБО [251], но для профилактики ГБО могла бы быть эффективна[252]. ГБО применяли в отдельных клинических случаях[253] и ретроспективном клиническом исследовании[227], но заинтересованности в контролируемых клинических исследованиях не было.

Литературные данные, касающиеся ГБО при лечении побочных неврологических эффектов при лучевой терапии, скудны. Негативные результаты рандомизированного исследования, таким образом, не позволяют рекомендовать применение ГБО при лечении плексопатии[250]. Уровень доказательности эффективности лечения осложнений центральной нервной системы очень низок.

2.6. Заключение

Контролируемых исследований, касающихся лучевого некроза тканей, очень мало. Осложнения часто не оценивают по шкалам RTOG/EORT или SOMA/LENT, длительность смягчения симптоматики не указывают, а конечная точка часто не имеет четкого определения. В небольшом числе исследований приведены факты о качестве жизни. Таким образом, обрисовать рекомендуемые принципы затруднительно. Тем не менее во время Европейской консенсусной конференции, организованной совместно Европейским обществом лучевой терапии и онкологии (ESTRO) и Европейской комиссией по гипербарической медицине (ECHM), проходившей в Лиссабоне (Португалия) в октябре 2001 г., международное жюри пришло к заключению, что некоторые показания имеют несколько больший уровень доказательности, чем остальные благодаря наличию проспективных исследований и значительного числа положительных ретроспективных исследований, при такой патологии как геморрагический цистит, резистентный к традиционному лечению[254] (табл. 2.2.8–4). Эти рекомендации, тем не менее, не поддержаны самыми высокими уровнями доказательств, основанных на нескольких рандомизированных клинических исследованиях. В будущем организация мультицентровых контролируемых клинических исследований могла бы компенсировать нехватку данных по лечению таких осложнений и дать ответ на этот вопрос, для чего потребуется тесное сотрудничество врачей, занимающихся гипербарической медициной, с «лучевиками-онкологами».

Таблица 2.2.8–4. Показания к применению ГБО при лечении лучевых поражений нормальных тканей [254]

Уровень рекомендации	Показание
Уровень 2 — убедительный уровень	Лучевой некроз нижней челюсти Лучевой цистит, резистентный к консервативным средствам Экстракция зуба из облученной ткани (превентивное действие)
Уровень 3 — свидетельства положительного действия, но со слабой поддержкой	Лучевой некроз других костей Лучевой проктит и энтерит Лучевое поражение мягких тканей Операции и имплантации на тяжело облученных тканях (превентивное действие)
Уровень 4 — единичные, разрозненные свидетельства	Лучевое поражение гортани Лучевое поражение ЦНС
Нет поддерживаемых свидетельств	Лучевая плексопатия

Список литературы

1. Birzgalis AR, Ramsden RT, Farrington WT, Small M. Severe radionecrosis of the temporal bone. *Journal of Laryngology and Otology*, 1993; 107: 183-187.
2. Wang CC, Doppke K. Osteoradionecrosis of the temporal bone — Considerations of nominal standard dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1976; 1: 881-883.
3. Beumer J III, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Osteoradionecrosis: predisposing factors and outcomes of therapy. *Head Neck Surg,* 1984; 6:819-827.
4. Curi MM. Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg,* 1997; 55: 540-544.
5. Epstein JB, Wong FLW, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg,* 1987; 45: 104-110.
6. Wong JK, Wood RE, Mc Lean M. Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,* 1997; 84: 16-21.
7. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg,* 1983; 41: 283-288.
8. Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1995; 31: 1141-64.
9. Coffin F. The incidence and management of osteoradionecrosis of the jaws following head and neck radiotherapy. *Br J Radiol,* 1983; 56: 851-857.
10. Horiot JC, Schraub S, Bone MC, Bain Y, Ramadier J, Chaplain G, Nabid N, Thevenot B, Bransfield D. Dental preservation in patients irradiated for head and neck tumours: a 10-year experience with topical fluoride and a randomized trial between two fluoridation methods. *Radiother Oncol*, 1983; 1: 77-82.
11. Pernot M, Luporsi E, Hoffsteitter S, Peiffert D, Aletti P, Marchal C Complications following definitive irradiation of the oral cavity and the oropharynx (in a series of 1134 patients). *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1997; 37: 577-85.
12. Turner SL, Slevin NJ, Gupta NK, Swindell R. Radical external beam radiotherapy for 333 squamous carcinomas of the oral cavity – evaluation of late morbidity and a watch policy for the clinically negative neck. *Radiother Oncol*, 1996; 41: 21-29.
13. Grant BP, Fletcher GH. Analysis of complications following megavoltage therapy for squamous cell carcinomas of the tonsillar area. *Am J Roentgenol,* 1966; 96: 28-36.

14. Hahn G, Corgill DA. Conservative treatment of radionecrosis of the mandible. *Oral Surg,* 1967; 24: 701-711.
15. Rohrer MD, Kim Y, Fayos JV. The effect of cobalt-60 irradiation on monkey mandibles. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* 1979; 48: 424.
16. Bras J, De Jonge H, Van Merkesteyn J. Osteoradionecrosis of the mandible: pathogenesis. *Am J Otolaryngol,* 1990; 11: 244-250.
17. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* 1987; 64: 379.
18. Cohen L. Methods of investigating the vascular architecture of the mandible. *J Dent Res,* 1959; 38: 920-931.
19. Cohen L. Further studies into the vascular architecture of the mandible. *J Dent Res*, 1959; 39: 936-946.
20. Bradley JC. Age changes in the vascular supply of the mandible. *Br Dent J,* 1972; 132: 142-44.
21. Meyer I. Infectious diseases of the jaws. *J Oral Surg,* 1970; 28: 17.
22. Beumer J III, Silverman S, Benak S.Hard and soft tissue necroses following radiation therapy for oral cancer. *J Prosthet Dent,* 1972; 27: 640-644.
23. Beumer J III, Curtis TA, Morrish RB Jr. Radiation complication in edentulous patients. *J Prosthet Dent,* 1976; 36: 193.
24. Cheng VST, Wang CC. Osteoradionecrosis of the mandible resulting from external megavoltage radiation therapy. *Radiology,* 1974; 112: 685-689.
25. Murray CG, Herson J, Daly TE, Zimmerman S.Radiation necrosis of the mandible. A 10-year study. Part I. Factors influencing the onset of necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1980; 6: 543.
26. Murray CG, Herson J, Daly TE, Zimmerman S. Radiation necrosis of the mandible. A 10-year study. Part II. Dental factors. Onset, duration and management of necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1980; 6: 549.
27. Happonen RP, Viander M, Pelliniemi L, Aitasalo K. Actinomyces israelii in osteoradionecrosis of the jaws. Histopathologic and immunocytochemical study of five cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* 1983; 55: 580-88.
28. Aitasalo K, Niinikosky J, Grenman R, Virolainen E. A modified protocol for early treatment of osteomyelitis and osteoradionecrosis of the mandible. *Head and Neck,* 1998; 20: 411-417.
29. Liu CJ, Chang KM, Ou CT. Actinomycosis in a patient treated for maxillary osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg,* 1998; 56: 251-253.
30. Delanian S, Lefaix JL. Mature bone radionecrosis: From recent physiopathological knowledge to an innovative therapeutic action. *Cancer Radiother*, 2004; 6: 1-9.
31. Bedwinek J III, Shulovsky IJ, Fletcher GH, Daly TE. Osteonecrosis in patients treated with definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and naso-and oropharynx. *Radiology,* 1976; 119: 665.
32. Beumer J III, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Preradiation dental extractions and the incidence of bone necrosis. *Head Neck Surg,* 1983; 5: 514-521.
33. Beumer J III, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Postradiation dental extractions:a review of the litterature and a report of 72 episodes. *Head Neck Surg,* 1983; 6: 581-586.
34. Calais G, Chapet S, Berger C, Reynaud-Bougnoux A, LeFloch O. Osteoradionecroses mandibulaires apres irradiation de 921 carcinomes de 1' oropharynx ou de la cavite buccale. *Bull Cancer/Radiother,* 1995; 82: 126-127.
35. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia A, Goietein M, Munzenrider JE. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1991; 21: 109-22.
36. Glanzmann C, Gratz KW. Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. *Radiother Oncol,* 1995; 36: 94-100.
37. Morrish RB, Chan E, Silverman S Jr, Meyer J, Fu KK, Greenpan D. Osteoradionecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma. *Cancer*, 1981; 47:1980.
38. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg*, 2000; 58: 1088-1093.
39. Beumer J III, Curtis T, Harrison RE. Radiation therapy of the oral cavity: sequelae and management, part 2. *Head Neck Surg,* 1979; 1: 392-408.

40. Withers HR, Peters LP, Taylor JMG. Late normal tissue sequelae from radiation therapy for carcinoma of the tonsil: patterns of fractionation study of radiobiology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1995; 33: 563-568.
41. Dische S, Saunders M, Barret A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol*, 1997; 44: 123-36.
42. Niewald M, Barbie O, Schnabel K, Engel M, Schedler M, Nieder C, Berberich W. Risk factors and dose-effect relationship for osteoradionecrosis after hyperfractionated and conventionally fractionated radiotherapy for oral cancer. *Br J Radiol*, 1996; 69: 847-51.
43. Chang KP, Tsang NM, Chen CY, Su JL, Hao SP. Endoscopic management of skull base osteoradionecrosis. *Laryngoscope*, 2000; 110: 1162-1165.
44. Fujita M, Hirokawa Y, Kashiwado K, Akagi Y, Kashimoto K, Kiriu H, Ohtani K, Wada T. An analysis of mandibular bone complications in radiotherapy for Tl and T2 carcinoma of the oral tongue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 34: 333-339.
45. Miura M, Takeda M, Sasaki T, Inoue T, Nakayama T, Kukuda H, Hoshi A, Hoshina M, Shibuya H. Factors affecting mandibular complications in low dose rate brachytherapy for oral tongue carcinoma with special reference to spacer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1998; 41: 763-770.
46. Shibuya H, Hoshina M, Takeda M. Brachytherapy for stage I and II oral tongue cancer: an analysis of past cases focusing on control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 26: 51-58.
47. Wendt CD, Peters LJ, Delclos L. Primary radiotherapy in the treatment of stage I and II oral tongue cancers: importance of the proportion of therapy delivered with interstitial therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1990; 18: 1287-1292.
48. Mader JT, Brown GL, Guckian JC, Wells CH, Reinarz JA. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *J Infect Dis,* 1980; 142: 915-22.
49. Mazeron JJ, Crook JM, Marinello G, Walop W, Pierquin B. Prognostic factors of local outcome for Tl, T2 carcinomas of oral tongue treated by iridium 192 implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1990; 19:281-285.
50. Mazeron JJ, Simon JM, Le Pechoux C, Crook JM, Grimard L, Piedbois P, Le Bourgeois JP, Pierquin B. Effect of dose-rate on local control and complications in definitive irradiation of T 1-2 squamous cell carcinomas of mobile tongue and floor of mouth with interstitial iridium-192. *Radiother Oncol*, 1991; 21: 39-47.
51. Lozza L, Cerrotta A, Gardani G, De Marie M, Di Russo A, Kenda R, Tana S, Valvo F, Zucali R. Analysis of risk factors for mandibular bone radionecrosis after exclusive low dose-rate brachytherapy for oral cancer. *Radiother Oncol*, 1997; 44: 143-147.
52. Daly TE, Drane JB, Mc Comb WS. Management of problems of the teeth and jaw in patients undergoing irradiation. *Am J Surg,* 1972; 124: 539-542.
53. Regezi JA, Courtneym RM, Kerr Da. Dental management of patients irradiated for oral cancer. *Cancer,* 1976; 38: 994.
54. Jansma J, Vissink A, Spijkervet F, Roodenburg J, Panders A, Vermey A, Szabo B, Johannes's–Gravenmade E. Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. *Cancer,* 1992; 70: 2171-80.
55. Jansma J, Vissink A, Bouma J, Vermey A, Panders AK, Johannes's–Gravenmade E. A survey of prevention and treatment regimens for oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy used in Dutch radiotherapy institutes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992; 24: 359-367.
56. Horiot JC, Bone MC, Ibrahim E, Castro JR. Systematic dental management in head and neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1981; 7: 1025-1029.
57. Starcke EN, Shannon IL. How critical is the interval between extractions and irradiation in patients with head and neck malignancies? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* 1977; 43:333.
58. Dreizen S, Brown LR, Daly TE, Drane JB. Prevention of xerostomia-related dental caries in irradiated cancer patients. *J Dent Res,* 1977; 56: 99.
59. Rosenberg SW. Chronic dental complications. *NCI Monogr*, 1990; 9: 173-178.
60. Wei S. Clinical use of fluoride: a state-of-the-art conference on the uses of fluorides in clinical chemestry [Conference summary]. *J Am Dent Assoc,* 1984;109:472.
61. Friedman R.B. Osteoradionecrosis: causes and prevention. *NCI Monogr*, 1990; 9: 145-9.

62. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis. A randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc,* 1985; 111: 49.
63. Lambert P, Intriere N, Eichstaedt R. Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol with hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg,* 1997; 55: 268-74.
64. Katsikeris N, Young ER. Postirradiation dental extraction without hyperbaric oxygen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* 1992; 74: 155-7.
65. Maxymiw WG, Wood RE, Liu FF. Postradiation dental extractions without hyperbaric oxygen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* 1991; 72: 270-274.
66. Clayman L. Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery: part two. Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol without hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg,* 1997; 55: 275-81.
67. Balogh J.M., Sutherland S.E. Osteoradionecrosis of the mandible: a review. *J Otolaryngol,* 1989; 18: 245.
68. Epstein J, Van der Meij E, McKenzie M,Wong F, Lepawsky M, Stevenson-Moore P. Postradiation osteonecrosis of the mandible. A long term follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,* 1997; 83: 657-62.
69. Hart GB, Mainous EG. The treatment of radiation necrosis with hyperbaric oxygen (OHP). *Cancer,* 1976; 37: 2580.
70. Store G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol*, 2000; 25: 378-384.
71. Toljanic JA, Ali M, Haraf DJ, Vokes EE, Moran WJ, Graham L. Osteoradionecrosis of the jaws as a risk factor in radiotherapy: a report of an eight-year retrospective review. *Oncol Rep,* 1998; 5: 345-349;
72. Rankow RM, Weissman B. Osteoradionecrosis of the mandible. *Ann Otol Rhinol Laryngol,* 1971; 80: 603-611.
73. Koka VN, Lusinchi A, Roland J, Schwaab G. Osteoradionecrosis of the mandible: study of 104 cases treated by hemimandibulectomy. *Journal of Laryngology and Otology,* 1990; 104: 305-307.
74. Olmi P, Cellai E, Chivacci A, et al: Accelerated fractionation in advanced head and neck cancer: results and analysis of late sequelae. *Radiother Oncol,* 1990; 17: 199-207.
75. Constantino PD, Friedman CG, Steinberg MJ. Irradiated bone and its management. *Otolaryngol Clin North Am,* 1995; 28(5): 1021-38.
76. Cordeiro PG, Disa JJ, Hidalgo DA. Reconstruction of the mandible with osseous free flaps: a 10-year experience with 150 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg,* 1999; 104: 1314.
77. Hao SP, Chen HC, Wei FC. Systematic management of osteoradionecrosis in the head and neck. *Laryngoscope,* 1999; 109: 1324-1328.
78. Ioannides C, Fossion E, Boeckx W, Hermans B, Jacobs D. Surgical management of the osteoradionecrotic mandible with free vascularised composite flaps. *J Craniomaxillofac Surg*, 1994; 22: 330-334.
79. Shaha AR, Cordeiro PG, Hidalgo DA, Spiro RH, Strong EW, Zlotolow I, Huryn J, Shah JP. Resection and immediate microvascular reconstruction in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck,* 1997; 19: 406-411.
80. Marx RE, Ehler WJ, Tayapongsak P, Pierce LW. Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg,* 1990; 160: 519.
81. Thorn JJ, Kallehave F, Westergaard P. The effect of hyperbaric oxygen on irradiated oral tissues: transmucosal oxygen tension measurements. *J Oral Maxillofac Surg,* 1997; 55: 1103-1107.
82. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg*, 1983; 41: 351-357.
83. Fattore Lad, Strauss Ra. Hyperbaric oxygen in the treatment of osteoradionecrosis. A review of its use and efficacy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* 1987; 63: 280.
84. London SD, Park SS, Gampper TJ, Hoard MA. Hyperbaric oxygen for the management of radionecrosis of bone and cartilage. *Laryngoscope,* 1998; 108: 1291-1296.
85. Mounsey RA, Brown DH, O'Dwyer TP, Gullane PJ, Koch GH. Role of hyperbaric oxygen therapy in the management of mandibular osteoradionecrosis. *Laryngoscope,* 1993; 103: 606.
86. Van Merkesteyn JPR, Bakker DJ, Borgmeijer-Hoelen A. Hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis of the mandible. Experience in 29 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1995; 80: 12-6.

87. Myers R, Marx RE. Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery. *NCI Monogr,* 1990; 9: 151-157.
88. Marx RE, Ames JR. The use of hyperbaric oxygen therapy in bony reconstruction of the irradiated and tissue-deficient patient. *J Oral Maxillofac Surg,* 1982; 40: 412-20.
89. Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Gehanno P, Gajdos P, Chevret S. Hyperbaric Oxygen Therapy for Radionecrosis of the Jaw: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial From the ORN96 Study Group. *J Clin Oncol,* 2004; 22: 4893-4900.
90. Hovdenak N, Fajardo LF, Hauer-Jensen M. Acute radiation proctitis: a sequential clinicopathologic study during pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; 48: 1111-17.
91. Fajardo LG. Pathology of radiation injury. In: Steinberg SS (ed), *Masson Monographs in Diagnostic Pathology*. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers, 1982: 47-76.
92. Watcher S, Gerstner N, Goldner G, Potzi R, Wambersie A, Potter R. Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma. *Radiother Oncol,* 2000; 54: 11-19.
93. Anseline PF, Lavery 1C, Fazio VW, Jagelman DG, Weakley FL. Radiation injury of the rectum. Evaluation of surgical treatment. *Ann Surg,* 1981; 194: 716-24.
94. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, Hanlon AL, Peter RS, Hanks GE. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 37: 3-11.
95. Wang CJ, Leung SW, Chen HC, Sun LM, Fang FM, Huang EY, Hsiung CY, Changchien CC. The correlation of acute toxicity and late rectal injury in radiotherapy for cervical carcinoma: evidence suggestive of consequential late effect (CQLE). *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1998; 40: 85-91.
96. Crook JM, Esche BA, Chaplain G, Isturiz J, Sentenac I, Horiot JC. Dose volume analysis and the prevention of radiation sequelae in cervical cancer. *Radiother Oncol,* 1987; 8: 321-332.
97. Lanciano RM, Martz K, Montana GS, Hanks GE. Influence of age, prior abdominal surgery, fraction size, and dose on complications after radiation therapy for squamous cell cancer of the uterine cervix. *Cancer,* 1992; 69: 2124-2130.
98. Lawton CA, Won M, Pilepich MV et al. Long term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1991; 21: 935-39.
99. Perez CA, Breaux S, Bedwinek JM, Madoc-Jones H, Camel HM, Purdy JA, Walz BJ. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications. *Cancer,* 1984; 54: 235-246.
100. Babb RR. Radiation proctitis : a review. *Am J Gastroent.* 1996; 91(7): 1309-1311.
101. Denham JW, O'Brien PC, Hugh Dunstan R, Johansen J, See A, Hamilton CS, Bydder S, Wright S. Is there more than one late radiation proctitis syndrome? *Radiother Oncol,* 1999; 51: 43-53.
102. Sismondi P, Sinistrero G, Zola P, Volpe T, Ferraris R, Castelli GL, Giai M. Complications of uterine cervix carcinoma treatments : the problem of a uniform classification. *Radiother Oncol,* 1989; 14: 9-17.
103. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert B, Littbrand B, Mornex F, Bernier J, Gonzales-Gonzales D, Horiot JC, Bolla M, Bartelink H. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radiother. Oncol,* 1995; 35: 11-15.
104. Calais G, Le Floch O, Chauvet B, Reynaud-Bougnoux A, Lansac J. Stage IB and II cancer of the proximal cervix. A survey of 213 cases of combined radio and surgical therapy. *Gynecologie,* 1989; 40(6): 498-503.
105. Gerbaulet AL, Kunkler IH, Kerr GR, Haie C, Michel G, Prade M, Lhomme C, Masselot M, Albano M, Dutreix A, Chassagne D. Combined radiotherapy and surgery: local control and complications in early carcinoma of the uterine cervix the Villejuif experience, 1975-1984. *Radiother Oncol,* 1992; 23: 66-73.
106. Pernot M, Hoffstetter S, Peiffert D, Carolus JM, Guillemin F, Verhaeghe JL, Marchal C, Luporsi E, Beckendorf V, Stines J, Aletti P, Dartois D, Lesur A, Bey P. Statistical study of a series of 672 carcinomas of the cervix: results and complications according to age and modalities of treatment. *Bull Cancer,* 1995; 82: 568-581.
107. Perez CA, Camel HM, Kao MS, Askin F. Randomized study of preoperative radiation and surgery or irradiation alone in the treatment of stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix. *Cancer,* 1980; 45: 2759-2768.

108. Perez CA, Grigsby PW, Camel HM, Galakatos AE, Mutch D, Lockett MA. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a non-randomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1995; 31: 703-16.
109. Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA, Chao KSC, Williamson J. Radiation therapy morbidity in carcinoma of the uterine cervix: dosimetric and clinical correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1999; 44: 855-866.
110. Komaki R, Brickner TJ, Hanlon AL, Owen JB, Hanks GE. Long-term result of treatment of cervical carcinoma in the united states in 1973, 1978, and 1983. Patterns of care study (PCS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1995; 31(4): 973-982.
111. Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT, Oswald MJ. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1995; 32: 1289-1300.
112. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs C III, Walker JL, Gersell D. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med,* 1999; 340(15): 1154-1161.
113. Morris M, Eifel P, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med,* 1999; 340(15): 1137-1143.
114. Peters WA, Liu PY, Barret R. Cisplatin, 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high-risk, early stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomie: report of a phase III inter group study. 30th annual meeting of the Society of Gynecologic Oncologists, San Francisco, CA, USA, March 20-24, 1999.
115. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen T, Deppe G, Maiman M, Clarke-Pearson L, Insalaco S. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med,* 1999; 340: 1144-1153.
116. Whitney CW, Sauce W, Bundy BN, Malfenato JH, Hannigan EV, Fowler WC, Clarke-Pearson DL, Liao SY. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncologic Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol,* 1999; 17(5): 1339-1348.
117. Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, Cheng DK, Ty Ng, Choy DT. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol,* 1999; 17(7): 2055-2060.
118. Tseng CJ, Chang CT, Lai CH, Soong YK, Hong JH, Tang SG, Hsueh S. A randomized trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy in advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol,* 1997; 66(l): 52-58.
119. Grigsby PW, Perez CA. Efficacy of 5 fluorouracil by continuous infusion and other agents as radiopotentiators for gynaecological malignancies. In: Rotman M, Rosenthal CJ, eds. *Medical Radiology Concomitant Continuous Infusion Chemotherapy and Radiation.* Berlin and Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 1991: 259-67.
120. Roeske JC, Mundt AJ, Halpern H, Sweeney P, Sutton H, Powers C, Rotmensch J, Waggoner S, Weichselbaum RR. Late rectal sequelae following definitive radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix: a dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1997; 37: 351-358.
121. Pignon T, Horiot JC, Bolla M et al. Age is not a limiting factor for radical radiotherapy in pelvic malignancies. *Radiother Oncol,* 1997; 42: 107-120.
122. Montana GS, Fowler WC. Carcinoma of the cervix: analysis of bladder and rectal radiation dose and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1989; 16: 95-100.
123. Pourquier H, Dubois JB, Delard R. Cancer of the uterine cervix : dosimetric guidelines for prevention of late rectal and rectosigmoid complications as a result of radiotherapeutic treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1982; 8: 1887-95.
124. Sinistrero G, Sismondi P, Rumore A, Zola P. Analysis of complications of cervix carcinoma treated by radiotherapy using the Franco-Italian glossary. *Radiother Oncol,* 1993; 26: 203-211.
125. Logsdon MD, Eifel PJ. FIGO IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999; 43: 763-775.

126. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia A, Goietein M, Munzenrider JE. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1991; 21: 109-22.
127. Esche BA, Crook JM, Horiot JC. Dosimetric methods in the optimization of radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1987; 13: 1183-1192.
128. Esche BA, Crook JM, Isturiz J, Horiot JC. Reference volume, milligram-hours and external irradiation for the Fletcher applicator. *Radiother Oncol,* 1987; 9: 255-61.
129. Haie-Meder C, Kramar A, Lambin P, Lancar R, Scalliet P, Bouzy J, Gerbaulet A. Analysis of complications in a prospective randomized trial comparing two brachytherapy low dose rates in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1994; 29: 953-960.
130. Lambin P, Gerbaulet A, Kramar A, Scalliet P, Haie-Meder C, Michel G, Prade M, Bouzy J, Malaise EP, Chassagne D. A comparison of early effects with two dose rates in brachytherapy of cervix carcinoma in a prospective randomised trial. *Eur J Cancer*, 1994; 30A: 312-320.
131. Boersma LJ, Van Den Brink M, Bruce AM, Shouman T, Gras L, Velde A, Lebesque JV. Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70-78 Gy) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose volumes histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1998; 41: 83-92.
132. Fukunaga-Johnson N, Sandier HM, McLaughlin PW, Strawderman MS, Grijalva KH, Kish KE, Lichter AS. Results of 3D conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1997; 38: 311-17.
133. Michalski JM, Winter K, Purdy J et al. Preliminary evaluation of low grade toxicity with conformal radiation therapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose levels I and II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 2003; 56: 192-198.
134. Michalski JM, Purdy J, Winter K et al. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 94 06 dose level V. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 2005; 62(3): 706-13.
135. Perez CA, Lee HK, Georgiou A, Locket MA. Technical factors affecting morbidity in definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1994; 28; 811-819.
136. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G et al., Prostate cancer radiation dose response: results of the MD Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 2002; 53, 5: 1097-1105.
137. Perez CA, Michalski JM, Purdy JA, Wasserman TH, Williams K, Lockett MA. Three-dimensional conformal therapy or standard irradiation in localized carcinoma of prostate: preliminary results of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 2000; 47: 629-37.
138. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet,* 1999; 353: 267-72.
139. Watcher S, Gerstner N, Goldner G, Potzi R, Wambersie A, Potter R. Rectal sequelae after conformal radiotherapy of prostate cancer: dose-volume histograms as predictive factors. *Radiother Oncol*, 2001; 59: 65-70.
140. Kochhar R, Patel F, Dhar A, Sharma SC, Ayyagari S, Aggarwal R. Radiation-induced proctosigmoiditis. Prospective, randomized, double blind controlled trial of oral sulfasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralfate. *Dig Dis Sci*, 1991; 36: 103-7.
141. Baum CA, Biddle WL, Miner PB. Failure of 5-Aminosalicylic acid enemas to improve chronic radiation proctitis. *Dig Dis Sci,* 1989; 34: 758-760.
142. Triantatillidis JK, Dadioti P, Nicolakis D, Mericas E. High doses of 5-aminosalicylic acid enemas in chronic radiation proctitis: comparison with betamethasone enemas. *Am J Gastroenterol,* 1990; 85: 1537-8.
143. Kochhar R, Sharma SC, Gupta BB, Mehta SK. Rectal sucralfate in radiation proctitis. *Lancet,* 1988; 2: 400.
144. Kochhar R, Sriram PVJ, Sharma SC, Goel RC, Patel F. Natural history of late radiation proctosigmoiditis treated with topical sucralfate suspension. *Dig Dis Sci,* 1999; 44: 973-78.
145. Sasai T, Hiraishi H, Suzuki Y, Masuyama H, Ishida M, Terano A. Treatment of chronic post-radiation proctitis with oral administration of sucralfate. *Am JGastroenterol,* 1998; 93: 1593-5.
146. Stockdale AD, Biswas A. Long term control of radiation proctitis following treatment with sucralfate enemas. *Br J Surgery,* 1997; 84: 379.

147. Biswal BM, Lai P, Rath GK, Shukla NK, Mohanti BK, Deo S. Intrarectal formalin application, an effective treatment for grade HI haemorrhagic radiation proctitis. *Radiother Oncol*, 1995; 35: 212-15.
148. Counter SF, Froese DP, Hart MJ. Prospective evaluation of formalin therapy for radiation proctitis. *Am J Surg,* 1999; 177: 396-98.
149. Mathai V, Seow-Choen F. Endoluminal formalin therapy for haemorrhagic radiation proctitis. *Br J Surgery,* 1995; 82: 190.
150. Pikarsky AJ, Belin B, Efron J, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Complications following formalin instillation in the treatment of radiation induced proctitis. *Int J Colorectal Dis,* 2000; 15: 96-99.
151. Roche B, Chautems R, Marti MC. Application of formaldehyde for treatment of hemorrhagic radiation induced proctitis. *Word J Surg*, 1996; 20: 1092-95.
152. Saclarides TJ, King DG, Franklin JL, Doolas A. Formalin instillation for refractory radiation induced hemorrhagic proctitis. Report of 16 patients. *Dis Colon Rectum,* 1996; 39: 196-99.
153. Seow-Choen F, Goh HS, Eu KW, Ho YH, Tay SK. A simple and effective treatment for hemorrhagic radiation proctitis using formalin. *Dis Colon Rectum,* 1993; 36: 135-38.
154. Pinto A, Fidalgo P, Cravo M et al. Short chain fatty acids are effective in short term treatment of chronic radiation proctitis. Randomized, double blind, controlled trial. *Dis Colon Rectum*, 1999; 42: 788-796.
155. Al Sabbagh R, Sinicrope FA, Sellin JH, Shen Y, Roubein Leor. Evaluation of short-chain fatty acid enemas: treatment of radiation proctitis. *Am J Gastroenterol,* 1996; 91: 1814-16.
156. Talley NA, Chen F, King D, Jones M, Talley NJ. Short chain fatty acids in the treatment of radiation proctitis. A randomised, double blind, placebo-controlled, crossover pilot trial. *Dis Colon Rectum,* 1997; 40: 1046-1050.
157. Viggiano TR, Zighelboim J, Ahlquist DA, Gostout CJ, Wang KK, Larson MV. Endoscopic Nd:YAG laser coagulation of bleeding from radiation proctopathy. *Gastrointest Endosc,* 1993; 39: 513-7.
158. Alexander TJ, Dwyer RM. Endoscopic Nd:YAG laser treatment of severe radiation injury of the lower gastrointestinal tract: long term follow up. *Gastrointest Endosc,* 1988; 34: 407-11.
159. Carbatzas C, Spencer GM, Thorpe SM, Sargeant LR, Bown SG. Nd:YAG laser treatment for bleeding from radiation proctitis. *Endoscopy,* 1996; 28: 497-500.
160. Swaroop VS, Gostout CJ. Endoscopic treatment of chronic radiation proctopathy. *J Clin Gastroenterol,* 1998; 27: 36-40.
161. Taylor JG, Disario JA, Bjorkman DJ. KTP laser therapy for bleeding from chronic radiation proctopathy. *Gastrointest Endosc,* 2000; 52: 353-7.
162. Taylor JG, Disario JA, Buchi KN. Argon laser therapy for hemorrhagic radiation proctitis: long term results. *Gastrointest Endosc,* 1993; 39: 641-4.
163. Jensen DM, Machicado GA, Cheng S, Jensen ME, Jutabha R. A randomized prospective study of endoscopic bipolar electrocoagulation and heater probe treatment of chronic rectal bleeding from radiation telangiectasia. *Gastrointest Endosc,* 1997; 45: 20-5.
164. Fantin AC, Binek J, Suter WR, Meyenberger C Argon beam coagulation for treatment of symptomatic radiation-induced proctitis. *Gastrointest Endosc,* 1999; 49: 515-518.
165. Kaassis M, Oberti F, Burtin P, Boyer J. Argon plasma coagulation for the treatment of hemorrhagic radiation proctitis. *Endoscopy,* 2000; 32: 673-676.
166. Silva RA, Correia AJ, Dias LM, Viana HL, Viana RL. Argon plasma coagulation therapy for hemorrhagic radiation proctitis. *Gastrointest Endosc,* 1999; 50: 221-4.
167. Tarn W, Moore J, Schoeman M. Treatment of radiation proctitis with argon plasma coagulation. *Endoscopy,* 2000; 32: 667-72.
168. Grigsby PW, Pilepich MV, Parsons CL. Preliminary results of a phase I/II study of sodium pentosanpolysulfate in the treatment of chronic radiation-induced proctitis. *Am J Clin Oncol,* 1990; 13: 28-31.
169. Jao SW, Beart RW, Gunderson LL. Surgical treatment of radiation injuries of the colon and rectum. *Am J Surg,* 1986; 151: 272-7.
170. Lucarotti ME, Mountford RA, Bartolo DC. Surgical management of intestinal radiation injury. *Dis Colon Rectum,* 1991; 34: 865-9.

171. Von Flue MO, Degen LP, Beglinger C, Harder FH. The ileocecal reservoir for rectal replacement in complicated radiation proctitis. *Am J Surg*, 1996; 172: 335-40.
172. Charneau J, Bouachour G, Person B, Burtin P, Ronceray J, Boyer J. Severe hemorrhagic radiation proctitis advancing to gradual cessation with hyperbaric oxygen. *Dig Dis Sci,* 1991; 36: 373-5.
173. Bern J, Bern S, Singh A. Use of hyperbaric oxygen chamber in the management of radiation related complications of the anorectal region. Report of two cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum*, 2000; 43: 1435-38.
174. Bui QC, Lieber M, Withers HR, Corson K, van Rijnsoever M, Elsaleh H. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 2004; 60(3): 871-8.
175. Carl UM, Peusch-Dreyer D, Frieling T, Schmitt G, Hartmann KA. Treatment of radiation proctitis with hyperbaric oxygen: what is the optimal number of HBO treatments? *Strahlenther Onkol*, 1998; 174: 482-3.
176. Gouello JP, Bouachour G, Person B, Ronceray J, Cellier P, Alquier P. The role of hyperbaric oxygen therapy in radiation-induced digestive disorders. 36 cases. *Presse Med,* 1999; 28: 1053-7.
177. Kitta T, Shinohara N, Shirato H, Otsuka H, Koyanagi T. The treatment of chronic radiation proctitis with hyperbaric oxygen in patients with prostate cancer. *BJU Int,* 2000; 85: 372-4.
178. Mayer R, Klemen H, Quehenberger F, et al. Hyperbaric oxygen-an effective tool to treat radiation morbidity in prostate cancer. *Radiother Oncol,* 2001; 61: 151-6.
179. Montoya L,Anton X. Radiation proctitis: treatment with hyperbaric oxygen. *Undersea Hyper Med,* 1993; 20: S2.
180. Nakada T, Kubota Y, Sasagawa I, et al. Therapeutic experience of hyperbaric oxygenation in radiation colitis. Report of a case. *Dis Colon Rectum,* 1993; 36: 962-5.
181. Warren DC, Feehan P, Slade JB, Cianci PE. Chronic radiation proctitis treated with hyperbaric oxygen. *Undersea Hyperb Med,* 1997; 24: 181.
182. Woo TCS, Joseph D, Oxer H. Hyperbaric oxygen treatment for radiation proctitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1997; 38: 619-22.
183. Borruat FX, Schatz NJ, Glaser JS, Feun LG, Matos L Visual recovery from radiation induced optic neuropathy. The role of hyperbaric oxygen therapy. *J Clin Neuro-Ophtalmol*, 1993; 13: 98-101.
184. Dusoleil A, Eugene C, Wesenfelder L, Rocher P. Duodenal ulceration after radiation therapy cured by hyperbaric oxygen. *Gastroenterol Clin Biol*, 1994; 18: 172-74.
185. Antonakopoulos GN, Hicks RM, Berry RJ. The subcellular basis of damage to the human urinary bladder induced by irradiation. *J Pathol*, 1984; 143: 103-16.
186. Behnam K, Patil UB, Mariano E. Intravesical instillation of formalin for hemorrhagic cystitis secondary to radiation for gynaecologic malignancies. *Gyn Oncol*, 1983; 16: 31-33.
187. Stewart FA. Mechanism of bladder damage and repair after treatment with radiation and cytostatic drugs. *Br J Cancer,* 1986; 53: 280-291.
188. Vicente J, Rios G, Caffaratti J. Intravesical formalin for the treatment of massive hemorrhagic cystitis : retrospective review of 25 cases. *Eur Urol,* 1990; 18: 204-206.
189. Pedersen D, Bentzen SM, Overgaard J. Early and late radiotherapeutic morbidity in 442 consecutive patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1994; 29(5): 941-952.
190. Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, Anscher MS. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1995; 31: 1257-80.
191. Leibel SA, Hanks GE, Kramer S. Patterns of care outcome studies: results of the national practice in adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1984; 10: 401-9.
192. Wein AJ. Lower urinary tract function and pharmacological management of lower urinary tract dysfunction. *Urol Clin North Am,* 1987; 14: 273-296.
193. Smith JP. Management of bowel and bladder complications from irradiation to pelvis and abdomen. In: Fletcher GE (ed). *Textbook of radiotherapy*, 3rd ed, Lea and Febiger, Philadelphia, 1980: 809.
194. Dewan AK, Mohan GM, Ravi R. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis following irradiation of cancer of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet*, 1993; 42: 131-5.
195. Kumar S, Rosen P, Grabstald H. Intravesical formalin for the control of intractable bladder hemorrhage secondary to cystitis or cancer. *J Urol*, 1975; 144: 540-3.

196. Lehtonen T, Sarsila O. Intravesical formalin instillation in the treatment of massive haematuria. *Ann Chir Gynaecol*, 1979; 68: 133-136.
197. Likourinas M, Cranides A, Jiannopoulos B. Intravesical formalin for the control of intractable bladder haemorrrhage secondary to radiation cystitis or bladder cancer. Lowe BA, Stamey TA. Endoscopic topical placement of formalin soaked pledgets to localized hemorrhage due to radiation cystitis. *J Urol,* 1997; 158: 528-9.
198. Lowe BA, Stamey TA. Endoscopic topical placement of formalin soaked pledgets to localized hemorrhage due to radiation cystitis. *J Urol,* 1997; 158: 528-9.
199. Shrom SH, Donaldson MH, Duckett JW, Wein AJ. Formalin treatment for intractable hemorrhagic cystitis. A review of the literature with 16 additional cases. *Cancer,* 1976; 38: 1785-1789.
200. Axelsen RA, Leditschke JF, Burke JR. Renal and urinary tract complications following the intravesical instillation of formalin. *Pathology,* 1986; 18: 453-8.
201. Hampson SJ, Woodhouse CR. Sodium pentosanpolysulfate in the management of haemorrhagic cystitis: experience with 14 patients. *Eur Urol,* 1994; 25: 40-2.
202. Parsons CL. Successful management of radiation cystitis with sodium pentosanpolysulfate. *J Urol,* 1986; 136: 813.
203. Kranc DM, Levine LA. Hemorrhagic cystitis. *AUA Update Series,* 1992; 11: 242.
204. Mukamel E, Lupu A, deKernion JB. Alum irrigation for severe bladder hemorrhage. *J Urol,* 1986; 135: 784.
205. Sanchiz F, Milla A, Artola N, Julia JC, Moya LM, Pedro A, Vila A. Prevention of radioinduced cystitis by orgotein: a randomized study. *Anticancer Res,* 1996; 16: 2025-8.
206. Bevers RFM, Bakker DJ, Kurth KH. Hyperbaric oxygen treatment for haemorrhagic radiation cystitis. *Lancet,* 1995; 346: 803-5.
207. Chong KT, Hampson NB, Corman JM. Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Urology,* 2005 Apr; 65(4): 649-53.
208. Corman JM, McClure D, Pritchett R, Kozlowski P, Hampson NB. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen. *J Urol*, 2003; 169(6): 2200-2.
209. Del Pizzo JJ, Chew BH, Jacobs SC, Sklar GN. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: long-term follow-up. *J Urol,* 1998; 160: 731-733.
210. Hendricks DM. Dose response for hyperbaric oxygen treatment of radiation cystitis. *Undersea Hyperb Med,* 2000; 21: 39-10.
211. Lee HC, Liu CS, Chiao C, Lin SN. Hyperbaric oxygen therapy in hemorrhagic radiation cystitis: a report of 20 cases. *Undersea Hyperb Med,* 1994; 21: 321-7.
212. Mathews R, Rajan N, Josefson L, Camporesi E, Makhuli Z. Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced hemorrhagic cystitis. *J Urol,* 1999, 161: 435-437.
213. Miura M, Sasagawa I, Kubota Y, Iijima Y, Sawamura T, Nakada T. Effective hyperbaric oxygenation with prostaglandin El for radiation cystitis and colitis after pelvic radiotherapy. *Int Urol Nephrol*, 1996; 28: 643-7.
214. Nakada T, Yamaguchi T, Sasagawa I, Kubota Y, Suzuki H, Izumiya K. Successful hyperbaric oxygenation for radiation cystitis due to excessive irradiation to uterus cancer. *Eur Urol,* 1992; 22: 294-7.
215. Norkool DM, Hampson NB, Gibbons RP, Weissman RM. Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced hemorrhagic cystitis. *J Urol,* 1993; 150: 332-4.
216. Rijkmans BG, Bakker DJ, Dabhoiwala NF, Kurth KH. Successful treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen. *Eur Urol,* 1989; 16: 354-6.
217. Schoenrock GJ, Cianci P. Treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen. *Urology,* 1986; 27: 271-2.
218. Suzuki K, Kurokawa K, Suzuki T, Okazaki H, Otake N, Imai K, Yamanaka H. Successful treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen therapy: resolution of bleeding event and changes of histopathological findings of the bladder mucosa. *Int Urol Nephrol*, 1998; 30: 267-71.
219. Weiss JP, Boland FP, Mori H, Gallagher M, Brereton H, Preate DL, Neville EC. Treatment of radiation-induced cystitis with hyperbaric oxygen. *J Urol,* 1985; 134: 352-4.
220. Weiss JP, Neville EC. Hyperbaric oxygen: primary treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol,* 1989; 142: 43-45.
221. Weiss JP, Mattei DM, Neville EC, Hanno PM. Primary treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: 10-year experience. *J Urol,* 1994; 151: 1514-17.

222. Feldmeier JJ, Hampson NB. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. *Undersea Hyperb Med,* 2002; 29: 4-30.
223. Fitzgerald PJ, Koch RJ. Delayed radionecrosis of the larynx. *Am J Otolaryngol*, 1999; 20(4): 245-249.
224. Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR, Fletcher GH. T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy: relationship of dose-fractionation factors to local control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1988; 15: 1267-73.
225. Stell PM, Morrison MD. Radiation necrosis of the larynx. Etiology and management. *Arch Otolaryngol,* 1973; 98: 111-113.
226. Chandler JR. Radiation fibrosis and necrosis of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol,* 1979; 88: 509-14.
227. Hart GB, Mainous EG. The treatment of radiation necrosis with hyperbaric oxygen (OHP). *Cancer,* 1976; 37: 2580.
228. Ferguson BJ, Hudson WR, Farmer JC.Hyperbaric oxygen therapy for laryngeal necrosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol,* 1987; 96: 1-6.
229. Feldmeier JJ, Heimbach RD, Davolt DA, Brakora MJ. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for severe laryngeal necrosis: a report of nine consecutive cases. *Undersea Hyperb Med,* 1993; 20: 329-35.
230. London SD, Park SS, Gampper TJ, Hoard MA. Hyperbaric oxygen for the management of radionecrosis of bone and cartilage. *Laryngoscope,* 1998; 108: 1291-1296.
231. Narozny W, Z. Sicko, J. Kot, C Stankiewicz, T. Przewozny. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complications of irradiation in head neck area. *Undersea Hyperb Med,* 2005; 32: 103-110.
232. Filntisis GA, Moon RE, Kraft KL, Farmer JC, Scher JC, Piantadosi CA. Laryngeal necrosis and hyperbaric oxygen therapy: report of 18 cases and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol,* 2000; 109: 554-62.
233. Pernot M, Luporsi E, Hoffsteitter S, Peiffert D, Aletti P, Marchal C Complications following definitive irradiation of the oral cavity and the oropharynx (in a series of 1134 patients). *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1997; 37: 577-85.
234. Withers HR, Peters LP, Taylor JMG. Late normal tissue sequelae from radiation therapy for carcinoma of the tonsil: patterns of fractionation study of radiobiology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1995; 33: 563-568.
235. Mazeron JJ, Crook JM, Marinello G, Walop W, Pierquin B. Prognostic factors of local outcome for Tl, T2 carcinomas of oral tongue treated by iridium 192 implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1990; 19: 281-285.
236. Mazeron JJ, Simon JM, Le Pechoux C, Crook JM, Grimard L, Piedbois P, Le Bourgeois JP, Pierquin B. Effect of dose-rate on local control and complications in definitive irradiation of T 1-2 squamous cell carcinomas of mobile tongue and floor of mouth with interstitial iridium-192. *Radiother Oncol*, 1991; 21: 39-47.
237. Dion M, Hussey DH, Osborn JW. Preliminary results of a pilot study of pentoxifylline in the treatment of late radiation soft tissue necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 1989; 17: 193-4.
238. Futran ND, Trotti A, Gwede C. Pentoxifylline in the treatment of radiation-related soft tissue injury: preliminary observations. *Laryngoscope*, 1997; 107: 391-395.
239. Davis JC, Dunn JM, Gates GA, Heimbach RD. Hyperbaric oxygen. A new adjunct in the management of radiation necrosis. *Arch Otolaryngol,* 1979; 105: 58-61.
240. Farmer JC, Shelton DL, Angelillo JD, Bennet PD, Hudson WR. Treatment of radio-induced tissue injury by hyperbaric oxygen. *Ann Otol Rhinol Laryngol,* 1978; 87: 707-15.
241. King GE, Scheetz J, Jacob RF, Martin JW. Electrotherapy and hyperbaric oxygen: promising treatments for post radiation complications. *J Prosthet Dent,* 1989; 62: 331–4.
242. Neovius EB, Lind MG, Linf FG. Hyperbaric oxygen for wound complications after surgery in the irradiated head and neck: a review of the literature and a report of 15 consecutive patients. *Head Neck,* 1997; 19: 315-22.
243. Carl UM, Feldmeier JJ, Schmitt G, Hartmann KA. Hyperbaric oxygen therapy for late sequelae in women receiving radiation after breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 2001; 49: 1029-31.

244. Feldmeier JJ, Heimbach RD, Davolt DA, Court WS, Stegmann BJ, Sheffield PJ. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for delayed radiation injury of the chest wall: a retrospective review of twenty-three cases. *Undersea Hyperb Med,* 1995; 22: 383-93.
245. Gothard L, Stanton A, Mc Laren J et al. Non-randomised phase II trial of hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic arm lymphoedema and tissue fibrosis after radiotherapy for early breast cancer. *Radiother Oncol,* 2004; 70: 217-24.
246. Cirafisi C, Verderame F. Radiation-induced rhombencephalopathy. *Ital J Neurol Sci*, 1999; 20(1): 55-8.
247. Leber KA, Eder HG, Kovac H, Anegg U, Pendl G. Treatment of cerebral radionecrosis by hyperbaric oxygen therapy. *Stereotact Funct Neurosurg,* 1998; 70 Suppl 1: 229-36.
248. Chuba PJ, Aronin P, Bhambhani K. Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced brain injury in children. *Cancer*, 1997; 80(10): 2005-12.
249. Videtic GMM, Venkatesan M. Hyperbaric oxygen corrects sacral plexopathy due to osteoradionecrosis appearing 15 years after pelvic irradiation. *Clin Oncol,* 1999; 11: 198-199.
250. Pritchard J, Praveen A, Broome J. Double blind randomized phase II study of hyperbaric oxygen in patients with radiation-induced brachial plexopathy. *Radiother Oncol*, 2001; 58: 279-286.
251. Poulton TJ, Witcofski RL. Hyperbaric oxygen therapy for radiation myelitis. *Undersea Biomed Res,* 1985; 12(4): 453-8.
252. Feldmeier JJ, Lange JD, Cox SD, Chou LJ, Ciaravino V. Hyperbaric oxygen as prophylaxis or treatment for radiation myelitis. *Undersea Hyperb Med,* 1993; 20(3): 249-55.
253. Calabro F, Jinkins JR. MRI of radiation myelitis: a case report of a case treated with hyperbaric oxygen. *Eur Radiol,* 2000; 10: 1079-84.
254. ECHM 5th Consensus Conference, Conference report in Marroni A, Mathieu D, Wattel F. The ECHM collection, volume 2, Best Publishing Company, Flaystaff (USA), 2005; 3-193.
255. Filntisis GA, Moon RE, Kraft KL, Farmer JC, Scher JC, Piantadosi CA. Laryngeal necrosis and hyperbaric oxygen therapy: report of 18 cases and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2000; 109: 554-62.

2.2.9. Незаживающие раны

Д. Матьё, Ж.-К. Линк, Ф. Ваттель

Service d'Urgence Respiratoire, de Reanimation Medicale et de Medecine Hyperbare, Hôpital Calmette, Centre Hospitalier Regional et Universitaire, Lille, France

Краткое содержание: большой объем патофизиологических данных свидетельствует в пользу положительной роли ГБО при лечении замедленного процесса заживления. Ежедневный опыт подтверждает целесообразность ее применение у пациентов с незаживающими ранами. Измерения $p_{tc}O_2$ является ценным методом для отбора пациентов, мониторирования хода лечения и последующего наблюдения.

На 7-й Консенсусной конференции ECHM подтвердила свою рекомендацию по применению ГБО в качестве вспомогательного метода при лечении некоторых пациентов с замедленным заживлением (диабетическая стопа, артериальные язвы, осложненная пересадка кожи и мышечнокожный лоскут). Однако все еще необходимы хорошо организованные рандомизированные контролируемые исследования для повышения уровня доказательной базы этих рекомендаций.

Ключевые слова: заживление ран, ишемическая рана, инфицированная рана, фибробласт, коллаген, ангиогенез, грануляционная ткань, ремоделирование артериальной язвы, диабетическая стопа, пролежни, хроническая язва голени, чрескожное измерение парциального давления кислорода.

Хроническая (незаживающая) или так называемая «проблемная рана» определяется как рана, не заживающая в течение стандартного периода времени при лечении традиционными консервативными и хирургическими методами[1].

По определению, это состояние требует значительных трудозатрат врачей и медсестер, длительной госпитализации. Его социальная и экономическая цена точно не установлена, но она, без сомнения, велика.

В этой главе рассмотрены незаживающие раны нижних конечностей — как наиболее типичные. Несмотря на то что эта концепция равно применима и к другим незаживающим ранам, проблемы заживления, связанные с ожогами, обморожениями, облучением или токсическими поражениями, рассмотрены в других главах.

1. Патофизиологические основы нарушения заживления ран

Заживление — это высокоинтегративный биологический процесс, состоящий из нескольких определенных, но взаимосвязанных этапов (табл. 2.2.9–1). Для заживления необходимо, чтобы гемостатические и воспалительные механизмы были интактны, мезенхимальные клетки должны мигрировать к пораженной зоне и пролиферировать в нее, важно, чтобы начались ангиогенез и эпителизация, необходим синтез коллагена и формирование его поперечных связей, обеспечивающих прочность заживающей зоны. В открытой ране необходимо, чтобы происходило еще и ее сокращение. Для оптимального заживления раны все эти процессы должны происходить вовремя и в правильной последовательности[2, 3].

Таблица 2.2.9–1. Нормальный процесс заживления раны

Нормальную реакцию процесса заживления (тип — незакрытый разрез кожи) можно разделить на различные фазы		
День 0	Гемостаз	Сужение сосудов
День 0 — 3	Фаза воспаления	Агрегация и дегрануляция тромбоцитов Формирование волокон фибрина (тромбов) Экссудация сосудов
День 3 — 6	Фаза пролиферации	Инфильтрация нейтрофилов Конверсия моноцитов в макрофаги Обогащение матрицы протеогликанами Ангиогенез
День 3 — 15	Фаза ремоделирования	Инфильтрация и пролиферация фибробластов Формирование коллагена Созревание сосудов Конверсия фибробластов в фиброциты Деградация и формирование коллагена

Незаживление раны — следствие нарушения одного или более из этих процессов. Многие факторы могут нарушить процесс заживления. Их можно классифицировать как: (1) внутренние, или локальные, факторы, которые являются характеристиками самой раны, и (2) внешние, или конституциональные, факторы, которые являются характеристиками пациента (табл. 2.2.9–2)[1]. Многие из этих факторов взаимосвязаны и большинство внешних факторов реализуют свое действие через факторы внутренние.

Наиболее типичные факторы, нарушающие заживление ран, — это ишемия и инфекция.

Инфекция усиливает воспалительный процесс, таким образом индуцируя гипоксию раны, повышая потребление кислорода и нарушая, за счет отека, локальный кровоток. Таким образом продлевается воспалительная фаза, задерживая процесс заживления в целом. Отложения коллагена, эпителизация и сокращение не происходят или происходят в ограниченной степени[4, 5].

Ишемия — другой типичный фактор незаживающей раны. Она вызывает гипоксию тканей — ключевой элемент нарушения заживления. Кислород критически важен для аэробного метаболизма и выработки энергии, и хотя в гипоксических условиях раны возможен анаэробный метаболизм, он не может генерировать количество энергии, необходимое для нормального заживления[6].

Таблица 2.2.9–2. Факторы, нарушающие заживление

Внутренние факторы	Внешние факторы
Инфекция	Наследственные нарушения заживления
Инородные тела	Недостаточность питательных веществ
Ишемия	Злокачественные опухоли
Табакокурение	Пожилой возраст
Венозная недостаточность	Диабет
Облучение	Желтуха
Механическая травма	Алкоголизм
Локальные токсины	Уремия
Рак	Глюкокортикоидные стероиды
	Химиотерапевтические препараты
	Другие медикаменты

На пролиферацию фибробластов концентрация кислорода влияет аналогичным образом[7]. Кислород управляет процессом гидроксилирования лизина и пролина во время синтеза коллагена[8]. Без адекватного гидроксилирования существенно страдает термическая стабильность коллагена, что ведет к нарушению эластической прочности раны. Гипоксия также ингибирует общий темп синтеза коллагена *in vitro*[9]. Единственный аспект заживления раны, который гипоксия стимулирует, — это ангиогенез[10]. Однако для нормального прорастания новых капиллярных сетей необходимо нормальное давление кислорода в тканях.

Повреждающее процесс заживления действие гипоксии было продемонстрировано на нескольких моделях ран. Niinikoski первым показал, что скорость накопления коллагена в целлюлозной губке коррелирует с напряжением вдыхаемого кислорода[7]. Hund и Pai получили аналогичные результаты, используя цилиндрическую модель раны[11]. Stephens и Hunt обнаружили, что эластическая прочность изменяется с напряжением кислорода[12].

В дополнение к своему прямому влиянию на биологию заживления раны, гипоксия также нарушает механизмы защиты организма от бактериальной инвазии. Кислород необходим нейтрофилам для создания свободных радикалов кислорода, которые уничтожают бактерии[13]. Восприимчивость ран к инфекции прямо связана с концентрацией кислорода, как было показано на двух экспериментальных моделях[4, 14].

2. Обоснование применения ГБО для лечения незаживающих ран

2.1. Свидетельства того, что ГБО может корректировать тканевую гипоксию

Если причина замедленного заживления раны заключается в гипоксии, то назначение кислорода будет этиотропной терапией. Известно, что гипербарический кислород повышает давление кислорода в тканях, повышая парциальное давление кислорода в артериальной крови (p_aO_2). Используя математическую модель Крога (Krogh)[15], парциальное давление кислорода в любой точке ткани можно рассчитать по расстоянию от капилляра и давления кислорода по всей длине капилляра. К факторам, влияющим на давление кислорода в капилляре, относятся потребление кислорода тканями, капиллярный кровоток, внутрикапиллярное расстояние и парциальное давление кислорода в артериальной крови. Если модель Крога применить к гипербарическим условиям, когда парциальное давление кислорода в артериальной крови повышается со 100 мм рт. ст. (если пациент дышит комнатным воздухом при атмосферном давлении) до 2000 мм рт. ст. (когда пациент дышит чистым кислородом под давлением 3 ата), происходит соответствующее четырехкратное повышение диффузионного расстояния кислорода в артериальном конце капилляра и двукратное — в венозном.

Эти теоретические выкладки были подтверждены экспериментально такими авторами, как Hunt[16], Hunt и Pai[11], Kivisaari и Niinikoski[17]. Niinikoski и Hunt[18] также продемонстрировали, что давление кислорода в тканях повышается с 50 мм рт. ст. до более чем 400 мм рт. ст. при 2 ата с использованием тонометрического измерения pO_2 имплантированной силастиковой трубкой.

Применение модели Крога делает возможным прогнозирование способности ГБО повышать давление кислорода в тканях при разных формах гипоксии: (1) вследствие увеличения межкапиллярного расстояния, как это бывает при отеке, (2) вследствие разрушения сосудов, как это бывает при инфекции, диабете или лучевом некрозе, и (3) когда сосудистый кровоток снижен, как при васкулитах или атеросклерозе. Таким образом, только ГБО способна повысить давление кислорода в тканях, если локальный кровоток хотя бы частично сохранил свою функцию. Некоторая циркуляция необходима для транспорта крови с повышенным содержанием кислорода к зоне целевых тканей.

2.2. Свидетельства того, что ГБО может поддержать процесс заживления

Обоснования применения ГБО при незаживающих ранах широко освещены в обзорах[19–22] и их можно суммировать следующим образом.

1. ГБО корригирует гипоксию раны, повышая содержание кислорода за счет кислорода растворенного и затем перераспределения его в гипоксические зоны вследствие гипероксической вазоконстрикции в непораженных

зонах[23]. Это также улучшает микроциркуляцию крови за счет повышения пластичности эритроцитов[24].

2. ГБО усиливает метаболизм клетки[25], что сохраняет внутриклеточную АТФ [26] и смягчает оксидативное повреждение клеток[27].

3. ГБО стимулирует пролиферацию фибробластов[28, 29], она улучшает внутриклеточный синтез матрицы[30], повышает формирование и депонирование коллагена[7, 28], способствует быстрому росту капилляров и формированию функционирующей микроциркуляторной сети[31, 32].

4. ГБО уменьшает формирование отека[33] и повышает эластическую прочность раны[32].

5. ГБО уменьшает инфицирование раны, прямо действуя на анаэробные бактерии и косвенно действуя на бактерии аэробные, усиливая бактерицидные возможности полиморфноядерных лейкоцитов[5].

Однако на двух моментах следует остановиться.

Эффект давления кислорода на процесс заживления варьирует в зависимости от фазы заживления. Гипоксия служит мощным стимулом инициирующих событий, таких как секреция ангиогенных факторов, миграция фибробластов и индукция синтеза проколлагена. С другой стороны, нормальное давление кислорода необходимо для формирования нормальной сети капилляров[32], и формирования эластичного коллагена[7, 34]. В связи с этим, смена гипоксии на гипероксию и обратно, как это происходит при курсовом применении ГБО, может оптимизировать процесс заживления, обеспечивая гипоксическую стимуляцию (между сеансами) процесса заживления и в то же время обеспечивая доставку кислорода как субстрата для его завершения.

ГБО только корригирует определенные факторы, нарушающие заживление. Она улучшает течение только ишемических ран, лишь в минимальной степени влияя на заживление нормальной раны[35]. ГБО нельзя рассматривать как самостоятельное лечение, ее следует интегрировать в общий процесс лечения пациента.

2.3. Свидетельства того, что ГБО может быть клинически эффективной при лечении незаживающей раны

ГБО применяли при многих типах ран и язв[36]. Во многих случаях эффективность не была подтверждена методами доказательной медицины, и, таким образом, применение ГБО в этих случаях рекомендовано быть не может. Необходимы согласованные усилия по улучшению уровня доказательности для ситуаций, где клинический опыт обнадеживает, но не хватает научной верификации.

При обосновании показаний к ГБО для заживления раны главное доказать, что причиной или существенным причинным фактором, замедляющим заживление раны, является наличие тканевой гипоксии, а применение ГБО может, соответственно, эту ситуацию изменить.

2.3.1. Язвы при артериальной недостаточности

Заболевания периферических сосудов — типичная причина незаживающих язв. Наиболее типичная причина таких заболеваний — *облитерирующий атеросклероз*. Обычно он возникает в возрасте от 50 до 70 лет. Первичные факторы риска — курение, диабет, гиперлипидемия, семейный анамнез. Они становятся причиной сегментарного сужения или обструкции просвета артерий, кровоснабжающих конечности, таким образом ведут к тканевой гипоксии. Язвы являются признаком 4-й стадии по классификации Фонтэна и показанием к экстренной реваскуляризации.

Облитерирующий тромбангиит — менее характерный вариант заболевания периферических сосудов. Она чаще поражает людей в возрасте от 20 до 40 лет и вызывает обструкцию артерий за счет воспаления и пролиферативного поражения средних и мелких сосудов нижних конечностей. Этиология заболевания неизвестна, но оно четко ассоциируется с курением.

В некоторых опубликованных исследованиях сообщается о благоприятных результатах применения ГБО, но полноценных рандомизированных контролируемых исследований все еще недостаточно[37–39].

Наш опыт показывает, что поскольку ГБО может поднять $p_{tc}O_2$ выше 100 мм рт. ст., то язвы у всех пациентов заживают в среднем после 46 сеансов ГБО[40].

В связи с этим ГБО можно рассматривать как средство лечения ишемических незаживающих язв, если:

- реваскуляризация невозможна;
- только реваскуляризация не решает проблемы заживления, как, например, при сопутствующем инфицировании, или
- надежность и длительность действия реваскуляризации не очевидны и максимального заживления необходимо добиться за то время, в течение которого она все же действует.

2.3.2. Диабетические язвы стоп

Диабетические язвы стоп («диабетическая стопа») — серьезное осложнение, поражающее от 4 до 10% популяции страдающих диабетом [41, 42]. Таким образом, проблемы стоп представляют собой наиболее типичную причину госпитализаций пациентов с диабетом. Несмотря на внедрение за последние десятилетия множества превентивных и лечебных протоколов, частота ампутаций нижних конечностей у пациентов с диабетом в 15 раз выше, чем у пациентов без диабета[43]. Кроме того, в связи с повышением нагрузки на оставшуюся конечность и продолжающейся дегенерацией сосудов, у 50% диабетиков после ампутации одной ноги в течение четырех лет появляется необходимость ампутации и второй[44]. Поэтому экономические затраты, связанные с лечением диабетических ран, очень велики. Подсчитано, что госпитализация пациента с диабетом для ампутации обходится в 18 000 евро со средним пребыванием в стационаре 42 дня[45].

2.3.2.1. Патофизиология «диабетической стопы»

Принципиальные патогенетические факторы «диабетической стопы» — сенсорная нейропатия, ишемия и инфекция[46].

Периферическая нейропатия играет ключевую роль и встречается у более 80% пациентов с диабетическим поражением стопы[47]. Часто изъязвление становится результатом утраты защитной чувствительности, что делает возможным причинение множества мелких травм, которые пациент не ощущает, пока не присоединяется инфекция[48, 49]. Однако наиболее типичным механизмом представляется неощущаемое, избыточное и повторяемое давление на выступы подошвенных костей, таких как головки плюсневых костей[50]. Это объясняет, почему меры по ограничению весовой нагрузки обязательны для лечения «диабетической стопы» в целом.

Ишемия — еще один значительный фактор формирования «диабетической стопы». Заболевания периферических сосудов у пациентов с диабетом встречаются чаще и, как было продемонстрировано, становятся патогенетическим фактором у 60% из них с незаживающими язвами и у 46%, которым потребовалась ампутации[51]. Ишемия ослабляет локальные механизмы защиты от инфекции, так как она уменьшает доставку кислорода, жизненно важных питательных веществ и факторов роста. Было продемонстрировано, что чрескожное измерение кислорода ($p_{tc}O_2$), а не индекс давления лодыжки/плеча, может быть независимым прогностическим критерием заживления «диабетической стопы» с критическим порогом в атмосфере комнатного воздуха 30 мм рт. ст. [52]. Всегда, когда это возможно, реваскуляризацию следует рассматривать как основной компонент лечения ишемической «диабетической стопы».

Инфекции — частое осложнение, форсируемое нейропатией и ишемией. Их тяжесть может варьировать от умеренной, локализованной инфекции до некротизирующего фасциита, угрожающего жизнеспособности конечности[46]. Было продемонстрировано, что, помимо неизбежных потерь тканей и конечности, вовлечение костей и суставов становится важным фактором замедления заживления ран и, в конечном итоге, необходимы ампутации, даже если ишемия была корригирована реваскуляризацией[53].

2.3.2.2. Клинические исследования

Причиной нарушения оксигенации диабетической стопы служит множество факторов[54–56]. Измерения напряжения кислорода в тканях ($p_{tc}O_2$) незаживающих диабетических ран показывают значительно более низкие значения, чем в ранах, заживления которых можно ожидать. Дыхание даже 100%-м O_2 не всегда повышает $p_{tc}O_2$ в степени, достаточной для достижения заживления. Было продемонстрировано, что ГБО повышает тканевое напряжение O_2 у определенной части пациентов — диабетиков с хроническими ранами[57, 58]. Кроме того, было показано наличие как прямой реакции на гипероксигенацию, так и возникшей с течением времени. Индуцированное ГБО повышение $p_{tc}O_2$ является прогностическим критерием заживления независимо от значений, полученных при дыхании воздухом или нормобарическим кислородом[59].

Первое исследование ГБО при лечении «диабетической стопы» выполнили Hurt с соавторами[60] в 1976 г., за ним последовало несколько других единичных или ретроспективных исследований. О результатах проспективных исследований сообщали Doctor[61] и Zamboni[62], но результаты одного, до сих пор являющегося самым большим, проспективного рандомизированного исследования были опубликованы Faglia с соавторами[63]. Всего было пролечено 70 пациентов со 2-й, 3-й и 4-й степенью поражения по Wagner, 35 при помощи ГБО и 33 без ГБО. Демографические и клинические различия не были значительными. Нейропатия и васкулопатия в обеих группах были приблизительно одинаковыми. В группе, проходившей курс ГБО, были необходимы 3 большие ампутации: 1 ампутация выше колена (АВК) и 2 ниже колена (АНК) — 8,6%. В группе без ГБО было необходимо 11 больших ампутаций: 4 АВК и 7 АНК — 33,3%. Снижение относительного риска ампутации (ОР = 0,25) было статистически достоверным. Значимость оказалась самой высокой в группе с 4-й степенью по классификации Wagner (2/22 ГБО, 11/20 без ГБО).

Рассматривая это свидетельство по применению гипербарического кислорода при лечении «диабетической стопы», жюри консенсусной конференции ECHM, заседавшее в Лондоне 4–5 декабря 1998 г., заявило:[64]

«Ряд клинических исследований, каждое из которых страдает методологическими погрешностями, содержат некоторые свидетельства, поддерживающие применение ГБО при ишемических проблемах, угрожающих жизнеспособности конечности у пациентов с диабетом. Это 2-й уровень доказательности.

В результате заседания достигнуто понимание срочной необходимости международного сотрудничества в проведении клинических исследований по применению ГБО при «диабетической стопе». Пациентам с проблемой диабетической стопы гарантировано лечение бригадой специалистов этой области и тщательная оценка метаболизма, нейропатии и сосудистых факторов. Потенциальными кандидатами для ГБО могут быть пациенты с 3–5-й степенью по Wagner, лечение которых стандартными методами осталось безуспешным и вероятность ампутации остается высокой. Оценка перед лечением должна включать оценку вероятности ее успеха и может включать: изменения $p_{tc}O_2$ и O_2, оценку периферического кровообращения инвазивными/неинвазивными методами».

Такое рандомизированное контролируемое исследование проходит под эгидой Европейской исследовательской программы COST Action 14 B (информацию можно найти на веб сайте: www.oxynet.org).

2.3.3. Язвы при венозном застое

До 1% общей популяции страдают хроническими венозными язвами на том или ином этапе жизни. Язвы при венозном застое являются одной из манифестаций хронической венозной недостаточности, таких как гипертензия поверхностных, или обоих — поверхностных и глубоких — венозных систем. Эти состояния часто сопровождаются отеком. Вследствие длительного развития процесс ведет к хроническому воспалению и скле-

розу тканей. При помощи чрескожного измерения кислорода и допплеровской флоуметрии было продемонстрировано снижение микроциркуляторной перфузии и тканевой гипоксии.

Традиционное лечение в основном эффективно при правильном применении. Оно включает физиотерапию, возвышенное положение и компрессию конечности, перевязки язвы и хирургическую обработку при показаниях.

Роль ГБО выглядит очень ограниченной. Некоторые авторы сообщают о благоприятных результатах[39, 65–67], но в целом существует согласие, что заживление этих язв не требует обязательного применения ГБО. Тем не менее двойное слепое рандомизированное исследование продемонстрировало уменьшение размеров хронических язв ног, не отвечавших на стандартное лечение ран[68]. Сюда входило и значительное число язв при венозном застое.

2.3.4. Пролежни

Причина пролежневых язв — давление на кожу, которое влияет на кровообращение в зоне контакта. Длительное лежачее положение или обездвиженность в одном положении, как при гемиплегии и параплегии, могут вести к развитию этого осложнения всего в течение нескольких часов. Свой вклад могут вносить такие факторы, как плохой уход за кожей, манипуляции и истощенность. Обычно пролежни локализуются в проекции костных выступов, таких как крестец и пятки. Изъязвление происходит в результате разрушения ишемизированной кожи и последующей бактериальной инвазии и воспалительной реакции. Персистирование последней ведет к микроциркуляторным тромбозам, еще более усугубляющим ишемию.

Традиционное лечение включает меры по ограничению давления, борьбу с инфекцией, лечение вторичных усугубляющих факторов, таких как спастический, мацерация кожи и недостаточность питательных веществ.

Роль ГБО очень ограниченна. Eltorai[69] сообщил об исследовании 28 пациентов с уровнем успешности 65%. Однако ГБО не должна подменять основные стратегии; ее можно использовать в дополнение к хирургическому лечению либо для подготовки пациентов с инфицированными пролежнями к последующей пересадке кожи или кожного лоскута.

2.3.5. Хронические язвы ног при серповидноклеточной анемии

Серповидноклеточная анемия является результатом высокой концентрации гемоглобина S[70]. Клиническая манифестация происходит в основном у гомозиготных (SS) пациентов и гетерозиготных с другими сопутствующими аномалиями гемоглобина (С-болезнь гемоглобина, бета-талассемия). Деоксигенация этого аномального гемоглобина, ацидоз, дегидратация и температурные вариации индуцируют серповидноклеточные изменения эритроцитов. Последние становятся причиной хронической гемолитической анемии и трех видов острых состояний: тромбоз, инфекции и пароксизмальная анемия. Транспорт кислорода также нарушается, так как

гемоглобин S имеет меньшее сродство к кислороду, чем гемоглобин A. P_{50} гемоглобина S, высокая и умеренная гипоксемия, обнаруживаемая при серповидноклеточной анемии, связаны с низкой сатурацией кислородом и низким содержанием кислорода в артериальной крови[71].

Серповидноклеточная анемия становится причиной хронических изменений разных органов: мозга, легких, печени, почек, глаз и кожи. Известно, что язвы ног трудно поддаются лечению традиционными методами[71]. Соответственно, ГБО была предложена для повышения доставки кислорода к тканям[72].

Medhaoui[73] сообщил об исследовании 15 гомозиготных SS пациентов, у которых было 23 язвы. Среднее число сеансов составило 11±9. Заживление произошло у всех пациентов, но у 8 были отмечены рецидивы.

3. Ведение пациентов с незаживающими ранами

Точная диагностика всех факторов, нарушающих заживление, — необходимое предварительное требование для успеха лечения незаживающих ран. Это означает, что пациента, обратившегося в гипербарический центр по поводу незаживающих ран, необходимо тщательно обследовать, если это не было сделано ранее.

3.1. Лечение факторов, нарушающих процесс заживления

После идентификации причинных и поддерживающих факторов лечение можно ориентировать соответствующим образом. Большую пользу может принести лечение этих факторов даже в том случае, если основное заболевание необратимо. Например, при диабете тщательно соблюдаемая лечебная диета стабилизирует его течение, а оптимальное лечение повышает устойчивость к инфекции. После оптимизации местного статуса раны некоторые из них будут заживать вторичным натяжением. Это подчеркивает необходимость правильного отбора пациентов для ГБО после расширенной оценки и оптимизации лечения. ГБО может быть неэффективным средством, если оно не интегрировано в комплексное лечение пациента.

3.1.1. Местное ведение раны

Оптимальное местное ведение раны зависит от ее происхождения (табл. 2.2.9–3)[74]. Хирургическая санация показана в случае, если рана содержит нежизнеспособные ткани или инородные материалы. В случае инфицированной раны объектом становится снижение бактериальной нагрузки без нарушения нормальной бактериальной микрофлоры и селекции мультирезистентных штаммов. Было продемонстрировано, что системное назначение антибиотиков неэффективно для понижения количества бактерий, и его не следует применять, если нет очевидной инвазии окружающих здоровых тканей с целлюлитом или инфицирования суставов/костей.

Таблица 2.2.9–3. Стратегия лечения ран

Лечить основную патологию (включая инфекцию)
Чистить и санировать рану
Определить тип раны, глубину и степень экссудации
Абсорбировать экссудат соответствующими перевязками
Закрыть рану как можно скорее
Свести края раны как можно скорее (при заживлении первичным натяжением)

Топические препараты с антибактериальным действием применяются давно, но доказательность их эффективности все еще недостаточна, а некоторые обладают токсическим действием на здоровые ткани. Лекарство и перевязочные материалы, использованные при перевязке, для создания оптимальной среды в ране, следует выбирать очень тщательно. Принципиально этот выбор должен основываться на регидратации и повышении напряжения кислорода в ране. Для ран со струпом или некрозами, которые невозможно удалить хирургически, предпочтительны гидрогели, так как они содержат воду и обладают аутолитическими свойствами. Гидроколлоиды показаны при неинфицированных ранах с персистированием фибринозного экссудата. Пленку или марлю можно применять при чистых и хорошо гранулирующих ранах, подготавливаемых к пересадке кожи.

3.1.2. Ведение пациента

Правильное питание пациента критически важно для процесса заживления. Дефицит потребляемого белка затрудняет процесс синтеза коллагена и нарушает функционирование клеток. Неадекватное употребление углеводов или жиров замедляет все нормальные метаболические функции и переводит белки от синтеза клеток к их энергообеспечению. Дефициты определенных витаминов и минералов могут также нарушать разные аспекты заживления. Коррекция дефицита питания необходима, так как простое улучшение пищевого статуса может способствовать заживлению, только если это было причинным фактором.

Необходимо подчеркнуть значение курения и злоупотребления алкоголем для нарушения заживления и даже простого его ослабления. Для обеспечения лучшей возможности заживления следует временно прекратить применение неблагоприятно влияющих препаратов, таких как стероиды или химиотерапевтические препараты.

Важным объектом является метаболический контроль диабета. Пациенты с диабетом находятся в зоне особого риска осложнений и инфекции ран, которые, в свою очередь, могут провоцировать нарушения контроля гликемии. Неконтролируемый диабет нарушает процесс заживления, в связи с чем может потребоваться переход на более строгую диету, а также с оральных противодиабетических препаратов на инсулин.

Необходимо постоянно стремиться исключать или ограничивать давление на область раны. Во многих случаях неоправданное давление на нечувствительные зоны приводит к образованию ран, которые не заживают до тех

пор, пока не будет устранено давление (например, пациент с диабетом и нейропатическим поражением стопы, пролежни у парализованного пациента). При ведении таких пациентов меры по ограничению веса обязательны.

Необходимо принять во внимание венозную недостаточность. Причиной незаживающих язв часто бывает персистирующая венозная недостаточность. Для выработки возможного хирургического решения необходима тщательная оценка. Контроль отека и компрессионные системы полезны для заживления в подобных обстоятельствах.

Артериальная недостаточность представляет собой серьезное препятствие на пути заживления, и о ней следует помнить любому пациенту с незаживающей раной. Необходимо выполнить анамнез пациента, клиническое и допплеровское исследования, если возможно хирургическое вмешательство. Боль в покое, снижающаяся трудоспособность, перемежающаяся хромота и незаживающая рана являются показанием к хирургическому лечению этих пациентов. Артериограмма требуется для обеспечения необходимой информации, касающейся возможных хирургического или эндоваскулярного вмешательств. Всегда, когда она возможна, реваскуляризация превосходит ГБО как терапевтический выбор, предпочтительный при артериальных ранах.

3.2. Отбор пациентов для лечения ГБО

Применение ГБО при незаживающих ранах основывается на представлении о гипоксии тканей раны, а гипоксия является основным фактором, нарушающим заживление. Справедливость этого представления подтверждена, и широко принятые показания к ГБО включают «диабетическую стопу», артериальные язвы, пересадку кожи и кожного лоскута, а также лучевые некрозы.

Тем не менее во всех этих ситуациях традиционное лечение, как было изложено выше, может иметь некоторый успех, в связи с чем необходимость в ГБО и дифференциация ее влияния менее очевидны. Таким образом, для отбора пациентов, подходящих для лечения ГБО, крайне необходимы объективные критерии.

3.2.1. Обоснование для применения чрескожного измерения давления кислорода для отбора пациентов, подлежащих лечению ГБО

Тканевая гипоксия — типичный признак, лежащий в основе многих показаний к ГБО. Однако для того, чтобы ГБО принесла пользу, она должна устранить тканевую гипоксию. Такое устранение следует продемонстрировать как часть процесса отбора.

Хотя важность измерения давления кислорода во время сеанса ГБО очевидна, инвазивная (пункция артерии, имплантация электрода) и сложная (радиоактивный кислород, магнитнорезонансная томография) суть этих измерений разочаровала клиницистов. К счастью, чрескожное измерение кислорода является неинвазивным методом и обеспечивает возмож-

ность такого исследования, а также ряд полезных применений в области ГБО[75].

3.2.2. Чрескожное измерение давления кислорода

3.2.2.1. История

В начале 1950-х годов Baumberger и Goodfriend[76] продемонстрировали, что когда человек погружает палец в буферный раствор, согретый до 45 °С, то парциальное давление кислорода в этом растворе в течение 60 мин сравнивается с артериальным pO_2. Спустя несколько лет Clark[77, 78] создал полярографический электрод, способный измерять парциальное давление кислорода в крови как *in vivo,* так и *in vitro*. Huch[79, 80] адаптировал электрод Кларка для измерения $p_{tc}O_2$ с целью оценки давления кислорода в артериальной крови неинвазивным способом. Мониторинг p_aO_2 при помощи измерения $p_{tc}O_2$ принят в неонатологии[81–83], но не получил распространения в медицине взрослых из-за вариабельности соотношения $p_aO_2/p_{tc}O_2$ в коже взрослых. Отделения интенсивной терапии быстро осознали, что снижение $p_{tc}O_2$ может быть следствием как падения p_aO_2, так и простого снижения питающего кровотока кожи[84]. Это в основном исключает измерение $p_{tc}O_2$ в качестве неинвазивного метода мониторинга p_aO_2. Тем не менее Shoemaker и Vidyssagar[85] вернули интерес к $p_{tc}O_2$ как индикатора общего кровотока и раннего предупреждения о сердечно-сосудистой декомпенсации. Измерение $p_{tc}O_2$ или градиента $p_{tc}O_2/p_aO_2$ было использовано для оценки состояния периферического кровообращения при шоке[86–88], во время локальной ишемии, как при травме артерий[89]; при заболеваниях периферических сосудов[90–93], при пересадке кожи и мышечнокожного лоскута[94, 95], и в последнее время в гипербарической медицине[96–99].

3.2.2.2. Методика

Для чрескожной оксиметрии применяется модифицированный поляризующий электрод Кларка, со встроенным нагревательным элементом и термистором. Основа принципа измерения — электрохимическая редукция на катоде.

Ток, генерируемый редукцией кислорода, пропорционален числу молекул кислорода, попадающих в камеру между анодом и катодом. Нагревательный элемент постоянно поддерживает температуру между 42 °С и 45 °С под контролем мониторирующего термистора (рис. 2.2.9–1). Буферированный фосфатом раствор хлорида калия обеспечивает контакт между поверхностью электрода и проницаемой для кислорода мембраны.

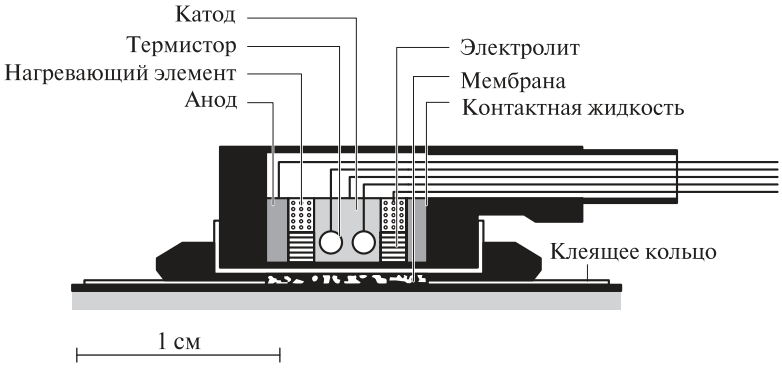


Рис. 2.2.9–1. Схема электрода для измерения $p_{tc}O_2$

Электрод крепится к коже клеящим кольцом, наполненным контактной жидкостью (рис. 2.2.9–2). По мере нагревания электрода тепло передается на поверхность подлежащей кожи. Это оказывает три действия: (1) вазодилатация артериол и капилляров, расположенных непосредственно под электродом, (2) увеличение размеров пор кожи и (3) улучшение проницаемости кислорода в роговой слой — все эти эффекты снижают барьер чрескожной диффузии кислорода.

Чрескожное измерение давления кислорода имеет несколько преимуществ: это неинвазивный метод, его хорошо переносят пациенты; он легок в исполнении; его можно повторить в нескольких точках без опасения вызвать бактериальную контаминацию. Однако есть и некоторые ограничения: свойства кожи влияют на измерение $p_{tc}O_2$ в связи с различной проницаемостью для кислорода разных ее типов (расположение на теле, тол-

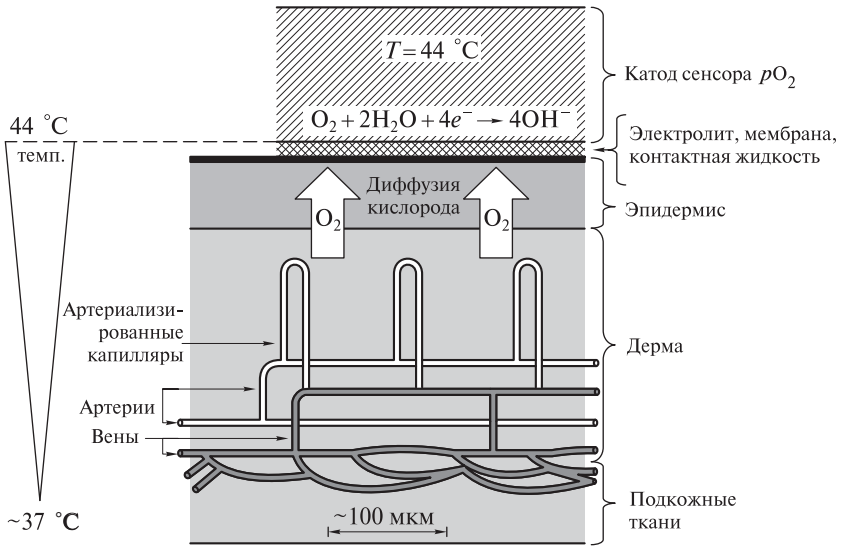


Рис. 2.2.9–2. Поперечный разрез кожи, демонстрирующий путь диффузии кислорода от дермальных капилляров до измеряющего $p_{tc}O_2$ электрода

щина) и потреблением кислорода. Нагревание неизбежно, так как соотношение между температурой электрода и фиксируемой $p_{tc}O_2$ постоянно. Нагревание также специфично изменяет свойства кожи, индуцируя вазодилятацию и повышая проницаемость кислорода. Температурный профиль, образующийся в тканях при нагревании, может быть различным в разных местах и у разных людей, что ведет к ложным различиям между результатами измерения $p_{tc}O_2$. Механическое давление на электрод изменяет $p_{tc}O_2$, продуцируя падение фиксируемых значений. Следовательно, эти параметры необходимо упоминать при сообщении о полученных результатах: температура электрода, место измерения, значение $p_{tc}O_2$ в референтной зоне (обычно подключичная область), и время выжидания до начала измерения.

3.2.2.3. Измерение в гипербарических условиях

До проведения каких-либо измерений электрод необходимо тщательно откалибровать. Традиционно производители рекомендуют одну точку окружающего воздуха — на уровне моря при атмосферном давлении — это около 150 мм рт. ст. Однако это слишком грубо, если необходимо точное измерение в гипербарических условиях. Даже если реакция электрода линейна в диапазоне от 0 до 2000 мм рт. ст., то ошибки калибровки многократно увеличиваются при высоких значениях pO_2, достигаемых в барокамере. Таким образом, калибровка в одной точке не адекватна, так как невозможно определить линейную реакцию электрода. Мы рекомендуем методику калибровки в двух точках: настройку ноля выполняют, используя чистый азот с электродом, находящимся в калибровочной камере. Электрический ноль недостаточен. Вторая калибровочная точка определяется с использованием калибровочного газа, содержащего 22% кислорода. Калибровку проверяют, измеряя давление кислорода в третьем газе с известным процентным содержанием кислорода.

В нашей практике эта процедура занимает приблизительно 30 мин для одновременной калибровки 10 электродов, и мы выполняем ее после каждой новой подготовки электродов (приблизительно раз в неделю). На другой день калибровку только проверяют, измеряя давление кислорода стандартного газа. При каких-либо значительных расхождениях повторяют весь процесс калибровки.

Перед измерением $p_{tc}O_2$ выбранный участок кожи тщательно бреют, моют и обезжиривают. Двухстороннее фиксирующее кольцо помещают на выбранный участок, наносят электролитный контактный раствор и прикрепляют. Электроды размещают вблизи раны и на разных уровнях конечностей. Температуру нагревания устанавливают на 43,5 °С. Референтный электрод размещают на верхней части грудной клетки. После выравнивания выполняют одновременное считывание. Время зависит от давления ингалируемого кислорода (обычно 10–15 мин при 2,5 ата). Измерение выполняют последовательно в трех условиях: пациент дышит окружающим воздухом, чистым кислородом при нормальном давлении через ороназальную маску, и 100%-ным кислородом при 2,5 ата в барокамере.

Применение измерения $p_{tc}O_2$ в гипербарическом кислороде создает некоторые специфические проблемы. Одна из проблем — электробезопасность устройства, помещенного внутрь барокамеры. Проще всего ее решить, оставив устройство вне барокамеры. Электроды проводят через специальные переходники в стенке барокамеры. Вторая проблема — в том, что очень высокое $p_{tc}O_2$ невозможно зафиксировать, так как окно дисплея ограничено тремя цифрами или оно фиксируется как ошибочное, когда превышает диапазон измерений. Для решения этих проблем часто бывает разумным разделить калибровочные значения пополам (например, использовать 75 мм рт. ст. вместо 150), и затем удвоить считываемые показатели, таким образом, по-видимому, оставшись в диапазоне измерений, которые можно правильно отобразить. Это, конечно, снижает точность, но приемлемо благодаря линейной реакции электрода и в связи с тем, что в настоящее время такому подходу альтернативы нет.

3.2.2.4. Интерпретация чрескожного измерения давления

Есть несколько исследований, адресованных интерпретации $p_{tc}O_2$. У пациентов с нормальным сердечным выбросом и кровообращением кожи $p_{tc}O_2$ надежно отображает p_aO_2, но с возрастом корреляция снижается. Соотношение $p_{tc}O_2/p_aO_2$ равно 1 у новорожденных и 0,79 у молодых взрослых. Именно поэтому давление кислорода в артериальной крови у новорожденных можно эффективно измерять при помощи $p_{tc}O_2$ [81, 83].

У взрослых ряд факторов искажает соотношение $p_{tc}O_2/p_aO_2$. Особенно важны локальные свойства кожи и кровоток[100, 101]. По этой причине невозможно прямо сравнивать абсолютные значения $p_{tc}O_2$, измеренные в разных точках у одного и того же пациента или двух разных. Однако если у пациента нормальное p_aO_2 и измерения выполнены в одной и той же точке, то $p_{tc}O_2$ обеспечивает надежные показатели локального кровотока[102].

Необычно низкое $p_{tc}O_2$ может быть следствием кожной вазоконстрикции (гиповолемия, лечение вазоконстрикторами, низкая температура окружающей среды и т. д.) или недостаточного нагревания электрода. С другой стороны, слишком высокая температура нагревания вызовет образование ожогового пузыря, который снизит $p_{tc}O_2$. Необычно высокое $p_{tc}O_2$ дает основание предполагать утечку или формирование газовых пузырьков во время декомпрессии.

3.2.3. Протокол для отбора пациентов

В нашем центре мы используем следующий протокол для отбора пациентов с проблемными ранами (рис. 2.2.9–3).

1. $p_{tc}O_2$ сначала фиксируют на атмосферном воздухе. Пациент удобно лежит на спине, в умеренно теплом помещении (22–24 °C). Измерение выполняют по крайней мере в трех точках: подключичная область (референтная), вблизи края раны и напротив нее, в зеркально противоположном месте. Калибровку электрода проверяют перед каждым измерением, определяя парциальное давление кислорода в стандартном газе. Нагрев датчика устанавливают на 43,5 °C.

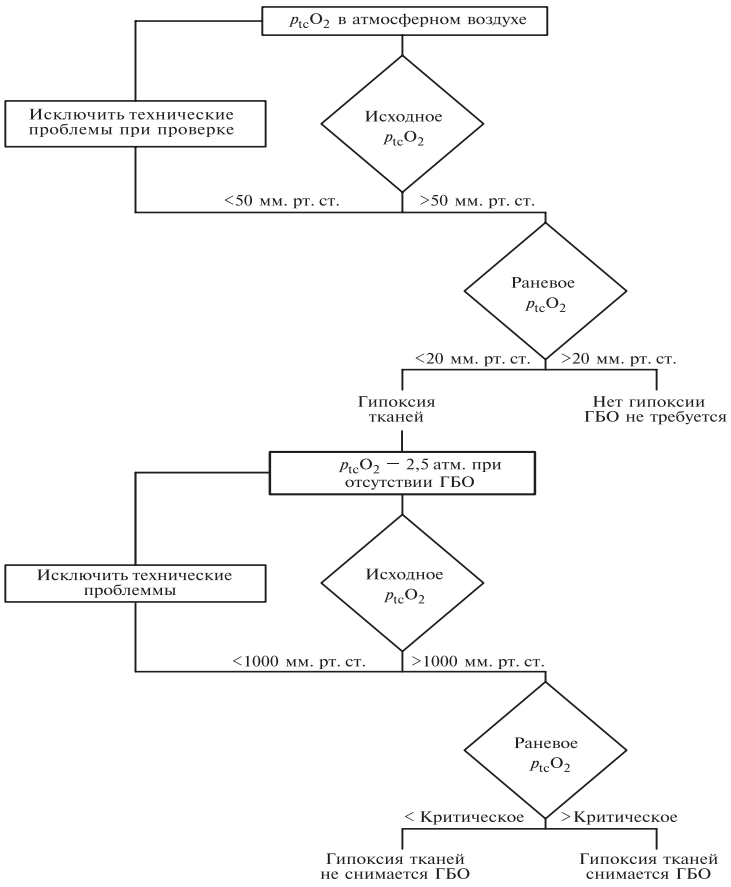


Рис. 2.2.9–3. Последовательность для отбора пациентов для ГБО с использованием $p_{tc}O_2$ (объяснения в тексте)

(а) $p_{tc}O_2$ в референтной зоне должно быть выше 50 мм рт. ст., если нет, то следует исключить технические проблемы (например, проверить калибровку электрода, подготовку кожи и фиксацию электрода, нагрев, механическое давление и т. д.). Затем необходимо проверить состояние пациента: заболевания легких и сердца в анамнезе, вазоконстрикция кожи (холод, стресс, лекарства и т. д.), гиповолемия (особенно при острых состояниях, таких как краш-синдром или ишемия конечности) может быть причиной центральной гипоксии и, таким образом, занижать показатели референтной зоны. Может потребоваться определение газов крови. После тщательного обследования для достижения достаточного уровня $p_{tc}O_2$ в референтной зоне может потребоваться вспомогательная оксигенотерапия.

(б) $p_{tc}O_2$ в зоне раны фиксируют по истечении времени, достаточного для выравнивания (5–10 мин на атмосферном воздухе).

i. $p_{tc}O_2$ в области раны нормально или слегка снижено (т. е. $p_{tc}O_2 > 20$ мм рт. ст.). Тканевая гипоксия не является основной причиной и для реверсии гипоксии ГБО не показана; она, тем не менее, может быть показана по другим причинам (например, анаэробная инфекция).

ii. $p_{tc}O_2$ ниже нормального (< 20 мм рт. ст.). Есть тканевая гипоксия. Затем пациент подвергается давлению 2,5 ата.

2. Затем чрескожно измеряют давление кислорода — при дыхании пациента 100%-м кислородом при 2,5 ата. Измерение выполняют в тех же трех точках. Идеально использование трех разных электродов и трех разных устройств во избежание технической вариабельности изменения. После выполнения компрессии и дыхания кислородом пациенту позволяют некоторое время комфортабельно адаптироваться к гипербарическим условиям — прежде, чем начать измерение.

(a) $p_{tc}O_2$ в референтной точке должно быть выше 1000 мм рт. ст. Теоретически, $p_{tc}O_2$ должно бы быть выше 1800 мм рт. ст., но вследствие гипероксической вазоконстрикции средние референтные значения колеблются от 1000 до 1200 мм рт. ст. с тенденцией к понижению у пожилых пациентов. Если показатель $p_{tc}O_2$ оказывается низким, следует исключить проблемы с доставкой кислорода или образование пузыря.

$p_{tc}O_2$ в области раны измеряют после достижения выравнивания (10–15 мин несколько длительнее, чем на атмосферном воздухе).

i. $p_{tc}O_2$ в области раны повышено и превышает критический уровень в зависимости от показания. Интерпретация: ГБО будет способствовать нормализации давления кислорода в тканях и затем окажет лечебное действие. ГБО показано.

ii. $p_{tc}O_2$ не повышает или недостаточно повышает давление кислорода в тканях. Тканевая гипоксия при ГБО скорректирована не будет, и в этом случае оснований для применения ГБО нет.

3.2.4. Значения $p_{tc}O_2$ критичные для отбора пациентов

Исходя из собственного опыта, мы определили критические значения $p_{tc}O_2$ для отбора пациентов на лечение с помощью ГБО в различных клинических ситуациях (таблица 2.2.9–4). Мы приводим здесь эти значения вместе с клиническими обоснованиями, на которых они базируются.

Таблица 2.2.9–4. Критические значения $p_{tc}O_2$ в ГБО

Травма артерий	20 мм рт. ст.
Мышечнокожный лоскут	50 мм рт. ст.
Артериальная язва	50 мм рт. ст.
Диабетическая стопа	100 мм рт. ст.

Если значения $p_{tc}O_2$, измеренные во время ГБО (2,5 ата) около зоны повреждения, ниже этих критических значений, с высокой вероятностью лечение ГБО успеха не принесет.

3.2.4.1. Рефрактерные артериальные язвы кожи[40]

Всего было обследовано 20 пациентов с артериальными язвами кожи. $p_{tc}O_2$ измеряли вблизи язвы и значения не менялись на атмосферном воздухе или при нормобарическом кислороде.

Если $p_{tc}O_2$ составляет менее 50 мм рт. ст., то при дыхании чистым кислородом под давлением 2,5 ата исследования постоянно сопровождались неудачей, в то время как при $p_{tc}O_2$ выше 100 мм рт. ст. применение ГБО всегда отмечалось успешным результатом.

3.2.4.2. «Диабетическая стопа» [102]

Всего было обследовано 38 пациентов с «диабетической стопой». $p_{tc}O_2$ измеряли вблизи язвы, и значения не менялись на атмосферном воздухе или нормобарическом кислороде. $p_{tc}O_2$ при ГБО (2,5 ата) было значительно выше у пациентов, у которых наступило заживление, — по сравнению с теми, у которых этого не произошло. В отличие от артериальных язв при значении менее 100 мм рт. ст. заживление сопровождалось неудачей. Это иллюстрирует тот факт, что локальная ишемия — не единственный фактор, препятствующий процессу заживления при диабетической стопе.

3.2.4.3. Мышечнокожный лоскут [103]

Всего было клинически обследовано (с измерением $p_{tc}O_2$) 15 пациентов с мышечнокожным лоскутом на ножке. У 12 были клинические признаки тотальной ишемии лоскута и у 3 — частичная ишемия лоскута. При дыхании атмосферным воздухом ни абсолютные значения $p_{tc}O_2$ (2,6±3,6 против 11,7±12,6 мм рт. ст. n.s.), ни разница в соотношении между $p_{tc}O_2$ лоскута и подключичной референтной точки не показали сколько-нибудь существенной разницы с точки зрения окончательного результата (например, успех против неудачи). Измерения кислорода в нормобарических условиях были такими же. Во время ГБО была заметной разница в $p_{tc}O_2$ между двумя группами (12±12 против 378±38 мм рт. ст.; $p<0,02$).

Так, при гипербарической оксигенотерапии (2,5 ата) $p_{tc}O_2$ выше 50 мм рт. ст. был лучшим отсекающим значением для определения успеха и неудачи.

3.2.5. Чрескожное измерение давления кислорода при мониторировании развития

После первого исследования $p_{tc}O_2$ для отбора пациентов повторное измерение $p_{tc}O_2$ может быть полезным в процессе восстановления. Оно позволяет вовремя выявить любое сосудистое осложнение, развившееся в ходе лечения, которое может потребовать консервативного или хирургического вмешательства.

Это также позволяет фиксировать развитие ангиогенеза за счет сравнения $p_{tc}O_2$ через определенные интервалы[75].

3.2.6. Чрескожное измерение парциального давления кислорода и качество ГБО терапии

Главная цель ГБО — повысить давление кислорода за счет повышения пери-капиллярного диффузионного градиента. На концентрацию кислорода, доставляемого пациенту, может влиять ряд факторов: неправильно наложенная маска, низкая эластичность легких, или патология легких, существовавшая ранее[58]. Чрескожное измерение давления кислорода в референтной зоне во время сеанса ГБО может выявить недостаточное повышение давления кислорода. Персонал должен подтвердить эффективность применения кислорода (например, проверить скорость потока; работу клапанов; подбор размера маски и т. д.). Если проблема остается, то следует проверить функцию легких (например, наличие артериовенозного шунта, блока альвеолярных капилляров и т. д.).

4. Заключение

Большой объем патофизиологических данных подтверждает положительную роль ГБО при замедленном заживлении, обусловленном гипоксией раны, которую, как это было продемонстрировано, ГБО может реверсировать. Опыт поддерживает ее применение при таких ранах, но в соответствии с принципами доказательной медицины необходимы подтверждающие рандомизированные контролируемые исследования, прежде чем можно будет сформулировать конкретные рекомендации.

В 2004 г. 7-я Консенсусная конференция Европейской комиссии по гипербарической медицине[104] подтвердила уже существующие рекомендации. ГБО может быть эффективным дополнением к традиционному ведению пациентов с ишемическими поражениями (язвами или гангреной)[105] при отсутствии артериального поражения, подлежащего хирургической коррекции или при наличии персистирующего замедления заживления после сосудистой операции.

- У пациентов с диабетом применение ГБО рекомендуется при наличии обратимой критической ишемии как определено Европейской консенсусной конференцией по обратимой критической ишемии[106], например если чрескожно измеренное давление кислорода в гипербарических условиях (2,5 ата, 100%-й кислород) выше 100 мм рт. ст. (рекомендация 2-го типа).
- У пациентов с атеросклерозом применение ГБО рекомендуется в случае хронической критической ишемии*, если чрескожно измеренное давление кислорода в гипербарических условиях (2,5 ата, 100%-й кислород) выше 50 мм рт. ст. (рекомендация 2-го типа).

---

* Хроническая критическая ишемия: периодическая боль, персистирующая в покое, необходимость в регулярном применении анальгетиков (более двух недель), изъязвление или гангрена стопы или пальцев стопы при систолическом давлении на лодыжке менее 50 мм рт. ст. у пациента, не страдающего диабетом, или систолическое давление в пальцах стопы менее 30 мм рт. ст. у пациентов с диабетом (второй Европейский консенсус по критической ишемии: циркуляр 1991, 84, IV, 21–26).

- БО рекомендуется при осложненном течении пересадки кожи или мышечнокожного лоскута (рекомендация 2-го типа).
- Во всех случаях, чрескожное измерение давления кислорода рекомендуется в качестве индекса для определения как показаний к ГБО, так и его эффективности (рекомендации 2-го типа).

Для повышения уровня доказательности таких рекомендаций срочно необходимы дополнительные исследования.

Список литературы

1. Lawrence WT. Clinical management of non healing wounds. In: Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds). *Wound healing. Biochemical and clinical aspects.* Saunders, Philadelphia, 1992: 541-561.
2. Clark RAF. The molecular and cellular biology of wound repair. 2nd ed Plenum Press, New York, 1996.
3. Singer AS, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*, 1999; 341: 738-746.
4. Hunt TK, Linsey M, Grislis G et al. The effect of ambient oxygen tension on wound infection. *Ann Surg,* 1975; 81 : 35-39.
5. Rabkin JM, Hunt TK. Infection and oxygen. In: Davis JC, Hunt TK (eds). *Problem wounds: The role of oxygen.* Elsevier, New York, 1988: 1-16.
6. LaVan FB, Hunt TK. Oxygen and wound healing. *Clin Plast Surg*, 1990; 17(3): 463-472.
7. Niinikoski H. Effect of oxygen supply on wound healing and formation of granulation tissue. *Ada Physiol Scand* (suppl), 1969; 334: 1-72.
8. Udenfried S. Formation of hydroxyproline in collagen. *Science*, 1966; 152: 1335-1340.
9. Kao K-Y, Hitt WE, Dawson RL, et al. Connective tissue. VIII. Factors affecting collagen synthesis by sponge biopsy connective tissue. *Proc Soc Exper Biol* (NY), 1963; 113: 762-766.
10. Knighton DR, Silver IA, Hunt TK. Regulation of wound-healing angiogenesis: Effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery,* 1981; 90: 262-270.
11. Hunt TK, Pai MP. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gynecol Obstet,* 1972; 135: 561-566.
12. Stephens FO, Hunt TK. Effect of changes in inspired oxygen and carbon dioxide tensions on wound tensile strength: An experimental study. *Ann Surg,* 1971; 173: 515-519.
13. Hohn DC, Hunt TK. Oxidative metabolism and microbicidal activity of rabbit phagocytes: Cells from wounds and from peripheral blood. *Surg Forum,* 1975; 26: 85-87.
14. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic. The effect of inspired oxygen on infection. *Arch Surg,* 1984; 119: 199-204.
15. Krogh A. The number and distribution of capillaries in muscle with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J Physiol,* 1919; 52: 409-415.
16. Hunt TK. A new method of determining tissue oxygen tension. *Lancet.* 1964; 2: 1370-1371.
17. Kivisaari J, Niinikoski J. Effects of hyperbaric oxygenation and prolonged hypoxia on the healing of open wounds. *Acta Chir Scand,* 1975; 141: 14-19.
18. Niinikoski J, Hunt TK. Measurement of wound oxygen with implanted silastic tube. *Surgery,* 1972; 71: 22.
19. Roth RN, Weiss LD. Hyperbaric oxygen and wound healing. *Clin Dermatol,* 1994; 12: 141-156.
20. Moon RE. Use of hyperbaric oxygen in the management of selected wounds. *Adv Wound Care*, 1998; 11: 332-334.
21. Bakker DJ. Hyperbaric oxygen therapy and the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*, 2000; 16 Suppl: S55-S58.
22. Fulton JE Jr. The use of hyperbaric oxygen (HBO) to accelerate wound healing. *Dermatol Surg*, 2000; 26: 1170-1172.
23. Mathieu D, Neviere R, Millien JP, Coget JM, Wattel F. Non invasive assessment of vasoconstrictive effects of hyperoxygenation in focal ischemia. In: Bennett PB, Marquis RE. *Basic and applied high pressure biology,* University of Rochester Press, Rochester, 1994: 375-381.

24. Mathieu D, Coget JM, Vinckier L et al. Red blood cell deformability and hyperbaric oxygen. *Med Sub Hyp,* 1984; 3: 100.
25. Hunt TK, Niinikoski J, Zederfeldt BH, Silver A. Oxygen in wound healing enhancement: cellular effect of oxygen. In: Davis JC, Hunt TK (eds). *Hyperbaric oxygen therapy*. Undersea Medical Soc Inc, Bethesda MD, 1977; II: 111-122.
26. Stewart RJ, Yamaguchi KT, Mason SW et al. Tissue ATP levels in burn injured skin treated with hyperbaric oxygen. *Undersea Biomed Res* (suppl), 1989; 16: 53.
27. Thorn SR. Molecular mechanisms for the antagonism of lipid peroxidation by hyperbaric oxygen. *Undersea Biomed Res* (suppl), 1990; 17: 53-54.
28. Mehm WS, Pimsler M, Becker RL, Lissner CR. Effect of oxygen on in vitro fibroblast cell proliferation and collagen biosynthesis. *J Hyper Med*, 1988; 3: 227-234.
29. Hehenberger K, Brismar K, Lind F, Kratz G. Dose-dependant hyperbaric oxygen stimulation of human fibroblast proliferation. *Wound Repair Regen,* 1997; 5: 147-150.
30. Roberts GP, Harding KG. Stimulation of glycosaminoglycan synthesis in cultured fibroblasts by hyperbaric oxygen. *Br J Dermat*, 1994; 131: 630-633.
31. Marx RE, Ehler WS, Tayapongsak P, Pierce LW. Relationship of oxygen dose to angiogenesis. Induction in irradiated tissue. *Am J Surg*, 1990; 160: 519-524.
32. Meltzer T., Myers B. The effect of hyperbaric oxygen on the bursting strength and rate of vascularization of skin wounds in the rat. *Am Surg*, 1986; 52: 659-662.
33. Nylander G, Nordstrom H, Eriksson E. Effects of hyperbaric oxygen on edema formation after a scald burn. *Burns,* 1984; 10(3): 193-196.
34. Dimitrijevich SD, Paranjape S, Wilson JR, Gracy RW, Mills JG. Effect of hyperbaric oxygen on human skin cells in culture and in human dermal and skin equivalents. *Wound Repair Regen,* 1999; 7: 53-64.
35. Quirinia A, Viidik A. The effect of hyperbaric oxygen on different phases of healing of ischaemic flap wounds and incisional wounds in skin. *Br J Plast Surg,* 1995; 48: 583-589.
36. Jain KK. Hyperbaric oxygen therapy in wound healing, plastic surgery and dermatology. In: Jain KK (ed). *Textbook of hyperbaric medicine*, Hogrefe and Huber, Seattle, 1999: 212-240.
37. Kidokoro M, Sakakibara K, Rakako T, Nimei M, Hibi Y et al. Experimental and clinical studies upon hyperbaric oxygen therapy for peripheral vascular disorders. In: Wada J, Iwa T (eds). *Hyperbaric Medicine*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1969: 462-468.
38. Hart GB, Strauss MB. Responses of ischemic ulcerative conditions to OHB. In: Smith G (ed). *Hyperbaric Medicine*. Aberdeen University Press, Aberdeen, 1979: 312-314.
39. Perrins JD, Barr PO. Hyperbaric oxygenation and wound healing. In: Schmutz J (ed). *Proceedings of the Ist Swiss symposium on HBO. Foundation for Hyperbaric Medicine*, Basel, 1986: 119-132.
40. Wattel F, Mathieu D, Coget JM, Billard V. Hyperbaric oxygen therapy in chronic vascular wound management. *Angiology*, 1990; 42: 59-65.
41. Boulton AJM. The pathway to ulceration: aetiopathogenesis. In: Boulton AJM, Connor H, Cavanagh PR. *The foot in diabetes* (2nd ed). Chichester, John Wiley and Sons, 1995: 37-48.
42. Reiber G. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabetic Med,* 1996; 13: S6-S11.
43. Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care*, 1983; 6: 87-91.
44. Ebskov B, Josephsen P. Incidence of reamputation and death after gangrene of the lower extremity. *Prosthet Orthot Int*, 1980; 4: 77-80.
45. Van Houtum WH, Lavery LA, Harkless LB. The costs of diabetes-related lower extremity amputations in the Netherlands. *Diabetic Med*, 1995; 12: 777-781.
46. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med*, 1994; 331: 854-860.
47. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation : basis for prevention. *Diabetes Care*, 1990; 13: 513-521.
48. Boulton AJ, Kubrusly DB, Bowker JH et al. Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. *Diabet Med*, 1986; 3: 335-337.
49. Sosenko JM, Kato M, Solo R, Bild DE. Comparison of quantitative sensory-threshold measures for their association with foot ulceration in diabetic patients. *Diabetes Care,* 1990; 13: 1057-1061.

50. Brand PW. Repetitive stress in the development of diabetic foot ulcers. In: Levin ME, O'Neal LW (eds). The diabetic foot. 4th ed. St Louis: C.V. Mosby, 1988: 83-90.
51. Pomposelli FR Jr, Jepsen SJ, Gibbons GW et al. Efficacy of the dorsal pedal bypass for limb salvage in diabetic patients : short-term observations. *J Vase Surg,* 1990; 11: 745-752.
52. McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Reiber GE, Smith DG et al. The independent contributors of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulcerations. *Diabetes Care*, 1995; 18: 216-219.
53. Carsten CG, Taylor SM, Langan EM, Crane MM. Factors associated with limb loss despite a patent infrainguinal bypass graft. *Am Surg,* 1998; 64: 33-37.
54. Cianci P, Hunt TK. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in treatment of diabetic foot wounds. In : Levin ME, O'Neal LW, Bowker JH (eds). The diabetic foot 5th ed. Mosby year book, Saint-Louis, 1993: 305-319.
55. Brakora MJ, Sheffield PJ. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic wounds. *Clin Pod Med Surg,*1995; 12: 105-117.
56. Williams RL. Hyperbaric oxygen therapy and the diabetic foot. *J Am Pod Med Ass,* 1997; 87: 279-292.
57. Sheffield PJ. Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. *Hyperbaric Oxygen*, 1985; 6: 18-46.
58. Sheffield PJ. Tissue Oxygen measurements. In: Davis JC, Hunt TK (eds). *Problem wound, the role of oxygen*. Elsevier, Amsterdam, 1988; 17-51.
59. Wattel F, Mathieu D, Fossati P et al. Hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot lesions. *J Hyp Med,* 1991; 6: 263-268.
60. Hart GB, Strauss MD. Response of ischemic ulcerative conditions to OHB. In: Smith G (ed). *Proceedings of the Sixth International Congress on Hyperbaric Medicine*. Aberdeen University Press, 1979: 312-314.
61. Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med,* 1992; 38: 112-114.
62. Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL et al. Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: a prospective study. *Undersea and Hyperb Med*, 1997; 24: 175-179.
63. Faglia E, Favales F, Aldeghi A et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcers. A randomized study. *Diabetes Care,* 1996; 19: 1338-1343.
64. Fourth Consensus Conference of the European Committee on Hyperbaric Medicine. London. December 4-5, 1998. Hyperbaric oxygen in the management of foot lesions in diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab*, 1999; 12: 47-48.
65. Slack WK, Thomas DA, Dejode LRJ. Hyperbaric oxygen in treatment of trauma, ischemic disease of limbs and varicose ulcerations. In: Brown IW, Cox B (eds). *Proceedings of the 3rd international congress on hyperbaric medicine*. National Academy of Sciences – National Research Council, Washington D.C., 1966; 621-624.
66. Bass BH. The treatment of varicose leg ulcers by hyperbaric oxygen. *Postgrad Med J,* 1970; 46: 407-408.
67. Fischer BH. Treatment of ulcers on the legs with hyperbaric oxygen. *J Dermatol Surg,* 1975; 1: 55-58.
68. Hammerlund C, Sundberg T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plast Reconstr Surg*, 1994; 93: 829-833.
69. Eltorai I. Hyperbaric oxygen in the management of pressure sores in patients with injuries to the spinal cord. *J Dermatol Surg Oncol*, 1981; 7: 737-740.
70. Steinberg MH. Pathophysiology of sickle cell disease. *Baillieres Clin Haematol*, 1998; 11: 163-184.
71. Ballas SK. Sickle cell disease: clinical management. *Baillieres Clin Haematol*, 1998; 11: 185-214.
72. Laszlo J, Obenour W Jr, Saltzman HA. Effects of hyperbaric oxygenation on sickle syndromes. *South Med J,* 1969; 62: 453-456.
73. Mehdaoui H, Elisabeth L. Sickle-cell anemia. In: Oriani G, Marroni A, Wattel F. *Handbook on hyperbaric medicine*. Springer, Berlin, 1996; 830-833.
74. Wiseman DM, Rovee DT, Alvarez OM. Wound dressings: design and use. In: Cohen IK, Diegelman RE, Lindblad WS (eds). *Wound healing: biochemical and clinical aspects*. Saunders, Philadelphia, 1992; 562-580.

75. Mathieu D, Neviere R, Wattel F. Transcutaneous oxymetry in hyperbaric medicine. In: Oriani G, Marroni A, Wattel F (eds). *Handbook of hyperbaric medicine*. Springer, Berlin, 1996; 686-698.
76. Baumberger JP, Godfriend RB. Determination of arterial oxygen tension in man by equilibration trough intact skin. *Fed Proc*, 1951; 10: 10-11.
77. Clark LC Jr, Wolf R, Granger D. Continuous recording of blood oxygen tensions by polarography. *J Appl Physiol,* 1953; 6: 189-193.
78. Clark LC Jr. Monitor and control of blood and tissue oxygen tension. *Trans Am Soc Artif Intern Org*, 1956; 2: 41-46.
79. Huch R, Lubbers DW, Huch A. Quantitative continuous measurement of partial oxygen pressure on the skin of adults and newborn babies. *Pflugers Arch,* 1972; 337: 185-198.
80. Huch A, Huch R, Hollmann G, Hockerts T. Transcutaneous pO_2 of volunteers during hyperbaric oxygenation. *Biotelemetry*, 1977; 4: 88-100.
81. Eberhard P, Mindt W, Jahn F, Hammacher K. Oxygen monitoring of newborns by skin electrodes. Correlation between arterial and cutaneously determined pO_2. In: Bruley DF, Bicher HI (eds). Advances in experimental medicine and biology. Plenum Press, New York, 1973; 37B: 1097-1101.
82. Eberhard P, Mindt W, Jann F, Hammacher K. Continuous pO_2 monitoring in the neonate by skin electrodes. *Med Biol Eng*, 1975; 13: 436-442.
83. Hohenauer L. Transcutaneous monitoring of pO_2 ($p_{tc}O_2$) in sick newborn babies : three years of clinical experience. In: Huch A, Huch R, Lucey JF (eds). *Continuous transcutaneous blood gas monitoring.* New York, Alan R. Liss, 1979: 375-376.
84. Montgomery H, Horowitz O. Oxygen tension of tissues by polarographic method. *J Clin Invest,* 1953; 29: 1120-1130.
85. Shoemaker WC, Vidyssagar D. Physiological and clinical significance of $p_{tc}O_2$ measurements. *Crit Care Med*, 9: 689-690.
86. Brantigan JW, Ziegler EC, Hynes KM, Dunn KL, Albo D. Tissue gases during hypovolemic shock. *J Appl Physiol*, 1974; 31: 117-122.
87. Dennhardt R, Ricke MF, Huch A, Huch R. Transcutaneous pO_2 monitoring in anaesthesia. *Eur J Intern Care Med*, 1976; 2: 29-33.
88. Podolsky S, Baraff LJ, Geeher E. Transcutaneous oximetry measurements during acute blood loss. *Ann Emerg Med*, 1982; 11: 523-525.
89. Kram HB, Shoemaker WC. Diagnosis of major peripheral arterial trauma by transcutaneous oxygen monitoring. *Am J Surg,* 1984; 147: 776-780.
90. Eickhoff JH, Engell HC. Transcutaneous oxygen tension measurement on the foot in normal subjects and in patients with peripheral arterial disease admitted for vascular surgery. *Scand J Gin Lab Invest*, 1981; 41: 742-748.
91. Ratlift DA, Clyne CAC, Chant ADB, Webster JHH. Prediction of amputation wound healing: the role of transcutaneous pO_2 assessment. *Br J Surg,* 1984; 71: 219-222.
92. White RA, Nolan L, Harley D, Shoemaker WC. Noninvasive evaluation of peripheral vascular disease using transcutaneous oxygen tension. *Am J Surg*, 1982; 144: 68-75.
93. Wyss CA, Matsen FA III, Simmons CW, Burgess EM. Transcutaneous oxygen tension measurements on limbs of diabetic and nondiabetic patients with peripheral vascular disease. *Surgery,* 1984; 95(3): 339-345.
94. Achauer BM, Black KS, Litke DK. Transcutaneous pO_2 in flaps: a new method of survival prediction. *Plast Reconstr Surg*, 1980; 65: 738-745.
95. Serafin D, Lesence CB, Mullen RY, Georgiade NG. Transcutaneous pO_2 monitoring for assessing viability and predicting survival of skin flaps: experimental and clinical correlations. *J Microsurg,* 1981; 2: 165-178.
96. Sheffield PJ, Workman WT. Noninvasive tissue oxygen measurements in patients administered normobaric and hyperbaric oxygen by mask. *Hyperb Oxygen*, 1985; 6: 47-62.
97. Abbot NC, Swanson Beck J, Carnochan FM, Spence VA, James PB. Estimating skin respiration from transcutaneous pO_2/pCO_2 at 1 and 2 atm abs on normal and inflamed skin. *J Hyperb Med,* 1990; 5: 91-102.
98. Wattel F., Mathieu D., Neviere R. Transcutaneous oxygen pressure measurements. A useful technique to appreciate the oxygen delivery to tissues. *J Hyperbaric Med*, 1991; 6: 269-281.

99. Hart GB, Meyer GW, Strauss MB, Messina VJ. Transcutaneous partial pressure of oxygen measured in a monoplace hyperbaric chamber at 1.15 and 2 atm abs oxygen. *J Hyperb Med*, 1990; 5: 223-229.
100. Dowd GSE, Linge K, Bentley G. Measurement of transcutaneous oxygen pressure in normal and ischaemic skin. *J Bone Joint Surg,* 1983; 65: 79-83.
101. Evans NTS, Naylor PFD. The systemic oxygen supply to the surface ofthe human skin. *Respir Physiol,* 1967; 3: 21-37.
102. Hauser CJ, Shoemaker WC. Use of a transcutaneous pO_2 regional perfusion index to quantify tissue perfusion in peripheral vascular disease. *Ann Surg,* 1983; 197: 337-343.
103. Wattel F, Mathieu D, Fossati F, Neviere R, Coget JM. Hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot. *Undersea Biomed Res,* 1990; 17 (Suppl): 160-161.
104. Mathieu D, Neviere R, Pellerin P, Patenotre P, Wattel F. Pedicle skin flap, prediction of outcome by transcutaneous oxygen measurements in hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*, 1993; 91: 329-334.
105. European Committee for Hyperbaric Medicine. Recommendation of the 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. *European J Underwater Hyp Med,* 2005; 6: 29-40.
106. European Committee for Hyperbaric Medicine. Recommendation of the first European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. In: Marroni A, Mathieu D, Wattel F (eds). *The ECHM collection*, volume 1, Best publishing company, Flagstaff, 2005: 1133-1142.

2.2.10. Персистирующий остеомиелит

А. Кеммер, Т. Штайн, К. Хирхольцер

BG Trauma Center, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik, Murnau, Germany

Краткое содержание: хронический персистирующий остеит/остеомиелит определяется как острая инфекция кости, персистирующая более шести недель, несмотря на адекватное лечение. Хронические инфекции могут персистировать всю жизнь. Было продемонстрировано, что на инфицированные ткани с нарушенной перфузией оказывает положительный эффект лечение гипербарическим кислородом (ГБО). При остеомиелите, как правило, необходимы повторные хирургические вмешательства и длительная антибиотикотерапия. Спасти конечность удается не всегда. ГБО применяется при лечении различных ортопедических заболеваний. При хроническом остеите/остеомиелите вспомогательное применение ГБО является специфической и эффективной составляющей мультидисциплинарной лечебной тактики.
Ключевые слова: персистирующий остеомиелит, остеит, вспомогательная ГБО, инфекция кости.

1. Введение

Гипербарическая оксигенация (ГБО) является инновационным и обещающим методом вспомогательного лечения хронического воспаления и инфекций мягких тканей/костей[1]. Было продемонстрировано, что состояние инфицированных тканей с нарушенной перфузией улучшается после лечения ГБО. Показания к ГБО при хронических инфекциях, в соответствии с литературными данными и нашим собственным опытом, включают лечение следующих заболеваний:

- миозит;
- нарушение заживления проблемных ран;
- диабетическая стопа;
- внутричерепной абсцесс;
- спондилодисцит;
- некротизирующий фасциит;
- хронический остеит и остеомиелит.

Пациенты, страдающие хроническим остеитом/остеомиелитом и диабетической стопой, составляют доминирующую группу среди пациентов с хроническими инфекциями.

1.1. Хронический остеит/остеомиелит

1.1.1. Обоснование

Хронический остеит/остеомиелит определяется, в зависимости от литературного источника, как острая инфекция кости, персистирующая более 6–12 недель. Термин *рефрактерный остеомиелит* применяется при хроническом остеите/остеомиелите, не отвечающем на адекватное хирургическое лечение и антибиотикотерапию. Хронические инфекции могут персистировать всю жизнь. Последствия могут быть тяжелыми. Как правило, необходимы повторные хирургические вмешательства и длительная антибиотикотерапия. Спасти конечность удается не всегда. Часто срок необходимой госпитализации растягивается на недели и месяцы. Инфекция может распространяться на прилежащие ткани и системы органов. Инфекция тела позвонка может вызвать формирование ретроперитонеального или абдоминального абсцесса и может перерасти в синдром генерализованного сепсиса, с исходом, в конечном итоге в полиорганную недостаточность и смерть.

Хронический остеомиелит вносит значительный вклад в расходы на здравоохранение. Средняя стоимость лечения составляет 80 000 евро на пациента. Для успешного лечения и контроля рефрактерного остеомиелита все варианты лечения необходимо взвесить очень тщательно — и не только с экономической точки зрения. В последние годы была продемонстрирована ценность ГБО в качестве вспомогательного лечения[2]. В своем обзоре Strauss показал пятикратное снижение стоимости лечения рефрактерного остеомиелита при использовании ГБО в качестве вспомогательного[3].

1.1.2. Патогенез

В англоязычной литературе разделение остеита и остеомиелита не типично. В немецкоязычной литературе эти два патологических состояния отчетливо разделены. Показания для успешного применения ГБО зависит от патогенеза заболевания. Таким образом, разделение остеомиелита, вызываемого гематогенным бактериальным обсеменением, и остеита, вызываемого прямым контактом ткани с бактериями в момент травмы или операции, необходимо.

1.1.3. Остеомиелит

Остеомиелит — это острый или хронический воспалительный процесс кости и ее структур, вызываемый гематогенным бактериальным обсеменением из отдаленного источника. Источником инфекции могут быть средний отит, тонзиллит, синусит или болезни зубов, или источник может остаться неизвестным. Инфекция может быть локализованной или распространяться по надкостнице, коре, костному мозгу и губчатой кости.

Наиболее типичная локализация — быстро растущий и высоковаскуляризованный метафиз растущих костей. Таким образом, остеомиелит встречается в первую очередь у детей. Заметное снижение кровотока в сосудах с угловатой конфигурацией в дистальной части метафиза предраспо-

лагает к тромбозам и саму кость к локализации здесь некрозов и бактериального обсеменения, вызывающего инфекцию костного мозга (миелит) и коры (остеомиелит) [4].

У взрослых костный мозг постепенно замещается жировой тканью с уменьшением васкуляризации, в связи с чем локализованный остеомиелит у взрослых встречается редко. В отличие от детей доминирует локализация в телах позвонков. Кроме того, потенциальными зонами поражения становятся грудина, ветви лонного сочленения и ключица. Остеомиелит черепа обычно бывает следствием синусита или инфекции мочевыводящих путей.

К остеомиелиту предрасположены дети и подростки с иммунными нарушениями, вызванными заболеваниями, нарушениями питания или гормональным дисбалансом. У взрослых, как правило, есть иммунная недостаточность, часто обусловленная диабетом, почечным диализом, наркоманией или алкоголизмом.

1.1.4. Остеит

В отличие от гематогенного остеомиелита остеит вторичен к контакту с очагом инфекции и составляет не менее половины всех случаев инфекции кости, частота которых растет. Микроорганизмы могут прямо попасть в кость во время травмы, распространиться в виде нозокомиальной контаминации во время периоперационных или интраоперационных процедур, или попасть из прилегающих инфицированных мягких тканей. Для остеита характерен дисбаланс между гуморальным иммунитетом (в основном вызванным тканевой гипоксией) и инфицирующими агентами, т. е. бактериями или грибами. Обычно инфекция персистирует в течение нескольких недель в зоне, пострадавшей в результате травмы, облучения, злокачественного новообразования или другого поражения. Гипоксия в этом процессе играет основную роль.

После перелома происходит значительное нарушение перфузии фрагмента. Гематома, отек и некроз мягких тканей представляют идеальные условия для роста бактерий. Распространение инфекции по гаверсовым и фолкмановским каналам, а также вдоль конструкций для остеосинтеза может привести к некрозу жизненно важных костей. Манифестация хронического остеита может запаздывать на несколько лет после инфицирования. У таких пациентов параметры локальной и системной инфекции не выражены, но они страдают от формирования абсцессов.

Сахарный диабет — наиболее типичная причина сосудистой недостаточности у пациентов с остеитом. Часто оказываются вовлеченными мелкие кости стопы (таранная, пяточная, дистальная часть малоберцовой и большеберцовая кости). Обычный возраст пациентов этой группы 35–70 лет. Инфицирование как правило начинается с входных ворот в организм, таких как инфицированные ложа ногтей, целлюлит или изъязвление атрофичной кожи.

Причинами остеита могут также быть открытые переломы, открытая редукция и внутренняя фиксация закрытых переломов, проникающая

травма и реконструктивные операции на нетравмированных костях или суставах. При ортопедическом протезировании суставов, инфицирование протеза происходит в основном из-за бактериальной контаминации во время операции.

У взрослых костный мозг постепенно замещается жировой тканью с уменьшением его перфузии. В связи с этим инфекция ограничивается кортикальным слоем кости. Вследствие ригидности структуры кости инфекция вызывает повышение внутримозгового давления с дальнейшим уменьшением перфузии, ишемию, внутрисосудистый тромбоз и некрозы. Фрагменты нежизнеспособных костей называют секвестрами. Инфекция распространяется через корковый слой, формируя поднадкостничные абсцессы, проникая через надкостницу и образуя абсцессы мягких тканей и свищи. Кроме того, возможно формирование ходов, сообщающихся с кожей.

1.2. Клинические проявления

У детей острый гематогенный остеомиелит проявляется лихорадкой и болью в области пораженной кости. Иногда в анамнезе присутствует травма или повреждение другого рода. Лихорадка может предшествовать болевому синдрому. Характерны повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоз и увеличение уровня С-реактивного белка[5]. Остеит посттравматический и из контактного очага вызывает локализованную боль, формирование ходов с кожными свищами, инфекцию мягких тканей и формирование абсцессов, прилежащих к кости. На ранних стадиях остеита температура тела и количество лейкоцитов остаются нормальными, в то время как СОЭ и С-реактивный белок умеренно повышены.

В отличие от острого остеита (который вызывает персистирующую боль) для хронической формы остеита характерна боль эпизодическая, перемежающееся или персистирующее формирование ходов и воспаление мягких тканей вблизи пораженной кости. Спонтанное закрытие ходов провоцирует острое усиление боли и формирование подкожных абсцессов.

Для остеомиелита позвонков характерно подспудное развитие, наиболее типичный симптом — боль в спине. Обычно неврологической симптоматики нет до поздних стадий заболевания, на которых возможно разрушение тела позвонка. В анализе крови обычно нормальные показатели лейкоцитов при повышенном СОЭ и СРБ. Эти повышенные показатели могут указывать на остеомиелит позвонка — в отличие от многих других причин боли в спине. Формирование параспинальных абсцессов сопровождается тяжелой болью и локальной деструкцией тканей. При вовлечении в формирующийся абсцесс и грануляции спинного мозга возможно развитие пареза кишечника, дисфункция мочевого пузыря или даже перерыв спинного мозга и необратимая параплегия. Лечение ГБО может быть эффективно для снижения риска этих осложнений.

1.3. Диагностика — лечение

1.3.1. Визуализирующие методики

Трехфазное сканирование кости с технецием-99 обычно дает положительный результат даже на ранних стадиях инфекции. На традиционной рентгенограмме костей признаки обычно не видны до 14–21-го дня и вначале проявляются как подъем надкостницы с последующим появлением просветлений в корковой и костномозговой зонах. На 28-й день какие-либо отклонения есть у 90% пациентов.

Рис. 2.2.10–1. Женщина 69 лет с остеомиелитом дистальной части бедренной кости, с персистирующим течением (60 лет), к моменту исследования достигшим колена и проксимальной части большеберцовой кости

Для раннего выявления и хирургической локализации остеомиелита эффективна МРТ. Исследования показали ее преимущество перед прямой рентгенографией, КТ и радионуклидным сканированием, при избранных анатомических локализациях. Чувствительность варьирует в диапазоне 90–100%[6]. Кратковременный терапевтический эффект этими методами выявить невозможно. Дополнительные визуализирующие методы диаг-

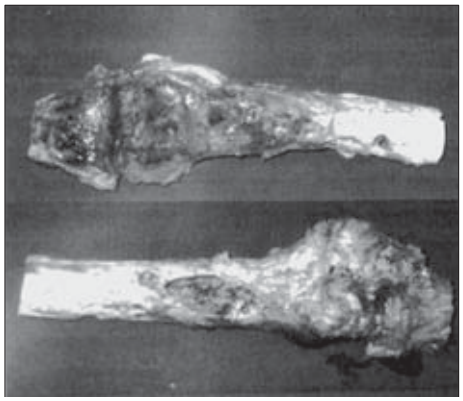


Рис. 2.2.10–2. 25-см резекция дистальной части бедренной кости, колен и проксимальной части большеберцовой кости

Рис. 2.2.10–3. Мужчина 42 лет с персистирующим остеитом дистальной части большеберцовой кости после открытого перелома III °, через 4 месяца после травмы, на рентгенограмме видны признаки деструкции кости

ностики включают позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ), предпочтительно в сочетании с КТ (ПЭТ-КТ).

На ранних стадиях инфекции сканирование кости положительно. Однако опухоли, переломы и различные метаболические заболевания также могут быть причиной положительного результата сканирования. Для уточнения диагноза остеомиелита необходимо дополнительное сканирование с лейкоцитами, меченными галлием-67 и/или индием-111: при этом результат будет положительным только при остеомиелите[7].

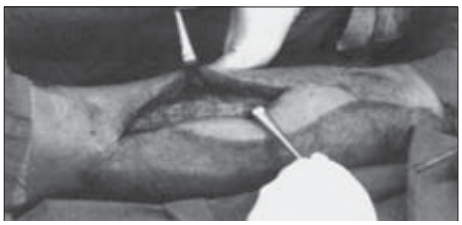


Рис. 2.2.10–4. Типичная деструкция кости микроорганизмами

1.3.2. Микробиологические находки

Для точной диагностики необходим микробиологический посев. У детей с острым гематогенным остеомиелитом посев крови может быть положительным, в то время как при хронической форме бактерии из крови высеваются редко[8]. Необходимо взять по нескольку мазков из всех доступных источников, в которых есть гной, абсцессов и инфицированных мягких тканей. Однако для точной диагностики необходима биопсия тела позвонка или межпозвонкового пространства иглой или открытым хирургическим способом. В кости почти всегда выявляется один патогенный микроорганизм. Чаще всего в изоляте оказываются штаммы *Staphylococcus.*

Однако у иммунокомпрометированных пациентов могут быть обнаружены и другие микроорганизмы, включая грибы и микобактерии.

Лечение включает постельный режим, применение соответствующих антибиотиков внутривенно курсом в 6–8 недель и ГБО. Хирургическое вмешательство показано в случае формирования паравертебральных или эпидуральных абсцессов или при нестабильности сегмента позвоночника, нуждающегося в остеосинтезе.

У пациентов с хроническим посттравматическим или послеоперационным остеитом, или хроническим остеитом, обусловленным расположенным близко к кости очагом инфекции, диагноз зависит от результата микробиологического исследования пораженной кости или прилежащего абсцесса. Обычно эти инфекции полимикробны и поэтому информативность поверхностного мазка и посева из трубки отсоса ограничена попаданием микроорганизмов кожи, и недостаточна, чтобы идентифицировать глубокое бактериальное осеменение[9].

1.3.3. Лечение

Лечение хронического остеита требует хирургической санации, антибиотиков и, в некоторых случаях, ГБО. Во время операции радикально санируют поврежденную кость и мягкие ткани. Может потребоваться радикальная резекция сегмента кости, резекция или экзартикуляция сустава или даже ампутация пораженной конечности. Для адекватного микробиологического ведения необходимо исследовать посевы как с мягких тканей, так и с кости. Операцию завершают обильным промыванием раны раствором Рингера с лактатом или раствором антисептика. Ирригацию кости выполняют дополнительным пульсирующим промыванием. При имплантации металлоконструкции показано топическое применение антибиотиков. Остеомиелит считается рефрактерным, если у пациента не возникает облегчения после хирургической санации и 6-недельного курса приема подобранных антибиотиков.

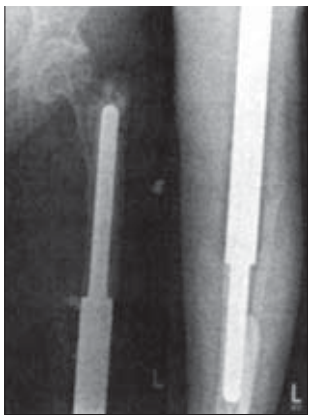


Рис. 2.2.10–5. Артродез с цементом у пациентки 69 лет. Через 4 недели безболезненно активизирована

Если нужны повторные хирургические ревизии с промыванием и санацией, временно рану закрывают, используя поливинилалкоголь (ПВА) или полиуретановую губку, используя постоянное или прерывистое отсасывание и герметичную повязку. Отсасывание осуществляют при помощи вакуум-отсоса или стандартной емкости отсоса. Во время проведения ГБО допустимо применение только специально протестированных материалов.

Если у пациента инфекции нет, то планируют реконструктивную операцию со стабилизацией и внутренней фиксацией, имплантацию эндопротеза или реконструкцию мягких тканей. У таких пациентов следует подумать о втором, дополнительном курсе ГБО, который может быть клинически целесообразен.

2. Лечение гипербарической оксигенацией

Инфекции кости широко приняты в качестве показаний к вспомогательному лечению гипербарической оксигенацией. Успешность лечения ГБО будет в значительной степени зависеть от особенностей основного заболевания. Патофизиология остеомиелита с локальным отеком, повышенным внутрикостным давлением и некрозами, предполагает снижение кровотока[10]. Гипоперфузия является прямым следствием повышенного давления в костном мозге. Давление повышается в результате блокирования костномозгового канала и гаверсиановой системы гноем и другими нежизнеспособными тканями. Было продемонстрировано, что гипоксия является регулярной проблемой в кости, пораженной остеомиелитом[11].

Первое сообщение об эффективности применения ГБО при остеомиелите у людей принадлежит Slack (1965)[12]. С тех пор ГБО как вспомогательное лечение при рефрактерном остеомиелите описано многими авторами.

2.1. Классификация остеомиелита

Для идентификации пациентов, которым было бы целесообразным назначение вспомогательного лечения ГБО, может быть применена системная классификация остеомиелита по типу классификации Cierny-Mader[8]. Эта классификация подразделяет пациентов по анатомическим и физиологическим параметрам (табл. 2.2.10–1). К пациентам с диффузным остеомиелитом относят пациентов со структурной нестабильностью кости как до, так и после хирургической санации. Вспомогательную ГБО применяют для лечения наиболее трудных стадий хронического остеомиелита, например локализованного и особенно диффузного остеомиелита типа В. Пациенты, страдающие рефрактерным остеомиелитом стадий 3В и 4В, представляют собой идеальных кандидатов для лечения ГБО в сочетании с хирургией и антибиотикотерапией. Решение о применении ГБО принимают независимо от длительности хронического остеомиелита, так как время с момента первого выявления представляется мало влияющим на хронический исход лечения. Таким образом, независимо от анамнеза, внимание следует уделять каждому пациенту, если он обратился впервые, и назна-

чить стандартное лечение, включающее оптимизацию иммунного статуса, санацию, микробиологическое обследование, адекватную антибиотикотерапию и вспомогательное лечение ГБО.

Таблица 2.2.10–1. Классификация хронического остеомиелита по Cierny-Mader[8]

Анатомический тип	
Стадия 1	Костномозговой остеомиелит
Стадия 2	Поверхностный остеомиелит
Стадия 3	Локальный остеомиелит
Стадия 4	Диффузный остеомиелит
Физиологический тип	
A Защитный статус	Нормальный
B_S Защитный статус	Системное нарушение
B_L Защитный статус	Локальное нарушение
C Защитный статус	Лечение опаснее заболевания

2.2. Принципы лечения и патология

Факторы, ведущие к формированию хронической рефрактерной инфекции кости, хорошо известны. К ним относятся: открытые раны, краш-травма с повреждением сосудов, конструкции для остеосинтеза, специфика микроорганизма, локальная ишемия кости и нарушения, повреждающие защиту организма, такие как сахарный диабет и ангиопатия. Повышают риск возникновения остеита и нарушения иммунной защиты организма. Большинство этих факторов провоцируют гипоксию в зоне поражения, тем самым лишая фагоциты возможности развернуть антибактериальную активность. Гипоксия становится основной причиной перехода инфекции в хроническую форму. У пациентов с хроническим остеитом было установлено нарушение хемотаксиса нейтрофильных гранулоцитов и фагоцитарной активности, вызванных низким напряжение кислорода.

Гипоксия кости, пораженной остеомиелитом, объясняется дисбалансом между потребностью в кислороде и его доставкой, обусловленным нарушением локального кровообращения (повреждение сосудов, формирование отека, сосудистый застой вследствие тромбозов)[10].

В дополнение к усилению активности лейкоцитов и макрофагов и прямым антибактериальным свойствам гипербарической оксигенации тканей, были продемонстрированы и другие положительные свойства. Для костей характерен высокий темп метаболизма и богатая перфузия. Питание в основном обеспечивает внутрикостная перфузия, и, в меньшей степени, надкостничная васкуляризация. Формирующие матрикс периферические остеобласты находятся дальше от перфузирующих сосудов, чем активно резорбтирующие и расположенные более центрально остеокласты. Таким образом снижение перфузии будет нарушать регуляцию остеобластов в большей степени, чем остеокластов. Опосредуемое остеобластами формирование остеоидов зависит от доставки кислорода на периферию.

Лечение ГБО способствует ангиогенезу с последующим усилением притока крови к тканям, органам и костям, давая возможность антибиотикам проникать ближе к зонам с большим количеством бактерий. Повышение напряжения кислорода и усиление кровотока также оказывают положительное действие, снижая отек мягких тканей.

Однако хирургическая санация остается критически важной для удаления некротизированных тканей и секвестров, кроме того, для снижения локальной гипоксии и бактериальной контаминации.

После успешного лечения инфекции, ГБО может повысить выживаемость пересадки кожи или микрососудистого кожного лоскута на этапе реконструкции мягких тканей (*см. гл. 2.2.7*).

В целом эффективность применения ГБО становится более очевидной с нарастанием нарушения тканевой перфузии. Это было отчетливо продемонстрировано при инфекции стопы или дистальных частей конечности у пациентов с диабетической или атеросклеротической ангиопатией. По нашим наблюдениям, частота ампутаций вследствие хронических нарушений микроциркуляции уменьшилась значительно.

2.3. Экспериментальные исследования

В связи с тем что клинические исследования 1960-х годов показали некоторые преимущества ГБО при лечении тяжелых случаев остеомиелита, были предприняты серии контролируемых исследований на животных, которые подтвердили полученные ранее результаты клинических исследований[14–16].

Esterai с соавторами[16] в исследовании на животных показал, что pO_2 в атмосферных условиях в пораженной остеомиелитом кости достигает только 17 мм рт. ст., в то время как на противоположной стороне, в здоровой кости pO_2 было 32 мм рт. ст. При дыхании 100%-ным кислородом этот показатель составил 99 мм рт. ст. в здоровой кости и только 1 мм рт. ст. в инфицированной. В условиях ГБО 200 кРа значения pO_2 как в здоровой, так и в инфицированной костях достигли почти 200 мм рт. ст. (табл. 2.2.10–2).

Таблица 2.2.10–2. Напряжение кислорода (мм рт. ст.) в нормальной и пораженной остеомиелитом большеберцовой кости кролика (согласно Esterhai с соавторами[16]).

Лечебный газ	Нормальная кость	Остеомиелит
Атмосферный воздух	31,9±4,60	16,7±3,8
Нормобарический кислород	98,8±22,0	17,5±2,7
ГБО при 200 кРа	191,5±47,9	198,4±2,7
ГБО при 300 кРа	309,3±29,6	234,1±116,3

Niinikowsky[10] и Hunt показали, что напряжение кислорода в кости при остеомиелимте составляет 10–20 мм рт. ст. Несколько последующих исследований[10, 17] продемонстрировали еще более отчетливо, что это снижение напряжения кислорода обычно сопровождает инфекции кости и его можно поднять до нормального или субнормального при помощи ГБО.

Значение таких подъемов для гипоксической среды тканей при остеомиелите прояснила работа Hohn с соавторами[18]. Они смогли показать, что фагоцитарное уничтожение *Staphylococcus aureus* ослабевало, когда напряжение кислорода в зоне бактериальной инвазии падало ниже 30 мм рт. ст. При напряжении кислорода около 0 мм рт. ст. бактерицидная мощность полиморфноядерных лейкоцитов падала на 50%. Снижение фагоцитарной активности при напряжении кислорода около 0 было подобным тому, которое бывает у лиц, страдающих хроническим гранулематозом, заболеванием, вызываемым дефектом НАДФ-оксидазы. Этот дефект ведет к ослаблению продукции свободных кислородных радикалов в фагоцитах и, таким образом, к снижению бактерицидной способности фагоцитов. Этот эффект удавалось реверсировать ликвидацией только гипоксии у негранулематозных животных. Hohn пришел к заключению, что гипоксия была причиной ослабления продукции свободных кислородных радикалов лизосом, обусловившей нарушение механизма фагоцитоза.

Эти данные были подтверждены и другими авторами[19–21] и распространены на такие бактерии, как *Escherichia coli, Proteus species* и *Pseudomonas aerugenosa*.

В конечном итоге, было продемонстрировано, что ГБО эффективна в качестве вспомогательного лечения при экспериментальном остеомиелите у животных, вызванном *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aerugenosa*[13, 22, 23].

2.3.1. Острый остеомиелит

Терапевтический эффект ГБО в хорошо перфузируемых тканях на первый взгляд может быть не очевиден. Анаэробные микроорганизмы составляют до 10–15% изолятов при хроническом негематогенном остеомиелите, в некоторых изолятах встречается смешанная, аэробно-анаэробная микрофлора. Таким образом, хорошо изученное прямое токсическое и летальное действие на анаэробы будет уничтожать эти микроорганизмы. Анаэробные микроорганизмы неспособны вырабатывать супероксиддисмутазу и каталазу, механизмы действия которых аэробные бактерии используют для разрушения токсичных кислородных радикалов. Лечение ГБО ведет к повышению уровней свободных кислородных радикалов в пораженной зоне как внутри клетки, так и снаружи. Этот эффект хорошо изучен при клостридиальной и неклостридиальной анаэробной инфекции (см. гл. 1.6).

2.3.2. Хронический остеомиелит

Показания к применению ГБО еще более очевидны у пациентов с хроническим остеитом, особенно потому, что большинство принципов действия конклюзивны как для острого, так и для хронического остеомиелита. Патогенетически посттравматический остеит развивается после открытого перелома, или открытой внутренней фиксации обломков. Тяжесть травмы служит критическим фактором. Открытые переломы и обширное повреждение мягких тканей способствуют развитию инфекции. Вторичным фактором является дополнительная травма, полученная в ходе операции и

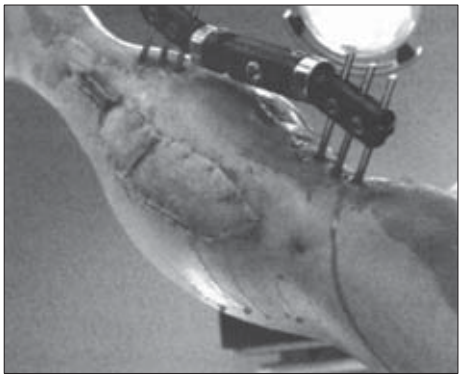


Рис. 2.2.10–6. Острый остеомиелит после краш-травмы и стабилизации наружной фиксацией

вызванная остеосинтезом. Операция и остеосинтез могут ухудшать перфузию и, таким образом, неблагоприятно влиять на заживление кости и иммунный ответ. У пациентов с нарушениями защитной системы вспомогательное лечение ГБО может быть эффективным для предотвращения вторичного повреждения вследствие операции.

Стабилизирующие методики, защищающие мягкие ткани, расположенные в зоне перелома, такие как наружные фиксаторы или внутрикостные гвозди, ассоциируются с невысоким риском послеоперационной инфекции, в то время как открытая репозиция и внутренняя фиксация в сочетании с обширным воздействием фрагментов делают кость более восприимчивой к инфекции. К дополнительным факторам относятся бактериальная нагрузка, тип и вирулентность бактерий. До 80% пациентов инфицированы *Staphylococcus aureus.* Было продемонстрировано, что ГБО при лечении остеомиелита, вызванного *Staphylococcus aureus* у кроликов, по эффективности не уступает действию цефалотина[14].

Кроме бактерицидного действия на анаэробные бактерии ГБО в основном повышает фагоцитарную активность лейкоцитов и макрофагов и потенциирует эффект некоторых антибиотиков. Накапливаются убедительные доказательства того, что некоторые антибиотики, такие как аминогликозиды, цефалоспорины и хинолоны, могут быстрее встраиваться в стенку бактериальной клетки при повышенном напряжении кислорода. Процесс транспорта через стенку клетки в высокой степени зависит от кислорода и прекращается в условиях гипоксии, когда напряжение кислорода в тканях падает ниже 20–30 мм рт. ст.[24]. Было продемонстрировано, что ГБО усиливает активность аминогликозидов[25]. Применение цефалоспоринов в сочетании с ГБО в 100 раз уменьшает число бактерий по сравнению с использованием либо ГБО, либо цефалоспоринов по отдельности[26].

Важный фактор в процессе заживления остеомиелита — удаление некротической кости остеокластами. Высокая метаболическая активность остеокластов делает их чувствительными к гипоксии. При низком напряжении кислорода остеокласты не будут удалять клетки некротизированной кости, таким образом, заживление кости будет нарушено. Интересно,

что заживление кости не только требует минимального напряжения кислорода, но важна и длительность повышенного напряжения кислорода.

а б в

Рис. 2.2.10–7 (а) Пациент 42 лет. Нежизнеспособная большеберцовая кость.
(б) Резекция 13 см большеберцовой кости.
(в) После резекции сегмента.

Barth [27] обнаружил, что когда крысам назначали ГБО при 200 кРа в течение 90 мин один раз в день, перелом бедренной кости заживал первичной оссификацией. Если лечение проводили дважды в день, переломы заживали через эндохондральную оссификацию, что вело к структурной слабости. Скорости восстановления кости и неоваскуляризации были заторможены, а активность остеокластов повышена. Заживление кости выглядело нарушенным количественно и качественно, если ГБО назначали меньше или больше[28] традиционных условий: один раз в день при давлении 200–280 кРа в течение 90–120 мин.

2.3.3. Заключение

На основании экспериментальных данных можно сделать следующее заключение.

1. Кровоток пораженной остеомиелитом кости и окружающих ее тканей снижен, эти ткани гипоксичны.
2. Гипоксия ослабляет механизмы защиты, нарушая кислородзависимую способность полиморфноядерных лейкоцитов убивать бактерии.
3. Гипоксия ослабляет пролиферацию фибробластов и продукцию коллагена — основу для восстановления кости.
4. Пониженное напряжение кислорода в пораженной остеомиелитом кости и окружающих тканях при помощи ГБО можно поднять до нормальных значений и выше.
5. ГБО действует синергично с антибиотиками.
6. Экспериментальное лечение остеомиелита, вызванного *Staphylococcus aureus*, с применением только ГБО или только антибиотиков было одинаково эффективным.

2.4. Клинические исследования

Даже если имеются точные и хорошо обоснованные условия для применения ГБО при хроническом остеомиелите, сложная природа и множество вариантов клинического течения остеомиелита затрудняют клинические

исследования на уровне, отвечающем требованиям принципов доказательной медицины [29]. Индивидуальные особенности распространенности и локализации инфицированной кости, состояние окружающих тканей, идентификация и количественная оценка микроорганизмов, применение антибиотиков, наличие сопутствующих заболеваний, сроки и форма хирургического вмешательства и последнее, но не менее важное, непредсказуемое по времени течение заболевания на протяжении лет, — все это тормозит практическое проведение рандомизированных контролируемых клинических исследований на пациентах. Осознание этого помогает понять причину отсутствия рандомизированных проспективных двойных слепых исследований применения ГБО при хроническом рефрактерном остеомиелите.

Рис. 2.2.10–8. Лечение тяжелой костной инфекции в барокамере в условиях продолжения мер интенсивной терапии

Независимо от этого, большая часть опубликованных результатов клинических исследований, использовавших стандартный протокол (хирургия и ГБО) для вспомогательного лечения хронического рефрактерного остеомиелита, подтверждают экспериментальные данные, опубликованные ранее. В группах пациентов, прошедших курс лечения ГБО, уровень успешности варьирует в диапазоне 60–85% [30–34].

В немногих из этих публикаций приведены критерии включения или лечебный протокол. Редко можно встретить результаты длительного последующего наблюдения. Соответствие пациентов было низким, что вело к ряду случаев безуспешного лечения, связанного с отказом пациентов от дополнительных операций [35].

Первое клиническое сообщение о пациентах с рефрактерным остеомиелитом описывает успешное лечение 5 пациентов, включавшее сочетание хирургии, антибиотикотерапии и ГБО [11].

Недавно Chen [36] сообщил об уровне успешности 86% у 15 пациентов с рефрактерным остеомиелитом, леченных с использованием вспомогательной ГБО. В этом исследовании пациентов наблюдали в течение 17,2 месяцев после окончания сеансов ГБО. Есть ряд интересных сообщений исследователей из Китая, к сожалению, они малодоступны.

Самую интересную до настоящего времени работу выполнили Morrey с соавторами. В проспективное исследование они включили [40] пациентов,

леченных по протоколу, включающему повторные хирургические вмешательства (в среднем 3,1 операции, диапазон от 1 до 7), антибиотики парэнтерально, ГБО и, при необходимости, пересадка мышечного лоскута. При обследовании через 2 года у 34 пациентов (85%) признаки инфекции отсутствовали, и это можно было наблюдать в течение в среднем 8,4 лет (7,5–10,5 лет) всего. У 30 пациентов (75% исходной группы) было достигнуто удовлетворительное разрешение симптоматики, лечение 4 пациентов (12%) оказалось неэффективным, с последовавшим рецидивом инфекции.

Malerba [37] сообщил об уровне успеха в 66,5% при ретроспективном анализе 430 пациентов, в 28% случаев было отмечено улучшение течения костной инфекции. Среднее число сеансов составило 67.

В нашей клинике у 54 пациентов (68%) из 79, страдавших хроническим остеомиелитом конечностей, с последующим наблюдением в течение более чем 24 месяцев (24–60 месяцев) удалось добиться удовлетворительного улучшения течения хронического рефрактерного остеомиелита. Большинству из этих пациентов неоднократно назначалось неэффективное лечение за последние три года (некоторым до 20 лет) в других клиниках. Отсев пациентов с хроническим остеомиелитом из-за отказа от повторных операций или продолжения ГБО более 15 сеансов в нашей клинике составил 20%. Это является характерной особенностью пациентов с хроническим остеомиелитом.

Davis продемонстрировал удовлетворительное улучшение течения остеомиелита у 87% из 38 пациентов. Об аналогичном уровне успешности сообщил Aitasalo[38] в отношении остеомиелита нижней челюсти.

Обзор основных статей по применению ГБО при остеомиелите приведен в табл. 2.2.10–3.

Таблица 2.2.10–3. Основные статьи по применению ГБО при остеомиелите

Автор	Год	Успешность
Slack[12]	1965	5/5
Depenbush[31]	1972	35/50 (71%)
Bingham[39]	1973	66/88 (75%)
Davis[33]	1977	63/89 (64%)
Morrey[30]	1979	34/40 (85%) через 24 месяца 34/48 (70%) через 8,4 года
Davis[32]	1986	34/48 (89%)
Chen[36]	1998	13/15 (86%)
Aitasalo[38]	1998	26/33 (79%)
Waisman[40]	1998	5/5
Maynor	1998	21/26 (86%) через 24 месяца 12/15 (80%) через 60 месяцев
Jamil	2000	26/28 (93%)

2.5. Практическое применение ГБО

Применение ГБО следует рассматривать как часть плана лечения острой или хронической инфекции костей со специфическим хирургическим протоколом последовательных ревизий, включающих промывание и сана-

ции. В зависимости от тяжести, локализации и вовлеченности в инфекционный процесс суставов выполняют хирургическую ревизию с определенными интервалами (от двух до семи дней). Лечение должно включать назначение антибиотиков как системно, так и местно. В промежутках между операциями рану закрывают герметизирующей повязкой с полиуретаном или спиртовыми губками. Полную вакуумную герметизацию гарантирует применение пеленок или хирургическое закрытие раны. Вакуумную герметизацию улучшают наружные прокладки или активное дренирование. Дренажные трубки соединяют с емкостью отсоса, если состояние мягких тканей улучшилось и вероятность кровотечения невелика. В ранах, состояние которых расценивается как критическое, рекомендуется применение отсосов с низким разрежением.

ГБО можно назначить пациенту с герметизирующей повязкой. Однако в этом случае необходимо следить за повязкой для предупреждения клапанного эффекта. Дренажные емкости и емкости низкого давления, выдерживающие гипербарические условия, можно оставить на месте. Вакуумный отсос несовместим с гипербарической средой, и его необходимо отсоединить. Дренажи присоединяют к отсасывающему устройству внутри барокамеры. Необходимо сосредоточить внимание на утечке из под герметичной повязки.

Для мониторинга и безопасности пациента мы предпочитаем назначать ГБО в день операции, до ее начала. Это исключает проблему сонливости пациента после анестезии, которая может лишать его способности следовать инструкциям по противодействию «закладыванию» ушей, что делает для них реальным риск развития гемотимпанита.

Рис. 2.2.10–9. Лечение ГБО пациентов с остеомиелитом в многоместной камере

2.6. Лечебные протоколы

Обычно рекомендуется давление 200–250 кРа, с длительностью сеанса, варьирующей от 120 мин при 200 кРа до 90 мин при 240 кРа. В связи с наличием некоторых экспериментальных данных о том, что проведение более одного сеанса в день или превышение времени сеанса и давления может неблагоприятно влиять на заживление кости, в нашей клинике мы приме-

няем лечение кислородом в течение 90 мин под давлением 240 кРа один раз в день. Результирующее обследование рекомендуется провести после 40 сеансов.

2.7. Рекомендации

Среди большинства Обществ гипербарической медицины по всему миру существует согласие относительно применения вспомогательного лечения ГБО при хроническом рефрактерном остеомиелите. Учитывая трудности (а скорее невозможность) выполнения по этому заболеванию рандомизированных контролируемых клинических исследований и основываясь на данных, вытекающих как из клинического опыта, так и экспериментальных исследований, ГБО рекомендуется в качестве вспомогательного лечения персистирующего остеомиелита, когда проведенная в течение шести недель соответствующая антимикробная терапия, с по крайней мере одним хирургическим вмешательством, к успеху не привели.

Лечебные протоколы должны включать сеансы с давлением 200–250 кРа длительностью 90–120 мин — в зависимости от клинической ситуации.

Рекомендуется продолжение проспективного исследования ГБО при персистирующем остеомиелите.

Список литературы

1. Mader JT, Adams KR, Wallace WR, Calhoun JH. Hyperbaric oxygen as adjunctive therapy for osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am*, 1990; 4: 433-40.
2. Carr AJ, Cole WG, Roberton DM et al. Chronic multifocal osteomyelitis. *J Bone Jt Surg* (British), 1993; 75: 582-591.
3. Strauss MB. Economic considerations in chronic refractory osteomyelitis. 1980, Long Beach, CA: Fith Annual Conference on Clinical Applications of Hyperbaric Oxygen.
4. Unkila-Kallio L, Kallio MJ, Eskola J. Serum C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and white blood cell count in acute hematogenous osteomyelitis of children. *Pediatrics*, 1994; 93: 59-62.
5. Schauwecker DS, Braunstein EM, Wheat LJ. Diagnostic imaging of osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am,* 1990; 4: 441-463.
6. Wukich DK, Abreu SH, Callaghan JJ, Van Nostrand D, Savory CG, Eggli DF, Garcia JE, Berrey BH. Diagnosis of infection by preoperative scintigraphy with indium-labelled white blood cells. *J Bone Joint Surg Am,* 1987; 69: 1353-1360.
7. Scott RJ, Christofersen MR, Robertson WW Jr et al. Acute osteomyelitis in children: a review of 116 cases. *J Pediatr Orthop,* 1990; 10: 649-652.
8. Mader JT. Landon GC. Calhoun J. Antimicrobial treatment of osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res,* 1993; 295: 87-95.
9. Cierny G 3rd, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res,* 2003; 7-24.
10. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N Engl J Med.* 1970, 282: 198-206, 260-266, 316-322.
11. Niinikowski J, Hunt TK, Oxygen tensions in healing bone. *Surg Gynecol Obstet,* 1972; 134: 746-750.
12. Slack WK, Thomas DA, Perrins JD. Hyperbaric oxygenation in chronic osteomyelitis. *Lancet,* 1965; 1: 1093-1094.
13. Hart BB. Refractory osteomyelitis. In: Feldmeier JJ (ed). *The Hyperbaric oxygen therapy committee report 2003.* Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS), Kensington, MD, 2003; 79-85.
14. Hamblen DL. Hyperbaric oxygen treatment of osteomyelitis. *Proc R Soc Med.* 1971, 64: 1202-1203.
15. Mader JT, Brown GL, Guckian JC et al. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *J Infect Dis.* 1980; 142: 915-922.

16. Esterhai JL Jr, Clark J, Morton HE et al. The effect of hyperbaric oxygen on oxygen tension within the medullary canal in the rabbit tibia osteomyelitis model. *J Orthop Res,* 1986; 4: 330-336.
17. Mader JT, Brown GL, Guckian JC et al. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *J Infect Dis,* 1980; 142: 915-922.
18. Hohn DC, Mackay RK, Halliday B et al The effect of O_2 Tension on the microbicidal function of leukocytes in wounds and in-vivo. *Surg Forum,* 1976; 27: 18-20.
19. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic. A comparision of inspired oxygen concentration and antibiotic administration on in vivo bacterial clearance. *Arch Surg,* 1986; 121: 191-195.
20. Mandell G. Bactericidal activity of aerobic and anaerobic polymorphonuclear neutrophils. *Infect Immun,* 1974; 9: 337-341.
21. McRipley RJ, Sbarra AJ. Role of phagocyte in host-parasite interactions. *J Bacteriol,* 1967; 94: 1417-1424.
22. Mader JT et al. Therapy with hyperbaric oxygen for experimental osteomyelitis due to Staphylococcus aureus in rabbits. *J Infect Dis,* 1978; 138: 312-318.
23. Mader JT et al. Therapy with hyperbaric oxygen for experimental osteomyelitis due to Staphylococcus aureus in rabbits. *J Infect Dis,* 1978; 138: 312-318.
24. Verklin RN, Mandell G. Alteration of effectiveness of antibiotics by anaerobiosis. *J Lab Clin Med,* 1977; 89: 65-71.
25. Mader JT et al. Potentiation of tobramycin by hyperbaric oxygen in experimental Pseudomonas aeruginosa osteomyelitis. 1987, 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
26. Mendel V et al. Therapy with hyperbaric oxygen and cefazolin for experimental osteomyelitis due to Staphylococcus aureus in rats. *Undersea Hyperb Med,* 1999; 26: 169-174.
27. Barth E, Sullivan T, Berg E. Animal model for evaluating bone repair with and without adjunctive hyperbaric oxygen therapy: comparing dose schedules. *J Invest Surg,* 1990; 3: 387-392.
28. Yablon IG, Cruess RL. The effect of hyoerbaric oxygen on fracture healing in rats. *J Trauma*, 1968; 8: 186-202.
29. Mader JT, Calhoun J. Osteomyelitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and practice of infektions diseases.* New York, Churchill Livingston, 1995; 1039-1051.
30. Morrey BF, Dunn JM, Heimbach RD et al. Hyperbaric oxygen and chronic osteomyelitis. *Clin Orthop,* 1979; 144: 121-127.
31. Depenbusch PL, Thompson RE, Hart GB. Use of hyperbaric oxygen in the treatemant of refractory osteomyelitis: a preliminary report. *J Trauma*, 1972; 12: 807-812.
32. Davis JC, Heckman JD, Delee JC et al. Chronic non haematogenous osteomyelitis treated with adjuvant hyperbaric oxygen. *J Bone Jt Surg,* 1986; 68A: 1210-1217.
33. Davis JC. Refractory osteomyelitis of the extremities and axial skeleton. In: Davis JC, Hunt TK, (eds). *Hyperbaric oxygen therapy*. Undersea Medical Society, Bethesda, 1977: 217-227.
34. sterhai JL Jr, Pisarello J, Brighton CT et al. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of chronic refractory osteomyelitis. *J Trauma,* 1987; 27: 763-768.
35. Chen CY, Lee SS, Chan YS et al. Chronic refractory tibia osteomyelitis treated with adjuvant hyperbaric oxygen: a premilary report. *Changgeneg Yi Xue Za Zhi,* 1998; 21: 165-171.
36. Chen CY, Lee SS, Chan YS et al. Chronic refractory tibia osteomyelitis treated with adjuvant hyperbaric oxygen: a premilary report. *Changgeneg Yi Xue Za Zhi,* 1998; 21: 165-171.
37. Malerba F, Oriani G, Farnetti A. HBO in orthopedic disorders. In: Oriani G, Marroni A, Wattel F (eds). *Handbook on hyperbaric Medicine*. Springer, Berlin, 1996: 408-427.
38. Aitasalo K, Niinikowski J, Grenmann R et al. A modified protocol for early treatment of osteomyelitis and osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck*. 1998; 20: 411-417.
39. Bingham EL, Hart GB. Hyperbaric oxygen treatment of refractory osteomyelitis. *Postgrad Med,* 1977; 61: 70-76.
40. Waisman D, Shupak A, Weisz G, Melamed Y. Hyperbaric oxygen therapy in the paediatric patient: the experience of the Israel Naval Medical Institute. *Paediatrics,* 1998; 102(5): E53.

2.2.11. Внезапная глухота

Э. Бартелеми[1], М. Рокко[2]

[1]Centre Hyperbare, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille, France.

[2]Centro di Medicina Iperbarica, Istituto di Anestesia e Rianimazione, Universita «La Sapienza», Roma, Italy

Краткое содержание: идиопатическая внезапная нейросенсорная потеря слуха (нейросенсорная тугоухость, или НСТ) — внезапное или быстро прогрессирующее снижение слуха без очевидных причин. Оно происходит вследствие повреждения улитки. Есть четыре основные теории, предлагающие объяснение этого нарушения: сосудистая, вирусная, разрыва круглого окна и аутоиммунная. Хотя эти гипотезы противоречивы, наиболее вероятная причина основывается на нарушении доставки кислорода к кортиеву органу. Кохлеарная активность зависит от энергообеспечения, которое, в свою очередь, прямо зависит от кислородного метаболизма, что было отчетливо подтверждено тем, что напряжение кислорода в перилимфе у пациентов с НСТ значительно снижено. На основе этих патофизиологических данных для улучшения реологии и оксидативного метаболизма были предложены различные терапевтические средства (среди них стероиды, вазодилататоры и гемодилюция). Таким же образом, благодаря своем основному и специфическому эффекту гипербарическая оксигенация (ГБО) способна повысить давление кислорода в перилимфе, восстанавливая оксидативный метаболизм в *stria vascularis* и защищая нейросенсорные клетки. Все эти препараты и методики опробованы порознь и в сочетаниях в течение многих лет. Несмотря на результаты ретроспективных и проспективных исследований, их терапевтическую эффективность трудно определить, отчасти из-за высокого уровня спонтанного излечения. В этой главе представлено расширенное обсуждение лечебных методик и ГБО, а также данные литературных источников.

Ключевые слова: нейросенсорная тугоухость; кортиев орган; напряжение кислорода внутреннего уха; стероиды; гипербарическая оксигенация.

1. Определение

Идиопатическая внезапная нейросенсорная потеря слуха (НСТ), или внезапная глухота, определяется как внезапное или быстро прогрессирующее снижение слуха, чаще унилатеральное и без видимых причин[1, 2]. Термин «идиопатическое» означает, что после выполнения клинических и лабораторных исследований (включая рентгенологическое), понятных причин нейросенсорной тугоухости найти не удается.

НСТ относится к неотложным состояниям отологии, не зависит от пола (чаще всего болеют люди от 40 до 50 лет). Зарегистрированная частота 5–10 пациентов на 100 000 населения в год [3, 4, 5], скорее всего, занижена из-за высокого уровня спонтанных ремиссий и излечения [6].

2. Патофизиология

Потеря слуха происходит вследствие повреждения улитки.

Только приблизительно в 20% случаев можно выявить причинный фактор (травма, болезнь Меньера, невринома слухового нерва, ототоксические препараты, рассеянный склероз и т.д.). У остальных в 80% случаев очевидных причин найти, как правило, не удается. Для объяснения механизма НСТ предложены четыре основные теории.

1) Сосудистая: наиболее популярная, основанная на этиологии[4, 7, 8]. Так как артерия лабиринта является артерией терминальной, любой тромбоз или эмболия этой артерии влечет глубокую глухоту с неблагоприятным прогнозом[9]. В случае реологического нарушения, эритроциты слипаются и замедляют кровоток, вызывая снижение парциального давления кислорода во внутреннем ухе[7, 10]. Это снижение ведет к прекращению функционирования нейросенсорных клеток, однако они не погибают до тех пор, пока уровень парциального давления кислорода не упадет до критически низкого[11, 12].

2) Вирусная: многие вирусные инфекции (эпидемический паротит, цитомегаловирусная инфекция, корь, ветряная оспа и др.) способны вызвать НСТ [13–15]. Вирусемия сама по себе ведет к нарушениям кровообращения и формированию отека интимы сосудов внутреннего уха[16, 17]. В нескольких публикациях сообщается о связи НСТ с активными вирусными заболеваниями верхних дыхательных путей[18–20]. У некоторых пациентов НСТ сопровождается повышением титра антител к нескольким вирусам[21, 22].

3) Разрыва круглого окна: в ряде случаев в клиническом анамнезе можно найти признаки разрыва кругло окна (травма внутреннего уха, поднятие тяжестей, повышение внутричерепного давления) [23, 24].

4) Аутоиммунные расстройства: воспаление улитки может быть вторичным аутоиммунным расстройством, таким как синдром Когана, системная волчанка, узелковый периартериит, болезнь Бюргера [5, 13, 25, 26].

Хотя эти гипотезы противоречат друг другу, наиболее вероятная причина в нарушении доставки кислорода к кортиеву органу.

Кислород и кохлеарный метаболизм.

Хорошо известно, что кохлеарная активность зависит от энергообеспечения, которое, в свою очередь, прямо зависит от кислородного метаболизма. *Stria vascularis* и кортиев орган, как и другие органы с высокой метаболической активностью, имеют высокий уровень потребления кислорода [27].

Было продемонстрировано, что напряжение кислорода в перилимфе у пациентов с НСТ значительно снижено[10]. Последствием этого нарушения становится повреждение сенсорного нейроэпителия прямо за счет обеднения крови и аноксии, либо вторично, из-за отека, повышающего давление жидкости лабиринта. Таким образом, снабжение кислородом можно рассматривать как ключевой фактор дисфункции внутреннего уха. Некоторые авторы продемонстрировали потенциал назначения кислорода для улучшения метаболизма улитки. Ингаляция кислорода отчетливо повышает напряжение кислорода внутри улитки[28]. Оксигенотерапия, повышая производительность пентозного пути, может

играть важную роль в сохранении метаболической активности внутри улитки [29].

На основании этого гипербарическая оксигенация (ГБО) уже давно предложена[30] как хорошее средство для повышения давления кислорода в перилимфе. Обоснование ее применения для лечения НСТ объясняется не только общим эффектом (массивное увеличение растворенного кислорода, уменьшающая отек вазоконстрикция, восстановление кровотока, повышение пластичности эритроцитов), но и возможным специфическим локальным действием.

По данным Matchinsky[31, 32], функционирование улитки с высокой вероятностью зависит от двух разных типов метаболизма: аэробного оксидативного в *stria vascularis* и анаэробного гликолитического в кортиевом органе. Таким образом, ГБО может оказывать двойное действие:

1) по восстановлению оксидативного метаболизма в *stria vascularis*;

2) по защите нейросенсорных клеток, метаболизм которых замедлен, но не остановлен; в этом случае ГБО может вторично инициировать физиологический энергетический метаболизм.

Улучшая оксигенацию внутреннего уха, ГБО повышает трансмембранный потенциал и синтез АТФ, а также активизирует клеточный метаболизм и работу калий-натриевого насоса, что ведет к восстановлению ионного баланса и электрофизиологической функции лабиринта[27]. Более того, диффузия кислорода через круглое окно оказывает реологическое действие на область улитки, снижая гематокрит и вязкость крови[33].

Измерив вызванную аутоакустическую эмиссию, Cavalazzi[27] высказал предположение, что усиление электросигнала после ГБО связано с улучшением оксигенации улитки.

Недавно Lamm с соавторами [34] сообщили, что ингаляция кислорода в гипербарических условиях повышает напряжение кислорода в перилимфе на 450% от его исходного значения и что это состояние сохраняется в течение одного часа после прекращения ГБО. Артериальный кислород диффундирует из капилляров в жидкость внутреннего уха, а повышенная парциальная сатурация кислородом влияет на напряжение кислорода во внутреннем ухе.

И наконец, во время ГБО высокое парциальное давление кислорода действует на гипоксичные зоны улитки и ускоряет биологический механизм, отвечающий за окончательное восстановление.

3. Диагноз

Потеря слуха в основном унилатеральна, часто сопровождается сочетанием звона и шума в ушах, иногда сообщают о наличии головокружения[35]. Звон в ушах является расстройством, которое может привести к бессоннице. При опросе у пациента следует выяснить:

– дату и обстоятельства потери слуха: ее внезапность и возможные провоцирующие факторы, такие как интенсивная физическая нагрузка, погружение в воду, травма (акустический удар), вирусные заболевания, эмоциональный стресс;

— медикаментозный анамнез и препараты, принимаемые в настоящее время;
— анамнез сосудистых заболеваний, таких как диабет, дислипидемия, гипертензия, атеросклероз.

Клиническое обследование должно включать неврологическое, вестибулярное и отоскопическое исследования и завершаться тестом с камертоном, основным методом исключения кондуктивной тугоухости.

Крайне важны аудиометрические тесты. Тональную аудиометрию, расстояние слышимости шепотной речи и тимпанометрию с исследованием стремянного рефлекса следует выполнить как можно скорее, для выявления происхождения потери слуха и его количественной оценки.

В зависимости от клинической ситуации могут потребоваться дополнительные тесты (вестибулометрия, вызванные слуховые потенциалы ствола мозга). При подозрении на ретрокохлеарную патологию, такую как невринома слухового нерва, показана магнитно-резонансная томография задней черепной ямки с гадолиниевым контрастированием.

Полное обследование должно включать стандартные анализы крови и титры антител к вирусам и аутоантителам.

4. Лечение

Лечение НСТ нередко вызывает проблемы. Когда причина заболевания ясна, лечение может быть специфическим. Однако в связи с тем, что причину часто установить не удается, вопрос о методе лечения становится весьма противоречивым.

Согласно различным теориям, пытающимся объяснить патофизиологию НСТ, за многие годы для лечения были предложены самые разнообразные средства, такие как: стероиды, гемодилюция, ингаляция карбогена, вазодилататоры, активаторы метаболизма, витамины, противовирусные препараты и ГБО. Эти средства применяли порознь и в сочетаниях, а их эмпирическое применение в основном базировалось на улучшении кровообращения, восстановлении напряжения кислорода во внутреннем ухе[36].

Эффективность этих средств трудно установить. Создается впечатление, что результаты лечения очень часто совпадают со спонтанным восстановлением (25–65%), что само по себе становится предметом дискуссии[23, 37–41]. Тем не менее относительно самого высокого процента необходима оговорка. С научной точки зрения, оценить в общем «ценность»[42] многих исследований этиологии НСТ и эффективности различных вариантов лечения почти невозможно, так как различаются не только способы лечения, конечные точки и результаты, но и изучаемые популяции[43]. С одной стороны, критерии, применяемые для оценки восстановления как «хорошо», варьируют у разных авторов: некоторые полагают окончательной потерю слуха, если он равен 20 дб или меньше[41, 44], в то время как другие считают, что он должен быть менее 40 дб[40]. С другой стороны, гетерогенное последующее наблюдение не может привести к получению однозначных результатов оценки длительности какого-либо улучшения.

4.1. Традиционные методы лечения

За многие годы в литературе были широко освещены нижеперечисленные результаты исследований традиционных методов лечения, как ретроспективных[26, 44–52], так и проспективных.

Wilson с соавторами (1980 г.) в двойном слепом проспективном исследовании нашел статистически достоверное преобладание эффекта назначения стероидов над плацебо[38].

Moskowitz с соавторами (1984 г.) подтвердил результаты, полученные Wilson[53].

Edamatsu с соавторами (1985 г.) сообщили о таком же улучшении слуха при ингаляции карбогена по сравнению со «стандартным лечением».

Kronenberg (1992 г.) с соавторами в двойном слепом клиническом исследовании не нашли статистически достоверного различия между прокаином и низкомолекулярным декстраном при сравнении с плацебо[55].

Probst с соавторами (1992 г.) в проспективном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании не выявили необходимых различий между действием пентоксифиллина, плацебо и гиперволемической гемодилюцией[56].

Rahko (1997 г.) не нашел статистически достоверной разницы между результатами ингаляции карбогена и инфузии гепарина натрия[57].

Kallinen с соавторами (1997 г.) пришел к заключению, что антикоагулянтная терапия более эффективна у пациентов с потерей слуха низких тонов, в то время как карбоген более эффективен при потере слуха нейтральных или высоких тонов[58].

Основываясь на системном обзоре текущих приемлемых рандомизированных контролируемых исследований с 1996 по 2002 г. (13 исследований, 1155 пациентов), согласно данным Gong и соавторов[59], лечение вазодилататорами не более эффективно, чем плацебо или другие виды лечения.

Kanzaki с соавторами [60] изучили эффект лечения НСТ одним препаратом в мультицентровом исследовании и не смогли найти никакой статистически достоверной разницы в скорости восстановления после назначения изученных препаратов (АТФ, альпростадил, гидрокортизон, амидотризат, беропрост натрия и бетаметазон).

Предшествовавшие исследования с использованием методики лазерной допплеровской микрофлоуметрии показали, что препараты, обычно применяемые для улучшения микроциркуляции, не эффективны при парентеральном введении, в то время как назначенные местно они оказывают более сильное действие[27]. Исследования на животных, опубликованные Parners с соавторами[61, 62], установили фармакокинетически уровень гидрокортизона, метилпреднизолона и дексаметазона в кохлеарной жидкости морских свинок после орального, внутривенного и топического применения, и продемонстрировали более высокое проникновение после топического нанесения, причем лучшим оказался профиль метилпреднизолона. Gouveris с соавторами[63] опубликовали результаты двух проспективных рандомизированных контролируемых исследований, в которых проводилось интратимпаническое введение дексаметазона пациентам, ре-

фрактерным к внутривенному введению стероидов и вазоактивному лечению, с хорошими результатами.

4.2. Лечение гипербарическим кислородом

ГБО была предложена много лет назад с намерением повысить парциальное давление кислорода и его концентрацию во внутреннем ухе, улучшить профиль микроциркуляции крови[6]. ГБО может восстановить оксидативный метаболизм в *stria vascularis*, и защищать нейросенсорные клетки, повышая внутрикохлеарное напряжение O_2 даже в условиях сниженного кровоснабжения, как это было описано выше (см. Патофизиология).

Это лечение можно начать как в ранний период, так и позднее, в комплексе вторичного лечения. Раннее лечение — отдельно или в комплексе с другими методиками начинают в течение 10 дней с момента развития НСТ, в то время как вторичное лечение начинают после того, как не дала эффекта традиционная терапия.

4.2.1. ГБО как раннее лечение

Goto с соавторами (1979 г.) подчеркнул превосходство ГБО в сочетании с блокадой звездчатого ганглия, по сравнению с применением стероидов вазодилататоров у пациентов, которым лечение было начато через 2 недели после развития заболевания[64].

Dauman с соавторами (1985 г.) сравнили сочетания ГБО/вазодилататоры/кортикостероиды и кортикостероиды/вазодилататоры с гемодилюционной терапией. Хотя в группе ГБО результаты были лучше, разница оказалась несущественной[1].

Pilgramm с соавторами (1985 г.) показал сходные результаты по улучшению состояния после курса ГБО по сравнению с гемодилюцией[65].

Miyake (1988 г.) сообщил о положительном эффекте ГБО, начатой в течение первых 10 дней после развития НСТ [66].

Zennaro с соавторами (1993 г.) при лечении 87 пациентов ГБО в сочетании с нормоволемической гемодилюцией достигли хорошего улучшения у 60% пациентов[67].

В то же время Dauman с соавторами в проспективном исследовании не смогли найти преимуществ в улучшении слуха при использовании различных схем ГБО: два сеанса в день и один сеанс в день [68].

Первая консенсусная конференция по гипербарической медицине[69], состоявшаяся в 1994 г., используя результаты некоторых из вышеприведенных исследований в качестве базы для дискуссии, постановила: «*Использование ГБО, вместе с другими лечебными мерами, такими как гемодилюция, рекомендуется при внезапной потере слуха (рекомендация 2-го типа). Однако соответствующая эффективность двух способов лечения в настоящее время неизвестна*».

Со времени этих первых заключений специалисты в области ГБО и ЛОР продолжали лечить множество пациентов с разной степенью успешности. Таким образом, представляется интересным рассмотреть, продви-

нулись ли научные знания в сфере применения ГБО. Для этого мы выполнили обзор литературы с 1994 г. до настоящего времени, включающий все случаи лечения пациентов с острой нейросенсорной потерей слуха.

Целью исследования было применение ГБО для лечения и поиск идеального контролируемого и рандомизированного исследования. Поиск включал термины «внезапная глухота», «потеря слуха», «нейросенсорная», «острая», «гипербарический кислород», «лечение» и «терапия» и был выполнен онлайн баз данных: Медлайн, Кохрановская библиотека, Лучшие доказательства, Текущее содержание и Центр клинической эффективности Университета Monash.

В результате этого обзора были найдены статьи, сообщающие о ретроспективных клинических исследованиях с характерными для них ограничениями, или проспективных исследованиях как с конкурирующим, так и анамнестическим контролями. Даже при том, что некоторые из них не были опубликованы на английском (за исключением только формы абстракта), или были представлены как общение на конгрессах по ГБО, мы описали их результаты.

Flunkert с соавторами[70] сравнил гемодилюцию и ГБО в качестве первоначального лечения на ранних этапах заболевания в проспективном контролируемом клиническом исследовании и нашел результаты лечения одинаковыми, с незначительным преимуществом у ГБО.

Kestler с соавторами[71] у 49 пациентов сравнили ГБО со стандартной инфузионной терапией. Они пришли к заключению, что результаты при общих способах лечения не превышают частоту полного спонтанного восстановления.

Meazza с соавторами[72] в ретроспективном сообщении подчеркнули преимущество выполнения по крайней мере двух курсов ГБО по 15 сеансов, начиная с восьмого дня развития НСТ.

В самых последних трех ретроспективных исследованиях были получены следующие данные.

Aslan с соавторами[36] изучили истории болезни 50 пациентов, которые обратились за помощью в пределах двух недель с момента развития НСТ. Первой группе (25 пациентов) было назначено «обычное лечение» бетагистидина гидрохлоридом, 1 мг/кг/день преднизолона и ежедневная блокада звездчатого ганглия лидокаином. Второй группе (25 пациентов) было назначено такое же лечение, плюс курс ГБО в режиме 2,4 ата 90 мин в целом до 20 сеансов (14 раз дважды в день и шесть дней по одному). Средний уровень восстановления слуха во 2-й группе составил 37,9±19,6 dB, что было значительно выше, чем в 1-й группе 20,0±19,6 dB (p<0,05). В соответствии с возрастом, была найдена значительная разница во 2-й группе, в которой средний уровень восстановления пяти частот составил 51,4±19 dB и 23,3±20,3 dB соответственно у пациентов моложе и старше 50 лет (p<0,05). Даже при этом пациенты старше 50 лет во 2-й группе имели лучший уровень (23,3±20,3 dB), чем пациенты того же возраста в 1-й группе (15,1±14,0 dB) (p<0,05). Пациенты старше 60 лет ни в одной из групп преимуществ не имели.

Работа Racic с соавторами [73] — одно из немногих сообщений о применении только ГБО. Были исследованы 115 пациентов, обратившихся со средней задержкой семь дней после начала НСТ. По способу лечения они были разделены на две группы. Группу из 51 пациента, проходивших только курс ГБО в режиме 2,8 ата в течение 60 мин дважды в день, сравнили с группой из 64 пациентов, которым был назначен пентоксифиллин внутривенно. Средний уровень восстановления в группе ГБО составил 46,35 ±18,58 dB по сравнению с группой пентоксифиллина 21,48±13,5 dB (p<0,001). Восстановление до физиологических значений составило 47,1% в группе ГБО и 6,25% у пациентов в группе пентоксифиллина. Более того, состояние пациентов в последующие 9 месяцев подтвердило стойкость положительных результатов в обеих группах.

Barthelemy с соавторами [74] сообщили о терапевтической оценке 229 пациентов, проходивших одновременно курс ГБО (1 сеанс/день при 2,5 ата в течение 90 мин, по крайней мере 2 дня подряд), лечение метилпреднизолоном (1 мг/кг) и вазодилататорами (пентоксифиллин, ницерголин). Средняя потеря слуха до начала лечения составляла 52,5±30,0 dB против 26,6±30,4 dB после лечения. Хорошие результаты (подъем выше 50%) были отмечены у 56,3% пациентов. Наилучшие показатели коррелировали с результатами лечения, начатого в пределах 7 дней от начала заболевания (p=0,01), и лучшие достижения были получены у пациентов с плоскими нисходящими аудиометрическими кривыми.

Другие авторы также выполнили проспективные клинические исследования (рис. 2.2.11–1). Cavallazzi с соавторами[75] продемонстрировали более выраженное общее улучшение в группе проходивших курс ГБО при сравнении с группой пациентов, получавших лечение разными традиционными средствами. В отношении степени понижения слуха улучшение снижалось в соответствии с тяжестью потери слуха, но всегда оставалось лучше в группе проходивших курс ГБО. Кроме того, лечение с ГБО было более эффективно для больных с НСТ со снижающейся аудиометрической кривой.

Fattori с соавторами[76] сравнили две группы, в обеих пациентам назначалось лечение на ранней стадии заболевания (в пределах 48 ч с момента развития). Они получили большую статистическую разницу в пользу ГБО, при сравнении с вазодилататорами за счет глобального улучшения слуха. Согласно критериям улучшения, используемым авторами, пациенты в группе ГБО достигали значительного улучшения по сравнению с группой, в которой проводили лечение вазодилататорами.

Topuz с соавторами [77] недавно сообщили об исследовании, результаты которого четко совпадали с результатами Cavarallazzi. Значительное улучшение в группе ГБО было выявлено во всех частотах, за исключением 2000 Гц. Среднее улучшение слуха у пациентов, проходивших курс ГБО, было значительно выше с начальными уровнями слуха до 60 dB. Более того, было найдено, что ГБО более эффективна у пациентов моложе 50 лет.

Авторы	Цель	N	Методы, протокол	Критерии улучшения	Результаты
Cavarallazzi 1996 г.	Сравнить медикаментозное лечение с медикаментозным + ГБО	62	Группа 1 (30) Гепарин, декстран, дексаметазон. Антивирусные Группа 2 (32) Idem + ГБО 15 сеансов за 3 недели	3 группы/финальное улучшение: хорошее >50% среднее >50–25% слабое <25%	Хорошие результаты (улучшение >50%) Умеренная потеря: 80% в группе 2 против 63% в группе 1 Средняя потеря: 60% в группе 2 против 50% в группе 1 Тяжелая потеря: 57% в группе 2 против 43% в группе 1 Оба лечения: улучшение как в восходящей, так и нисходящей петле ГБО: > в нисходящей петле (80% против 33%)
Fattori 2001 г.	ГБО—буффомедил	50	Всех лечили в пределах 48 ч с момента НСТ Группа 1 (30): 10 сеансов (1/день) Группа 2 (20): 10-дневный курс буффомедила	3 группы/финальное улучшение: хорошее >50% значительное >25% незначительное <25%	Среднее глобальное улучшение: 61,3% (группа 1) против 24% (группа 2), p=0,005 Клинические результаты: Группа 1: 56, 7% хорошее восстановление, 16,7% незначительное Группа 2: 25% хорошее восстановление, 45% незначительное В обеих группах: значительное улучшение при тяжелой потере > 70 dB по сравнению с умеренным (<40 dB), p<0,05. Нет различия в прогнозе/форме кривой Восстановление не зависит от возраста
Topuz 2004 г.	Сравнить медикаментозное лечение с медикамен тозным + ГБО	51	Группа 1 (21): стероиды, декстран, пентоксифиллин Группа 2 (30) Idem + ГБО	Среднее улучшение в каждой группе (5 частот)	ГБО: значительное улучшение по всем частотам, исключая 2000 Гц ГБО группа: средний диапазон > у пациентов с первичной потерей до 60 dB ГБО: более эффективна у пациентов < 50 лет (p=0,044)

Рис. 2.2.11–1. Проспективные исследования

4.2.2. ГБО как вторичное лечение

Некоторые исследования сообщают об эффективности ГБО, назначенной после безуспешной традиционной терапии.

Lamm с соавторами [6] выполнили метаанализ с 1968 по 1997 годы. Пятьдесят избранных исследований включали наблюдение 4109 пациентов с острыми кохлеарными расстройствами и звоном в ушах, проходивших курс лечения ГБО после безуспешного применения традиционных средств. По результатам метаанализа, имевшиеся данные об одинаковой эффективности плацебо и всех нестероидных препаратов, а в большинстве слу-

чаев и в сравнении со спонтанным восстановлением, были подтверждены. Если ГБО была назначена между второй и шестой неделями после неудачи традиционного лечения, 54,3% пациентов достигали значительного улучшения слуха более 20 dB и у 33% улучшение было умеренным. Если ГБО назначали между шестой неделей и тремя месяцами, 13% пациентов демонстрировали определенное улучшение и 25% умеренное.

Вскоре Almeling с соавторами[78] выполнили когортное исследование 650 пациентов, лечение которых традиционными методами успеха не принесло: если ГБО назначали до 3 месяцев с момента появления первых симптомов НСТ, то отличалась достоверность улучшения.

В похожем исследовании Nakashima с соавторами[79] назначали ГБО 550 пациентам после безуспешного применения традиционной терапии, отмечено улучшение слуха у некоторых пациентов.

Shirashi с соавторами[80] лечили 119 пациентов при помощи ГБО, блокад звездчатого ганглия и вазодилататоров, а 107 пациентов другими методами. В группе ГБО показатели были лучше при выявлении ранее резистентности к другим видам лечения, на сроках более чем 2 недели после развития заболевания. Эти результаты согласуются с данными, полученными Goto с соавторами [65], которые уже продемонстрировали такой же результат.

5. Идеи и перспективы

Хотя большинство авторов сообщают о достоверном улучшении при использовании ГБО, хорошо известно, что сравнение результатов различных исследований не является процессом научным и может привести к ошибочным заключениям.

В целом, необходимо заявить, что значительная вариабельность методологий, сути и длительности видов лечения, примененных до начала лечения ГБО или в сочетании с ней, равно как и разнородность критериев оценки, являются основными проблемами при интерпретации заключений. Например, некоторые результаты искажены включением пациентов с потерей слуха с другой нежели НСТ этиологией. Далее, различия в изначальном уровне слуха и времени начала лечения в группах с ГБО и без мешают сравнению результатов, полученных в разных группах.

В связи с этим мы вынуждены признать, что у нас много ретроспективных клинических исследований, но работ с использованием ГБО при НСТ, рандомизированных и контролируемых, не хватает. Хотя результаты недавних проспективных клинических исследований[75–77] показали отчетливые свидетельства того, что первично примененная ГБО эффективнее традиционной терапии при лечении НСТ, необходимы более крупные рандомизированные и проспективные исследования.

При изучении различных баз данных по методологии доказательной медицины не удалось найти каких-либо клинических исследований, оценивающих применение ГБО при НСТ. Среди других способов лечения НСТ результаты только пяти выше упоминавшихся исследований[38, 53, 54, 57, 58] были рассмотрены и отнесены к 3-му уровню доказатель-

ности[81, 82]. Это небольшое число проанализированных статей показывает общую нехватку исследовательского интереса к лечению НСТ.

С одной стороны, нет полного согласия в отношении консервативного лечения НСТ, тем не менее назначение стероидов отдельно или в сочетании с другими видами лечения[83], было повсеместно принято как эффективное после того, как почти 20 лет назад, в двух проспективных рандомизированных исследованиях было продемонстрировано, что такое лечение лучше, чем плацебо или спонтанное восстановление. Кортикостероиды могут оказывать стабилизирующее действие на поверхность клеточных мембран, влиять на метаболизм липидов, мембранный транспорт натрия и калия плазмы, метаболизм эйкозаноидов, в дополнение к неспецифическому влиянию на GABA-рецепторы. Некоторые исследования на животных[84] продемонстрировали, что пред- и постишемическое назначение глюкокортикоидов значительно улучшает постишемическую составляющую смещения порогового потенциала действия у морских свинок, подвергнутых преходящей кохлеарной ишемии длительностью 30 мин.

С другой стороны, исходя из результатов, полученных в прошлом, создается впечатление, что ГБО в качестве вторичной терапии НСТ может привести к улучшению у пациентов после неуспеха традиционной терапии, о чем сообщают за последние 15 лет результаты многих ретроспективных и нескольких проспективных рандомизированных исследований. Действительно, оставшийся процент пациентов, не ответивших на традиционное лечение (варьирующий от 30 до 50%), может получить пользу от ГБО.

Bennett с соавторами [85], по поручению Кохрановской базы данных системных обзоров, попытался провести метаанализ всех контролируемых рандомизированных и псевдорандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффект лечения острой или хронической идиопатической НСТ с ГБО-лечением.

Они подтвердили, что качество исследований в основном оценивалось как низкое[86], в связи с отсутствием процедур рандомизации, вариабельности и слабой информации о критериях включения, времени получения результатов и формального отсутствия клинически значимых различий в основных интересующих результатах.

Многие авторы ощущают необходимость в проведении большего количества рандомизированных проспективных клинических исследований для подтверждения эффективности ГБО при НСТ. Эта ситуация была рассмотрена во время 1-й Консенсусной конференции по гипербарической медицине в 1994 г., когда жюри предложило: «*Настоятельно рекомендуется применять качественные протоколы исследований для гарантий и усиления доверия к лечению гипербарическим кислородом (Рекомендация 1 типа)*».

В 2002 г. было начато клиническое исследование, названное «Гипербарический кислород в остром лечении внезапной идеопатической нейросенсорной тугоухости. Рандомизированное проспективное исследование ГБО после неэффективности предшествующего медикаментозного лечения». Это мультицентровое исследование включает участие гипербаричес-

ких центров Бельгии, Дании, Германии, Италии и Франции и было начато в рамках COST (Cooperation On Science Technology) Action B14 [87].

Цель работы — изучение ГБО у пациентов с НСТ, у которых предшествовавшее традиционное лечение в течение по крайней мере семи дней (включавшее 1 мг/кг кортикостероидов) к успеху не привело. Протокол прогнозирует определение правильного размера пробы после рандомизации 400 пациентов (200 пациентов леченных ГБО сравнивают с 200 пациентами контрольной группы, не получавших дополнительного лечения) для достижения первичной конечной точки, которая составляет по крайней мере 30% уровня «хорошего» восстановления со вторично примененным курсом ГБО (тест площади Chi <0,005). Степень улучшения слуха определяется как: «отличная» (возвращение к пределам −10 dB или менее), «хорошая» (возвращение к пределам −20 dB) и «слабая» (все остальные результаты). Это исследование в настоящее время все еще проводится[88].

6. Заключение

Спопобы лечения НСТ остаются предметом дискуссий. Для многих заболеваний предложены различные варианты лечения; и даже сегодня для лечения НСТ пропагандируется несколько различных способов. За 35 лет немалый опыт лечения НСТ накопила и гипербарическая медицина.

Опубликованы результаты проспективных и/или ретроспективных исследований, посвященных этой теме; хотя их значение несомненно, они не обеспечивают никакой дополнительной информации в пользу ГБО для лечения НСТ. Сообщалось, что вследствие потенциальных погрешностей, нерандомизированные клинические исследования могут давать значительно в большей степени предварительные оценки эффекта лечения, чем рандомизированные[89]. Тем не менее веские свидетельства можно получить только на основе проспективных рандомизированных клинических исследований. Последние рекомендации 7-й Консенсусной конференции в Лилле[90] декларируют тот же уровень 2-го типа, что и десять лет назад вследствие отсутствия каких-либо более строгих доказательств.

Стойкая потеря слуха часто ведет к психологической и социальной инвалидизации. Целью врача должен быть поиск максимально эффективных способов лечения таких пациентов. С этой точки зрения ГБО являет собой прекрасную альтернативу, представляется логичным продолжать лечить НСТ с применением этой методики, в ожидании появления данных достаточных для точного определения ее места.

Список литературы

1. Dauman R, Cros AM, Poisot D. Treatment of sudden deafness: first results of a comparative study. *J. Otolaryngol*, 1985; 14: 49-56.
2. Nomura Y. Diagnostic criteria for sudden deafness, mumps deafness and perilymphatic fistula. *Acta otolaryngol*, 1998; 456 suppl: 7-8.
3. Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol,* 1996; 17: 529-536.

4. Byl FM Jr. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope*, 1984; 94: 647-661.
5. Shikowitz MJ. Sudden sensorineural hearing loss. *Med Clin North Am*. 1999, 15: 1239-1250.
6. Lamm K, Lamm H, Arnold W. Effect of hyperbaric oxygen therapy in comparison to conventional or placebo therapy or no treatment in idiopathic sudden hearing loss, acoustic trauma, noise-induced hearing loss and tinnitus. *Adv Otorhinolaryngol,* 1998; 4: 86-89.
7. Belal A. Pathology of vascular sensorineural hearing impairment. *Laryngoscope*, 1980; 90: 1831-1839.
8. Gussen R. Sudden deafness of vascular origin: a human temporal bone study. *Ann Rhinol Laryngol*, 1976; 85: 94-100.
9. Perlman HB, Fernandez C. Experiments on temporary obstruction on the internal auditory artery. *Laryngoscope*, 1959; 69: 591-613.
10. Nagahara K, Fisch K, Yagi M. Perilymph oxygenation in sudden and progressive sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol,* 1983; 96: 57-69.
11. Kellerhals B. Acoustic trauma and cochlear microcirculation. An experimental and clinical study on pathogenesis and treatment of inner ear lesions after acute noise exposure. *Adv Oto Rhino Laryng*, 1972; 18: 91-168.
12. Boenninghaus HG. Der idiopathische Horsturz. *Dtsch Arztebl*, 1988; 85, B 2215-2217.
13. Cole RR, Jahrsdoerfer RA. Sudden hearing loss: an update. *Am J Otol,* 1988; 9: 211-215.
14. Westmore GA, Pickard BH, Stern H. Isolation of mumps virus from the inner ear after sudden deafness. *BMJ*, 1979; 1: 14-15.
15. Wilson WR. The relationship of the herpes virus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. *Laryngoscope*, 1986; 96: 870-877.
16. Takayuki S, Takeshi K, Tom M. Chronological study of recovery of sudden deafness treated with defibrinogenation and steroidd therapies. *Acta Otolaryngol* (Stockh), 1991; 111: 867-71.
17. Woolf NK, Harris JP, Ryan AF, Butler DM, Richman DD. Hearing loss in experimental cytomegalovirus infection of the guinea pig inner ear: prevention by systemic immunity. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1985; 94: 350-356.
18. Van Dishoeck H, Biermann TA. Sudden perceptive deafness and viral infection. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1957; 66: 963-980.
19. Jaffe BF. Viral causes of sudden inner ear deafness. *Otolaryngol Clin North Am,* 1978; 11: 63-69.
20. Rowson KE, Hinchcliffe R. A virological and epidemiological study of patients with acute hearing loss. *Lancet*, 1975; 1: 471-473.
21. Wilson WR, Veltri RW, Sprinkle PM. Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1983; 91: 653-658.
22. Takasaki T, Higashikawa M, Motoyama S, Sugita K, Kurane I. Serum antibodies to human herpesvirus 7, human herpesvirus 6 and cytomegalovirus in patients with idiopathic facial nerve palsy or sudden deafness. *Laryngol Otol*, 1998; 112: 617-21.
23. Laird N, Wilson WR. Predicting recovery from idiopathic sudden hearing loss. *Am J Otolaryngol*, 1983; 4: 161-164.
24. Axelsson A, Dengerink H. The effect of noise on histological measures of cochlear vasculature and red cell. *Hear Res*, 1987; 31: 183-191.
25. Campbell KC, Klemens JJ. Sudden hearing loss and autoimmune inner ear disease. *J Am Acad Audiol,* 2000; 11: 361-7.
26. Mosnier I, Bouccara D, Sterkers O. Les surdites brusques en 1997: hypotheses etiopathogeniques, conduite a tenir, facteurs pronostiques, traitements. *Ann Oto Laryngol Chir Cervicofac,* 1997; 114: 251-256.
27. Cavallazzi GM. Relations between O_2 and hearing function. In: *Proceedings of International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine*, Milano (Italy), edited by: Marroni A, Oriani G, Wattel F. September 4-8, 1996: 633-645.
28. Tsunoo M, Perlman MB. Temporary arterial obstruction. Effects on perilymph oxygen and microphonics. *Acta Otolaryng,* 1960; 67: 460-466.
29. Brue F. La toxicite de ГОНВ: physiopathologie, cytotoxicite, protection, activation du cycle des pentoses et auto-defense cellulaire. *Ann Anesth Franc*, 1967; 8: 359-380.
30. Demard F. Hyperbarie et oxygenotherapie hyperbare en otorhinolaryngologie, Thesis, Marseille (F), 1968.

31. Matchinsky FM, Thalmann R. Quantitative histochemistry of microscopic structures of the cochlea. II. Ischemic alterations of levels of glycolytic intermediates and cofactors in the organ of corti and stria vascularis. *Ann Otol Rhinol Laryngol,* 1967; 76: 638-46.
32. Matchinsky FM. Quantitative histochemistry of the organ of Corti, stria vascularis and macula sacculi of the guinea pig. I. Sampling procedures and analysis of pyridine nucleotides. *Laryngoscope,* 1967; 77: 293-305.
33. Fattori B, De Iaco G, Vannucci G, Casani A, Ghilardi PL. Alteraobaric and hyperbaric oxygen-therapy in the immediate and long-term treatment of Meniere's disease. *Audiology*, 1996; 35: 322-334.
34. Lamm K, Lamm C, Arnold W. Effect of isobaric oxygen on the normal and noise-damage hypoxic and ischemic guinea pig inner ear. *Adv Otorhinolaryngol,* 1998; 54: 59-85.
35. Shaia FT, Sheehy JL. Sudden sensorineural hearing impairment: a report of 1,220 cases, *Laryngoscope,* 1976; 86: 389-398.
36. Asian I, Oysu C, Veyseller B, Baserer N. Does the addition of hyperbaric oxygen therapy to the conventional treatment modalities influence the outcome of sudden deafness? *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002; 126: 121-126.
37. Weinaug P. Die Spontanremission beim Horsturz. *HNO*, 1984; 32: 346-351.
38. Wilson W, Byl F, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol*, 1980; 106: 772-776.
39. Heiden C, Biesinger E, Hoing R. Die Spontanheilung des Horsturzes. *HNO*, 2000; 48: 621-623.
40. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1977; 86: 463-80.
41. Guyot JP, Thielen K. Evolution of sudden deafness without treatment. *Schweiz Med Wochenschr. Suppl*, 2000; 116: 93S-96S.
42. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. The Evidence-Based Medicine Working Group. User guides to the medical literature: VI How to use an overview. *JAMA*, 1994; 272: 1357-1371.
43. Schweinfurth M, Parnes SM, Very M. Current concepts in the diagnosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol,* 1996; 253: 117-121.
44. Debry C, Grandjean E, Briche D, El Jerrari A, Gentine A, Contraux C. Surdites brusques: analyse d'une serie de 117 cas. *Ann Oto Laryngol,* 1992; 109: 175-181.
45. Heitzmann P, Robier A, Angelina A, Capelier Y, Hassani Y, Beutter P. L'hemodilution normovolemique dans le traitement des surdites brusques. *Ann Oto Laryngol,* 1990; 107: 521-25.
46. Landreau P, Bonhoure JB, Chabrol A. Surdites de survenue brutale: differentes pathologies et resultats d'un traitement par hemodilution normovolemique. *Revue Laryngo*, 1991; 112: 185-190.
47. Beutter P, Guinard F, Jalbert D, Masrac A, Morin R, Sauvage JP, Soudant J. Etude de l'interet de Γ administration de la Trimetazidine dans le traitement des surdites brusques en association a l'hemodilution. A propos d'une etude multicentrique. *Ann Oto Laryngol,* 1990; 107: 345-350.
48. Murata K, Fisch U. Effect of CO_2 on the perilymphatic oxygen tension in cats. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1977; 86: 164-171.
49. Molini E, Serafini G, Altissimi G, Simoncelli C, Ricci G. Sudden idiopathic hearing loss. Case reports in the course of ten years. *Acta Otorhinolaryngol Ital,* 1998; 18: 218-27.
50. Ecchari RM, Rivera T, Mate MA, Cobeta I. Sudden deafness: efficacy of a therapeutic protocol. *Acta Otorinolaringol Esp*, 2000; 51: 490-494.
51. Kiris M, Cankaya H, Icli M, Kutluhan A. Retrospective analysis of our cases with sudden hearing loss. *J Otolaryngol,* 2003; 32: 384-387.
52. Chen CY, Halpin C, Rauch SD. Oral steroid treatment of sudden sensorineural hearing loss: a ten year retrospective analysis. *Otol Neurotol*, 2003; 24: 728-733.
53. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope,* 1984; 94: 664-6.
54. Edematsu H, Hasegawa M, Oku T et al. Treatment of suddes deafness: carbon dioxide and oxygen inhalation and steroids. *Clin Otolaryngol*, 1985; 10: 69-72.
55. Kronenberg J, Almagor M, Bendet E, Kushnir D. Vasoactive therapy versus placebo in the treatment of sudden hearing loss: a double-blind clinical study. *Laryngoscope*, 1992; 102: 65-68.

56. Probst R, Tschopp K, Ludin E, Kellerhals B, Podvinec M, Pfaltz CR. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxyphilline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol,* 1992; 112: 435-443.
57. Rahko T, Kotti V. Comparison of carbogen inhalation and intravenous heparin infusion therapies in idiopathic sudden sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl,* 1997; 529: 86-87.
58. Kallinen J, Laurikainen E, Laippala P, Grenman R. Sudden deafness: a comparison of anticoagulant therapy and carbogen inhalation therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1997; 106: 22-26.
59. Gong Y, Liang C, Li J, Tian A, Chen N. Vasodilators for sudden sensorineural hearing loss: asystematic review of randomized controlled trials. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi,* 2002; 37: 64-68.
60. Kanzaki J, Inoue Y, Ogawa K et al. Effect of single-drug treatment on idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Amis Nasus Larynx,* 2003; 30: 123-127.
61. Parnes L, Sun A, Freeman D. Corticosteroids pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *The Laryngoscope*, 1999; 109, suppl 91: 1-17.
62. Ho GM, Lin HC, Shu MT, Yang CC, Tsai HT. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden deafness patients as salvage treatment. *The Laryngoscope*, 2004; 114: 1184-1189.
63. Gouveris H, Selivanova O, Mann W. Intratympanic dexamethasone with hyaluronic acid in treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss after failure of intravenous steroid and vasoactive therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2005; 262: 131-134.
64. Goto F, Fujita T, Kitani Y, Kanno M, Kamei T, Ishii H. Hyperbaric oxygen and stellate ganglion blocks for idiopathic sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol*, 1979; 88: 335-342.
65. Pilgramm M, Lamm H, Schumann K. Zur hyperbaren Sauerstofftherapie beim Horsturz. *Laryng Rhinol Otol*, 1985; 64: 351-354.
66. Miyake H, Yanagita N. Therapy of sudden deafness. *Acta Otolaryngol Suppl,* 1988; 456: 27-30.
67. Zennaro O, Dauman R, Poisot D, Bebear JP. Interet de l'association hemodilution normovolemique-oxygenotherapie hyperbare dans le traitement des surdites brusques, a partir d'une etude retrospective. *Ann Oto Laryngol*, 1993; 110: 162-169.
68. Dauman R, Poisot D, Cros AM, Zennaro O, Bertrand B, Duclos JY, Esteben D, Milacic M, Boudey C, Bebear JP. Surdites brusques: etude comparative randomisee de deux modes d'administration de l'oxygenotherapie hyperbare associee au Naftidofuryl. *Revue Laryngol,* 1993; 114: 53-58.
69. Recommendations of the jury of the 1 European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Lille, September 19-21, 1994.
70. Flunkert C, Schwab B, Heermann R, Lenarz Th. Hyperbare Sauerstofftherapie als Primartherapie akuter Innenohrschadigungen — Abschlussergebnisse einer prospektiven randomisierten studie. *Mitteilungen der Norddtsch Gesellschf Otorhinolaryngologie und zervikofaziale Chirurgie*, 2001: 28-31.
71. Kestler M, Strutz J, Heiden C. Hyperbaric oxygenation in early treatment of sudden deafness. *HNO,* 2001; 49: 719-723.
72. Meazza D, Morandini M, Muzzolon F, Tuscano R, Michael M, Oriani G. Audiology and hyperbaric treatment. *Proceedings of International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine,* Milano (Italy), edited by: Marroni A, Oriani G, Wattel F. September 4-8, 1996: 500-508.
73. Racic G, Maslovara S, Roje Z,Dogas Z, Tafra R. Hyperbaric oxygen in the treatment of sudden hearing loss. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2003; 65: 317-320.
74. Barthelemy A, Bergmann E, Sainty JM. Oxygenotherapie hyperbare et surdites brutales de perception. *Bull Medsubhyp Supp,* 2002; 12 : 153-157.
75. Cavallazzi G, Pignataro L, Capaccio P. Italian experience in hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. In: *Proceedings of International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine*, Milano (Italy), edited by: Marroni A, Oriani G, Wattel F. September 4-8, 1996: 647-649.
76. Fattori B, Berrettini S, Casani A, Nacci A, De Vito A, De Iaco G. Sudden hypoacusis treated with hyperbaric oxygen therapy: a controlled study. *Ear Nose Throat J*, 2001; 80: 655-660.

77. Topuz E, Yigit O, Cinar U, Seven H. Should hyperbaric oxygen be added to treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss? *Eur Arch Otorhinolaryngol,* 2004; 261: 393-396.
78. Almeling M, Welslau W, Bohm F, Brinkmann U, Lerch M. HBO treatment of negative selected patients with sudden deafness and tinnitus — a prospective multicenter study. In: *Proceedings of International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine*, Milano (Italy), edited by: Marroni A, Oriani G, Wattel F. September 4-8, 1996: 651-656.
79. Nakashima T, Fukuta S, Yanagita N. Hyperbaric oxygen therapy for sudden deafness, *Adv Otorhinolaryngol,* 1998; 54: 100-109.
80. Shiraishi T, Satou Y, Makishima K. Hyperbaric oxygenation therapy in idiopathic sudden sensory neural hearing loss. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 1998; 101: 1380-1384.
81. Hender KM, Anderson JM, Vallance NA. Carbogen gas for treatment of sudden deafness. *The Medical Journal of Australia*. 2002, 176; 387-388.
82. Angaj Ghosh. Sudden hearing loss and prednisolone. Critical analysis online: http://www.best-bets.org/cgi-bin/bets.pl?record=00219.
83. Haberkamp TJ, Tanyeri HM. Management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol,* 1999; 20: 587-592; discussion 593-595.
84. Tabuchi K, Oikaua K, Uemaetomari I et al. Glucocorticoids and dehydroepiandrosterone sulfate ameliorate ischemia-induced injury of the cochlea. *Hear Res,* 2003; 180: 51-56.
85. Bennett MH, Kertesz T, Yeung P. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005; 1: 1-22.
86. Jadad A, Moore R, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, Mc Quay HJ. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary? *Controlled clinical trials*, 1996; 17: 1-12.
87. Barthelemy A, Germonpre P, Heiden C, Jansen E, Rocco M. (Working group 1, COST B14 Action), Hyperbaric oxygen in the acute treatment of sudden idiopathic sensorineural hearing loss. Randomised, prospective study of HBO after failure of previous medical treatment. In: *Proceedings of the 28th Annual Scientific Meeting of the European Underwater and Baromedical Society*, edited by Germonpre P, Balestra C. Brugge, Belgium, September 4-8, 2002: 173-178.
88. HBO in the treatment of sudden deafness (January 20, 2002); http://www.oxynet.org/ProtocolsIndex.htm.
89. Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith H. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med*, 1983; 309: 1358-1361.
90. Recommendations of the jury of the 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine, Lille. December 3-4, 2004; http://www.echm.org/ECHM-Conferences.htm.

2.2.12. Нейробластома

А. Ван Дер Клай[1], П. Сминиа[2]

[1]University of Amsterdam, Academic Center, Department of Surgery/Hyperbaric Medicine, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands.

[2]Department Radiation Oncology, division Radiobiology, VU University Medical Center, Van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam, The Netherlands.

Краткое содержание: известно, что основная причина неудач при лучевой терапии — гипоксия. В клинической онкологии для преодоления гипоксии опухоли применяли разные терапевтические методики либо за счет увеличения доставки кислорода к клеткам опухоли (карбоген и гипербарический кислород), либо включением в схему лечения препаратов, имитирующих кислород и сенситизирующих гипоксичные клетки (мизонидазол). Усиление радиации при проведении ГБО пациентам с рецидивирующей нейробластомой IV стадии в условиях брахитерапии представляется наиболее перспективным показанием этого метода.

Ключевые слова: гипоксия опухоли, свободные кислородные радикалы, нейробластома, кислородный сенсибилизатор.

1. Нейробластома

В подавляющем большинстве случаев нейробластома образуется из постганглионарных симпатических нейробластов, в ряде случаев она может расти из парасимпатических нейробластов[1]. В целом эти опухоли составляют от 8 до 10% всех случаев рака у детей. Частота возникновения этой опухоли в Великобритании и США составляет приблизительно 1 случай на 8000 родов. Заболевание проявляется главным образом в первые 10 лет жизни, около 80% случаев происходят в первые четыре года.

Существует несколько факторов, влияющих на прогноз. Наиболее важна стадия заболевания. Курабельность 1-й и 2-й стадии болезни (см. табл. 2.2.12–1) и затем 4s составляет от 75 до 90%, особенно у маленьких детей. Для стадий 3 и 4 большинство клинических наблюдений дают пятилетнюю выживаемость от 10 до 30% (30% для стадии 3, и 10% для стадии 4). Другой важный фактор — возраст. В возрасте моложе 1 года выживаемость лучше, даже при более распространенной форме. По-видимому, на исход влияет локализация первичного очага, возможно из-за природы опухоли, возможно из-за распространенности инфильтрации до диагностики. При этом прогноз в случае локализации первичного очага в надпочечнике хуже, чем при других локализациях. Была установлена определенная значимость и других биохимических и биологических маркеров.

Таблица 2.2.12–1. Международная система стадий для нейробластомы (INSS) (из Brodeur с соавторами[2], 1993)

Стадия 1	Локальная опухоль, полностью удаленная, с микроскопическими остатками заболевания или без них, ипсилатеральные и контрлатеральные лимфоузлы при микроскопии на опухоль отрицательны (узлы, контактировавшие с первичной опухолью или удаленные вместе с ней, могут быть положительны).
Стадия 2a	Локальная опухоль, полностью или не полностью удаленная, ипсилатеральные лимфоузлы при микроскопии на опухоль положительны.
Стадия 2b	Локальная опухоль, полностью или не полностью удаленная, ипсилатеральные лимфоузлы на опухоль положительны. Увеличенные контрлатеральные лимфоузлы при микроскопии должны быть отрицательны.
Стадия 3	Неоперабельная унилатеральная опухоль, прорастающая через среднюю линию, с вовлечением региональных лимфоузлов или без; или локальная унилатеральная опухоль с вовлечением контрлатеральных региональных лимфоузлов; или опухоль по средней линии с билатеральным ростом (неоперабельная); или вовлечение лимфоузлов.
Стадия 4	Опухоль с любой первичной локализацией и диссеминацией в отдаленные лимфоузлы, костный мозг, печень и/или другие органы (за исключением относимых к стадии 4s).
Стадия 4s	Локальная первичная опухоль (как определено для стадий 1, 2a или 2b) с ограниченной диссеминацией: в кожу, печень и/или костный мозг[3] (только дети моложе 1 года).

[1] Мультифокальные первичные опухоли (например, первичные опухоли надпочечников) следует относить к стадиям по наибольшему распространению заболевания, как определено выше, и выделять буквой м: например, стадия 3м.

[2] Под средней линией подразумевается позвоночник. Опухоли, возникшие на одной стороне и «пересекающие» среднюю линию, должны распространяться до противоположной стороны позвоночника или далее.

[3] Вовлечение костного мозга на стадии 4s должно быть минимальным: т. е. менее 10% всех клеток с ядрами в биоптате или аспирате костного мозга должны быть идентифицированы как злокачественные. При более интенсивном вовлечении костного мозга ситуацию следует относить к стадии 4. Результаты сканирования костного мозга с MIBG (метайодобензилгуанидин) должны быть отрицательными.

2. Ведение нейробластомы

Существует согласие о том, что на стадиях 1 и 2 опухоль следует удалять, и это не приведет к отдаленным последствиям. Значительные усилия по хирургической резекции при проявлении нейробластомы не показаны, за исключением исключительных обстоятельств (например, опухоль расположена на шее и возможно ее полное хирургическое удаление). Попытки тотальной резекции не должны быть причиной повреждения таких важных тканей, как нервы. Есть некоторые свидетельства того, что хирургическое удаление остатков опухоли после химиотерапии, в частности при абдоминальной локализации, может быть предпочтительным. При опухолях 3-й стадии после операции рекомендуется тщательное наблюдение с измерением концентрации катехоламинов в моче и рентгенологическим обследованием при необходимости. Заболевание 4-й стадии в возрасте более 1 года сначала лечат химиотерапией, с последующей хирургической

резекцией первичной опухоли в сочетании с миелоаблационной терапией и поддержкой гемопоэтическими стволовыми клетками.

Радиоактивный MIBG применяют у трех групп пациентов:

- локализация опухоли не позволяет провести ее резекцию;
- первичное лечение неоперабельных опухолей на стадии 3 и 4;
- пациенты с рецидивом опухоли.

Это сообщение касается пациентов с рецидивом опухоли.

3. Свободные кислородные радикалы, MIBG и нейробластома

Идентифицированы два общих механизма защиты от свободных кислородных радикалов.

- Вещества с низким молекулярным весом, удаляющие свободные радикалы (например, мочевая кислота, редуцированный глутатион, N-ацетилцистеин, тиоредоксин).
- Энзимные системы.

Клетки нейробластомы содержат две дефектные эндогенные ферментные системы защиты от свободных кислородных радикалов: первая редуцирует активность каталазы, вызывая накопление в клетках перекиси водорода, вторая включает в два-три раза увеличенное содержание ферритина. Воздействие средой с повышенным содержанием доступного молекулярного кислорода (гипербарический кислород), ведет к росту продукции кислородных свободных радикалов в клетке и, следовательно, к повышению эффективности лучевой терапии.

4. MIBG

Метайодобензилгуанидин (MIBG) — функциональный аналог адреналина. Радиоактивный M-^{131}IBG занял определенное место в диагностической сцинтиграфии и лечении опухоли ряда невральных опухолей крестца. Метаболизм MIBG характеризуется однократным активным захватом — один механизм на клеточной мембране с последующим хранением в цитоплазматических нейросекреторных гранулах. MIBG сам по себе является ингибитором комплекса-1, который входит в состав ферментной системы в дыхательной цепи митохондрий. Ингибирование комплекса-1 ведет к утечке некоторых поврежденных электронов за пределы дыхательной цепи, что вызывает усиление продукции супероксидных радикалов. Супероксидные радикалы в норме превращаются в H_2O_2 под действием фермента супероксиддисмутазы, а далее H_2O_2 превращаются в безвредные H_2O и O_2, реакцию катализирует каталаза. Однако, когда активность каталазы понижена, как это бывает в клетках нейробластомы, H_2O_2 будет частично превращаться в очень активный гидроксильный радикал, который способствует повышению содержания свободных радикалов: супероксида и гидроксила. Таким образом, использование MIBG для лечения нейробластомы является важным фактором, повреждающим клетки опухоли.

5. Эффект кислорода

В клетке молекула кислорода обладает наибольшим сродством к электрону и чрезвычайно быстро реагирует со свободным электроном свободного радикала, делая повреждение перманентным. В отсутствие кислорода, большая часть поврежденных радикалов может восстанавливаться до своих неповрежденных форм, получая водород от небелковых сульфгидрилов в клетках. Gray[3] с коллегами уже в 1953 г. результатами обширных исследований *in vivo* и *in vitro* обосновали концепцию о том, что количество молекулярного кислорода, достигающего клеток опухоли во время облучения, оказывает прямое влияние на это облучение. Феномен кислорода влияет на ферменты в растворе, бактерии, дрожжи, растения и клетки млекопитающих независимо от их биологического происхождения. Более того, у большей части солидных опухолей есть компартменты, лишенные питательных веществ и кислорода, а гипоксичные клетки, как известно, устойчивы к облучению. Для стерилизации гипоксичных клеток необходима доза облучения, в три раза превышающая дозу, необходимую для стерилизации клеток с нормальным напряжением кислорода. Соотношение дозы, подаваемой в гипоксических условиях, и дозы в аэрируемых условиях, необходимой для получения одинакового биологического эффекта, называют кислородным обогащающим соотношением (OER). Типичная кривая выживаемости облучаемых клеток млекопитающих в аэробных и анаэробных условиях показана на рис. 2.2.12–1. В клинической онкологии применялось несколько лечебных методик для преодоления гипоксии

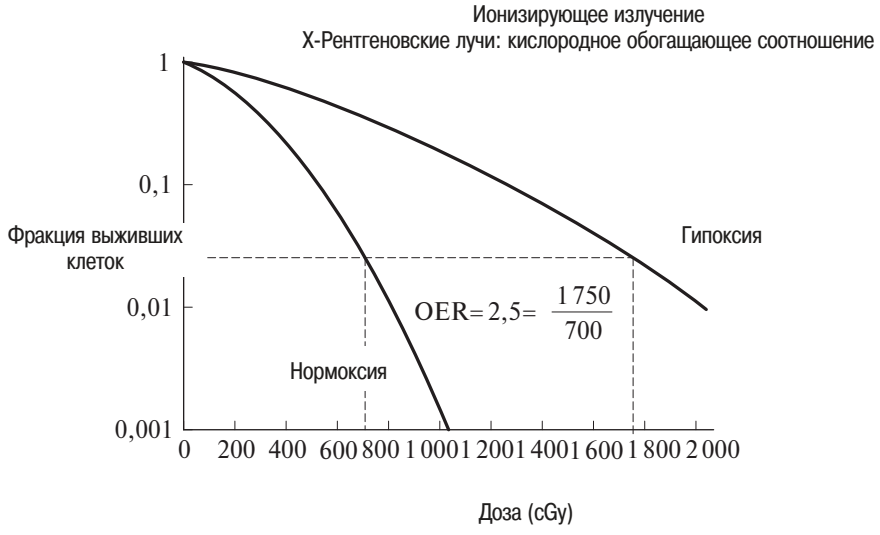


Рис. 2.2.12–1. Фракция выживших клеток как функция дозы облучения клеток, леченых в условиях оксигенации и гипоксии

опухоли, например гипертермия, химические модификаторы кровотока опухоли, гиперволемическое переливание крови, сенситайзеры клеток к гипоксии (например, мисонидазол) и гипербарическая оксигенация (ГБО). Эффективность ГБО для повышения чувствительности опухоли к облучению была продемонстрирована в экспериментальных[4] и клинических[5] исследованиях. Контролируемые исследования[6] с ГБО показали 60%-е преимущество, тогда как исследования только с мисонидазолом только 21%. Также при лучевой терапии с М–^{131}IBG эффект кислорода вероятно является наиболее важным дополнительным фактором лучевого облучения у пациентов с рецидивирующей нейробластомой 4 стадии.

6. Клинические исследования рецидивирующей нейробластомы 4-й степени и ГБО

При лечении М–^{131}IBG необходимы специфические меры защиты от радиации. Необходима защита щитовидной железы. Пациенты принимают йодид калия орально в течение двух недель (например, орально назначают раствор Люголя 0,2 мл три раза в день, или йодид калия 250–500 мг в день), начиная прием за 48 ч до начала лечения. М–^{131}IBG вводят через хикмановскую линию или канюлю. 200 milliCu М–^{131}IBG вводят первый раз и по 100 в каждое следующее введение. Первый сеанс ГБО проводят при давлении от 1 до 3 ата в течение 12 мин, и далее в течение 75 мин под давлением 3 ата. Профиль декомпрессии повторяет схему декомпрессии канадских вооруженных сил. ГБО для улучшения облучения начинают через два-четыре дня после начала лечения М–^{131}IBG и продолжают четыре-пять дней. Все пациенты переносят ГБО без дополнительного дискомфорта. Токсичность сочетанного лечения не была сколько-нибудь больше, чем лечение только М–^{131}IBG. К настоящему времени 27 пациентов с рецидивирующей нейробластомой 4-й стадии прошли курс лечения по этому протоколу. Их возраст варьировал от 1,8 до 15,3 лет (в среднем 7,1). Из этой группы была составлена кумулятивная кривая выживаемости. Из 27 пациентов 8 живы, 5-летняя выживаемость составила 22% (рис. 2.2.12–2).

7. Заключение

Из этих исследований можно сделать вывод о том, что усиление облучения «открытым источником» при ГБО возможно и успешно выполняется, и для этого сложного лечения существуют большие гипербарические камеры и детские отделения со всем необходимым. Так как все пациенты, получающие лечение М–^{131}IBG и ГБО, страдают рецидивирующей нейробластомой 4-й стадии получены ранее традиционное лечение, включающее пересадку костного мозга. Эти результаты выглядят обнадеживающими при сравнении с результатами первой фазы II исследования применения М–^{131}IBG без ГБО у пациентов с этим заболеванием.

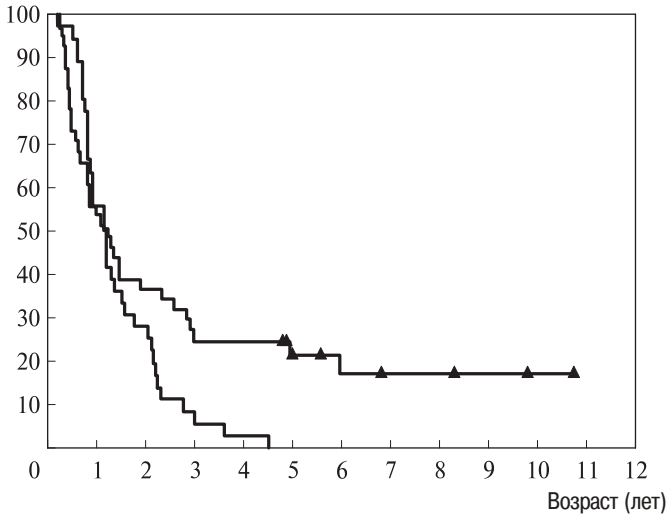


Рис. 2.2.12–2. Кумулятивные кривые выживаемости двух исследований. Треугольниками обозначена кривая выживаемости пациентов, получавших лечение ГБО и радиоактивным M–^{131}IBG

Мы предполагаем, что повышение эффективности облучения под действием ГБО у детей, проходящих лечение с M–^{131}IBG по поводу рецидивирующей нейробластомы 4-й стадии происходит за счет разрушения механизма свободнорадикальной защиты клеток нейробластомы, совместно с биохимическими свойствами MIBG в условиях высокой доступности молекулярного кислорода, факторами, потенциально повреждающими клетки опухоли.

Список литературы

1. Voute PA, Kraker de J, Hoefnagel CA. Tumours of the Sympathetic Nervous System: Neuroblastoma, Ganglioneuroma and Phaeochromocytoma. In: *Cancer in Children. Clinical Management*. 3rd ed. Eds. Voute PA, Barrett A, Lemerle J. Spinger Verlag, Heidelberg, 1992.
2. Brodeur GM, Pritchard J, Bertold F, Carlsen NL, Castel V, Castleberry RP et al. Revisions of international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 1993; 11: 1466-1477.
3. Gray LH, Conger AD, Ebert M, Hornsey S, Scott OCA. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *British J of Radiology*, 1953; 26: 638-648.
4. Fujimura E. Experimental studies on radiations effects under high oxygen pressure. *J Osaka Dent Univ,* 1974; 19: 100-108.
5. Henk JH, Smith CW. Radiotherapy and hyperbaric oxygen in head and neck cancer. *Lancet,* 1977; 2: 104-105.
6. Nias AHW. The oxygen problem in radiotherapy. In: *New Developments in Fundamental and Applied Radiobiology*. Colin B, Seymour Carmel Mothersill (eds.) Taylor & Francis Ltd. 4 Fohn St London WC1N 2ET, 1991: 318-327.

2.3. Показания на усмотрение

2.3.1. Ожоги

П. Джермонпре

Centre for Hyperbaric Oxygen Therapy, Military Hospital, Brussels, Belgium

Краткое содержание: применение лечения гипербарическим кислородом как компонента лечения термических ожогов принято далеко не повсеместно. Хотя появляются определенные данные о экспериментах на животных и о положительном влиянии гипербарического кислорода на многие патофизиологические аспекты тяжелых ожогов, клинических исследований на людях, подтверждающих это влияние, недостаточно. Причины этого в основном связаны с практическими и логистическими трудностями организации таких исследований. Исходя из имеющейся в настоящее время информации, лечение гипербарическим кислородом следует применять только в соответствии со строгими протоколами, оптимизируя возможное положительное действие, в то же время избегая любых дополнительных опасностей.
Ключевые слова: термические ожоги, воспаление, вторичная ишемия, свободные кислородные радикалы, ишемия — реперфузия, пересадка кожи, активация лейкоцитов, цитокины.

1. Введение

Ожоговая рана кожи представляет собой одно из типичных поражений человеческого организма. Так как по размерам своей поверхности кожа является самым большим органом тела, любое нарушение его целостности может оказывать прямое действие на другие органы и системы. Лечебные подходы к ведению ожоговой раны обычно подразумевают применение инвазивных процедур с неблагоприятными эстетическими и функциональными последствиями, такими как иссечение и пересадка кожи.

Длительность госпитализации при ожоговом повреждении можно грубо определить как 1,0–1,5 дня на каждый процент обожженной поверхности кожи. Около 20% госпитализации занимает лечение в остром периоде. Для ожоговой раны, превышающей 30% общей площади обожженной кожи (ОПОК), расчетный срок госпитализации составляет семь недель, общий же срок лечения — около года[1].

Затраты на ведение ожогового поражения кожи огромны как по уровню занятости, так и в финансовом отношении. В Бельгии лечение ожогов рассматривается как одна из самых дорогих категорий госпитального лечения.

1.1. Классификация и терапевтический подход

Традиционно ожоговые раны классифицируют по трем различным «степеням», указывающим на глубину клеточной деструкции, индуцированной переносом температурной энергии. Хотя эта классификация и обладает преимуществом относительной простоты (и в основном базируется на макроскопических признаках, таких как пузыри, экссудат, цвет и чувствительность), она не позволяет во всех случаях точно прогнозировать возможность спонтанного заживления ожоговой раны.

Определение «вторая степень» ожога делает необходимыми, если деструкция тканей слишком глубока, иссечение и пересадку кожи для улучшения заживления. Так как длительность заживления и фазы рубцевания являются важным фактором риска развития гипертрофированных рубцов, некоторые ожоговые центры приняли практику иссечения всех участков кожи, расцененных как обожженные глубоко, даже если они не подпадают под определение «третья степень»[2]. Другие принимают решение, что оставить для самостоятельного заживления, а что — иссечь, выждав 1–2 недели[3].

Другая классификация, часто применяемая в англоязычной литературе, основана на микроскопической детерминации глубины ожоговой раны, так как она явно лучше позволяет прогнозировать заживление. По этой классификации «поверхностные, на частичную толщину» ожоги могут зажить самостоятельно, в то время как ожоги «глубокие, на частичную толщину» и «полную толщину» требуют иссечения и пересадки кожи[4]. Так как эта классификация основана на гистологическом анализе, надежность и клиническое значение нескольких биопсий по всей обожженной поверхности были подвергнуты сомнению[5].

1.2. Эволюция

В большинстве развитых стран пациентов с серьезными ожогами быстро доставляют в специализированные учреждения. Там выполняют местную обработку ран и, что важнее, начинают агрессивную объемозамещающую терапию. Цель последней — нормализовать давление сосудистого наполнения и восстановить внутрисосудистое онкотическое давление, заменив белки и электролиты, теряемые в сочащемся с поверхности раны экссудате. Этот глобальный подход позволил существенно снизить летальность при ожогах — главным образом летальность раннего (<24 ч) периода.

При ожогах причина смерти сместилась с критической системной недостаточности органов ранней фазы ожоговой раны и реанимации к отсроченной полиорганной недостаточности, когда организм оказывается неспособен обеспечить адекватный иммунометаболический ответ на локальное (инфекция), региональное (ОРДС, почечная недостаточность, бактериальная транслокация кишечника и т. д.) или системное (сепсис) поражение.

Можно наблюдать выраженный гиперметаболизм (в котором доминирует потребление кислорода), который почти линейно коррелирует с пло-

щадью ожога; при площади около 60% метаболизм практически удваивается[6]. Более того, при осложненном ожоговом поражении потребление кислорода становится прямо зависимым от доставки кислорода к периферии[7].

Даже если первая помощь и реанимационные мероприятия были выполнены быстро и оптимально, часто можно наблюдать, как обожженные участки кожи, вначале оцененные как ожог второй степени, в течение первых 24 ч трансформируются в третью.

В своей оригинальной работе Jackson в 1953 г. (в Jackson, 1969 г.[8]) описал три различные зоны ожоговой раны: зона коагуляции, граничащая с зоной капиллярного стаза, в свою очередь граничащая с зоной гиперемии и отека. Zawacki[9] в 1974 г. продемонстрировал на экспериментальной, контролируемой модели ожога, что зона капиллярного стаза в течение первых 24 ч прогрессивно расширяется, вплоть до гиподермиса. Это вызывает ожог, который вначале классифицируется как глубокий частичной толщины, а затем превращается в глубокий полной толщины.

Появление и прогрессирование этого капиллярного стаза может быть прямо связано с развитием интерстициального отека, и, в таком случае, является прямым следствием потери внутрисосудистой жидкости. По наблюдениям Zawacki за этой моделью ожоговой раны, максимальное формирование отека приходится приблизительно на четвертый час после ожога. С другой стороны, капиллярный стаз, прогрессировавший в течение более 16 ч, достигал максимума через некоторое время после достижения максимального отека. Такой стаз становится причиной ишемии и может стать причиной прогрессирующего некроза промежуточной зоны. В той же серии экспериментов удалось продемонстрировать, что такой капиллярный стаз не является необратимым. Если зону ожога удается защитить от высыхания, через какое-то время, начиная со второго дня, можно наблюдать восстановление проходимости капилляров, вплоть до поверхностных слоев дермы[9, 10].

Несмотря на многообещающий вид этого наблюдения, представляется, что за 30 лет после публикации, современные стратегии лечения обширных ожоговых повреждений — справедливо направленные на защиту этих ран от высыхания, оптимизацию сосудистого наполнения и компенсацию повышенной потребности в энергообеспечении (в нутриентах и кислороде)[11] — не способны предупредить ни капиллярный стаз, ни прогрессирование некроза тканей.

1.3. Ишемия-реперфузия

Оба феномена — отсроченная летальность/осложнения и углубление ожоговой раны в течение первых 24 ч — можно отнести на счет воспалительного синдрома, как местного, так и генерализованного.

Длительная вазодилатация (индуцированная нейрогенным рефлексом, либо нарушением эндотелиально-плазматического баланса, либо и тем и другим вместе) сопровождается заметным повышением проницаемости капиллярных мембран[12]. Было продемонстрировано открытие межэндоте-

лиальных пространств[13] за счет того, что эндотелиальные клетки приобретают более сферическую форму вследствие уменьшения Na^+-K^+=АТФ-азы мембран.

Активируется целый ряд воспалительных процессов: коагуляционный каскад, система комплемента, арахидоновый каскад, склеивание и активация циркулирующих лейкоцитов. Несмотря на то что была продемонстрирована активация различных химических медиаторов, мы лишь начали понимать специфическую роль каждого из них, точную последовательность их активации и внутреннюю суть их взаимодействий[14–16].

Появление в плазме фактора комплемента С5а образует один из самых мощных стимулов хемотаксиса лейкоцитов. Последние проявляют повышенную склонность к адгезии (склеиванию) друг с другом и с эндотелиальным слоем, с формированием внутрисосудистых агрегатов до начала их диапедеза в периваскулярное пространство. Этот процесс сопровождается 20-кратным повышением потребления ими кислорода (окислительный взрыв) и заметным повышением продукции и секреции свободных кислородных радикалов; таким образом, начинается порочный круг воспаления[17].

Удивительно сходство этих феноменов с феноменом ишемии-реперфузии, наблюдаемое в других областях терапии или хирургии, таких как кардиальная ишемия, трансплантация и реконструктивная хирургия. Свободные кислородные радикалы (СКР) по-видимому, играют центральную роль в этих событиях. СКР образуются в трех определенных местах: полиморфноядерных лейкоцитах, ферментах митохондриальных транспортных цепей и внутриклеточно, посредством индуцированного ишемией превращения *ксантиндегидрогеназы* в *ксантиноксидазу*[18].

Применив специальную модель ожоговой раны в эксперименте на животных, позволяющую получать пробы крови из разных ее зон, Oldham с соавторами[19] продемонстрировали, что в точке ожогового поражения происходит активация комплемента, опосредуемая *гидроксильными радикалами* ($OH^{\bullet}$). Этот СКР образуется сам по себе из супероксидного радикала (O_2^-), генерируемого ксантиноксидазной системой. Истощение лейкоцитов не оказывает никакого действия на активацию комплемента; это указывает на то, что циркулирующие полиморфноядерные лейкоциты не являются первичным источником СКР.

Повышение активности *ксантиноксидазы* аналогичным образом было продемонстрировано и у людей, в сосудистой сети верхней конечности, после ишемии созданной наложением жгута[20], когда в оттекающей крови активность *ксантиноксидазы* отсутствовала полностью. Введение перед ишемией аллопуринола, мощного ингибитора ксантиноксидазы, предупреждало ишемическое реперфузионное поражение этих тканей, и измеряемой активности *ксантиноксидазы* не наблюдалось. На основе наблюдений была выдвинута гипотеза о том, что на этих моделях источником активности *ксантиноксидазы* являются клетки эндотелия.

В самом деле, большие количества *ксантиноксидазы* были обнаружены в культурах эндотелиальных клеток из легочной артерии крыс. Имитация

ишемии и реперфузии в этих культурах клеток приводили к взрывообразной генерации *супероксидных радикалов*, провоцирующих лизис эндотелиальных клеток. Образование *супероксидных радикалов* можно полностью блокировать назначением аллопуринола, супероксиддисмутазы или каталазы во время реоксигенации[21].

2. Роль гипербарического кислорода в лечении ожогов

Поскольку летальность и осложнения при ожоговой травме остаются по большей части связанными с соотношением глубины/площади обожженной ткани, любые меры и средства лечения, которые уменьшали бы глубину ожога или способствовали скорейшему заживлению ожоговой раны, логично снижали бы частоту местных или системных осложнений.

Если исходить из значительной роли ишемии в генезе воспалительного синдрома при ожоговой травме, можно предположить, что гипербарическая оксигенация (ГБО) могла бы сыграть существенную роль в его лечении.

2.1. Применение на ранних этапах

Известно немало физиологических эффектов ГБО, которые могли бы положительно влиять на процессы ранних этапов ожоговой травмы. Прекапиллярная вазоконстрикция, индуцируемая гипербарическим кислородом, может уменьшить потери плазмы за счет уменьшения притока жидкости к поврежденному капиллярному руслу, в то же время поддерживая оксигенацию, достаточную для выживания (эпи)дермальных клеточных элементов. «Анти-сладж» эффект мог бы внести вклад в ограничение капиллярного стаза. Было продемонстрировано выглядящее парадоксальным снижение продукции СКР после ишемии-реперфузии при назначении ГБО вскоре после реперфузии.

В случае сопутствующей интоксикации окисью углерода или цианидами, нередко наблюдаемой после ингаляции дыма, положительное действие ГБО очевидно.

Таким образом для извлечения максимальной пользы ГБО следует назначать как можно раньше (идеально — в пределах 6 ч, а если возможно — то и ранее), что делает необходимым объединение центров ГБО и ожоговых в одном здании[22].

2.2. Применение на поздних этапах

На поздних этапах ожоговой травмы ГБО будет играть вспомогательную роль, которая для некоторых пациентов может оказаться критически важной. ГБО обладает антибактериальным действием, как за счет поддержания адекватной оксигенации обожженной зоны (защищающей от колонизации и инфекции анаэробами), так и за счет восстановления и оптимизации бактерицидных возможностей полиморфноядерных лейкоцитов и некоторых антибиотиков.

ГБО обладает ангиогенным действием, которое помогает подготовить ложе раны для принятия пересадки кожи, а после ее пересадки сеансы ГБО дважды в день обеспечат оксигенацию, достаточную для выживания пересаженной кожи в критические первые дни, так как она вынуждена существовать только за счет диффузии кислорода из подлежащих тканей.

3. Свидетельства, поддерживающие применение ГБО при лечении ожогов

Лишь незначительное число возможных эффектов ГБО еще не было изучено на экспериментальной модели ожоговой раны кожи. Большинство экспериментов подтвердили, что ГБО может положительно влиять на лечение ожогов. Почему же ГБО до сих пор не принята в условиях клиники?

3.1. Уменьшение потерь плазмы

У собак с ожогом 40% поверхности тела применение ГБО (3 ата, дважды в день) на ранних этапах после травмы привело к снижению потерь плазмы приблизительно на 40% [23]. Аналогичный эффект наблюдается и у людей: в проспективном рандомизированном исследовании[24] удалось не только проиллюстрировать капиллярную вазоконстрикцию, индуцируемую ГБО, но, что важнее, сохранение целостности сосудистой стенки капилляров. В первые 24 ч после ожога пациентам, проходившим курс ГБО, потребовалось объемное замещение 2,2 мл/кг/%ОПО, в то время как в контрольной группе эта цифра составила 3,4 — снижение на 35%.

Ретроспективное исследование на 21 пациенте, из которых 10 получали ГБО (2,0 ата, 90 мин, дважды в день) в острой фазе, подтвердило это уменьшение необходимого объема инфузионного замещения[25]. Первичный опыт большого ожогового центра по интеграции ГБО в протоколы лечения на ранних стадиях проиллюстрировал важность этого эффекта. Первые пациенты имели высокую частоту дыхательной недостаточности, ее удалось преодолеть, поскольку это было следствием перегрузки легких жидкостью — за счет применения классического «правила» расчета объема замещаемой жидкости[26].

3.2. Сохранение элементов дермы

Предположение о способности ГБО сохранять витальные элементы обожженной кожи впервые было выдвинуто Korn с соавторами[27], которые на модели 5% ОПО описали более быструю эпителизацию ожога второй степени по сравнению с животными, не получавшими ГБО. Меньшая степень деструкции дермы была проиллюстрирована более быстрой реверсией капиллярного стаза (методика китайских чернил). С первого дня наблюдался возврат капиллярной перфузии до среднего уровня дермы, и на протяжении всех пяти дней было отмечено улучшение проходимости капилляров приблизительно на 24 ч по сравнению с контрольной группой.

Наше собственное исследование в 1996 г. было проведено на модели стандартизированного ожогового повреждения у крыс[28]. В этом исследовании создавали глубокий на неполную толщину кожи ожог 5% ОПО, который воспроизводимым образом прогрессировал до полной глубины через 24 ч.

Сравнивая две группы животных, одной из которых проводилось классическое лечение ожога (защита от высыхания, местные перевязки с антибиотиками и сульфамилоном ацетатом на водной основе), другой группе проводилось такое же лечение плюс два сеанса ГБО (2,0 ата, 60 мин) в день, обнаружено сохранение глубоких элементов дермы, что позволяло на 5-й день отнести получавших ГБО животных все еще ко второй степени. После того как на пятый день животных забивали, никакого влияния на уровень эпителизации определить не удавалось. Совсем недавно было опубликовано сообщение об аналогичном исследовании, подтвердившем действие ГБО по сохранению активных регенеративных фолликулов (p=0,009) и на скорость регенерации эпителия (p=0,048) [29].

Однако Shoshani с соавторами[30], в ранних исследованиях на животных глубоких ожогов второй степени 10% ОПО в группе, получавшей ГБО, более быстрой эпителизации не отметили. Всех животных лечили ежедневными перевязками с сульфадиазином. У животных, получавших ежедневно нормобарический кислород (90 мин ежедневно), к десятому дню эпителизация была более выражена, чем у проходивших курс ГБО (2,0 АТА, дважды в день) или не получавших дополнительного кислорода совсем.

Эта двойственность — положительный эффект ГБО на сохранение глубоких элементов дермы при раннем применении после ожогового повреждения, и, с другой стороны, возможный эффект, замедляющий скорость эпителизации при назначении после 5 дня, — уже была замечена Ketchum с соавторами в 1967 г. [31]. Это только первое указание на то, что при ожоговой травме ГБО можно применять по строгим протоколам и схемам, что затрудняет организацию рандомизированных проспективных исследований у людей. Каждый пациент с ожогом и каждая ожоговая рана настолько специфичны, что подобрать пациентов для контроля и сравнения практически невозможно.

В ряде ретроспективных исследований с отобранными контрольными группами, раннее применение ГБО значительно снижало число хирургических вмешательств и длительность госпитализации[24, 25, 32]. Недавно выполненное большое проспективное рандомизированное исследование не смогло подтвердить эти находки[33].

3.3. Неоангиогенез

Во многих исследованиях проведенных как на животных [23, 27, 34], так и на людях[35, 36], удалось продемонстрировать ангиогенный эффект ГБО. Это поздний эффект, который, по-видимому, не влияет на «острые» параметры (необходимый объем жидкостного замещения, необходимое число хирургических вмешательств, длительность госпитализации), тем не менее, это может быть полезным дополнением в фазе реконструкции, для опти-

мизации шансов на выживание неваскуляризированных (кожа) трансплантатов.

3.4. Поддержание адекватной оксигенации обожженных тканей

В эксперименте на крысах у некоторых животных после проведения курса ГБО в течение первых 9 ч с момента ожога[37], наблюдалось сохранение содержания аденозинтрифосфата (АТФ) в пораженных зонах, что свидетельствовало об адекватной их оксигенации.

Подавление агрегации и формирования «монетных столбиков» эритроцитов у пациентов с ожогами может оказывать терапевтический эффект большой важности. Voughan с соавторами[38] наблюдали уменьшение дисфункции сердца, вызванной ожогом, при назначении пентоксифиллина. С другой стороны, Kawakami с соавторами[39] показали, что оптимальное сосудистое наполнение может только частично реверсировать снижение эластичности мембран эритроцитов в фазе компенсации жидкостных потерь после ожога. Еще в 1984 г. Mathieu с соавторами[40] продемонстрировали повышение фильтруемости эритроцитов во время и после проведения ГБО. Хотя точная полнота этого наблюдения на экспериментальной модели ожога еще не исследована, этот «анти-сладж» эффект может сыграть важную роль в поддержании оксигенации обожженных зон.

В проспективном исследовании у людей небольших стандартизированных ожоговых ран после применения трех сеансов ГБО в течение первых 24 ч после ожога (2,4 ата, 60 мин), наблюдалось уменьшение экстравазации плазмы и повышение чрезкожного напряжения кислорода ($p_{tc}O_2$) в тканях, непосредственно прилежащих к ране, равно как и усиление капиллярного кровотока[35]. Аналогичное (но в этом случае — рандомизированное двойное слепое исследование) подтвердило эти результаты [36].

3.5. Антибактериальный эффект

Антибактериальный эффект ГБО, известный из применения ГБО при других патологиях[41], был подтвержден и в экспериментальной модели ожоговой раны на животных[42], хотя действие было слабее, чем действие сульфадиазина. Это неудивительно, так как молекулярный кислород не обладает прямым антибактериальным действием при давлении, достигаемом в тканях под действием ГБО [43, 44]. Тем не менее ГБО восстанавливает окислительно-редукционный потенциал в тканях (обожженных), таким образом поддерживая функциональную активность лейкоцитов-киллеров и сохраняя естественное сопротивление инфекции [17, 45–47].

3.6. Выживаемость/системные осложнения

В исследованиях на животных при более раннем назначении ГБО наблюдался значительный рост выживаемости при сравнимых ожогах[48]. Это подтверждают и сообщения, сравнивающие пациентов, проходивших курс ГБО, с аналогичными пациентами в прошлом и использующие стати-

стические данные о летальности[49–51]. Однако влияние ГБО на общий объем необходимой жидкости, число хирургических вмешательств, длительность госпитализации и общую стоимость лечения, описанные Cianci с соавторами в 1990 г.[52], в проспективном рандомизированном исследовании 1997 г. подтверждения не нашли [33].

Положительное влияние ГБО, назначенной в ранние и средние сроки, на различные медиаторы воспаления, а также продукцию СКР в контексте ишемического-реперфузионного повреждения, были установлены большим количеством исследований на животных. На клеточном уровне это было проиллюстрировано значительным снижением активации лейкоцитов и инфильтрации в зоне ожога[28, 29].

В исследовании отдаленного периода мы измерили воспалительные параметры плазмы, а также уровни продуктов деградации протеинов, связанных с СКР (малондиальдегид) при глубоком, не на полную толщину ожоге 40% ОПО на крысах[53]. После нанесения ожоговой раны в результате погружения выбритой спины крысы в горячую воду и объемного замещения жидкостных потерь путем интраперитонеального введения 10 мл плазмы из 65 крыс этой серии 20 получили по 1 сеансу ГБО (2,0 ата, 60 мин). 28 крыс контрольной группы получили имитацию ожога погружением в воду 37 °С вместо 75°С — как животные испытуемых групп.

По данным, полученным в этой серии, мы смогли продемонстрировать наличие двух пиков продуктов деградации протеинов, связанных с СКР, ранее описанных Oldham с соавторами[19]. В группе только с ожогом первый пик произошел приблизительно через 60–90 мин, второй — приблизительно через 4–6 ч. В группах контрольной (имитация ожога) и «ожог + ГБО» эти пики отсутствовали ($p<0,05$). Было отмечено легкое повышение активности комплемента (измеренное как CH_{50}) в группе «ожога», которое нормализовалось после ГБО. ГБО индуцировало мягкое, но значительное повышение TNFα плазмы, которое оставалось в пределах физиологической нормы. Отмечено отчетливое снижение летальности в группе, получавшей ГБО (хотя и статистически недостоверное из-за малого числа животных в каждой подгруппе), а гистологический анализ ткани легких крыс, забитых через 6 ч после эксперимента, показал снижение в этой группе лейкоцитарной инфильтрации (принципиальной причиной смерти в группе «ожога» была дыхательная недостаточность).

Это исследование[53] продемонстрировало положительный эффект ГБО на продукцию СКР и их разрушающее действие на организм. Это явное противоречие (массивное повышение доставки кислорода уменьшает продукцию СКР) также наблюдалось в ряде исследований ишемии — реперфузии на животных[54–56]. Недавно противовоспалительный и проиммуногенный эффект ГБО был подтвержден в сообщении из Китая, описывающем полное отсутствие повышения растворимого рецептора IL-2 (sIL-2R) и отсутствие повышения фибронектина (Fn) у людей с ожогами, рандомизированных на группы, проходившие курс ГБО и не проходившие[57]. Это подтверждает ранее звучавшие сообщения, в которых не удавалось документировать никакого повышения продуктов деградации, свя-

занных с СКР (малондиальдегид, коньюгированные диены) у пациентов с ожогами, проходивших курс лечения ГБО [58].

Таблица 2.3.1–1. Малондиальдегид (MDA) и фактор некроза опухоли альфа (TNFα) на экспериментальной модели ожога 40% ОПО у крыс. MDA±SD (стандартное отклонение), * = $p<0,05$, NS = $p>0,05$ [53]

MDA (мкмоль/л)

Группа	30 мин		120 мин		240 мин		360 мин	
	MDA±SD	p	MDA±SD	p	MDA±SD	p	MDA±SD	p
Без ожога (*n*=28)	0,67±0,1		0,54±0,3		0,52±0,3		0,51±0,3	
Ожог (*n*=45)	0,92±0,4	*	0,79±0,3	*	0,69±0,3	*	0,47±0,3	NS
Ожог + ГБО (*n*=20)			0,53±0,2	NS	0,51±0,2	NS	0,51±0,2	NS

TNFα (пг/мл)

Группа	30 мин		120 мин		240 мин		360 мин	
	TNFα±SD	p	TNFα±SD	p	TNFα±SD	p	TNFα±SD	p
Без ожога (*n*=28)	11,8±0,1		14,0±5,5		21,0±13,7		19,0±6,2	
Ожог (*n*=45)	15,8±0,4	NS	19,7±9,7	NS	10,0±0,0	NS	10,0±0,0	NS
Ожог + ГБО (*n*=20)			19,4±17,8	NS	26,4±17,0	NS	22,2±12,0	NS

Авторы совпадают в описании значительно более низкой частоты сепсиса в группе проходивших курс ГБО. В исследованиях на животных уже было продемонстрировано, что степень бактериальной транслокации в кишечнике при тяжелом ожоге после применения ГБО значительно снижается[59, 60].

ГБО также предупреждает периваскулярную инфильтрацию полиморфноядерных лейкоцитов в легких в экспериментальной модели ожога на мышах[59]. Было продемонстрировано, что после ингаляционного поражения ГБО почти полностью предупреждает развитие респираторного дистресс-синдрома у крыс, вне зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей интоксикации окисью углерода[61]. Это исследование подтвердило наблюдение Hart с соавторами, сделанное в 1985 г.[62] у людей. Единичные сообщения и наши наблюдения показывают, что респираторная поддержка требовалась реже пострадавшим от ингаляционного поражения, проходившим курс ГБО. В основе уменьшения локального легочного воспаления может быть снижение лейкоцитарной инфильтрации.

4. Заключение

Положительное влияние ГБО на лечение ожогового повреждения кожи выглядит очевидным. Однако существует лишь ограниченное формальное согласие о принятии термальных ожогов в качестве показания для применения ГБО [63, 64]. Существующие свидетельства в пользу применения ГБО

при ожогах не в полной мере отвечают строгим требованиям доказательной медицины[65, 66]. В целом обзор причин этого несоответствия выглядит следующим образом:

- В то время как в исследованиях на животных, стандартизации последних и ожоговых ран добиться относительно легко, это намного труднее у людей: различия ожоговых ран с зонами разных степеней, наличие другой терапевтической или хирургической патологии, различные сроки с момента начала лечения. Это делает невозможным адекватное построение проспективных рандомизированных исследований.
- Результаты экспериментов на животных трудно сопоставить с результатами клинических исследований у людей.
- Интеграция ГБО в ранние стадии лечения ожогов делает необходимым наличие технических возможностей (барокамеры, персонала) и взаимодействие барологов и комбустиологов. Любая дестабилизация — термального, гемодинамического, нутритивного или инфекционного происхождения — может легко разрушить и разбалансировать преимущества, полученные от ГБО[22].
- Для ожоговых ран менее 20% ОПО преимущества ГБО, связанные с «классическим» лечением, будут минимальными. Риск системных осложнений не высок, и любые иссечения зон с ожогом третьей степени легко закроются пересадкой аутокожи. Однако в случае ожога эстетически или функционально важных зон (лицо, руки, промежность) или зоны с деликатной васкуляризацией (хрящи — уши, нос) следует подумать о применении ГБО.

Так как ГБО, по-видимому, будет и далее применяться только в больших специализированных ожоговых центрах, необходимо определить как можно более четко различные категории пациентов, которым ГБО необходима. Исходя из сегодняшнего уровня информации, максимального эффекта от ГБО можно ожидать только в следующих ситуациях:

- Отбор пациентов: от ГБО максимальный эффект получат пациенты от 20% до 80% ОПО смешанной второй и третьей степеней.
- Раннее применение: первый сеанс ГБО должен быть назначен в течение первых 6 ч после ожоговой травмы.
- Объемное замещение жидкостных потерь: следует рассчитать на основе объема выделяемой за 12 ч мочи, поддержания адекватного диуреза, в то же время не допуская перегрузки жидкостью легких и учитывая тенденцию изменений веса тела пациента.
- Протокол ГБО: два сеанса в день, давление 2,0 АТА, только первые четыре–пять дней.
- Лечебная барокамера: только в многоместной камере, вмещающей кровать с пациентом, оснащенной оборудованием для интенсивной терапии, желательно с оптимальной бактериологической изоляцией, можно лечить пациента с минимальным риском гемодинамической дестабилизации. В камере этого типа можно лечить пациента, не перекладывая его с кровати интенсивной терапии (без применения

специальных носилок), при необходимости продолжать искусственную вентиляцию легких, применять постоянный (инвазивный) мониторинг. И наконец, любой необходимый тип перфузии (с помощью инфузионного насоса, капельницы) можно без труда продолжать, даже во время проведения сеанса.

До настоящего времени, к сожалению, недостаточно клинических исследований, недвусмысленно демонстрирующих преимущества внедрения такой сложной и дорогой терапии, как ГБО, в лечении пациентов с ожогами. Необходимо провести хотя бы несколько мультицентровых рандомизированных проспективных исследований. Их целью должна быть оценка краткосрочных параметров, таких как потеря веса, необходимый объем заместительной терапии, площадь предполагаемой пересадки кожи, необходимое число хирургических вмешательств, длительность госпитализации, а также долгосрочных и непрямых параметров: время полного заживления, время возврата к нормальной функциональной жизни. Эти исследования следует проводить только в ожоговых центрах, имеющих подразделение ГБО — либо интегрированное в их инфраструктуру, либо связанное функционально и находящееся в непосредственной близости (в том же здании — не далее). При ожогах, еще в большей степени, чем при других случаях, важно применять гипербарический кислород оптимально либо не применять совсем.

Список литературы

1. Duinslaeger L. Le Mŀdecin de Famille et la Brßlure. Duphar, 1992.
2. McDonald WS, Deitch EA. Hypertrophic skin grafts in burned patients: a prospective analysis of variables. *J Trauma,* 1987; 27: 147-150.
3. Monafo WW, Bessey PQ. Benefits and limitations of bum wound excision. *World J Surg,* 1992; 16: 37-42.
4. Staley M, Richard R. Management of the acute bum wound: an overview. *Adv Wound Care,* 1997; 10: 39-44.
5. Heimbach D, Engrav L, Grube B, Marvin J. Bum depth: a review. *World J Surg,* 1992; 16: 10-15.
6. Tredget EE, Yu YM. The metabolic effects of thermal injury. *World J Surg*, 1992; 16: 68-79.
7. Demling RH, Knox J, Youn YK, La Londe C. Oxygen consumption early postburn becomes oxygen delivery dependent with the addition of smoke inhalation injury. *J Trauma,* 1992; 32: 593-598; discussion 599.
8. Jackson DM. Second thoughts on the bum wound. *J Trauma,* 1969; 9: 839-862.
9. Zawacki BE. The natural history of reversible burn injury. *Surg Gynecol Obstet,* 1974; 139: 867-872.
10. Zawacki BE. Reversal of capillary stasis and prevention of necrosis in burns. *Ann Surg,* 1974; 180: 98-102.
11. Arturson MG. The pathophysiology of severe thermal injury. *J Burn Care Rehabil,* 1985; 6: 129-146.
12. Arturson MG, Jonsson CE. Transcapillary transport after thermal injury. *Scand J Plast Reconstr Surg,* 1979; 13: 29-38.
13. Lund T, Onarheim H, Reed RK. Pathogenesis of edema formation in burn injuries. *World J Surg*, 1992; 16: 2-9.
14. Lund T. The 1999 Everett Idris Evans memorial lecture. Edema generation following thermal injury: an update. *J Burn Care Rehabil,* 1999; 20: 445-452.
15. Ogle CK, Kong F, Guo X et al. The effect of bum injury on suppressors of cytokine signalling. *Shock,* 2000; 14: 392-398; discussion 398-399.

16. Horton JW, Maass DL, White DJ, Sanders B, Murphy J. Effects of bum semm on myocardial inflammation and function. *Shock,* 2004; 22: 438-445.
17. D'Alesandro MM, Gruber DF. Quantitative and functional alterations of peripheral blood neutrophils after 10% and 30% thermal injury. *J Burn Care Rehabil,* 1990; 11: 295-300.
18. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med,* 1985; 312: 159-163.
19. Oldham KT, Guice KS, Till GO, Ward PA. Activation of complement by hydroxyl radical in thermal injury. *Surgery,* 1988; 104: 272-279.
20. Friedl HP, Till GO, Trentz O, Ward PA. Role of oxygen radicals in tourniquet-related ischemia-reperfusion injury of human patients. *Klin Wochenschr,* 1991; 69: 1109-1112.
21. Schiller HJ, Andreoni KA, Bulkley GB. Free radical ablation for the prevention of post-ischemic renal failure following renal transplantation. *Klin Wochenschr,* 1991; 69: 1083-1094.
22. Noble R, Grossman R. Therapeutic HBO: help or hindrance in burn patients with CO poisoning? *J Burn Care Rehabil,* 1988; 9: 581.
23. Wells CH, Hilton JG. Effects of hyperbaric oxygen on post-burn plasma extravasation. In: Hyperbaric Oxygen Therapy, edited by Davis J & Hunt TK, UHMS, Bethesda, Md, 1977: 259-265.
24. Hart GB, O'Reilly RR, Broussard ND et al. Treatment of burns with hyperbaric oxygen. *Surg Gynecol Obstet,* 1974; 139: 693-696.
25. Cianci P, Lueders HW, Lee H et al. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy reduces length of hospitalization in thermal burns. *J Burn Care Rehabil,* 1989; 10: 432-435.
26. Kemmer A, Sauermuller G, Mentzel HE. Adjunctive hyperbaric oxygen in burns: preliminary experience in 12 patients. In: XXVth Annual Meeting of EUBS, eds Shupak A, Lincoln R & Grossman Y, Haifa, 1999: 62-64.
27. Korn HN, Wheeler ES, Miller TA. Effect of hyperbaric oxygen on second-degree burn wound healing. *Arch Surg,* 1977; 112: 732-737.
28. Germonpre P, Reper P, Vanderkelen A. Hyperbaric oxygen therapy and piracetam decrease the early extension of deep partial-thickness burns. *Burns,* 1996; 22: 468-473.
29. Bilic I, Petri NM, Bezic J et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on experimental burn wound healing in rats: a randomized controlled study. *Undersea Hyperb Med,* 2005; 32: 1-9.
30. Shoshani O, Shupak A, Barak A et al. Hyperbaric oxygen therapy for deep second degree burns: an experimental study in the guinea pig. *Br J Plast Surg,* 1998; 51: 67-73.
31. Ketchum SA 3rd, Thomas AN, Hall AD. Effect of hyperbaric oxygen on small first, second, and third degree burns. *Surg Forum,* 1967; 18: 65-67.
32. Waisbren BA, Schutz D, Collentine G, Banaszak E, Stern M. Hyperbaric oxygen in severe burns. *Burns Incl Therm Inj,* 1982; 8: 176-179.
33. Brannen AL, Still J, Haynes M et al. A randomized prospective trial of hyperbaric oxygen in a referral burn center population. *Am Surg,* 1997; 63: 205-208.
34. Ketchum SA, Thomas AN, Hall AD. Angiographic studies of the effect of hyperbaric oxygen on burn wound revascularisation. In: IVth international congress of hyperbaric medicine (eds Wada J & Iwa T) Bailliere, London, 1970: 388-394.
35. Hammarlund C, Svedman C, Svedman P. Hyperbaric oxygen treatment of healthy volunteers with u.v.-irradiated blister wounds. *Burns,* 1991; 17: 296-301.
36. Niezgoda JA, Cianci P, Folden BW et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy on a burn wound model in human volunteers. *Plast Reconstr Surg,* 1997; 99: 1620-1625.
37. Stewart RJ, Yamaguchi KT, Cianci PA et al. Effects of hyperbaric oxygen on adenosine triphosphate in thermally injured skin. *Surg Forum,* 1988; 39: 87-90.
38. Vaughan WG, Horton JW, White DJ. Burn induced cardiac dysfunction is reduced by pentoxifylline. *Surg Gynecol Obstet,* 1993; 176: 459-468.
39. Kawakami M, Endoh Y, Orringer EP, Meyer AA. Improvements in rheologic properties of blood by fluid resuscitation after burn injury in rats. *J Burn Care Rehabil,* 1992; 13: 316-322.
40. Mathieu D, Coget J, Saulnier F, Durocher A, Wattel F. Filtrabilite erythrocytaire et oxygenotherapie hyperbare. *Med Sub Hyp,* 1984; 3: 100-104.
41. Mathieu D, Wattel F, Pellerin P. Oxygénothérapie hyperbare et chirurgie reparatrice. in *Oxygénotherapie et reanimation*, edited by Wattel F & Mathieu D. Masson, Paris, 1990: 192-206.

42. Niccole MW, Thornton JW, Danet RT, Bartlett RH, Tavis MJ. Hyperbaric oxygen in burn management: a controlled study. *Surgery,* 1977; 82: 727-733.
43. Hill GB, Osterhout S. Experimental effects of hyperbaric oxgen on selected clostridial species. I. In-vitro studies. *J Infect Dis,* 1972; 125: 17-25.
44. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic. The effect of inspired oxygen on infection. *Arch Surg,* 1984; 119: 199-204.
45. Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg,* 1997; 132: 991-996.
46. Benhaim P, Hunt TK. Natural resistance to infection: leukocyte functions. *J Burn Care Rehabil,* 1992; 13: 287-292.
47. Heideman M, Bengtsson A. The immunologic response to thermal injury. *World J Surg,* 1992; 16: 53-56.
48. Bleser F, Benichoux R. [Treatment of severe burns by hyperbaric oxygen]. *J Chir.* (Paris), 1973; 106: 281-290.
49. Grossman AR. Hyperbaric oxygen in the treatment of burns. *Ann Plast Surg,* 1978; 1: 163-171.
50. Gorman D, Leitch I. The role of hyperbaric oxygen on thermal burn injuries: a brief review of the literature and the results of a pilot study. *SPUMSJ,* 1988; 18: 121-123.
51. Niu AKC, Yang C, Lee HC. Burns treated with adjunctive hyperbaric oxygen therapy: a comparative study in humans. *J Hyperb Med,* 1987; 2: 75-86.
52. Cianci P, Williams C, Lueders H et al. Adjunctive hyperbaric oxygen in the treatment of thermal burns. An economic analysis. *J Burn Care Rehabil,* 1990; 11: 140-143.
53. Germonpre P, Van Renterghem I, Vanderkelen A, Reper P, Duinslaeger L. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of burns: evaluation of systemic lipid peroxidation and activation of oxygen-radical dependent inflammatory reactions. In: XXIInd Annual Meeting of EUBS. Marroni A, Oriani G & Wattel F (eds). Milan, 1996: 41-46.
54. Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, Smoot EC. The effect of hyperbaric oxygen on reperfusion of ischemic axial skin flaps: a laser Doppler analysis. *Ann Plast Surg,* 1992; 28: 339-341.
55. Thom SR. Antagonism of carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation by hyperbaric oxygen. *Toxicol Appl Pharmacol;* 1990; 105: 340-344.
56. Kolski JM, Mazolewski PJ, Stephenson LL et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on testicular ischemia-reperfusion injury. *J Urol,* 1998; 160: 601-604.
57. Xu N, Li Z, Luo X. [Effects of hyperbaric oxygen therapy on the changes in serum sIL-2R and Fn in severe burn patients]. *Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi,* 1999; 15: 220-223.
58. Grim PS, Nahum A, Gottlieb L et al. Lack of measurable oxidative stress during HBO therapy in burn patients. *Undersea Biomed Res,* 1989; 16 (Suppl.): 22.
59. Tenenhaus M, Hansbrough JF, Zapata-Sirvent R, Neumann T. Treatment of burned mice with hyperbaric oxygen reduces mesenteric bacteria but not pulmonary neutrophil deposition. *Arch Surg,* 1994; 129: 1338-1342.
60. Akin ML, Gulluoglu BM, Erenoglu C et al. Hyperbaric oxygen prevents bacterial translocation in thermally injured rats. *J Invest Surg,* 2002; 15: 303-310.
61. Stewart RJ, Mason SW, Taira MT et al. Effect of radical scavengers and hyperbaric oxygen on smoke-induced pulmonary edema. *Undersea Hyperb Med,* 1994; 21: 21-30.
62. Hart GB, Strauss MB, Lennon PA, Whitcraft DD 3rd. Treatment of smoke inhalation by hyperbaric oxygen. *J Emerg Med,* 1985; 3: 211-215.
63. Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report. Camporesi E (ed). Undersea & Hyperbaric Medical Society, Bethesda, Md, 1999.
64. Lind F. HBO in thermal burns. In: *1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine.* Wattel F & Mathieu D (eds). Lille, 1994: 116-130.
65. Villanueva E, Bennett MH, Wasiak J, Lehm JP. Hyperbaric oxygen therapy for thermal burns. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; 3.
66. Saunders PJ. Hyperbaric oxygen therapy in the management of carbon monoxide poisoning, osteoradionecrosis, burns, skin grafts, and crush injury. *Int J Technol Assess Health Care,* 2003; 19: 521-525.

2.3.2. Аноксическая энцефалопатия

Ф. Ваттель[1]

[1]Service d'Urgence Respiratoire, de Reanimation Medicale et de Medecine Hyperbare, Hôpital Calmette, Centre Hospitalier et Universitaire, Lille, France

Краткое содержание: хотя двойных слепых рандомизированных исследований выполнено не было, гипербарическая оксигенация (ГБО) была предложена и применяется в качестве вспомогательного лечения при аноксической энцефалопатии в течение более 30 лет. В последнее время исследования на животных и клеточных культурах поддержали эти предположения.

Наша группа активно изучает аноксическую энцефалопатию после неполного повешения, и, хотя неврологический результат лечения зависит от тяжести изначального повреждения, в серии из 305 пациентов мы нашли, что 67% полностью восстановились, 25% умерли и 8% страдают от последствий. Полученные результаты должны стимулировать исследования в этой области.

Ключевые слова: церебральная аноксия, аноксическая энцефалопатия, остановка сердца, церебральная ишемия, церебральный кровоток, ишемия-реперфузия, отек мозга, повешение, удушение.

Среди различных форм аноксической энцефалопатии два были изучены с точки зрения применения лечения гипербарическим кислородом (ГБО): энцефалопатия после остановки сердца, в основном в периоперационных ситуациях и энцефалопатия после повешения или удушения.

Все еще нет двойных слепых рандомизированных проспективных исследований для оценки эффективности ГБО ни по одной из этих патологий. Таким образом, ГБО можно использовать только в качестве дополнения к другим, четко определенным традиционным методам лечения. Эти методы описали P. Safar из реанимационного исследовательского центра (Pittsburgh, USA) и I клиническая исследовательская группа по реанимации мозга[1, 2].

Обширная работа была выполнена по рассмотрению патофизиологии аноксической энцефалопатии. С этой позиции церебральная аноксия после повешения представляется особенно выгодной клинической моделью для изучения действия ГБО на церебральную аноксию, так как механизм этого типа аноксии четко идентифицирован и включает перерыв кровотока в сонных артериях без гипоксии, предшествующей повреждению мозга. Именно поэтому мы широко использовали эту конкретную модель для оценки потенциально положительного эффекта ГБО при аноксической энцефалопатии.

При удушении церебральную аноксию вызывает прекращение притока крови к мозгу. Это полностью отличается от казни через повешение, при

котором смерть наступает немедленно в результате прямого повреждения ствола мозга. За исключением таких ситуаций, повешение бывает суицидальным или несчастным случаем, а удушение — криминальным или несчастным случаем. Это серьезные ситуации, в которых немедленно умирает две трети пациентов. Однако если пациента своевременно реанимировали, клиническая картина сводится к аноксической энцефалопатии. Лечение ГБО было предложено для таких ситуаций более 20 лет назад [3].

1. Обстоятельства происшествия

1.1. Повешение

Чаще всего это суицидальная попытка: в тюрьме (в основном мужчины в возрасте 20–40 лет); в психиатрических клиниках (как мужчины, так и женщины); в свободных условиях (этот метод чаще выбирают мужчины, чем женщины, в сельской местности чаще, чем в городах, и чаще лица старше 50). Может сочетаться с интоксикацией (лекарства, алкоголь, газ). Повешение в результате несчастного случая значительно менее типично, и чаще всего его жертвами становятся маленькие дети — например, застрявшие в детской кроватке.

1.2. Удушение

Встречается реже, чем повешение, может носить криминальный характер или быть несчастным случаем. В последнем варианте пострадавшими могут быть дети (играющие с повязанным на шее галстуком), или взрослые в профессиональных ситуациях (одетые в свободно свисающие предметы одежды, такие как шарф, вблизи работающих механизмов с вращающимися частями).

2. Патофизиология

2.1. Сдавление шеи и окклюзия сосудов шеи

Повреждение мозга при повешении или удушении происходит не из-за обструкции дыхательных путей, а из-за прекращения притока крови к мозгу, вызванного сдавлением шеи. Было продемонстрировано, что для взрослого усилия в 2,5 кг достаточно для обструкции яремных вен и прекращения оттока венозной крови от мозга. Для прекращения кровотока в сонных артериях необходимо усилие в 5 кг, и 15–20 кг — для позвоночных артерий. Для обструкции дыхательных путей необходимо усилие в 25–30 кг. Таким образом, 20 кг полностью прекращают кровоток, что ведет к церебральной аноксии. Это объясняет, насколько быстро может развиться необратимое поражение, но так же и то, почему в некоторых случаях, когда, в зависимости от того, каким было сдавление, обструкция оказывается неполной и можно достигнуть неожиданного успеха. Повешение и удушение индуцируют специфические взаимосвязанные изменения. Шейная травма вызывает повреждение кожи [4] (следы шнурка — обычно не тяжелые, но иногда образующие глубокие раны, требующие

хирургической обработки), костно-хрящевые повреждения (дислокацию или перелом шейных позвонков, что делает необходимой крайнюю осторожность при манипуляциях с пациентом до получения результатов рентгенографии, или разрушение хрящей гортани, способное вызвать обструкцию дыхательных путей, которую необходимо исключить при помощи эндоскопии) и, наконец, нейрональное повреждение (растяжение или сдавление плечевого сплетения и паралич диафрагмального нерва).

2.2. Церебральное повреждение

Церебральное повреждение не зависит от причин остановки мозгового кровотока[5]. Экспериментальные исследования, выполненные за последние 25 лет, отчетливо подтвердили, что клетки мозга способны выживать в условиях кислородного голодания. Кратковременное комплексное восстановление функционирования мозга возможно после длительной ишемии — до 60 мин. Долгосрочное восстановление функции мозга возможно после периода ишемии 14–17 мин, вызванной сдавлением шеи у обезьян жгутом[6]. Чувствительность нейронов к аноксии и длительности атаки весьма различна: развитие необратимого повреждения, вызванного ишемией/гипоксией варьирует в зависимости от тяжести атаки и степени ишемии/гипоксии.

Глобальная ишемия — полная и нет — вызывает два типа повреждения мозга. В некоторых случаях разрушаются только нейроны, а нейроглия или сосудистые клетки остаются не поврежденными. В этих случаях некроз нейронов обычно поражает только уязвимые зоны (путамен, центральные ядра, таламус и другие подкорковые ядра). В более тяжелых случаях обширные ламинарные некрозы и инфаркты поражают глию и сосудистые клетки.

Развивающееся церебральное повреждение может вызвать изменения функций клеток и кровотока. Оба участвующих в этом механизма связаны со снижением продукции аденозинтрифосфата (АТФ).

Когда доставка O_2 прекращается полностью, ЭЭГ становится изоэлектрической приблизительно через 20 с, концентрация фосфокреатина в тканях приближается к нулю через 1 мин, и концентрация АТФ в тканях равна нулю приблизительно через шесть минут[7]. В отношении заинтересованных нейронов[8] падение запасов глюкозы и АТФ вызывает нарушение АТФ-зависимого Na^+/Ka^+-насоса, вызывая массивный выброс K^+, вход в клетку Na^+ и деполяризацию мембран. Повышение концентрации внеклеточного калия стимулирует вход в глиальные клетки Na^+, Cl^- и воды и вызывает отек астроцитов. Когда концентрация внеклеточного K^+ достигает 12–15 мкмоль/мл, изменения мембранного потенциала становятся достаточными для открытия кальциевых каналов, что приводит к неконтролируемому проникновению в клетку Ca^{2+}. Концентрация Ca^{2+} в цитоплазме растет, вызывая ряд функциональных изменений: активируются фосфолипазы A_1, A_2 и C, фосфолипиды мембран подвергаются гидролизу, разрушаются мембраны клеток и митохондрий, продуцируются свободные жирные кислоты (особенно арахидоновая кислота)[9, 10].

2.2.1. Три последовательные фазы церебральной аноксии

Фаза компенсации

В отличие от других тканей, нервная система имеет очень ограниченный лимит метаболических резервов. При уменьшении доставки кислорода к мозгу включаются механизмы компенсаторного поддержания оксигенации. Скорость, с которой недостаток доставки кислорода начинает превышать эффективность этих поддерживающих механизмов, зависит от происхождения аноксии. Если остановка кровообращения обусловлена повешением, происходит как остановка мозгового кровообращения, так и падение содержания кислорода в крови — триггирование компенсаторного механизма невозможно, и, таким образом, аноксия развивается очень быстро.

Фаза аноксии

В экспериментальных исследованиях на приматах были выявлены два критических уровня: когда прекращается нейротрансмиссия и когда прекращается активность нейрональных мембран[11]. Эта концепция получила подтверждение в исследованиях людей при помощи позитронно-эмиссионной томографии.

Ишемический порог синаптической трансмиссии: сознание утрачивается в течение 10 с, электроэнцефалограмма сглаживается и исчезают вызванные потенциалы. На этой стадии отсутствие церебральной активности означает только прекращение нейротрансмиссии. Кровоток, соответствующий этому прекращению, составляет 20–25 мл/100 г ткани мозга в минуту (порог прекращения нейротрансмиссии). Это только средние значения, неприменимые ко всем частям мозга в одинаковой степени. Их можно сравнить с нормальными значениями мозгового кровотока, т. е. 55–75 мл/100 г ткани мозга в минуту. На этой стадии электрическая активность мозга падает в попытке сэкономить энергию. Нейротрансмиссия потребляет до 50% доставляемого кислорода — такое падение сохраняет нейронам ресурс для выживания. Истощение клеточной энергии еще не является тяжелым: концентрация фосфокреатина низка, зато лактата — высока, аденозиндифосфат и монофосфат повышены, в то время как трифосфат остается на нормальном уровне. За восстановлением нормального поступления кислорода на этой стадии следует полное восстановление.

Ишемический порог для мембранной недостаточности: если аноксия сохраняется, наступает повреждение клеток. Этот второй порог мозгового кровотока, ниже которого прекращается активность мембран, составляет приблизительно 8–11 мл/100 г ткани мозга в минуту, т. е. 15–20% от нормального. В таких условиях клетки более не способны удерживать ионы калия, уровень запасов энергии падает, а концентрация лактата растет и становится токсической. Кальций более не удерживается в хранилищах клетки (в цитоплазматическом ретикулуме) и его концентрация в цитоплазме возрастает, вызывая разрыв окислительного фсфорилирования и активацию мембранных фосфолипаз. Эти фосфолипазы действуют на фосфолипиды мембран, продуцируя свободные радикалы, такие как тромбоксаны и лейкотриены. В таких условиях клетки не могут выживать

сколько-нибудь долго. Длительность аноксии критична как для обратимости повреждения, так и для его начальной степени.

Фаза постаноксии

Стресс клетки не обязательно прекращается с восстановлением адекватного уровня доставки кислорода. Два события могут затруднить неврологическое восстановление: недостаточность микроциркуляции, индуцированная реперфузией, и стресс, вызванный реоксигенацией во время реперфузии. После полной ишемии мозга в течение более 5 мин мозг страдает от преходящей фазы глобальной гиперемии, длящейся 15–30 мин, затем от микроциркуляторной перфузионной недостаточности, в результате которой гибнут клетки мозга, выжившие при первичной ишемии, что ведет к необратимому неврологическому повреждению. Три феномена объясняют вторичную интенсификацию аноксического поражения[12].

Активность свободных радикалов: истощение энергетических резервов ведет к ослаблению антиоксидантных систем клеток, в частности снижение глутатиона. Во время фазы реперфузии дыхательная цепь не способна оптимально обеспечивать высокий приток кислорода из-за повреждения митохондрий. Это ведет к увеличению продукции оксигенированных свободных радикалов. Поврежденные антиоксидантные системы не могут их нейтрализовать, и они атакуют липиды мембран — особенно ненасыщенные жирные кислоты вблизи двойных связей и холестерол, в результате чего образуются остатки, оказывающие собственное пероксидантное действие и провоцирующие цепную реакцию. Это называют реоксигенационным повреждением.

Микроциркуляторные расстройства: после восстановления кровотока, его распределение неравномерно вследствие спазма артериол, тромбозов и альтерации эластичности эритроцитов. На клеточном уровне отек эндотелия и набухание перикапиллярных астроцитов, вызванные снижением активности трансмембранного транспорта, приводят к альтерации местного кровотока (феномен «без возврата»).

Отек мозга: в случаях повешения и удушения протекает особенно тяжело. Он играет главную роль в формировании клинической картины, вызывая острую внутричерепную гипертензию, и серьезно сказывается на обратимости повреждения, особенно под влиянием ГБО. Отек мозга может быть следствием трех причин:

- обструкции венозного оттока, при которой начинается обширная экссудация плазмы, инициирующая ранний вазогенный эффект. Этот эффект еще более выражен, если при повешении артериальный приток продолжается;
- церебральной аноксии. Снижение активности мембранной АТФазы провоцирует выход из клетки калия и вход в нее натрия. При этом начинается отек клетки (цитотоксический);
- фазы реперфузии. Как только кровоток восстановлен, добавляется еще один вазогенный элемент за счет альтерации мембран гематоэнцефалического барьера и транссудации жидкости из внутрисосудистого компартмента в интерстициальное пространство мозга.

2.2.2. Альтерация кровотока

При возникновении ишемии мозговой кровоток (МК) утрачивает способность к ауторегуляции и попадает в пассивную зависимость от давления артериальной крови. После восстановления кровообращения мозга после церебральной аноксии МК в течение 5–10 мин повышается, а затем наступает пролонгированная фаза глобальной гипоперфузии. Длительность гипоперфузии вероятно связана с длительностью ишемии. Однако снижение МК не обязательно равномерно: зоны с нормальной перфузией могут соседствовать с зонами, перфузия которых снижена в разной, иногда весьма значительной, степени[13]. Существует несколько причин для гипоперфузии: к основным среди них относятся коагуляционные и реологические расстройства, отек эндотелия, накопление вазоактивных пептидов или простагландинов, спазм сосудов, вызванный широкими колебаниями выхода K^+ и входа Ca^{2+}. При недостаточной доставке O_2, как это бывает в период постишемической гипоперфузии, возможно повреждение эндотелиальных клеток. Это может нарушить нормальный баланс между простациклином и тромбоксаном A_2 ($ТХА_2$), при этом избыточное содержание $ТХА_2$ ведет к сладжированию тромбоцитов и тромбообразованию. Повышение содержания внутриклеточного Ca^{2+} вызывает рост соотношения актин–миозин в клетках гладкой мускулатуры сосудов и их сокращение, ведущее к вазоконстрикции. Vanhoutte [14] полагал это наиболее значительным вкладом в формирование постишемической гипоперфузии. Также гипоксия снижает эластичность эритроцитов, в результате чего повышается вязкость крови и снижается кровоток. Все это тоже вносит вклад в снижение доставки кислорода к тканям.

2.2.3. Последовательность лечения

Описанные выше феномены, связанные с фазой реперфузии, добавляют свои эффекты к последствиям самой аноксии. Конечно, необходимо все предпринять для того, чтобы сделать фазу аноксии как можно короче, однако ее возникновение и длительность вне зоны влияния врачей, которые могут только лечить или хотя бы смягчить разрушительные последствия фазы реперфузии.

3. Клинические исследования

Успех интенсивной терапии возможены только после кратковременного повешения, удушения или при сохранении частичной перфузии мозга.

3.1. На месте происшествия

Как только пациент обнаружен, жизненно важно прекратить сдавление шеи и уложить в положение на спине. Быстро обследовать пациента на наличие признаков сердечной деятельности и дыхания. При остановке сердца и дыхания немедленно начинают реанимационные мероприятия, по нашему опыту они оказываются нередко успешными. После успешной

реанимации для 57 из 135 пациентов (42,0%) приводились мероприятия, связанные с остановкой сердца и 123 (92,5%) пациентам потребовалась искусственная вентиляция легких[15]. Оценка по шкале ком Глазго на этом этапе полезна для последующей оценки динамики состояния пациента. После восстановления кровообращения и проведения иммобилизации шеи бригада скорой помощи может транспортировать пациента. Не следует назначать никаких седативных препаратов или гипнотиков, за исключением редких случаев с развитием судорог, когда требуется немедленное лечение (бензодиазепины), так как это влияет на оценку тяжести состояния пациента и подбор соответствующего лечения.

3.2. При поступлении в госпиталь

При поступлении в госпиталь немедленно выполняют неврологическое обследование. Для оценки разных степеней изменения сознания мы используем следующую классификацию: стадия I — легкая кома, стадия II — умеренная кома с адекватной реактивностью и часто с некоторой тревогой. В стадии III кома более глубокая, реакция на ноцицептивную стимуляцию неадекватная, часто присутствуют экстрапирамидная гипертония и пирамидные расстройства. В стадии IV — глубокая кома с гипертонией, генерализованными судорогами и признаками поражения ствола мозга. Стадия V — необратимая кома и смерть мозга. Развитие судорог — важный элемент, требующий проведения немедленной противосудорожной терапии.

По нашему опыту[15, 16] (табл. 2.3.2–1), при поступлении в отделение ГБО и интенсивной терапии 13,2% из 170 пациентов (1971–1981 г.) и 7,0% из 135 пациентов (1990–1994 г.) имели умеренную спутанность сознания. Соответственно 11,5% и 9,0% были в коме I, 28,5% и 12,0% в коме II; 19,0% и 25,0% в коме III; 20,0% и 32,0% в коме IV; 7,0% и 15,0% в коме V.

Таблица 2.3.2–1. Уровень сознания при поступлении[16]

	Умеренная спутанность сознания			Уровень комы		
	0	I	II	III	IV	V
170 случаев (1971–1983)	22 (13,2%)	20 (11,5%)	49 (28,5%)	32 (19%)	35 (20,8%)	12 (7%)
135 случаев (1990–1994)	10 (7%)	12 (9%)	16 (12%)	34 (25%)	43 (32%)	20 (15%)

Обследование при поступлении завершается следующими действиями:
- проверка шеи на наличие сопутствующих повреждений;
- общее обследование, включающее не только проверку основных функций, но и поиск любой сопутствующей травмы или интоксикации (эвакуация желудочного содержимого при малейших сомнениях);
- дополнить рутинные тесты можно такими исследованиями, как рентгенография грудной клетки, ЭКГ, анализы крови (включая газы крови) и электроэнцефалограмму (в большинстве случаев демонст-

рирующую угнетение электрогенеза). При наличии электрофизиологических признаков эпилептических судорог необходимо немедленно начать лечение противосудорожными препаратами с мониторированием их эффективности в подавлении судорог.

3.3. Эволюция

Как и при любой коме, клинический осмотр в течение первых трех дней необходимо выполнять не реже одного раза в час, с удлинением интервала в дальнейшем. Электроэнцефалограмму необходимо выполнять каждые 24 ч в первые пять дней, далее — раз в неделю. До третьей недели КТ головного мозга малоинформативно, за это время становится возможным неврологическое прогнозирование исхода длительного периода нарушения сознания.

Возможны разные варианты развития: восстановление без последствий, повреждение и смерть мозга, или персистирующие расстройства сознания, шансы на выход из которых с течением времени уменьшаются.

Заслуживает внимания ряд обстоятельств: вариабельность неврологических признаков в течение первых нескольких часов, хотя уровень сознания остается одним и тем же; невозможность определенного прогноза в первые два–три дня; возможное развитие осложнений, включая легочные — такие как отек или другая патология; тотальная амнезия в отношении суицида или несчастного случая, в подавляющем большинстве случаев вызывающая психологические трудности при пробуждении; и необходимость консультации психиатра перед выпиской.

3.4. Клинические параметры, важные для прогноза

3.4.1. Остановка сердца при повешении

Остановка кровообращения — наихудший прогностический признак, 79% из 57 пациентов (из наших всех 135), имевших остановку сердца, не выжили[15].

3.4.2. Уровень комы

Чем глубже кома, тем хуже восстановление. Все пациенты в коме I и II при поступлении из 170 пациентов (и 96% во второй серии) восстановились. 66,5% из 135 в коме III и IV при поступлении улучшения состояния от лечения, включая применение ГБО, не достигли.

3.4.3. Баллы шкалы ком Глазго на месте происшествия

Состояние 93% пациентов, у которых сумма баллов шкалы ком Глазго по окончании реанимации была выше 4 (из общего числа 135 пациентов), улучшилось, у 93% пациентов, имевших менее 3 баллов, — ухудшилось. В другом исследовании, при использовании шкалы ком Глазго на месте происшествия и при поступлении в отделение интенсивной терапии (ΔШКГ), была продемонстрирована важность ШКГ для прогноза: там, где

баллы были выше, состояние пациентов обычно улучшалось. Более того, наблюдалась значительная разница между ΔШКГ пациентов выживших и умерших[15].

3.4.4. Прогностическое значение сочетания определенных признаков

Остановка сердца и кровообращения при реанимации в сочетании с отсутствием реакции зрачков на свет, либо кома III или IV при поступлении в сочетании с отсутствием реакции зрачков на свет и уровнем глюкозы крови ≥2,3 г/л прогнозируют 100%-ю летальность[15].

Таблица 2.3.2–2. Прогностическая ценность клинических параметров[15]

Не имеют существенного значения	
Возраст	NS
Пол	NS
Сопутствующая интоксикация	NS
Аномальные движения	NS
Имеют существенное значение	
Отсутствие роговичных рефлексов	<0,05
Остановка сердца при спасении	<0,0001 (Se:0,94; Sp:0,97)
Кома III и выше или ШКГ ≤3	<0,0001
Отсутствие реакции зрачков на свет	<0,0001

4. Лечение гипербарическим кислородом

После завершения реанимационных мероприятий на месте спасения и быстрой транспортировки в госпиталь реанимационной бригадой лечение должно сочетать средства общей интенсивной терапии и ограничивающие последствия аноксии мозга. В число последних средств входит ГБО.

4.1. Патофизиологические эффекты ГБО при постаноксической энцефалопатии

Время, прошедшее с момента первичного повреждения мозга и развития необратимого поражения клеток вследствие ишемии и аноксии, значительно варьирует в зависимости от тяжести эпизода и выраженности гипоксии. Ткань мозга не может выжить без адекватной доставки кислорода. Помимо своего положительного действия на снижение отека мозга, ГБО оказывает положительное действие, ограничивая последствия аноксии мозга, повышая количество кислорода, доступное для клеток поврежденного мозга, поддерживая таким образом аэробный метаболизм внутриклеточной глюкозы. Потенциальные положительные эффекты ГБО можно классифицировать следующим образом.

Влияние на транспортировку и поступление кислорода к тканям. ГБО повышает количество кислорода, растворенного в плазме, в соответствии с уровнем абсолютного давления. Повышенный градиент давления означает, что растворенный кислород может достичь гипоксичных и ишемизиро-

ванных зон мозга. При 2 ата напряжение кислорода в артериальной крови возрастает до таких цифр, как 1000–1250 мм рт. ст.

Влияние на мозговой кровоток. Давно доказано, что при 2 ата гипероксия индуцирует одновременное снижение как мозгового кровотока (приблизительно на 22%)[17, 18], так и внутричерепного давления[19] (обычное снижение этого давления на стадиях снижения ишемии мозга ведет к реперфузионной циркуляторной недостаточности). Гипероксическая вазоконстрикция предпочтительнее вазоконстрикции, достигаемой при помощи катехоламинов, так как она, в отличие от катехоламинов, не вызывает падения доставки кислорода к периферическим зонам, а напротив, обеспечивает доставку дополнительного кислорода к тканям. Снижение мозгового кровотока снижает экссудацию плазмы, уменьшая, таким образом, формирование интерстициального отека. При аноксической энцефалопатии после повешения этот противоотечный эффект особенно заметен по скорости улучшения уровня сознания во время лечения ГБО. Определение наиболее эффективного парциального давления кислорода было очень противоречивым. Ранние исследования показали, что вазоконстрикторная реакция инвертируется, когда парциальное давление кислорода превышает 2,2–2,5 ата[20]. Эти результаты были подвергнуты критике, так как в исследованиях не проводилось мониторирование p_aCO_2, а инверсия вазоконстрикции больше связана с повышением p_aCO_2, чем с прямым действием гипероксии[19]. Когда церебральная регуляция более не функционирует, снижение мозгового кровотока вследствие ГБО не происходит. С клинической точки зрения, это означает, что p_aCO_2 во время сеанса ГБО необходимо поддерживать на постоянном уровне, обеспечив контролируемую вентиляцию, а также то, что представляется целесообразным не применять в подобных ситуациях давление выше 2,5 ата.

Влияние на микроциркуляцию: расстройства микроциркуляции, включая микротромбозы, сладжирование и повышение ригидности эритроцитов, как реакции на гипоксию, играют важную роль в поддержании гипоксии некоторых зон мозга во время фазы реперфузии (феномен «без возврата»). Своим влиянием на транспорт кислорода ГБО восстанавливает парциальное давление в организме в целом, что делает возможным выживание и восстановление клеток. Такой глобальный компенсирующий эффект сочетается с положительным влиянием на эластичность эритроцитов, которые, таким образом, начинают вносить вклад в газообмен тканей.

Влияние на метаболизм: восстановление нормального притока кислорода к мозгу восстанавливает аэробный метаболизм. Положительный эффект ГБО можно оценить, сравнив скорость коррекции лактат-ацидоза в мозге, который в условиях ГБО выше, чем на атмосферном воздухе. Таким же образом было продемонстрировано снижение активности пентозного шунта в глиальных клетках, способствующее более скорому восстановлению энергетических запасов в клетках и, таким образом, ускоряющее скорость функционального восстановления. Было продемонстрировано, что

ГБО улучшает метаболизм глюкозы в поврежденном мозге, и это улучшение длится до 24 ч после окончания последнего сеанса ГБО. Ducasse с соавторами[21] сообщили, что один сеанс ГБО (2 ата на чистом кислороде, 60 мин) повышает уровень экстракции кислорода мозгом собак без каких-либо расстройств мозга. Как следствие этого, поводом для опасений мог бы быть риск повышения образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов в клетках мембран в ответ на ГБО. Однако Yasu продемонстрировал усиление образования перекиси водорода (указывающее на усиление продукции перекисных радикалов) в мозге нормальных крыс в ответ на ГБО, но не в мозге крыс, подвергнутом ишемии[22]. Так как это нарушение функции мембранного ионного насоса в ишемических клетках, ГБО может предупредить образование реактивных веществ и способствует восстановлению поврежденных клеток.

Процедура ГБО: ГБО проводят повторными сеансами по 90 мин под давлением 2,0–2,5 ата, предпочтительно в многоместных барокамерах, оборудованных всеми видами мониторинга, а рутинное лечение обычно проводят в отделении интенсивной терапии. Три сеанса проводят в первые 24 ч и два в последующие. По нашему опыту, продолжение ГБО более 5 сеансов не меняет течения болезни.

4.2. Результаты

ГБО для лечения аноксии мозга все еще остается предметом дискуссий, главным образом из-за разнородности клинических ситуаций, которые могут стать причиной аноксии мозга, а также из-за отсутствия рандомизированных проспективных клинических исследований, обеспечивающих объективную оценку эффективности ГБО, которая на самом деле никогда не применяется в виде монотерапии. В предварительном исследовании случаев неполного повешения мы продемонстрировали, что ГБО ускоряет и улучшает восстановление мозга в большей степени, чем лечение нормобарическим кислородом. Недавно Bauer с соавторами подтвердили положительный эффект ГБО, превышающий таковой при традиционной терапии по летальности и последствиям у пациентов, страдающих аноксической энцефалопатией после повешения[23]. К сожалению, это исследование не было ни рандомизированным, ни проспективным; и обе группы (пациенты, прошедшие курс ГБО, и контрольная) были невелики. В первой серии из 170 пациентов, наблюдавшихся между 1971 и 1980 годами, мы подтвердили эффективность ГБО при этом показании. 132 пациента из 170 восстановились без последствий, 30 (17,5%) умерли и у двух (5%) сформировались стойкие последствия. Эти результаты согласуются с другими исследованиями. Десять лет спустя, во второй серии из 135 пациентов, наблюдавшихся между 1990 и 1994 годами[15] и прошедших курс ГБО по тому же протоколу, результаты оказались менее благоприятными (табл. 2.3.2–3).

Таблица 2.3.2–3. Неполное повешение. Эволюция с ГБО[16].

	Количество случаев	Полное восстановление	Умерли	Последствия
Lille, 1-я серия (1971–1980)	170	132 (77,5%)	30 (77,5%)	8 (5,0%)
Lille, 2-я серия (1990–1994)	135	77 (57,0%)	45 (33,0%)	13 (10,0%)

77 из 135 пациентов (57%) восстановились без последствий, 45 (33%) умерли; 13 (10%) восстановились с неврологическими последствиями. Более детальный анализ показал, что состояние мозга пациентов при поступлении во второй серии было более тяжелым, чем в первой. Тем не менее обе серии подтвердили факт того, что исходное неврологическое состояние оказывает большее влияние на результат применения ГБО. Восстановление без последствий было обычным для пациентов, поступивших в коме стадии I или II или имевших ≥ 6 баллов по шкале ком Глазго. Состояние в большинстве случаев возвращалось к норме во время или после первого сеанса ГБО, в течение 24 ч после госпитализации. Восстановление наступало реже у пациентов с комой стадии III и IV, но иногда последствий не оставалось и у них. Именно поэтому в тяжелых случаях, подобных этим, курс ГБО должен состоять из пяти сеансов (три сеанса в первые 24 ч и 2 в следующие 24 ч). Значение по шкале ком Глазго ≤ 4 баллов после ГБО — очень плохой прогностический признак для мозга.

Остановка сердца и кровообращения и их длительность при спасении, а также время, потребовавшееся для достижения положительного результата реанимационных мероприятий, являются определяющими факторами изначальной тяжести неврологического статуса и результата применения ГБО. В нашей второй серии исследования число пациентов, реанимированных после остановки сердца и кровообращения на месте происшествия, было особенно высоким (57 из 135 пациентов). Этот факт необходимо отнести на счет эффективности применения методов интенсивной терапии на догоспитальном этапе, созданных во Франции более 20 лет назад. Однако 79% из этих 57 пациентов, госпитализированных в коме стадии IV, умерли без какого-либо улучшения от ГБО. Об аналогичных результатах сообщается и в других источниках[5]. В ситуациях такого типа при статистическом анализе с применением метода логистической регрессии были идентифицированы два прогностических фактора: изначальное количество баллов шкалы ком Глазго и реакция зрачков на свет после ГБО. Если баллы по шкале ком Глазго были ≤ 4, а реакция зрачков на свет после ГБО не восстановились, можно было прогнозировать смерть со 100%-ной вероятностью. Более того, связь остановки кровообращения со стойким отсутствием реакция зрачков на свет после первичной реанимации также дает основания прогнозировать 100%-ную летальность.

5. Заключение

Потенциальные положительные эффекты ГБО на аноксию мозга и их применение описаны особенно хорошо при аноксической энцефалопатии после повешения. Клинические исследования показали, что ГБО, назначенная немедленно после реанимации, ведет к быстрому и полному восстановлению, за исключением случаев, сопровождавшихся остановкой сердца или кровообращения при спасении. Именно поэтому жюри 7-й Европейской консенсусной конференции по гипербарической медицине (Лилль, декабрь 2004 г.) объявила аноксическую энцефалопатию после повешения показанием к проведению ГБО 3 типа (на усмотрение) до тех пор, пока двойные слепые рандомизированные проспективные исследования не обеспечат объективную бесспорную оценку преимуществ действия кислорода под повышенным давлением над нормобарическим кислородом. В более четком определении нуждаются и протоколы проведения ГБО (давление, длительность, количество сеансов).

Список литературы

1. Brain Resuscitation Clinical Trials I Study Group. Randomized clinical study of Thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med*, 1986; 314: 397-403.
2. Safar L. Cerebral resuscitation after cardiac arrest: a review. *Circulation*, 1988; 74: 138-153.
3. Wattel F, Mathieu D. Pendaison et strangulation. In: *Traite de Medecine Hyperbare*. Ed. Wattel F, Mathieu D. Ellipses, Paris, 2002; 1: 377-391.
4. Simonsen J. Patho-anatomic findings in neck structures in asphyxiation due to hanging: a survey of 80 cases. *Forensic Sci Int*, 1988; 38: 83-91.
5. Ducasse JL. Encephalopathies post arret circulatoire. In: Traite de Medecine Hyperbare. Ed. Wattel F, Mathieu D. Ellipses, Paris, 2002; 1: 366-375.
6. Nemoto EM, Bleyaert AL, Stezoski SW et al. Global brain ischemia: a reproductible monkey model. *Stroke*, 1977; 8: 558-562.
7. Siesjo BK. Cerebral circulation and metabolism. *J Neurosurg*, 1984; 60: 883-908.
8. Raichle ME. The pathophysiology of brain ischemia. *Ann Neurol*, 1983; 13: 2-10.
9. Lanier WL, Stangland KJ, Sceithauer BW, Milde JH, Michenfelder JD. The effects of dextrose infusion and head position on neurologic outcome after completecerebral ischemia in primates. *Anesthesiology*, 1987; 66: 39-48.
10. Longstreth WL, Inui TS. High blood glucose level on hospital admission and poor neurological recovery after cardiac arrest. *Ann Neurol*, 1984; 15: 59-63.
11. Astrup J. Energy requiring cell functions in the ischemic brain. Their critical supply and possible inhibition in protective therapy. *J Neurosurg*, 1982; 56: 482-497.
12. Ernster L. Biochemistry of reoxygenation injury. *Crit Care Med*, 1988; 16: 947-953.
13. Kagstrom E, Smith ML, Siesjo BK. Local cerebral blood flow in the recovery period following complete cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1983; 3: 170-182.
14. Vanhoutte PM. Effects of calcium entry blockers on tissue hypoxia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1982; 1: 42-44.
15. Guerbeau G, Trehou E. Prise en charge prë-hospitaliere et evaluation du devenir des patients victimes de pendaison. Thesis, Universite de Lille, II, 1996.
16. Wattel F, Mathieu D. Hyperbaric oxygen in the treatment of post-hanging cerebral anoxia. APICE 12. *Critical Care Med*. Gullo A (ed). Springer-Verlag, 1997: 459-473.
17. Brain resuscitation clinical trials I study group. Randomized clinical study of Thopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med*, 1986; 314: 397.
18. Jacobson K, Harper AM, Mc Dowall DG. The effects of oxygen under pressure on cerebral blood-flow and cerebral versus oxygen tension. *Lancet*, 1963; 2: 5-49.

19. Miller JD, Fitch W, Ledingham IM et al. The effect of hyperbaric oxygen on experimentally increased intracranial pressure. *Neurosurg*, 1970; 33: 287-296.
20. Harper AM, Jacobson I, Mackowall DG. The effect of hyperbaric oxygen on the blood flow throught the cerebral cortex. In: Ledingham I (ed.). *Proc. of the 2nd internat. Congress on hyperbaric medicine*. Livingstone, London, 1965: 184-189.
21. Ducasse JL, Cathala B, Marc-Vergnes JP. Experimental research on cerebral metabolic changes during an hyperbaric oxygen session. *Undersea Biomed Research*, 1990; 17: 139-140.
22. Yasu T. H_2O_2 generation in rat brain in vivo correlates with oxygen pressure, *Masui* (english abstract), 1986; 35: 1077-1082.
23. Bauer F, Rigaud JP, Le Quernec A et al. Effet de l'oxygenotherapie hyperbare dans les anoxo-ischemies cerebrales par pendaison. *Rean Urg,* 1996; 5: 806.

2.3.3. Плевропульмональные анаэробные инфекции

Д. Матьё

Service d'Urgence Respiratoire, de Reanimation Medicale et de Medecine Hyperbare, Hôpital Calmette, CHRU LILLE, 59037 LILLE Cedex, France

Краткое содержание: анаэробные бактерии являются относительно распространенными патогенами легких и особенно часто встречаются при аспирационной пневмонии и ее гнойных осложнениях: абсцессе легких и эмпиеме. Хотя у большинства пациентов лечение антибиотиками в сочетании с адекватным дренированием проходило вполне эффективно, в 5–10% случаев вероятна резистентность. Основываясь на собственном опыте (13 пациентов), мы полагаем возможным рассматривать гипербарическую оксигенацию (ГБО) в качестве вспомогательного лечения в тщательно отобранных случаях.
Ключевые слова: анаэробные бактерии, абсцесс легкого, эмпиема, некротизирующая пневмония.

В настоящее время анаэробные бактерии в основном рассматривают как относительно типичный патоген. Они часто встречаются при аспирационной пневмонии и ее гнойных осложнениях: абсцессе легких и эмпиеме. Хотя у большинства пациентов лечение антибиотиками в сочетании с адекватным дренированием вполне эффективно, 5–10% случаев инфекции могут приобрести черты персистирующей инфекции: хроническая субфебрильная гипертермия, потеря веса и зловонная гнойная мокрота. Такое состояние требует пересмотра первичного лечения (назначение антибиотиков, закрытое дренирование грудной клетки) и в некоторых случаях хирургического вмешательства. У некоторых пациентов, несмотря на различные схемы применения антибиотиков и дренирующие процедуры, инфекция персистирует и ведет к дыхательной недостаточности, кахексии и смерти [1, 2].

В этих избранных случаях мы, исходя из нашего опыта лечения 13 пациентов, предлагаем рассмотреть применение гипербарической оксигенации.

1. Плевропульмональные анаэробные инфекции

1.1. Частота

Истинную частоту плевропульмональных анаэробных инфекция установить трудно, так как для сбора неконтаминированных проб с верхних дыхательных путей, в которых анаэробы присутствуют в качестве доминирующего компонента микрофлоры, необходимы специальные методики.

Осложняет ситуацию необходимость забора этих проб до начала лечения антибиотиками и лабораторного исследования по анаэробным методикам.

Большая часть опубликованных сообщений касается роли анаэробных бактерий при аспирационной пневмонии или абсцессе легкого, где уровень выздоровления колеблется от 58 до 100% [3–8]. Обычно для таких исследований пробы берут при помощи транстрахеальной и трансторакальной аспирации. Наиболее информативное исследование выполнили Beerens и Tahon-Castel[3], использовавшие трансторакальную аспирацию иглой из абсцесса легкого и выявившие анаэробные бактерии в обычно чистой культуре в 22 (85%) из 26 случаев. Совсем недавно, Gudiol с соавторами[8], применив аналогичную методику, выявили анаэробные бактерии в 37 (90%) из 41 случая.

Очевидно, что эмпиему изучать легче, чем абсцесс легкого, так как в этом случае легче получить пробу плевральной жидкости для исследования на анаэробы. Недавние исследования показали резкое снижение частоты возникновения эмпиемы в целом и заметное изменение бактериологической картины в остальных случаях. *S. pneumonia* сейчас составляет всего 5–10% случаев, тогда как анаэробы бывают причиной в 25–40% случаев заболевания[3, 9–11].

Относительно мало исследований рассматривают частоту встречаемости анаэробов среди не отобранных случаев негоспитальной пневмонии. Лучшая информация представлена в исследовании Ries с соавторами[12], которые попытались взять пробу на анаэробы методом транстрахеальной аспирации у всех пациентов, поступивших в госпиталь Филадельфии с диагнозом пневмония. Анаэробные бактерии были выявлены у 29 (33%) из 89 таких пациентов. В аналогичном исследовании Pollock с соавторами[13] применили метод оптоволоконной бронхоскопии с защищенным катетером в сочетании с количественным микробиологическим исследованием, этот подход позволил выявить анаэробы у 16 (22%) из 74 пациентов. Эти два сообщения дают основания полагать, что анаэробные бактерии относительно характерны для пациентов с негоспитальной пневмонией, которую сейчас обычно называют «атипичной пневмонией» и часто приписывают таким микроорганизмам, как *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* или *Legionella*[1].

1.2. Патофизиология

При анаэробных инфекциях легких обычно источником бактерий является полость рта — чаще всего трещины десен, где анаэробные бактерии находят в концентрации до 10^{12}/г [25, 26].

К аспирации предрасполагают нарушения сознания или дисфагия (например, при алкоголизме, общей анестезии, судорогах, наркомании, болезнях пищевода и неврологических нарушений), и она обычно сопровождается развитием инфекции. Под действием силы тяжести в вертикальном положении поток аспирата попадает в базальные сегменты нижних долей. В положении лежа чаще страдают задние сегменты верхних долей или верхние сегменты нижних[6, 14].

К дополнительным условиям, предрасполагающим к анаэробному инфицированию легких, относятся инфаркт, обструкция опухолью или инородным телом, а также бронхэктазы. Каждое из этих условий связано с застоем или некрозом тканей.

Разрушительной чертой анаэробных инфекций легких является тенденция к некрозу тканей с формированием абсцесса и/или свища с эмпиемой. Если пневмонию могут вызвать ряд микроорганизмов, то причиной некрозов легких и формирования абсцессов очевидно чаще всего становятся анаэробные бактерии.

Уже давно Smith показал, что после аспирации естественный ход событий состоит из развития пневмонии с последующим формированием абсцесса приблизительно через семь дней после бактериальной инвазии. Он также продемонстрировал значение синергизма бактерий для патологического процесса[15, 16]. К другим вирулентным факторам анаэробных бактерий, по-видимому, способствующим формированию абсцесса, относятся полисахаридная капсула, найденная у некоторых штаммов *Bacteroides species*,[17, 18] и летучие жирные кислоты с короткой цепочкой, которые вызывают pH-зависимое угнетение фагоцитарной активности[19–21].

1.3. Бактериология

Бактериология анаэробных легочных инфекций пережила годы усовершенствования методик забора проб из нижних отделов дыхательных путей и постоянных пересмотров таксономической классификации. Анаэробы впервые были открыты как компонент аспирационного синдрома в большом патологоанатомическом исследовании в конце 19-го — начале 20-го столетий[6, 22]. Анаэробную микрофлору в то время классифицировали как фузоспирохеты.

В современных исследованиях [5, 6, 23, 24] большинство анаэробных изолятов у пациентов с аспирационным синдромом представлены *Fusobacterium nucleatum, Peptostreptococcus, Prevotella melaninogenica* и *Pr. intermedia.* Другие анаэробные штаммы в этих условиях, однако, встречаются реже (табл. 2.3.3–1).

Таблица 2.3.3–1. Анаэробные микроорганизмы, встречающиеся при аспирационном синдроме (из Finegold с соавторами[24])

Наиболее типичные изоляты
Fusobacterium nucleatum
Prevotella melaninogenica
Prevotella intermedia
Bacteroides ureolyticus
Bacteroides fragilis
Peptostreptococcus
Менее типичные изоляты
Eubacterium
Lactobacillus
Actinomyces
Clostridium
Proprionibacterium

Если аспирационная пневмония вызвана аэробными бактериями, то обычно они представлены микроорганизмами, присутствовавшими там, где произошла аспирация. Таким образом, первичные аэробные изоляты в негоспитальных условиях относятся к аэробным или микроаэрофильным стрептококкам. В половине случаев госпитального варианта заболевания доминирует граммотрицательная микрофлора, чаще всего *Klebsiella* и *Escherichia coli* (23% и 14% соответственно), в то время как *Pseudomonas* можно ожидать менее чем в 10% случаев. *Pneumococcus u Staphylococcus aureus* можно ожидать в 31% и 26% случаев соответственно[25].

1.4. Клинические проявления и лечение

Клинические проявления у пациентов с анаэробной легочной инфекцией могут быть острыми, подострыми или хроническими.

Пациенты с аспирационной пневмонией в основном заболевают в острой форме. Клиническая картина часто неотличима от таковой при негоспитальной пневмонии, хотя по сравнению с пневмококковой пневмонией, первые проявления могут появиться позднее. Эффект рациональной антибиотикотерапии обычно наступает быстро, с быстрым клиническим улучшением и понижением температуры. В среднем у 50% пациентов заболевание вызвано строго анаэробной инфекцией, в то время как у 80% — смешанной анаэробной. Уровень летальности при простой аспирационной пневмонии составляет менее 5% [2].

Пациенты с некротизирующей пневмонией чаще заболевают в острой форме, с высокой температурой, лейкоцитозом, зловонной мокротой и потерей веса. Среднее время развития симптоматики длительнее, чем у пациентов с аспирационной пневмонией (15 против 3–4 дней), несмотря на тяжесть заболевания. На рентгенограмме грудной клетки видны распространенные инфильтраты легочной ткани с множеством мелких (<1 см) полостей. Часто сопутствует эмпиема. Антимикробная терапия не отличается от протоколов, применяемых для лечения аспирационной пневмонии. При присоединении эмпиемы необходимо дренирование плевральной полости. Могут потребоваться такие поддерживающие меры, как оксигенотерапия или механическая вентиляция легких. Осложнения нередки и полного выздоровления часто не удается добиться по крайней мере 4–5 недель. Уровень летальности приближается к 20% [26].

Абсцессы легких в основном проявляются подостро. Лихорадка, потеря веса, кашель и зловонная мокрота — наиболее частые клинические проявления. На рентгенограмме грудной клетки видны кавитационные поражения в подлежащих отделах легких, часто окруженные инфильтратом. Наличие уровней жидкости указывает на существование бронхолегочного свища и что абсцесс необходимо дренировать. Эмпиема может присоединяться реже. Лечение основано на длительной антибиотикотерапии, ориентированной на смешанную анаэробно-аэробную микрофлору. Вспомогательные меры включают дренирование абсцесса (постурального или бронхоскопического) и закрытого дренирования плевральной полости при персистировании эмпиемы. Результаты лечения обычно хорошие, но

у 10–15% пациентов улучшения не наступает и приходится прибегать к хирургическим методам (внутриполостному дренированию, декортикации, резекции легкого и/или ребра). Показания к операции включают массивное кровохарканье, отсутствие эффекта от дренирования при наличии эмпиемы, абсцесс, который не удалось дренировать ни постурально, ни бронхоскопически, и диагностика карциномы. Общий прогноз выживания хороший (летальность 5–10%). Плохой прогноз при формировании крупного абсцесса (>6 см), тяжелом основном заболевании, преклонном возрасте, наличии эмпиемы и/или сепсиса, длительном времени с момента проявления и задержке с началом лечения. Летальность, связанная с такими факторами риска, может достигать 75% [2].

2. Обоснование лечения гипербарическим кислородом

Хотя анаэробные плевропульмональные инфекции сопровождаются относительно низким уровнем летальности (5–10%), неудачи лечения возможны. Хирургическое вмешательство показано только некоторым пациентам. Несмотря на эти консервативные меры, некоторые пациенты болеют долго, с персистирующим септическим состоянием, деструкцией паренхимы и вторичным инфицированием.

В 1984 г., основываясь на положительном действии ГБО на анаэробные инфекции мягких тканей, наши коллеги из пульмонологического отделения попросили нас рассмотреть возможность применения ГБО пациенту с абсцессом легких, трехмесячное лечение которого длительным и адекватным применением антибиотиков и двумя хирургическими вмешательствами эффекта не принесло. Поскольку лечение этого случая оказалось успешным, мы начали вспомогательно применять ГБО у пациентов с анаэробной плевропульмональной инфекцией (абсцесс легкого или некротизирующая пневмония), если трехнедельный адекватный курс антибиотикотерапии и дренирование не привели к успеху[27].

Принимая во внимание хорошо известное влияние ГБО на анаэробные инфекции мягких тканей и наш опыт лечения 13 пациентов, мы полагаем, что в некоторых, тщательно отобранных случаях анаэробную плевропульмональную инфекцию можно рассматривать как показание к вспомогательному применению ГБО.

2.1. Влияние ГБО на анаэробные инфекции

Положительное влияние ГБО на анаэробные инфекции широко изучалось и хорошо известно в гипербарическом медицинском сообществе[28]. В связи с этим нет необходимости описывать его здесь в деталях.

Курс ГБО

- подавляет выработку анаэробами токсинов;
- оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие на полные и факультативные анаэробы;

- улучшает состояние антимикробной защиты организма, усиливая зависящую от кислорода бактерицидную способность полиморфноядерных лейкоцитов, восстанавливая нормальный уровень O_2 в инфицированных и ишемизированных тканях;
- усиливает активность некоторых антимикробных препаратов.

Положительное влияние было найдено на нескольких экспериментальных моделях бактериальных инфекций: *Clostridium perfringes* (газовая гангрена), *S. pyogenes* (миозит), *S. aureus* (остеомиелит), перитонит по модель Weinstein.

2.2. Обзор литературы

Получив первое обращение с просьбой о вспомогательном применении ГБО для лечения анаэробной плевропульмональной инфекции, мы провели литературный обзор. Не нашлось ни одного опубликованного исследования во французской, английской и немецкой литературе. Удалось найти две статьи на русском языке, заявляющие об эффективности ГБО при гиогенных и деструктивных заболеваниях легких[29, 30]. Недавно были найденыи еще четыре литературных источника на русском языке[31–34]. Однако различия данных, публикуемых в западных и восточных странах, затрудняют понимание и интерпретацию этих статей и не позволяют прийти к какому-либо определенному заключению.

2.3. Наш опыт

С 1984 г. в нашем отделении интенсивной терапии прошли вспомогательный курс ГБО 13 пациентов с анаэробной плевропульмональной инфекцией. Это были 11 мужчин и две женщины, средний возраст которых составил 45±12 лет [34–63]. Все пациенты, за исключением одного, имели предрасположенность к анаэробной плевропульмональной инфекции: в пяти случаях наблюдалась аспирация, обструкция бронхов — еще в пяти, в одном — бронхоэктазы, и в одном — травма грудной клетки.

Клиническая картина при обращении в наш центр ГБО включала лихорадку выше 38,5°С у семи пациентов, лейкоцитоз выше 12 000/мм^3 у десяти, повышенный уровень С-реактивного белка у семи, обильную гнойную мокроту (более 30 мм^3) у восьми. На рентгенограммах грудной клетки у семи пациентов были обнаружены признаки абсцесса и некротизирующей пневмонии с множеством мелких полостей у шести. У девяти пациентов была диагностирована эмпиема (абсцесс легкого — у трех, некротизирующая пневмония — у пяти).

Бактериологические исследования не дали результата у трех пациентов, возможно потому, что антибиотикотерапия была начата еще до забора проб. У десяти других пациентов было выделено 27 штаммов, 15 анаэробных и 12 аэробных. Среди анаэробов доминировала *Prevotella*, среди аэробов — *Fusobacterium* и *Peptostreptococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* среди микроорганизмов встречалась чаще всего.

Показанием к рассмотрению вспомогательного лечения ГБО был инфекционный процесс, персистирующий несмотря на адекватное приме-

нение антибиотиков и дренирования. Средняя длительность стандартного лечения до начала ГБО составила 31±23 дней.

Курс ГБО просто дополнял стандартное лечение. Назначали повторными сеансами при 2,5 ата, по 90 мин на чистом кислороде, дважды в день. Среднее число сеансов ГБО составило 23±11. Клинический эффект ГБО был впечатляющим. Апирексия и уменьшение объема мокроты наступили у всех пациентов в течение первых двух–трех дней. В течение приблизительно десяти дней наступало рентгенологическое улучшение. Все пациенты, кроме одного, выжили и были выписаны из госпиталя по окончании курса ГБО. Одна пациентка умерла от диссеминированного кандидоза через три недели после окончания курса ГБО, но абсцесс легкого у нее разрешился.

2.4. Риск ГБО у пациентов с повышенной воздушностью легких или плевральных полостей

Пневмоторакс, воздушная паренхиматозная булла и эмфизема хорошо известны как противопоказания к проведению ГБО. У пациентов с анаэробными плевропульмональными инфекциями нередко выявляется повышенная воздушность легких или плевральных полостей; риск баротравмы у таких пациентов становится реальным, если эти полости не соединены с окружающей средой адекватным дренированием. Если уровень жидкости в полости указывает на наличие бронхолегочного свища, дренирующего полость, любые сомнения относительно эффективности этого дренирования должны быть решены в пользу дренирования трубкой.

Сеанс ГБО необходимо выполнять в многоместной камере, оборудованной для проведения интенсивной терапии и под постоянным наблюдением врача, имеющего подготовку по пульмонологии и/или интенсивной терапии и способного немедленно выполнить дополнительное дренирование.

Ни у одного из наших 13 пациентов во время сеансов ГБО никаких осложнений отмечено не было.

3. Заключение

Хорошо известное положительное действие ГБО на анаэробные инфекции и наш опыт лечения 13 тщательно отобранных пациентов привели нас к заключению, что вспомогательное лечение гипербарическим кислородом можно рекомендовать пациентам с анаэробной плевропульмональной инфекцией, состояние которых не улучшилось после длительного курса адекватной антибиотикотерапии и дренирования. Однако у пациентов с высоким риском баротравмы ГБО можно проводить только в центрах гипербарической медицины, расположенных в непосредственной близости от отделения интенсивной терапии, с применением многоместной барокамеры и под постоянным наблюдением врача, имеющего подготовку по пульмонологии и/или интенсивной терапии.

Таблица 2.3.3–2. Клинические и бактериологические характеристики

№	Возраст	Пол	Предрасполагающее состояние	Диагноз	Бактериальный высев
1	36	М	Аспирация на фоне неврологического расстройства	АЛ	*Pr. melaninogenica* *F. nucleatum* *Peptostreptococcus* *Pseudomonas aeruginosa*
2	62	М	Обструкция на фоне бронхогенной карциномы	АЛ	*B. oralis* *P. aeruginosa*
3	45	М	Бронхоэктазы	АЛ	*P. aeruginosa*
4	39	Ж	Судороги Спленэктомия Болезнь Ходжкина	АЛ	*Pr. intermedia* *Acinetobacter baumanii*
5	43	М	Аспирация на фоне неврологического расстройства	АЛ АЛ	*Pr. loeschii* *Peptostreptococcus sacharolyticus,* *Clostridium* sp. *P. aeruginosa* *Enterococcus fecalis* *Streptococcus* sp.
6	53	М	Обструкция на фоне бронхогенной карциномы	АЛ	—
7	50	М	—	АЛ	*Bacteroides* sp. *Proteus mirabilis*
8	51	М	Обструкция на фоне бронхогенной карциномы	НП	*Prevotella* sp. *Fusobacterium nucleatum* *Streptococcus anginosus*
9	48	М	Кома токсического происхождения	НП	*Streptococcus milleni*
10	34	Ж	Травма грудной клетки	НП	*Fusobacterium nucleatum* *Pr. melaninogenica* *Streptococcus anginosus*
11	36	М	Обструкция на фоне бронхогенной карциномы	НП	*Peptostreptococcus* *Peptococcus* *Staphylococcus aureus*
12	63	М	Обструкция на фоне бронхогенной карциномы	НП	—
13	18	М	Трахео-пищеводный свищ	НП	—

АЛ — абсцесс легкого
НП — некротизирующая пневмония

Таблица 2.3.3–3. Лечение и исходы

№	Антибиотик	Дни до ГБО	Число сеансов после ГБО	Длительность госпитализации	Исход
1	Пиперациллин Метронидазол	90	30	15	Излечение
2	Ампициллин/Сульбактам Метронидазол Офлоксацин	45	36	8	Излечение

Окончание табл. 2.3.3–3

№	Антибиотик	Дни до ГБО	Число сеансов после ГБО	Длительность госпитализации	Исход
3	Пиперациллин/Тазобактам Амикацин	16	13	4	Излечение
4	Тикарциллин/Сульбактам Амикацин Метронидазол	45	12	21	Абсцесс легкого вылечен, умерла от диссеминированного кандидоза
5	Пиперациллин Метронидазол	21	10	4	Излечение
6	Пиперациллин Метронидазол Амикацин	21	15	4	Излечение
7	Пиперациллин Метронидазол Амикацин	30	40	1	Излечение
8	Пиперациллин Метронидазол	20	10	3	Излечение
9	Пиперациллин Метронидазол Цифлоксацин	45	20	1	Излечение
10	Пиперациллин/Тазобактам Амикацин	30	20	1	Излечение
11	Ампициллин Метронидазол Амикацин	28	20	1	Излечение
12	Пиперациллин Метронидазол Амикацин	30	30	15	Излечение
13	Пиперациллин Метронидазол Амикацин	60	36	21	Излечение

Список литературы

1. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung and pleural space. *Clin Infect Dis,* 1993; 16 (Suppl): 248-55.
2. Pennza PT. Aspiration pneumonia, necrotizing pneumonia, and lung abscess. *Emerg Med Clin North Am,* 1989; 7: 279-307.
3. Beerens H, Tahon-Castel M. Infections humaines a bacteries anaerobies non toxigenes.
4. Brussels: Presses Academiques Europeennes, 1965: 91-114.
5. Bartlett JG, Finegold SM. Anaerobic infections of the lung and pleural space. *Am Rev Respir Dis,* 1974; 110: 56-77.
6. Brook I, Finegold SM. Bacteriology and therapy of lung abscess in children. *J Pediatr,* 1979; 94: 10-2.
7. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung. *Chest,* 1987; 91: 901-9.
8. Grinan NP, Lucena FM, Romero JV, Michavila IA, Dominguez SU, Alia CF. Yield of percutaneous needle lung aspiration in lung abscess. *Chest,* 1990; 97: 69-74.
9. Gudiot F, Manresa F, Pallares R et al. Clindamycin vs. penicillin for anaerobic lung infections: high rate of penicillin failures associated with penicillin-resistant Bacteroides melaninogenicus. *Arch Intern Med,* 1990; 150: 2525-29.

10. Bartlett JG. Gorbach SL, Thadepalli H, Finegold SM. Bacteriology of empyema. *Lancet,* 1974; 1: 338-40.
11. Varkey B, Rose D, Kutty CPK, Politis J. Empyema thoracis during a ten-year period: analysis of 72 cases and comparison to a previous study (1952 to 1967). *Arch Intern Med,* 1981; 141: 1771-6.
12. Lemmer J, Botham MJ, Orringer MB. Modern management of adult thoracic empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg,* 195; 90: 849-55.
13. Ries K, Levison ME, Kaye D. Transtracheal aspiration in pulmonary infection. *Arch Intern Med,* 1974; 133: 453-8.
14. Pollock HM, Hawkins EL, Bonner JR, Sparkman T, Bass JB Jr. Diagnosis of bacterial pulmonary infections with quantitative protected catheter cultures obtained during bronchoscopy. *J Clin Microbiol,* 1983; 17: 255-9.
15. Shapiro MS, Matthay RA. Pulmonary aspiration: keys to effective therapy. *Journal of Respiratory Disease,* 1989; 10: 59-74.
16. Smith DT. Experimental aspiratory abscess. *Arch Surg,* 1927; 14: 231-9.
17. Smith DT. Fuso-spirochaetal disease of the lungs: its bacteriology, pathology and experimental reproduction. *American Review of Tuberculosis,* 1927; 16: 584-98.
18. Mayrand D, Holt SC. Biology of asaccharolytic black-pigmented Bacteroides species. *Microbiol Rev,* 1988; 52: 134-52.
19. Crabb JH, Finberg R, Onderdonk AB, Kasper DL. T cell regulation of *Bacteroides fragilis*-induced intraabdominal abscess. *Rev Infect Dis,* 1990; 12 (suppl 2): S 178-84.
20. Rotstein OD, Pruett TL, Fiegel VD, Nelson RD, Simmons RL. Sue-clinic acid, a metabolic by-product of Bacteroides species, inhibits polymorphonuclear leukocyte function. *Infect Immun,* 1985; 48: 402-8.
21. Rotstein OD, Vittorini T, Kao J, McBurney ML, Nasmith PE, Grinstein S. A soluble *Bacteroides* by-product impairs phagocytic killing of Escerichia coli by neutrophils. *Infect Immun*, 1989; 57: 745-53.
22. Eftimiadi C, Tonetti M, Cavallero A, Sacco O, Rossi GA. Short-chain fatty acids produced by anaerobic bacteria inhibit phagocytosis by human lung phagocytes. *J Infect Dis,* 1990; 161: 138-42.
23. Guillemont L, Halle J, Rist E. Recherches bacteriologiques et experimentales sur les pleuresies putrides. *Arch Med Exp Pt d'Anat Pathol,* 1904; 16: 571-640.
24. Brook I, Finegold SM. Bacteriology of aspiration pneumonia in children. *Pediatrics,* 1980; 65: 1115-20.
25. Finegold SM, George WL, Mulligan ME. Anaerobic infections. *Dis Mon,* 1985; 31: Part 1, 10: 1-77; part 2, 11: 1-97.
26. Lorber B, Swenson RM. Bacteriology of aspiration pneumonia: a prospective study of community- and hospital-acquired cases. *Ann Intern Med,* 1974; 81: 329-31.
27. Johanson WG Jr, Harris GD. Aspiration pneumonia, anaerobic infections and lung abscess. *Med Clin North Am,* 1980: 385-395.
28. Wattel F, Mathieu D, Tonnel AB, Lafitte JJ. Infections pleuropulmonaires a germes anaerobies et oxygenotherapie hyperbare. *Med Sub Hyp,* 1987; 6: 71-79.
29. Park MK. Effects of hyperbaric oxygen in infections disease: basic mechanisms. In: Kindwall EP, Whelan HT (eds.) *Hyperbaric Medicine Practice*, Best publishing company, Flagstraff (USA), 1999: 205-243.
30. Bulynin VI, Koshelev PL, Alekseeva LN, Babkin VF, Merkulov AT. Hyperbaric oxygenation in the treatment of patients with suppurative diseases of the lung and pleural. *Khirurgiia,* 1982: 56-9.
31. Lesnitskii LS, Buravtsov VI. Hyperbaric oxygenation in the treatment of patients with acure purulent-dectrictive lung and pleural diseases. *Vestn Khir Im J Grek,* 1983; 131: 36-42.
32. Lytkin ML, Buravtsov VI. Hyperbaric oxygenation in the treatment of infections destruction of the lungs. *Vestn Khir Im J Grek,* 1985; 135: 131-6.
33. Buravtsov VI. Effectiveness of HBO in the complex treatment of patients with infectious destructive lung diseases. *Vestn Khir Im J Grek,* 1989; 142: 118-21.
34. Bulynin VI, Koshelev PI, Barsukov VA. Treatment of acute lung abscess using hyperbaric oxygenation. *Grud Serdechnososudistaia Khir,* 1990: 37-41.
35. Neimark II. Efferent therapy in the complex treatment of pyo-destructive processes in the lungs. *Grud Serdechnososudistaia Khir,* 1990: 71-4.

2.3.4. Синдром реперфузии после сосудистых операций и реплантации конечностей

От эксперимента к клиническому обоснованию

Й. Шмутц

Diving Medicine SUHMS, Consultant for Hyperbaric Medicine, University of Basel

Краткое содержание: существует немало данных, полученных экспериментально и *in vitro* и классифицируемых как 1 уровень доказательности, которые указывают на то, что гипербарическая оксигеноция (ГБО) противостоит разрушительному действию реперфузионного повреждения после восстановления кровообращения. К сожалению, клинических исследований этой проблемы у людей, выполненных на соответствующем уровне доказательности, нет. По мнению автора, имеющиеся экспериментальные данные дают достаточно оснований для проведения рандомизированных исследований, которые прояснили бы роль ГБО в этой ситуации.
Ключевые слова: гипербарическая оксигенация, реперфузионное повреждение, сосудистая хирургия, реплантация конечностей.

1. Введение

Реперфузионное повреждение все еще остается большой проблемой в ситуациях, когда кровообращение восстанавливается после длительного перерыва. Это может случиться при многих клинических обстоятельствах и в любом органе, так, например, при инфаркте миокарда, инсульте, декомпрессионной болезни, остром отравлении CO, компартментном синдроме, травматическом повреждении крупных сосудов, хирургическом вмешательстве и т.д.

2. Каковы последствия реперфузии ишемизированной ткани?

Реваскуляризация конечности после длительного периода тяжелой ишемии может стать причиной повышения летальности и осложнений вследствие развития пост-реваскуляризационного синдрома, независимо от причины окклюзии (ишемия, травма, ятрогения) или выбранного способа восстановления перфузии (фибринолиз, стентирование, операция, реанимация). «Реперфузионный» синдром включает в себя локальные (обвальный отек конечности, компартментный синдром и инфаркты скелетных мышц (рабдомиолиз)) и генерализованные (ацидоз, гиперкальциемия, гиповолемический шок, вплоть до полиорганной недостаточности и остановки сердца) осложнения.

3. Физиопатология реперфузионного повреждения

Ишемия/реперфузия (И/Р) представляет собой типичный механизм повреждения, происходящий в любой ситуации и в любом органе, когда кровообращение, прерванное на какое-то время, восстанавливается. Сначала повреждение происходит из-за гипоксического состояния, обусловленного прекращением или уменьшением кровообращения. В гипоксичных клетках работа кальциевых каналов нарушена, обеспечивающая клетку энергией АТФ деградирует до гипоксантина. Для выживания клетки в первую очередь должны использовать все доступные источники энергии. Специфическое и общее функционирование клеток прекращается, и они гибнут. В зависимости от состояния кровообращения, после некоторого периода ишемии повреждение микроциркуляции может стать перманентным, с нарушением капиллярного кровообращения, — так называемая ситуация «без обратного кровотока». Мы можем видеть повреждение стенки эндотелия, склеивание («сладж») эритроцитов, вазоспазм, микротромбозы и, наконец, гибель ткани. К сожалению, реперфузия, от которой, казалось бы, можно ожидать решения проблемы, сама причиняет повреждение, называемое реперфузионным.

Представляется, что вследствие высокого уровня внутриклеточного кальция активность ксантиноксидазы при восстановлении перфузии усиливается. Следовательно, гипоксантин восстанавливается до ксантина, а это ведет к избыточному образованию гиперактивных супероксидных анионов. Есть и второй источник повышения активности супероксидного аниона в нейтрофилах через активацию НАДФ-оксидазы. Как только перфузия восстанавливается, нейтрофилы начинают склеиваться в поврежденных сосудах и вокруг них, прикрепляясь к эндотелию. Затем они мигрируют в поврежденные ткани, где инициируют секрецию вазоактивных ферментов, которые оказывают сосудосуживающее действие на артериолы ткани, усугубляя ее гипоксию с секрецией протеолитических ферментов, ведущей к микро- и макроскопическому отеку тканей. Молекулы внутриклеточной адгезии (ICAM-1) и оксид азота (NO) играют важную роль в инициации и модуляции миграции нейтрофилов. В нескольких экспериментах на животных было продемонстрировано, что подавление функции ICAM-1 будет смягчать выраженность ишемического-реперфузионного повреждения. Было также показано, что выработка NO в клетках сосудистого эндотелия модулирует выработку ICAM-1.

4. Современное лечение

Современные методы лечения применяют после завершения реваскуляризации, когда ишемическое-реперфузионное повреждение уже началось. Все они направлены на коррекцию проблем в порядке их появления: фасциотомия — при компартментном синдроме, маннитол и диуретики — для форсированного диуреза с целью коррекции отеков, введение жидкостей — для коррекции гиповолемии, илопрост[1] — для коррекции вазоконст-

рикции, кислород — для коррекции гипоксии, введение смол, инсулина или гемодиализ, антагонисты кальция для коррекции или противодействия гиперкальциемии, буферные растворы (ТНАМ, бикарбонат) — для коррекции ацидоза, контроль гиперкальциемии ортофосфатами или скавенджеры свободных кислородных радикалов, такие как супероксиддисмутаза и ГБО.

5. Почему гипербарический кислород?

Все варианты лечения исходят из экспериментальных данных и физиопатологических или симптоматических обоснований. В литературе нет контролируемых данных, доказывающих преимущества какого-либо варианта лечения над другими, и, таким образом, поиск оптимального варианта лечения все еще продолжается.

Парадоксально, но ряд экспериментальных исследований показал, что разрушающее действие свободных кислородных радикалов (СКР) можно лечить назначением высоких доз кислорода. ГБО может эффективно и избирательно предупреждать последствия ишемического-реперфузионного повреждения. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* было продемонстрировано, что ГБО воздействует на различные уровни процесса ишемии-реперфузии:

- снижает апоптозную активность фибробластов[2];
- повышает уровень АТФ в мышцах после ишемии-реперфузии[3, 4];
- ослабляет адгезию нейтрофилов к стенке эндотелия, нарушая регуляцию эндотелиальной ICAM-1 молекулы[5];
- действует в поврежденной ткани мышц как вазодилататор[6];
- открывает новые функциональные капилляры в поврежденных мышцах[7];
- уменьшает повреждение эпифиза в ишемизированных молодых костях[8];
- замедляет развитие метаболического ацидоза в ампутированной конечности на модели крысы[9];
- почти нормально выживает пересаженный кожный лоскут после интенсивной ГБО в течение 10 ч глобальной ишемии[10];
- снижает постишемический отек при наложении жгута на конечность в эксперименте на крысах[11];
- в целом улучшает результаты комплексной пересадки уха у кроликов[12] и крыс[13].

6. Клинические свидетельства эффективности ГБО

Как было сказано в гл. 2.2.6 и 2.2.7, есть надежные клинические признаки эффективности ГБО при краш-травме и осложненной пересадке кожного лоскута. Единичны сообщения о применении ГБО при реплантации полового члена[14], уха и носа[15].

7. Заключение

Экспериментальные работы *in vitro* демонстрируют эффективность ГБО при лечении реперфузионного повреждения и соответствующие 1-му уровню доказательности. Есть экспериментальные работы на животных демонстрирующие, что ГБО уменьшает степень реперфузионного повреждения, и соответствующие 1-му уровню доказательности. Есть лишь единичные свидетельства того, что ГБО может быть эффективна в ситуациях после сосудистых операций или реплантации конечностей, соответствующие 4-му уровню доказательности. Принимая во внимание прекрасные результаты исследований на животных и высокий уровень потенциальных преимуществ ГБО для тяжело пострадавших пациентов, удивительным представляется отсутствие рандомизированных клинических исследований, включающих ГБО. Такие исследования необходимы немедленно.

Список литературы

1. De Donato G, Gussoni G, de Donato G. Is it possible to improve outcome in patients undergoing surgery for acute limb ischemia? Can iloprost, a prostacyclin analogue, be helpful? *Chir Ital*, 2004 Nov-Dec; 56(6): 769-80.
2. Conconi MT, Baiguera S, Guidolin D, Furlan C, Menti AM, Vigolo S, Belloni AS, Parnigotto PP, Nussdorfer GG. Effects of hyperbaric oxygen on proliferative and apoptotic activities and reactive oxygen species generation in mouse fibroblast 3T3/J2 cell line. *J Investig Med*, 2003 Jul; 51(4): 227-32.
3. Haapaniemi T, Nylander G, Sirsjo A, Larsson Hyperbaric oxygen reduces ischemia-induced skeletal muscle injury. *J Plast Reconstr Surg*, 1996 Mar; 97(3): 602-7.
4. Nylander G. Tissue ischemia and hyperbaric oxygen treatment: an experimental study. *Acta Chir Scand Suppl,* 1986; 533: 1-109.
5. Hong JP, Kwon H, Chung YK, Jung SH. The effect of hyperbaric oxygen on ischemia-repermsion injury: an experimental study in a rat musculocutaneous flap. *Ann Plast Surg*, 2003 Nov; 51(5): 478-87.
6. Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, Graham B, Suchy H, Kucan JO. Morphologic analysis of the microcirculation during repermsion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*, 1993 May; 91(6): 1110-23.
7. Sirsjo A, Lehr HA, Nolte D, Haapaniemi T, Lewis DH, Nylander G, Messmer K. Hyperbaric oxygen treatment enhances the recovery of blood flow and functional capillary density in postischemic striated muscle. *Circ Shock,* 1993 May; 40(1): 9-13.
8. Weiss DD, Stevens DM, Yan JG, Lynch KL, Warnock GR, Matloub HS. Hyperbaric oxygen: a means of decreasing ischemic epiphyseal damage in a pediatric rabbit model. *J Hand Surg* [*Am*], 2000 Jan; 25(1): 159-65.
9. Zemmel NJ, Amis LR, Sheppard FR, Drake DB. A temporal analysis of the effects of pressurized oxygen (HBO) on the pH of amputated muscle tissue. *Ann Plast Surg,* 1998 Jun; 40(6): 624-9.
10. Agir H, Mersa B, Aktas S, Olgac V. Kulak Histologic effects of hyperbaric oxygen therapy administered immediately after or two hours after ischemia-reperfusion injury: a rat abdominal skin flap model Burun Bogaz Ihtis Derg, 2003 Jan 10(1): 18-24. (Summary only).
11. Nylander G, Lewis D, Nordstrom H, Larsson J. Reduction of postischemic edema with hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*, 1985 Oct; 76(4): 596-603.
12. Renner G, McClane SD, Early E, Bell P, Shaw B. Enhancement of auricular composite graft survival with hyperbaric oxygen therapy. *Arch Facial Plast Surg*, 2002 Apr-Jun; 4(2): 102-4.
13. Zhang F, Cheng C, Gerlach T, Kim DY, Lineaweaver WC, Buncke HJ. Effect of hyperbaric oxygen on survival of the composite ear graft in rats. *Ann Plast Surg*, 1998 Nov; 41(5): 530-4.
14. Landstrom JT, Schuyler RW, Macris GP. Microsurgical penile replantation facilitated by postoperative HBO treatment. *Microsurgery*, 2004; 24(l): 49-55.
15. Nichter LS, Morwood DT, Williams GS, Spence RJ. Expanding the limits of composite grafting: a case report of successful nose replantation assisted by hyperbaric oxygen therapy. *Plast Reconstr Surg*, 1991 Feb; 87(2): 337-40.

2.3.5. Острые ишемические расстройства в офтальмологии

А. Вайнбергер[1], У. Зикманн[2, 3]

[1] *Universitatsklinikum der RWTH Aachen, Abteilung Augenheilkunde, Pauwelsstrasse 30, D-52074 Aachen, Germany*

[2] *Universitatsklinikum der RWTH Aachen, Abteilung Anasthesiologie, Pauwelsstrasse 30, D-52074 Aachen, Germany*

[3] *HBO-Zentrum Euregio Aachen, Kackertstr.11, D-52072, Aachen, Germany*

Краткое содержание: в области офтальмологии положительный эффект применения гипербарической оксигенации описан для лечения окклюзии артерии сетчатки, неартериитной нейропатии зрительного нерва и макулярного отека как следствия окклюзии вен, или увеита. Здесь мы приводим описание окклюзий сосудов сетчатки и обсуждение применения ГБО при этих состояниях.

Ключевые слова: гипербарическая оксигенация, окклюзия центральной артерии сетчатки (CRAO), окклюзия ветви вены сетчатки (BRVO), окклюзия центральной вены сетчатки (CRVO), передняя нейропатия зрительного нерва (AION), макулярный отек, зрительная артерия, цилиарная артерия, сонная артерия, эмболия, артериитная AION, не артериитная AION, артериитная CRAO, не артериитная CRAO.

1. Сосудистая система глаза

Артериальная сосудистая система глаза состоит из ветвей зрительной артерии, которая получает снабжение из внутренней сонной артерии. Одна из ее ветвей входит в глаз вместе со зрительным нервом и обеспечивает кровоснабжение внутренней сетчатки (центральная артерия сетчатки). Другие ветви зрительной артерии пенетрируют склеру и обеспечивают кровоснабжением наружную сетчатку (короткая и длинная цилиарные артерии). Таким образом, сетчатка имеет две сосудистые системы, каждая из которых обеспечивает кровоснабжение половины сетчатки. Венозная кровь оттекает в ветви вен сетчатки, сливающиеся в центральную вену внутренней сетчатки. Центральная вена сетчатки проходит через зрительный нерв вместе с центральной артерией сетчатки и позднее впадает в зрительную вену. Венозная система хориоидальной оболочки дренируется в четыре воронкообразные вены через склеру в вену глазницы. Диск зрительного нерва получает кровоснабжение через короткие задние цилиарные артерии.

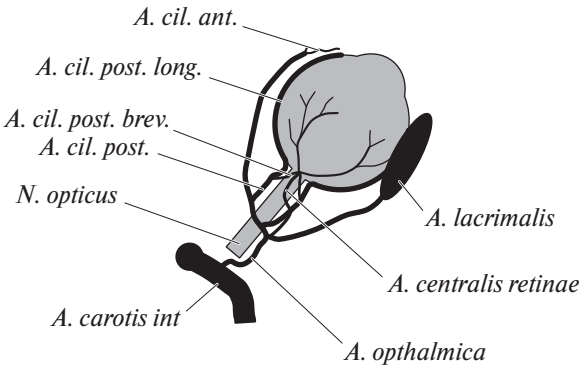


Рис. 2.3.5–1. Система кровоснабжения глаза

2. Окклюзия артерии сетчатки

2.1. Патомеханизм и клиническая картина

Окклюзия артерии сетчатки ведет к внезапной и безболезненной утрате зрения в пораженном глазу[1]. Пациентам с окклюзией центральной артерии сетчатки (CRAO) редко меньше 40 лет, в среднем — около 65. Окклюзия зрительной артерии встречается редко, обычно возникает окклюзия центральной артерии сетчатки (CRAO) или окклюзия ветви артерии сетчатки (BRAO). Сетчатка очень чувствительна к ишемии, экспериментальные исследования показали, что полная окклюзия центральной артерии сетчатки вызывает необратимое повреждение внутренней сетчатки, если время окклюзии превышает 100 мин[2]. Клинически CRAO может быть полной, субтотальной и тотальной. В большинстве случаев это поражение клинически бывает субтотальным. Около 75% случаев CRAO спонтанно реканализируется [3]. Однако к этому времени происходит необратимое повреждение внутренней сетчатки, в результате чего сохраняется только частичное зрение. Ведущая причина CRAO — эмболы, исходящие из атеросклеротических бляшек аорты или сонных артерий. Дополнительными источниками эмболов могут быть кальцифицированные створки клапанов сердца, тромбы из зон ограниченной подвижности сердца или предсердные аритмии. Изредка эмболы представлены бактериальными конгломератами при сепсисе, воздухом или костным мозгом у пациентов с травмой.

Кроме эмболии причиной CRAO может быть воспаление артериальной стенки, описанное M. Horton или M. Wegener. Основной фактор риска — артериальная гипертензия. В этом контексте следует отметить, что передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва приводит к внезапной и безболезненной потере остроты зрения из-за инфаркта диска зрительного нерва, связанного с закрытием коротких задних цилиарных артерий. Факторы риска аналогичны таковым при CRAO, артериит чаще (50% пациентов) находят при AION.

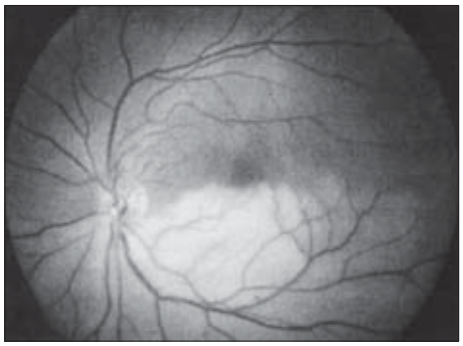


Рис. 2.3.5–2. Окклюзия ветви артерии сетчатки (BRAO).
Обратите внимание на белесоватый отек нижней сетчатки и белые эмболы, локализованные в проксимальной нижней артерии зрительного диска.

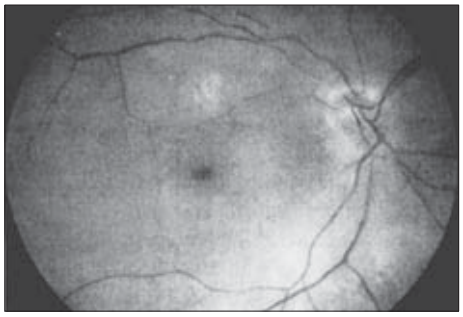


Рис. 2.3.5–3. Окклюзия центральной артерии сетчатки (CRAO).
Обратите внимание на белесоватый отек сетчатки и перерывы крови в сосудах сетчатки.

2.2. Варианты лечения

Варианты лечения при CRAO ограничены чувствительностью сетчатки к ишемии и поздним обращением пациентов. Пациенты предпринимают попытки массажа глазного яблока с целью удаления эмболов в дистальные отделы артерии. Снижения перфузионного сопротивления в глазу можно достичь, понизив внутриглазное давление при помощи парацентеза передней камеры либо применением антиглаукоматозных препаратов[4]. Гемодилюцию применяют для улучшения реологических параметров, особенно понижения гематокрита. О системной лизирующей терапии пока сообщают лишь в единичных клинических случаях — она считается опасной. Описан локальный внутрисосудистый фибринолиз (LIF) при помощи катетера, введенного через сонную артерию и инъекции через него урокиназы в глазную артерию — результаты были лучше, чем в контрольной группе[5]. У пациентов с AION выполняют гемодилюцию и, в некоторых центрах, хирургическую фенестрацию оболочки глазного нерва для

снижения давления в отечных аксонах нерва. При CRAO, BRAO или AION артериитного происхождения немедленно начинают системную стероидную терапию для защиты от потери зрения здоровым глазом и ограничения повреждения глаза пострадавшего.

2.3. ГБО при окклюзии артерии сетчатки

Есть несколько сообщений, описывающих положительный эффект от применения ГБО при окклюзии артерии сетчатки. Цель — поддержание снабжения сетчатки кислородом через хориоидальную сосудистую систему под действием гипербарической оксигенации (ГБО) до завершения спонтанной реканализации. Замедление трофических процессов в стекловидном теле способствует накоплению кислорода после лечения ГБО, а активация локальной выработки тканевого плазминогена под действием ГБО дополнительно помогает ускорению реперфузии. Takahashi [6] описал сочетание лечения ГБО с блокадой звездчатого ганглия в небольшой серии пациентов с CRAO. Beiran с сотрудниками сочетали ГБО с нифедипином при лечении пациентов с недавно развившейся CRAO [7]. В исследовании 8 пациентов с CRAO и 10 пациентов с BRAO положительный эффект ГБО, при сравнении с контрольной группой, описали Aisenbrey с сотрудниками. В их исследовании пациентов лечили 3 × 30 мин при 240 кРа, которое применяли 3 раза в день поступления, дважды в день на 2-й и 3-й день и один раз в день в течение по крайней мере 4 последующих дней[8]. В нашей клинике выполнено исследование 21 пациента с CRAO, которые прошли курс ГБО. Мы включали только пациентов, у которых симптоматика развилась менее 12 ч назад с нормальными значениями ESR и С-реактивного белка, таким образом, исключая страдающих артериитом. ГБО выполняли 3 раза в течение 24 ч с момента поступления, далее два раза в день до 2 дней при 2,4 ата — следуя схеме, предложенной Marx. В нашем исследовании около 10% пациентов восстановили остроту зрения до способности читать[9]. Между тем мы пролечили 40 пациентов с CRAO, у 15% которых зрение восстановилось до способности читать (рис. 2.3.5–3 — 2.3.5–4). Метаанализ с другими интервенционными исследованиями затруднен, так как критерии включения, такие как исходная острота зрения и латентность симптомов, варьируют, и тем не менее наши результаты были очень хорошими.

В сообщении о клиническом случае Bojic с сотрудниками описали улучшение остроты зрения у в пациентов с AION не артериитной этиологии[10]. Улучшение наблюдалось через 3–5 месяцев после происшествия. Такое развитие было описано и при естественном течении AION [11], однако, по-видимому, лучше было бы выполнить пилотное исследование с большим количеством пациентов.

Достаточной оксигенации можно достичь с помощью ГБО при окклюзии артерии сетчатки. Однако для выживания ганглионарных клеток сетчатки жизненно важна доставка глюкозы и питательных веществ, обеспечиваемая кровообращением в этой артерии. Если реканализация артерии сетчатки не произойдет вовремя, нейроретинальные клетки погибают, несмотря на достаточную оксигенацию. Кроме того, есть риск ишемическо-

го-реперфузионного повреждения. Для снижения его риска следует назначить такие препараты-нейропротекторы, как антагонисты глутамата.

Гипербарическая оксигенация вызывает вазоконстрикцию в ауторегулируемой сосудистой системе сетчатки[12], которая при артериальной окклюзии нежелательна. Для минимизации этого эффекта некоторые авторы выполняют блокаду звездчатого ганглия [6] или применяют вазодилататоры[7]. Также для снижения вазоконстрикции во вдыхаемый газ можно добавить 5% окиси углерода[13]. Однако растворимость окиси углерода в гипербарических условиях выше растворимости кислорода, что делает эффект трудно прогнозируемым. По нашему мнению, в основном нет необходимости блокировать ауторегуляцию, так как в ишемизированных тканях она и так почти не работает. Кроме того, способность сосудов сетчатки к сокращению снижается с возрастом, и в 50 лет эффект лишь частичный[14].

CRAO и BRAO могут быть симптомом субтотального стеноза сонной артерии. Необходимо обсудить с неврологом, стоит ли при этих условиях назначать пациенту ГБО или, по крайней мере, обязательно выполнить дуплексное ультразвуковое исследование сонной артерии до начала лечения ГБО.

В нашей клинике мы оставляем ГБО для лечения CRAO и BRAO не артериитной этиологии, так как патологический механизм ишемии в случае артериита другой и требует системного лечения стероидами. Так как у нас нет опыта лечения при помощи ГБО артериитной окклюзии сетчатки, мы рекомендуем применять ГБО на ранних стадиях CRAO и BRAO в случаях отсутствия реканализации и остроте зрения ниже 0,1.

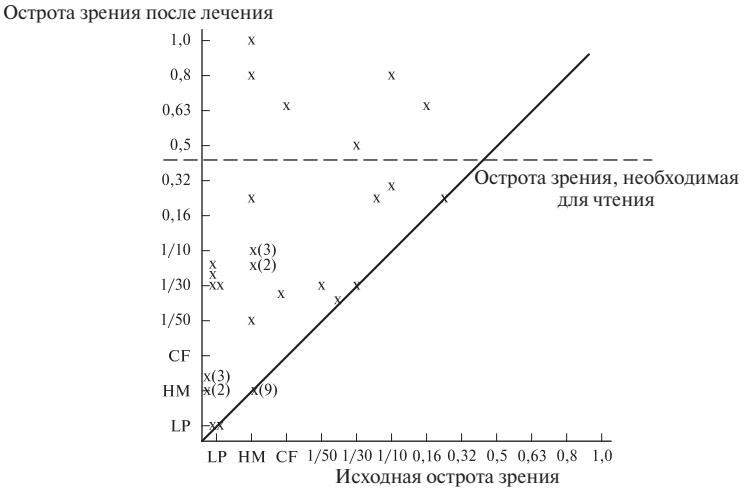


Рис. 2.3.5–4. Скаттеграмма остроты зрения после ГБО при CRAO. Скаттеграмма показывает состояние и изменения остроты зрения до ГБО и после окклюзии центральной артерии сетчатки не артериитной этиологии. Значения выше диагональной линии – область улучшения. Горизонтальная линия обозначает остроту зрения, необходимую для чтения. Значения остроты зрения: 1,0 = 100%, 0,1 = 10%. CF означает способность сосчитать пальцы, HM – определить движение руки, LP – восприятие цвета.

Чрезвычайно важно начинать лечение пациента с окклюзией артерии сетчатки как можно раньше. В связи с этим мы побуждаем персонал приемного отделения нашего госпиталя направлять пациентов с жалобами на острую безболезненную потерю зрения к врачу, минуя комнату ожидания.

3. Окклюзия вен сетчатки

3.1. Логический патогенез и клиническая картина

Окклюзия вен сетчатки — относительно типичное состояние, обычно встречающееся у людей старше 40 лет. По аналогии с окклюзией артерии сетчатки, терминология при окклюзия вен сетчатки включает окклюзию центральной вены сетчатки (CRVO) и окклюзию ветвей вен сетчатки (BRVO), каждая из которых ведет к тяжелой потере зрения. По сравнению с окклюзией артерии сетчатки, потеря зрения протекает менее остро. В некоторых случаях пациент не понимает, что с ним происходит, так как острота зрения в пораженном глазу снижается медленно, в течение недель. Клинически ишемическая CRVO отличается от неишемической. Эти формы отличаются друг от друга распространенностью кровоизлияний в сетчатку и так называемыми «ватными шариками», которые представляют собой локальные очаги ишемии волокон зрительного нерва. При ишемии вследствие окклюзии вен острота зрения обычно составляет 0,1 (10%) или менее. Обе формы CRVO могут переходить в другую. В то время как при ишемической CRVO прогноз неблагоприятный, неишемическая форма в некоторых случаях может закончиться полным восстановлением остроты зрения. Персистирующая CRVO или BRVO требует панретинальной лазерной коагуляции во избежание осложнений, связанных с неоваскуляризацией сетчатки. Окончательная острота зрения зависит от распространенности кистоидного макулярного отека, типичного осложнения CRVO и BRVO, которое развивается через недели после начала заболевания. Острота зрения может улучшиться спонтанно даже через несколько месяцев, однако в целом исходная острота зрения 0,1 или менее является неблагоприятным прогностическим фактором. Основным фактором риска CRVO и BRVO служит артериальная гипертензия. Дополнительные факторы риска — глаукома, курение, гиперопия, прием оральных контрацептивов, повышенная вязкость крови, высокий гематокрит и флебит. Часто окклюзия вен сетчатки возникает в анатомических сужениях, таких как артериовенозные пересечения или головка зрительного нерва на уровне решетчатой пластины.

3.2. Варианты лечения

Современные способы лечения направлены на устранение факторов риска. Например, снижение АД, изоволюмическая гемодилюция для снижения гематокрита и вязкости крови. При BRVO предпринимались попытки хирургического разделения вен сетчатки от артерий в случаях, когда место окклюзии находилось в точке артериовенозных пересечений[15]. При CRVO

выполняли разрезы оболочки зрительного нерва с целью декомпрессии волокон набухшего нерва. Исходы после этих экспериментальных хирургических вмешательств пока не удовлетворительны[16].

3.3. ГБО при окклюзии вен сетчатки

Было продемонстрировано, что лечение при помощи гипербарической оксигенации (ГБО) улучшает остроту зрения за счет уменьшения макулярного отека, развившегося при таком вторично состоянии, как увеит[17]. В пилотном исследовании мы лечили пациентов с хроническим макулярным отеком. Мы использовали схему, разработанную Marx: 2,4 ата один сеанс в день в течение 15 дней и далее один сеанс в неделю в течение следующих 6 недель. В некоторых случаях мы наблюдали значительное улучшение остроты зрения, но также наблюдали и снижение остроты зрения до исходного значения через недели после окончания ГБО[18]. Влияние ГБО на макулярный отек не вполне понятно, можно предположить, что отек снижает вазоконстрикция в сетчатке — в этом случае какая-то часть ауторегуляции должна оставаться функционирующей. Так как наблюдаемый эффект был временным, в настоящее время мы не применяем ГБО для лечения окклюзии вен сетчатки или макулярного отека, являющегося вторичным при других заболеваниях.

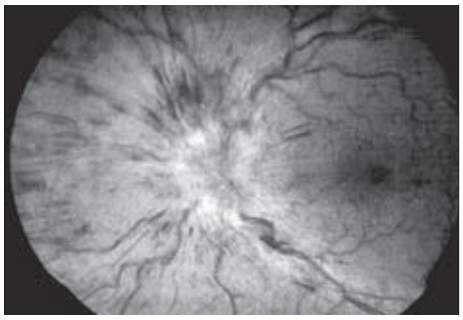


Рис. 2.3.5–5. Окклюзия центральной вены сетчатки (CRVO). Обратите внимание на кровоизлияния в сетчатку, отек диска зрительного нерва и венозный застой

Список литературы

1. Graefe A, von. Ueber Embolie der arteria centralis retinae als Ursache plotzliche Erblindung. *Archive fur Ophthalmologie,* 1859; 5: 136-57.
2. Hayreh SS, Weingeist TA. Experimental occlusion of the central artery of retina. I. Ophthalmoscopic and fluorescein fundus angiographic studies. *Br J Ophthalmol,* 1980; 64: 896-912.
3. Wolf S, Hoberg A, Bertram B, Jung F, Kiesewetter H, Reim M. Videofluoreszenzangiographische Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit retinalen Arterienverschlussen. *Klin Monatsbl Augenheilkd,* 1989; 195: 154-160.
4. Rossmann H. Treatment of retinal arterial occlusion. *Ophthalmologica* 1980; 180: 68-74.
5. Schmidt D, Schumacher M, Wakhloo AK. Microcatheter urokinase infusion in central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol,* 1992; 113: 429-434.
6. Takahashi K, Shima T, Yamamuro M. Hyperbaric oxygenation following stellate ganglion block in patients with retinal artery occlusion. Sixth International Congress on Hyperbaric Medicine. University Press, Aberdeen, 1977.

7. Beiran I, Reissman P, Scharf J, Nahum Z, Miller B. Hyperbaric oxigenation combined with nifedipin treatment for recent-onset retinal artery occlusion. *Eur J Ophthalmol*, 1993; 3: 89-94.
8. Aisenbrey S, Krott R, Heller R, Kraus D, Rossler G, Hermann K. Hyperbaric oxigen therapy in retinal artery occlusion. *Ophthalmologie,* 2000; 97: 461-7.
9. Weinberger AWA, Schrage NF, Siekmann UFP, Wolf S, Rossaint R, Kirchhof B. Behandlung von retinalen Zentralarterienverschlussen mit hyperbarem Sauerstoff (HBO): Pilotstudie. *Klin Monatsbl Augenheilkd,* 2002; 219: 728-34.
10. Bojic L, Ivanisevic M, Gosovic G. Hyperbaric oxygen therapy in two patients with non-arteriitic anterior optic neuropathy who did not respond to prednisone. *Undersea Hyperb Med,* 2002: 86-92.
11. Arnold AC, Hepler RS. Natural history of nonarteriitic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuro Ophthalmol,* 1994; 14: 66-9.
12. Saltzman HA, Hart L, Sieker HO, Duffy EJ. Retinal vascular response to hyperbaric oxigenation. *J Am Med Assoc,* 1965; 191: 114-116.
13. Anderson B, Saltzman HA, Barbe IY. Retinal vascular and functional response to hyperbaric oxigenation. Third International Conference on Hyperbaric Medicine. Duke University Academy of Sciences — National Research Council, Durham, NC, USA, 1966.
14. Blum M, Scherf K, Bachmann K, Strobel J. Age-correlated contractility of retinal arterioles under oxigen breathing. *Ophthalmologie*, 2001; 98: 265-68.
15. Horio N, Horiguchi M. Effect of arteriovenous sheathotomy on retinal blood flow and macular edema in patients with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol,* 2005; 139: 739-40.
16. Martinez-Jardon CS, Meza de Regil A, Dalma-Weiszhausz J et al. Radial optic neurotomy for ischemic central vein occlusion. *Br J Ophthalmol,* 2005; 89: 558-61.
17. Suttorp-Schulten MSA, Riemslag FCC, Rothova A, van der Kley AJ. Long term effect of repeated hyperbaric oxygen therapy on visual acuity in inflammatory cystoid macular oedema. *Br J Ophthalmol,* 1997; 81: 329.
18. Weinberger AWA, Siekmann UPF, Wolf S, Kirchhof B, Rossaint R. Hyperbaric oxigenation therapy in patients with central retinal vein occlusion. European Barometric and Underwater Medicine Society Meeting. Stockholm, Sweden, 1998.

2.3.6. Кистозный пневматоз кишечника

Ю. Ниникоски

Department of Surgery, University of Turku, FI-20520 Turku, Finland

Краткое содержание: кистозный пневматоз кишечника характеризуется множественными, заполненными газом кистами в стенках желудочно-кишечного тракта. Первичный пневматоз кишечника крайне редок. При более часто встречающихся вторичных формах в основном страдают тонкий кишечник и правая половина толстого, первичной же патологией могут быть желудочно-кишечная, легочная или иммунологическая. Тонкостенные кисты легко разрушаются. Спонтанные разрывы приводят к пневмоперитонеуму. Симптомы не специфичны, и если пневматоз протекает на фоне другого заболевания, то симптоматика последнего обычно доминирует. Осложнения кистозного пневматоза кишечника встречаются приблизительно в 3% случаев, к ним относятся заворот, непроходимость, кровотечение и перфорация. У таких пациентов возникает пневмоперитонеум (при пневматозе тонкого кишечника чаще, чем при пневматозе толстого). Кистозный пневматоз кишечника представляет собой один из немногих случаев стерильного пневмоперитонеума, и его следует заподозрить у пациентов со свободным воздухом в брюшной полости, но без признаков перитонита. Диагноз обычно выставляется на основании обзорной рентгенограммы или с бариевым контрастом. Для подтверждения диагноза можно использовать компьютерную томографию. Описана также визуализация кишечных кист при помощи ультразвука. В большинстве опубликованных случаев кистозного пневматоза кишечника с рентгенологически подтвержденным пневмоперитонеумом лечение ограничивалось консервативными средствами и таких пациентов не следует рассматривать как кандидатов на хирургическое вмешательство. Последнее показано только в случае острых осложнений, таких как перфорация, перитонит, некроз кишки или напряженный пневмоперитонеум. В нескольких сообщениях указывается на эффективность применения гипербарической оксигенации при лечении кистозного пневматоза кишечника. Следует подчеркнуть, что лечение гипербарическим кислородом эффективно, если продолжать его до исчезновения кист, а не только до улучшения симптоматики. Недостатком лечения нормобарическим кислородом является необходимость длительное время вдыхать большие количества 100%-ного кислорода, что может привести к появлению признаков легочной токсичности кислорода.

Ключевые слова: кистозный пневматоз кишечника; пневмоперитонеум; патофизиология; диагноз; хирургия; гипербарическая оксигенация.

1. Введение

Кистозный пневматоз кишечника относится к нетипичным заболеваниям, проявляется множеством наполненных газом кист в желудочно-кишечном тракте. Кисты могут располагаться в субсерозном и субслизистом слоях, изредка — в мышечном, варьируя в размерах от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре. Они могут возникнуть в любом месте желудочно-кишечного тракта от пищевода до прямой кишки, однако чаще всего страдает тощая кишка, за ней илеоцекальная зона и ободочная кишка. Могут быть вовлечены и внекишечные структуры, такие как брыжейка, брюшина и серповидная связка. У мужчин и женщин встречается приблизительно с одинаковой частотой, чаще всего на четвертом-седьмом десятилетии жизни. Пневматоз у новорожденных обычно связан с некротизирующим энтероколитом. Причина пневматоза кишечника установлена не полностью. Предложен ряд теорий, среди которых наиболее привлекательны механическая, повреждения слизистой, бактериальная и легочная[1].

Кистозный пневматоз кишечника был впервые описан Du Vernoy уже в 1730 г. во время препарирования трупа[2].

Представленный обзор специально сфокусирован на применении гипербарического кислорода для лечения кистозного пневматоза кишечника. Изложены патофизиология, этиология и сообщения о других вариантах лечения, равно как и преимущества гипербарического кислорода над нормобарическим или хирургическим вмешательством. Применение гипербарического кислорода имеет очевидное и значительное преимущество при лечении кистозного пневматоза кишечника.

2. Патофизиология

В обзоре 213 случаев кистозного пневматоза кишечника, Koss сообщает о 15%-ной частоте возникновения первичного кистозного пневматоза, по сравнению с 85% случаев, когда заболевание было вторично по отношению к какому-либо другому[3]. Среди них может быть множество заболеваний и расстройств[4]: а) травматические и механические (стеноз привратника, эндоскопия, заворот энтерального зонда, хирургический анастомоз, карцинома); б) воспалительные и аутоиммунные заболевания (болезнь Крона, язвенный колит, дивертикулез, некротизирующий энтероколит, полидерматомиозит, склеродермия, смешанные заболевания соединительной ткани, рассеянный склероз); в) инфекционные заболевания (*Clostridium difficile*, ВИЧ и СПИД, цитомегаловирусная инфекция, туберкулез); г) легочные заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких, астма, муковисцидоз); д) лекарственный пневматоз (цитотоксические препараты, иммуносупрессоры, кортикостероиды), другие состояния, такие как трансплантация, лейкемия или инфаркт кишечника.

St. Peter с соавторами[4] предположили наличие трех возможных источников газа в кишечной стенке: внутрипросветный желудочно-кишечный газ, газ, продуцируемый бактериями и легочный газ. Внутрипросветный

желудочно-кишечный газ сам по себе не может вызывать кистозный пневматоз кишечника. Другим механизмом, по которому газ может проникнуть в кишечную стенку, может быть повышенное давление в просвете кишечника, повреждение слизистой или их сочетание. Согласно этой механической теории, недостаточная целостность слизистой в сочетании с повышенным давлением в просвете кишечника позволяют газу проникнуть в толщу кишечной стенки[5]. Прохождение внутрипросветного газа в подслизистый слой возможно только при повреждении слоя мышечного, что бывает в ходе воспалительного процесса или при нарушении иммунного барьера кишки, что типично при лечении кортиокстероидами или цитотоксическими препаратами[6]. Далее, повреждение слизистой или дефект иммунного барьера кишечника облегчает проникновение бактерий в интрамуральный компартмент. Однако подтверждение присутствия бактерий в пневмокистах у человека пока не найдено. Третий механизм, объясняющий патофизиологию, базируется на теории разрыва альвеол, который может привести к проникновению воздуха по сосудистым каналам в средостение, оттуда — забрюшинно и далее, в брыжейку и кишку. Сторонники этой теории подчеркивают присутствие в этих случаях субсерозных скоплений газа, что может быть следствием скорее миграции газа вдоль сосудов, чем трансмуральной инфильтрации[4]. Существует предположение, что сочетание хронической обструктивной болезни легких и кишечного пневматоза связано со значительными колебаниями внутрипросветного давления в кишечнике при кашле[7].

3. Симптомы

Симптоматика, сопровождающая кистозный пневматоз кишечника, варьирует от полного отсутствия симптомов до симптомов и признаков жизнеугрожающих осложнений, таких как ишемия кишки, перфорация и перитонит. В основном симптоматика не выражена и включает боль в животе, диарею или запор, а также снижение веса тела. Возможны более серьезные симптомы, такие как кровотечение или кишечная непроходимость. Предположение о механическом влиянии кист на формирование симптомов представляется не вполне правильным, так как в некоторых случаях довольно большие кисты протекают бессимптомно, или кисты могут персистировать, несмотря на успешное симптоматическое лечение[7]. В целом считается, что клиническая манифестация кистозного пневматоза кишечника не обязательно связана с интрамуральным газом или его локализацией в желудочно-кишечном тракте — чаще ее формирует причинное заболевание[2, 4].

4. Диагноз

Обычно клиническая манифестация кистозного пневматоза кишечника является не следствием наличия интрамурального газа, но, скорее, ее формирует причинное патологическое состояние. К наиболее типичным симптомам относятся диарея, кровь в кале, боль в животе, запоры, потеря

веса и тенезмы — в порядке убывания значимости. Физикальное обследование диагностике способствует редко. Было продемонстрировано, что паттерн и выраженность кистозного пневматоза кишечника не коррелируют с тяжестью симптоматики или тяжестью причинного заболевания[4].

На обзорной рентгенограмме для кистозного пневматоза кишечника характерны просветления в стенках желудочно-кишечного тракта. Эти просветления могут быть прямолинейными, криволинейными, в виде маленьких пузырьков или скопления кист более крупных. Рентгенографические признаки выявляются у двух третей пациентов с кистозным пневматозом кишечника[8]. УЗИ также может быть использовано для диагностики кистозного пневматоза кишечника[9].

Компьютерная томография — лучший способ визуализации при диагностике кистозного пневматоза кишечника, так как эта методика позволяет выявлять интрамуральный газ параллельно кишечной стенке[10]. Ее чувствительность при диагностике кистозного пневматоза кишечника выше, чем у обзорной рентгенограммы или УЗИ [2]. Более того, компьютерная томография обеспечивает хирургу прекрасную возможность для диагностики сопутствующих патологических процессов в брюшной полости[11].

Макроскопические подъемы слизистой при кистозном пневматозе кишечника трудно отличить от других поражений при эндоскопическом исследовании[12]. Были предложения в пользу пункции и полного сдутия кисты для подтверждения диагноза. Однако прежде чем приступать к какому-либо вмешательству, нужно иметь достаточные основания для этого. Удаление «полипа», который на самом деле является пневмокистой, может обернуться перфорацией кишки[4].

Некоторые авторы высказывают предположение, что кисты с газом при кистозном пневматозе формируются внутри лимфатических протоков. Другие исследователи, однако, с этой гипотезой не согласны. Многоядерные гигантские клетки, макрофаги и перикистозные воспалительные клеточные реакции при гистологическом исследовании выявляются чаще всего[4].

5. Лечение

Лечение почти полностью сфокусировано на ассоциированном, инициировавшем кистозный пневматоз кишечника, заболевании. Большой проблемой для хирурга становится определение показаний к хирургическому вмешательству. Хирург должен учитывать, что кистозный пневматоз кишечника в большинстве случаев можно лечить консервативно, а операция, выполненная без достаточных оснований, может еще более ухудшить общее состояние пациента с тяжелым сопутствующим заболеванием. После тщательного клинического анализа состояния пациента и данных его обследований проведение операции следует назначить для пациентов с клинической картиной перфорации, перитонита или абдоминального сепсиса[13].

Консервативное лечение включает внутривенное введение антибиотиков в высоких концентрациях, так как есть сообщения об эффективности этого подхода. Особенное рекомендуется метронидазол [4, 6].

Раньше в лечение кистозного пневматоза кишечника включали вдыхание нормобарического кислорода. Forgacs с соавторами[14] предлагали агрессивное лечение кислородом с парциальным давлением до 350 мм рт. ст. при симптоматическом кистозном пневматозе кишечника, что улучшало реабсорбцию из кист с газом, который состоит в основном из азота и углекислого газа. Недостаток лечения нормобарическим кислородом в необходимости вдыхания большого количества кислорода в течение длительного времени, что может стать причиной токсического действия кислорода на легкие.

Masterson с сотрудниками (1978 г.)[15] сообщили о применении гипербарического кислорода для лечения кистозного пневматоза кишечника и высказали мнение о том, что при этой патологии ГБО значительно эффективнее нормобарического кислорода. Grieve и Unsworth (1991 г.)[16] представили 8 пациентов с кистозным пневматозом кишечника, которые прошли 11 курсов лечения гипербарическим кислородом. У всех пациентов исчезла симптоматика. За этим последовало 7 рецидивов и 4 длительных курса лечения. Авторы пришли к заключению, что лечение кистозного пневматоза кишечника при помощи гипербарического кислорода эффективно, если оно продолжается до полного исчезновения кист, а не только до симптоматического улучшения. Это самое большое по количеству пациентов исследование лечения кистозного пневматоза кишечника гипербарическим кислородом. С тех пор были опубликованы лишь единичные сообщения о клинических наблюдениях[17, 18]. Пациенты нормально переносили гипербарический кислород при 2–2,5 ата в течение 1–2 ч пять дней в неделю. Общая длительность периода лечения была расширена до нескольких недель, пока не исчезали все признаки заболевания.

6. Заключение

Кистозный пневматоз кишечника обычно возникает как вторичное заболевание и обнаруживается при исследовании первичного, причинного заболевания. В формировании пневмокист интерактивную роль играют целостность слизистой, внутрипросветное давление, бактериальная микрофлора и внутрипросветный газ. В настоящее время диагноз лучше всего выставлять на основании прямой рентгенограммы органов брюшной полости, УЗИ или специальным образом выполненной КТ. Результаты лечения пациентов с кистозным пневматозом кишечника положительны и многообещающи. Перед хирургом, приглашенным осмотреть такого пациента, стоит проблема выявления показаний к операции. Хирургическое вмешательство следует оставить только для пациентов, не отвечающих на консервативное лечение, особенно с признаками перфорации, перитонита или абдоминального сепсиса.

Список литературы

1. Evers PM. Small intestine — pneumatosis intestinalis. In: *Sabiston Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice*, 17th Edition, edited by Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Elsevier, Philadelphia, 2004: 1370-1371.
2. Knechtle SJ, Davidoff AM, Rice RP. Pneumatosis intestinalis. Surgical management and clinical outcome. *Ann Surg,* 1990; 212: 160-165.
3. Koss LG. Abdominal gas cysts (pneumatosis intestinalis hominis). *Arch Pathol*, 1952; 53: 523-549.
4. Peter SD St, Abbas MA, Kelly KA. The spectrum of pneumatosis intestinalis. *Arch Surg,* 2003; 138: 68-75.
5. Gelman SF, Brandt LJ. Pneumatosis intestinalis and AIDS: a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol*, 1998; 93: 646-650.
6. Galm O, Fabry U, Adam G, Osieka R. Pneumatosis intestinalis following cytotoxic or immunosuppressive treatment. *Digestion,* 2001; 64: 128-132.
7. Gagliardi G, Thompson IW, Hershman MJ, Forbes A, Hawley PR, Talbot IC. Pneumatosis coli: a proposed pathogenesis based on study of 25 cases and review of the literature. *Int J Colorectal Dis*, 1996; 11: 111-118.
8. Jamart J. Pneumatosis cystoides intestinalis: A statistical study of 919 cases. *Acta Hepatogastroenterol.* (Stuttg.), 1979; 26: 419-422.
9. Vernacchia FS, Jeffrey RB, Laing FC, Wing VW. Sonographic recognition of pneumatosis intestinalis, *Am J Roentgenol*, 1985; 145: 51-52.
10. Sequeira W. Pneumatosis cystoides intestinalis in systemic sclerosis and other diseases. *Arthritis Rheum,* 1990; 19: 269-277.
11. Caudill JL, Rose BS. The role of computed tomography in the evaluation of pneumatosis intestinalis. *Clin Gastroenterol*, 1987; 9: 223-226.
12. Hoer J, Truong S, Virnich N, Fuzesi L, Schumpelick V. Pneumatosis cystoides intestinalis — confirmation of diagnosis by endoscopic puncture: a review of pathogenesis, associated diseases, therapy and a new theory of cyst formation. *Endoscopy,* 1998; 30: 793-799.
13. Braumann C, Menenakos C, Jacobi CA. Pneumatosis intestinalis – a pitfall for surgeons? *Scand J Surg*, 2005; 94: 47-50.
14. Forgacs P, Wright PH, Wyatt AP. Treatment of intestinal gas cysts by oxygen breathing. *Lancet.* 1(7803), 1973: 579-582.
15. Masterson JS, Fratkin LB, Osier TR, Trapp WG. Treatment of pneumatosis cystoides intestinalis with hyperbaric oxygen. *Ann Surg,* 1978; 187: 245-247.
16. Grieve DA, Unsworth IP. Pneumatosis cystoides intestinalis: an experience with hyperbaric oxygen treatment. *Aust N Z J Surg*, 1991; 61: 423-426.
17. Togawa S, Yamami N, Nakayama H, Shibayama M, Mano Y. Evaluation of HB02 therapy in pneumatosis cystoides intestinalis. *Undersea Hyperb Med,* 2004; 31: 387-393.
18. Jain KK. HBO in pneumatosis cystoides intestinalis (PCI). In: *Textbook of Hyperbaric Medicine*, 4th Edition, edited by Jain KK. Hogrefe & Huber, Cambridge, MA, 2004: 336.

2.4. Показания не доказанные и противоречивые

2.4.1. Некроз головки бедренной кости

Л. Дитри[1], М. Монтанари[1], Е. Меламед[2], Д. Райс[2]

[1]OTI Medicale Vicenza, Italy

[2]Rambam Medical Centre, Orthopedic and HBO Medical Dpt, Haifa, Israel

Краткое содержание: некроз головки бедренной кости (FHN) это состояние, при котором нарушено кровоснабжение головки бедра. Оно ведет к гибели клеток костного мозга и кости, нарушает нормальную активность остеобластов и остеокластов, и вызывает утрату структурной целостности головки бедра. Лечение FHN относится к нерешенным проблемам ортопедии, существует множество подходов к его ведению. Лечение ГБО делает кислород доступным для клеток костного мозга и улучшает процесс ремоделирования кости за счет уменьшения отека и стимуляции остеогенеза.

Ключевые слова: гипербарический кислород, гипербарическая оксигенация, некроз головки бедренной кости, аваскулярный некроз.

1. Введение

Некроз головки бедренной кости (FHN) (синонимы: аваскулярный некроз, ишемический некроз, или асептический некроз) имеет несколько причин, которые снижают локальное кровоснабжение, таким образом нарушая структурную целостность головки бедра. Естественное развитие этой патологии в большинстве случаев ведет к разрушению головки бедра (70%)[1], при котором требуется тотальное протезирование тазобедренного сустава[2]. Нормальная длительность функционирования протеза тазобедренного сустава составляет приблизительно 12 лет. Принимая во внимание молодой возраст пациентов с этой патологией, можно видеть, что потребуется несколько хирургических вмешательств для замены отслужившего протеза с риском, сопровождающим операцию и анестезию, развития инфекционных осложнений и необходимостью в реабилитации. Лечение требует больших затрат, так как пациенты бывают неработоспособны длительный период их жизни.

2. Этиология

Основным этиологическим фактором является травма, но часто FHN связан с другой патологией: особенностями диеты и окружающей среды (дизбарические условия, злоупотребление алкоголем, курение), ятрогении (кортикостероиды, облучение, гемодиализ, пересадка органов, лече-

ние цитотоксическими препаратами, лазерные операции), гематологическими нарушениями (гемоглобинопатии: серповидноклеточная анемия, талассемия, ДВС, полицитемия, гемофилия) и многим другим, но для генеза FHN они менее типичны. Иногда определить причину невозможно, в таких случаях говорят об идиопатическом FHN. В настоящее время частота и значимость различных патофизиологических механизмов изучены недостаточно, а в связи с этим и сама болезнь не вполне понятна[3–5].

3. Патогенез

Патофизиологический механизм, вызывающий остеонекроз, все еще не известен, но он обусловливает прогрессирующую деструкцию системы сосудистого снабжения головки бедра, которая прекращает доставку кислорода и питательных веществ к клеткам. Прямым следствием этого становится смерть клеток с некрозом и неизбежным коллапсом трабекулярной структуры, болями в суставе и его дисфункцией.

4. Диагностика

В настоящее время МРТ — лучшая методика диагностики FHN, позволяющая выявлять даже ранние стадии заболевания, когда рентгенографическое исследование еще результатов не дает. Возможно применение костной сцинтиграфии, КТ и артроскопии, но их применение ограничено кругом пациентов, которым по каким-либо причинам выполнить МРТ невозможно.

5. Система стадий

Существует 5 основных классификаций стадий FHN. Конверсия и комбинирование классификаций дают возможность лучше сопоставлять старые и новые литературные данные при помощи соответствующих систем.

Чаще всего используется система, разработанная Ficat и Arlet[2], но по результатам МРТ предпочтительна система Steinberg[6–8] (табл. 2.4.1–1).

Таблица 2.4.1–1. Классификация некроза головки бедренной кости[2, 6]

Стадия	Критерии
	Классификация Steinberg
0	**Норма или не диагностируемо рентгенографически, МРТ или костным сканированием**
I	**Боль — нормальная рентгенограмма — аномалии на МРТ или костном сканировании**
	A — умеренная (<15% головки) B — средняя (15% — 30%) C — тяжелая (> 30%)

Продолжение табл. 2.4.1–1

Стадия	Критерии
	Классификация Steinberg
II	**Склеротические или кистозные изменения**
	A — умеренная (<15%) B — средняя (15–30%) C — тяжелая (> 30%)
III	**Субхондральный коллапс без уплощения**
	A — умеренная (<15% поверхности сустава) B — средняя (15–30%) C — тяжелая (> 30%)
IV	**Уплощение головки бедренной кости**
	A — умеренная (<15% поверхности и <2 мм вдавление) B — средняя (15–30% поверхности или 2–4 мм вдавление) C — тяжелая (> 30% поверхности и >4 мм вдавление)
V	**Сужение сустава и/или вовлечение вертлужной впадины**
	A — умеренная B — средняя C — тяжелая
VI	**Запущенные дегенеративные изменения**

6. Обоснование применения ГБО при лечении FHN

Патогенез остеонекроза все еще не ясен. К обычно предполагаемым механизмам относится возникновение жировых или газовых эмболов, внутрисосудистое свертывание, повышенная вязкость крови и венозный застой. Все это формирует типичную патологию: нарушение кровоснабжения, гипоксия костной ткани и гибель клеток. Остеоциты в нормальных условиях потребляют мало кислорода и в условиях ишемии остаются жизнеспособными до 12 ч, остеокласты в основных условиях потребляют кислорода больше, и в условиях восстановления (например, после переломов) это потребление может возрастать до 8 раз. Остеокласты нуждаются в большей части кислорода и используют его в 100 раз больше, чем остеоциты[9].

Многие исследования показали, что ГБО способна модифицировать метаболизм кости значительным образом: она индуцирует остеогенез, не зависящий от переноса кислорода гемоглобином[1]. Это оправдывает применение ГБО с научной и физиологической точек зрения: повышает содержание кислорода в ишемизированной кости, предупреждая дальнейшее повреждение клеток. Кроме того, ГБО оказывает прямое и непрямое противоотечное действие, что снижает напряжение сустава, таким образом, восстанавливая нормальные условия кровоснабжения и уменьшая боль.

7. Лечение

Обычно целью всех консервативных и хирургических подходов в настоящее время является удлинение времени до необходимости в тотальном протезировании бедра. Четкого ответа или стандарта лечения нет. Среди хирургических и нехирургических методик мы нашли немало процедур, которые сами обладают побочными эффектами и имеют разного уровня недостатки: (1) декомпрессия коркового слоя может осложняться переломом шейки бедра и расценивается неудачной в 40% случаев[10]; (2) пересадка васкуляризированной кости требует расширенной операции с применением микрососудистых методик. Она сопряжена с болью и дисфункцией донорской зоны и в течение 24 месяцев заканчивается неудачей в 18% случаев[4]. Пересадка васкуляризованной кости — приемлемый выбор для пре-коллаптоидного и иногда пост-коллаптоидного поражения головки бедренной кости[4]. (3) Пересадка не васкуляризованной кости, с факторами роста и дифференциации или без, заканчивается неудачей в 60% случаев[11]. При использовании препаратов с факторами стимулирующими рост и дифференциацию формируется кость с низкими механическими свойствами в связи с высоким содержанием внутри ее сосудов[12]. (4) Остеотомия нарушает нормальную механику головки бедра и заканчивается неудачей в 30% случаев[4]. (5) Электростимуляция. (6) Магнитные поля. (7) Высокоэнергетический шоковый удар. (8) Фармакотерапия остеоинтеграторами и/или простаноидами[13] не улучшила клинической эффективности. В отличие от них применение ГБО нацелено на многие из патофизиологических механизмов.

8. Лечение гипербарическим кислородом

Очень хороших результатов можно добиться, если применить ГБО на ранних стадиях, до уплощения или коллапса головки бедра.

Strauss и Dvorak выполнили метаанализ, включавший 15 исследований (189 пациентов) с успешностью 97% через 12 месяцев и 81% через 24 [1]. Среди этих 15 работ были 3 сообщения о клинических случаях и в 4 ГБО применяли после хирургического лечения. Все были сделаны ретроспективно без точной количественной оценки результатов лечения. С тех пор появилась только одна ссылка — Reis с соавторами представили обзор, основанный на лечении 12 пациентов (16 случаев лечения) 1-й стадии по классификации Ficat. Нерандомизированная контрольная группа состояла из пациентов, которых можно было обоснованно сравнивать с теми, кто прошел курс ГБО. Пациенты получили 100 сеансов ГБО и их осматривали через 24 месяца. В течение 8 месяцев в 13 случаях после лечения ГБО наступило полное выздоровление[14].

Reis с соавторами выполнили еще 2 исследования применения ГБО у крыс с искусственно индуцированным остеонекрозом головки бедра[15, 16]. Результаты исследований заинтриговывают и обнадеживают и дают основания полагать, что при использовании ГБО бедро лучше выдерживает вес.

Другие данные были получены в ретроспективном анализе, выполненном Ditri и Montanari и включавшем 227 пациентов, проходивших курс лечения по поводу FHN 1 и 2A стадий по Fikat. Результат также подтверждает эффективность ГБО при остеонекротической патологии (*Виченца, Италия, не опубликованные данные, 2004*).

В 2005 г. Nezzani с коллегами выполнили проспективное двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, оценивающее функцию бедра после лечения ГБО в исследуемой группе ($n = 10$) и контрольной, с гипербарическим воздухом ($n = 10$). Исследование было прервано по этическим соображениям после 30 сеансов, так как в группе, получавшей ГБО, улучшение было значительно более выраженным[17].

Однако число пациентов, проходивших курс ГБО по поводу остеонекротической патологии, все же слишком мало, чтобы рассматривать такое лечение как стандарт. По мнению Strauss и Dvorak, нам необходимы дополнительные исследования, подтверждающие эти наблюдения.

9. Заключение

Имеется много обзорных исследований и одно рандомизированное контролируемое клиническое исследование, демонстрирующие эффективность ГБО для лечения остеонекроза головки бедренной кости. Однако во времена, когда медицинская практика подчинена принципам доказательной медицины, нам необходимы проспективные контролируемые рандомизированные и слепые клинические исследования с достаточным количеством пациентов. По этой причине нам необходимо завершить исследование лечения FHN при помощи ГБО, организованное 2-й рабочей группой проекта Cost Action B 14 Европейской комиссии по гипербарической медицине, контролируемой Европейским Союзом.

Список литературы

1. Strauss MD, Femoral T. Head Necrosis and Hyperbaric Oxygen Therapy. In: Kindwall EP, Whelan HT (eds.). *Hyperbaric Medicine Practice,* Best Publishing Company, 1999: 909-927.
2. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br,* 1985; 67: 3-9.
3. Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum,* 2002; 32: 94-124.
4. Etienne G, Mont MA, Ragland PS. The diagnosis and treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *Instr Course Lect,* 2004; 53: 67-85.
5. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am,* 1995; 77: 459-74.
6. Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br,* 1995; 77: 34-41.
7. Steinberg ME, Bands RE, Parry S, Hoffman E, Chan T, Hartman KM. Does lesion size affect the outcome in avascular necrosis? *Clin Orthop Relat Res,* 1999: 262-71.
8. Steinberg ME. Classification of avascular necrosis: a comparative study. *Acta Orthop Belg,* 1999; 65 Suppl 1: 45-6.
9. Plancher KD, Razi A. Management of osteonecrosis of the femoral head. *Orthop Clin North Am,* 1997; 28: 461-77.

10. Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res,* 1996: 169-78.
11. Mont MA, Jones LC, Einhorn TA, Hungerford DS, Reddi AH. Osteonecrosis of the femoral head. Potential treatment with growth and differentiation factors. *Clin Orthop Relat Res,* 1998. S314-35.
12. Boss JH, Misselevich I, Bejar J, Norman D, Zinman C, Reis DN. Experimentally gained insight — based proposal apropos the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Med Hypotheses,* 2004; 62: 958-65.
13. Jager M, Werner A, Lentrodt S, Modder U, Krauspe R. [Pain management in non-juvenile, aseptic osteonecrosis]. *Der Schmerz,* 2004; 18: 481-91.
14. Reis ND, Schwartz O, Militianu D et al. Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br,* 2003; 85: 371-5.
15. Levin D, Norman D, Zinman C et al. Treatment of experimental avascular necrosis of the femoral head with hyperbaric oxygen in rats: histological evaluation of the femoral heads during the early phase of the reparative process. *Exp Mol Pathol,* 1999; 67: 99-108.
16. Peskin B, Shupak A, Levin D et al. Effects of non-weight bearing and hyperbaric oxygen therapy in vascular deprivation-induced osteonecrosis of the rat femoral head. *Undersea Hyperb Med,* 2001; 28: 187-94.
17. Vezzani G, Caberti L, Cantadori L et al. Hyperbaric Oxygen Therapy (HBO2) for Idiopathic Avascular Femoral Head Necrosis (IAFHN): A prospective, double-blind, randomized trial, Annual Meeting of Undersea Hyperbaric Medical Society, Las Vegas, Nevada. USA, 2005. Vol. In press.

2.4.2. Нарушение мозгового кровообращения (инсульт)

Ф. Кронье[1], У. Дуим[2], А. Маррони[3], Р. Кали-Корлео[4]

[1]Medical Director of the Eugen Marais Hospital Hyperbaric Oxygen Therapy Centre, Pretoria, South Africa.
[2]Medical Director of the Life Health Care Group Stroke Therapy Center, Little Company of Mary Hospital, Pretoria, South Africa.
[3]President of DAN Europe; Roseto, Italy.
[4]Head of the Division of Baromedicine at the University of Malta and Hyperbaric Unit, Malta

Краткое содержание: за последние 40 лет различные экспериментальные и клинические исследования дают основания полагать, что гипербарическая оксигенация (ГБО) может оказывать положительное действие при лечении нарушений мозгового кровообращения. При остром инсульте срок, дозирование ГБО и отсутствие патофизиологической стратификации могут скрывать эффективность ГБО. Удивительно, но ГБО представляется наиболее эффективным методом лечения при небольших, подкорковых, не геморрагических инсультах, при которых перфузия быстро восстанавливается или клиническая картина ундулирует, что предполагает наличие физиологической пенумбры. Хотя выполнение ГБО безопасно, сегодня все еще нет возможности рекомендовать его для лечения острого и подострого инсульта на научно доказанной основе. При хроническом инсульте стоимость ГБО представляется неприемлемо высокой. Однако большая независимость и производительность успешно реабилитированных могут изменить соотношение в пользу лечения. Тем не менее в настоящее время применение ГБО при этом заболевании не может быть рекомендовано иначе, чем многообещающая область для дальнейших исследований.
Ключевые слова: гипербарическая оксигинация, инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения, реабилитация.

1. Введение

За последние 40 лет проведенные экспериментальные и клинические исследования дают основания полагать, что гипербарическая оксигенация может оказывать положительное действие при лечении нарушения мозгового кровообращения[1–3]. Существуют предположения о различных терапевтических подходах, к которым относятся: гипероксигенация, вазоконстрикция, уменьшение отека, сохранение «ленивых нейронов», улучшение утилизации глюкозы и кислорода, предупреждение адгезии полиморфноядерных лейкоцитов к эндотелию, смягчение воспалительного процесса и предупреждение апоптоза клеток[4–11]. Хотя механизм ГБО при инсульте может быть менее очевиден, представляется логичным применить известное лечение артериальной газовой эмболии к лечению острого

инсульта. Тем не менее вопрос о допустимости применения ГБО в таких случаях остается спорным, а экспериментальные и клинические данные часто противоречат друг другу.

Недавний обзор клинической литературы приводит к заключению, что ГБО не может быть рекомендована при повреждениях мозга или инсульте на основании исследований, проведенных ранее 2001 г.[12]. Последующее пилотное RCT дало основания распространить такую позицию до сегодняшнего времени. Остается неопределенным и значение ГБО при хроническом инсульте. Больших, доказательных исследований недостаточно, параметры улучшения трудно определить, особенно с точки зрения цена–польза и улучшения качества жизни.

До исключения возможности использовать ГБО в лечении инсульта следует напомнить, что сегодня вопрос о применении многих препаратов, в том числе профилактическом применении аспирина, остается противоречивым[13–15]. Одной из причин этого является многообразие сопутствующих факторов и показателей, затрудняющих любое клиническое исследование инсульта. К ним относятся:

- время от окклюзии до вмешательства;
- локализация поражения и объем некроза;
- контроль гемодинамических параметров, особенно АД, уровень глюкозы, температура тела;
- предупреждение вторичных осложнений;
- длительность окклюзии;
- демографические данные пациента (возраст, пол, сопутствующие заболевания и т.д.);
- количественная оценка результатов лечения (анатомический вид, функциональное состояние, функциональные или клинические измерения, баллы и шкалы инвалидизации);
- интервал между клинической и функциональной оценками;
- динамика патофизиологии и анамнез заболевания.

Со стороны ГБО есть еще несколько дополнительных показателей:

- время от развития инсульта до начала лечения ГБО;
- длительность лечения;
- количество сеансов;
- интервал между сеансами;
- сочеталось лечение с реабилитацией или нет.

Многообразная и взаимосвязанная суть всех этих факторов не позволяет нам ясно оценить эффективность различных предлагаемых вмешательств при лечении инсульта, включая и ГБО. Таким образом, вопрос не в том, эффективна ли ГБО в лечении инсульта, а скорее в том, есть во время развития и затухания инсульта патофизиологические процессы, на которые можно было бы повлиять средствами ГБО, и как определить правильное время для их применения. Это обеспечит ясную картину того кому, когда и как применять ГБО при лечении инсульта.

2. Естественное развитие инсульта

Вслед за резким прекращением кровообращения в каком-либо участке мозга происходит утрата соответствующей неврологической функции — инсульт. Причиной окклюзии могут быть тромбоз, эмболия и кровоизлияние. Инсульты делятся на ишемические и геморрагические. Острый ишемический инсульт возникает в результате тромбоза или эмболии в 80% случаев. Тромбоз развивается *in situ*, в то время как источники эмболов могут быть разными. К ним относятся жир, тромбы, газ, воздух и амниотическая жидкость. Факторами риска тромбоэмболического инсульта могут быть фибрилляция предсердий с расширением предсердия, инфаркт миокарда и заболевания клапанного аппарата сердца. Геморрагический инсульт возможен в результате разрыва аневризмы или артериовенозной мальформации или как осложнение ишемического инсульта или тромболизиса.

С утратой кровообращения в каком-либо участке мозга изменения клеток быстро проявляются в виде запуска ишемического каскада, который, если не остановлен, влечет необратимую гибель клеток. Обычно существует центральная зона с разрушенными тканями, ее окружает зона тканей в пограничном состоянии — так называемая *ишемическая пенумбра*. Эта ткань считается потенциально восстанавливаемой до тех пор, пока необратимые изменения в клетках удается избежать или блокировать через реперфузию или нейропротекцию соответственно. Это составляет основу современного лечения инсульта: восстановление и поддержание кровообращения (тромболизис и поддержание АД) и предупреждение клеточных осложнений (нейропротекция). Хотя ишемический каскад предлагает различные потенциальные возможности для вмешательства, все они ограничены тем же фактором, который вызвал и основную проблему — отсутствие кровообращения. Кроме того, запоздалое восстановление кровообращения представляет собой больше опасность, чем пользу — в виде отека и кровоизлияния[16]. Даже быстрая реперфузия может привести к парадоксальному прогрессированию деструкции обратимоповрежденных клеток мозга, возможно, за счет многофакторного механизма, включающего воспалительный процесс и выброс свободных радикалов.

Соответственно, время восстановления кровообращения (все равно — спонтанно или под действием лечения) и локализация повреждения, по-видимому, являются наиболее важными детерминантами окончательного исхода заболевания. Роль и эффективность ГБО, таким образом, следует рассматривать в контексте этих обстоятельств.

В США у более 400 000 человек ежегодно впервые возникает инсульт[17–20]. Инсульт также остается ведущей причиной инвалидизации и на третьем месте среди причин смерти в США. В 1990 г. инсульт занял второе место, оказавшись причиной смерти 4,3 млн людей[20]. Цереброваскулярная болезнь остается на третьем месте среди причин потери работоспособности. Таким образом, необходимость активно и тщательно исследовать терапевтические возможности и способы относится к приоритетам общественного здравоохранения и останется таковой в обозримом будущем.

3. ГБО при остром и подостром инсульте

3.1. Экспериментальные свидетельства

Накоплен большой объем экспериментальных данных, дающих основание полагать, что ГБО может оказывать положительное влияние на развитие некрозов в мозге при назначении в пределах 6 ч с момента хирургического прекращения мозгового кровообращения[2]. Однако, как и с многими нейропротективными препаратами, обнадеживающие результаты экспериментальных работ не были реализованы в клинических условиях. Недавно опубликованы три статьи, содержащие некоторые дополнительные разъяснения и помогающие обрисовать границы возможного применения ГБО [21–23].

В 2004 г. Schabitz с соавторами лигировали среднюю мозговую артерию (СМА) у 34 крыс и выполнили серию МРТ-сканирований начиная с 90-й минуты [21]. Через 2 ч перманентной окклюзии животные были разделены на две группы. 17 особей получали кислород при 2 ата в течение 1 ч, остальные оставались на комнатном воздухе в нормобарических условиях. Через 120 ч животные были забиты и их мозг окрасили 2,3,5-трифенилтетразолом, что позволило рассчитать объем инфаркта. Для оценки оксидативного стресса использовали иммуногистохимический анализ. Было найдено, что ГБО уменьшило размер зоны инфаркта на 38% (p<0,001). Нейропротекция была очевидна после 5 ч ишемии, и эффект сохранялся в течение последующих 5 дней. Относительный региональный кровоток в обеих группах после окклюзии был одинаковым. Неврологический дефицит был меньше в группе, получавшей ГБО (p<0,05), и к 3,5 и 8 ч группы существенно не отличались по параметрам оксидативного стресса. По данным МРТ, лечение ГБО реверсировало размер ишемического повреждения между 3 и 5 ч после ишемии, также был достигнут длительный нейропротекторный эффект без значительного оксидативного повреждения. Это исследование дает основания полагать, что воздействие 2 ата pO_2 в течение 1 ч, примененное в пределах 2 ч после окклюзии, на этой модели эффективно и безопасно.

Во втором исследовании Lou с соавторами рассмотрели однократное применение ГБО у крыс с транзиторной или перманентной окклюзией средней мозговой артерии[22] с целью найти оптимальное терапевтическое окно для вмешательства. Применяли модель внутрипросветной окклюзии средней мозговой артерии. Эффект однократного воздействия ГБО (3 ата в течение 1 ч, проводили через 3, 6 или 12 ч после окклюзии) оценивали через 24 ч и 7 дней. Лечение в пределах 6 ч оказывало положительный эффект при транзиторном поражении, в то время как за пределами 12-часового периода лечение вредило как гистологически, так и функционально. Создалось впечатление, что на перманентную окклюзию ГБО влияния не оказывала, вне зависимости от срока применения. В этом исследовании ГБО высокоэффективно уменьшала объем инфаркта и улучшала нейроповеденческие результаты лечения при транзиторной окклюзии в пределах первых 6 ч. Позднее этой временной точки применения ГБО вредило, увеличивая

объем инфаркта. При перманентной окклюзии ГБО не могла сократить объем инфаркта и улучшить клинические результаты. Это исследование дает основания полагать, что если лечение (3 ата pO_2 длительностью 1 ч) транзиторной окклюзии средней мозговой артерии предпринято в пределах 6 ч, то можно ожидать улучшения функциональных и гистологических результатов. В более поздние сроки лечение может нанести вред, а на перманентную окклюзию ГБО, по-видимому, не влияет ни в какое время.

И наконец, Yin с соавторами проверили предположение о том, что ГБО уменьшает инфаркт мозга, предупреждая апоптозную смерть клеток мозга в ишемизированных зонах коры [23]. Крысам линии Sprague-Dawley выполняли окклюзию/реперфузию средней мозговой артерии, после чего проводили ГБО (2,5 ата в течение 2 ч) через 6 ч после реперфузии. Крыс забивали и брали пробы мозга через 24, 28, 72 ч и 7 дней после реперфузии. Неврологический дефицит, зону инфаркта и апоптозные изменения оценивали по клиническим баллам; окраска 2,3,7-трифенилтетразолий хлоридом; выраженность каспазы-3; анализ фрагментации ДНК; меченый терминальный деоксинкулеотид трансфераз-опосредуемый 2'-деоксиуридин 5′-трифосфат биотин TUNEL с окраской гематоксилин-эозином. Повреждение ДНК наблюдалось до 72 ч, но не на 7-й день после реперфузии. Апоптоз наблюдался также на 24, 48 и 72 ч после реперфузии. ГБО ликвидировало фрагментацию ДНК и уменьшало количество TUNEL-позитивных клеток. ГБО также уменьшала зону инфаркта и улучшала неврологические баллы на 7-й день после реперфузии. Это исследование дает основания полагать, что ГБО может предупредить апоптоз при ишемии–реперфузии мозга.

В заключение можно сказать, что экспериментальные данные дают основания полагать, что ГБО оказывает положительное действие, если назначена рано, при транзиторном поражении, а эффективность лечения за пределами 6-часового периода не ясна.

3.2. Клинические исследования

С момента публикации первой работы Heyman с соавторами в 1966 г.[4] появилось немало исследований и сообщений о клинических наблюдениях. Однако лишь немногие из них отвечали строгим требованиям научного обзора из-за различных погрешностей в дизайне и методологии, а также применения нестандартных оценок результатов лечения. После 1995 г. появились три рандомизированных пилотных исследования, которые стоит рассмотреть внимательнее [13, 24, 25].

Nighoghossian обрисовал практические аспекты и безопасность ГБО, также оценив ее влияние на состояние в отдаленном периоде [24]. В исследование были включены 34 пациента с окклюзией средней мозговой артерии, которых наблюдали в течение 3 лет. Всех их осматривали в первые 24 ч от развития заболевания и рандомизировали либо в группу для прохождения ГБО, либо в группу, получающую имитационное (воздух) лечение. 17 пациентов получали сеансы ГБО ежедневно по 45 мин при 1,5 ата (всего 10 сеансов). Для оценки функционального уровня перед началом лечения приме-

няли шкалу Orgogozo. Эффективность лечения оценивали по сумме баллов упомянутой шкалы через 6 и 12 месяцев после лечения. Кроме того, для оценки состояния в отдаленном периоде (6 и 12 месяцев) применяли шкалу Rankin и собственную 10-бальную шкалу нашего центра. К моменту включения в исследование не было существенной разницы между группами по возрасту, времени с момента инсульта до рандомизации и баллах по шкале Orgogozo. Для сравнения средней разницы между двумя группами использовали две пробы t-тестов и 95%-ный доверительный интервал. Тест Стьюдента применяли для сравнения разницы в количестве баллов до и после лечения через 6 и 12 ч в двух лечебных группах. Неврологическое ухудшение отмечено у 4 пациентов в течение первой недели в группе с имитационным лечением — из них умерли. Это ухудшение было очевидно связано с ишемическим поражением. Также лечение было прекращено у 3 пациентов в группе ГБО, у которых соответственно развились инфаркт миокарда, ухудшение ишемического процесса и клаустрофобия. Таким образом, 27 пациентов (13 в имитационной группе и 14 в группе ГБО) прошли полный курс лечения. Средний балл по шкале Orgogozo в группе ГБО был значительно лучше к 1-му году (p<0,02). Однако к 1-му году баллы до и после лечения между двумя группами существенно не отличались (p < 0,16). Статистически достоверного улучшения не наблюдалось в группе ГБО к 6 месяцам и 1-му году по шкале Rankin (p<0,78) и собственной 10-бальной шкале нашего центра (p<0,5). Хотя небольшое число пациентов в обеих группах не позволяет сделать заключение о вредном действии ГБО, значительных осложнений, связанных с ГБО, отмечено не было. Авторы пришли к заключению, что ГБО может быть безопасно, с тенденцией к положительному, для получавших лечение пациентов. Эту работу критиковали за недостаточное описание процесса рандомизации и ослепления[12]. В группе ГБО пациенты имели более тяжелую патологию и среди них было меньше мужчин. Статистический анализ также критиковали за сравнение различий среднего балла, тогда как правильнее было бы сравнивать баллы основной тяжести между двумя группами.

Во втором пилотном исследовании, выполненном Andersen, 39 пациентов с церебральным инфарктом лечили либо гипербарическим кислородом, либо гипербарическим воздухом по двойному слепому проспективному протоколу[25]. Перед рандомизацией пациентов стратифицировали по тяжести состояния. Исследование было прервано, когда появилась тенденция в пользу пациентов, получавших лечение воздухом, в этой группе неврологический дефицит был меньше (средний ± SEM балл при этапном неврологическом обследовании: воздух 25,6±4,9, кислород, 34,5±7,5) и у которых зона инфаркта была меньше (воздух 29,0±12,2 см^3, кислород 49,2±11,7 см^3) к 4-му месяцу. Хотя нельзя исключить артефакт при рандомизации, исследователи решили не продолжать исследование, так как не обнаружили сколько-нибудь существенного эффекта. Они также отметили трудности соблюдения схемы применения ГБО и что протокол лечения был нарушен у 15 пациентов из 39. Не смогли переносить лечение и отказались от его продолжения 8 пациентов. Различалась и длительность лечения в барокамере.

Самое последнее исследование выполнено Rusyniak [13]. Это рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование было выполнено группой врачей неотложной помощи и рассматривало эффективность, безопасность и выполнимость ГБО при остром ишемическом инсульте. Тридцать три пациента, поступившие с острым ишемическим инсультом, были рандомизированы в две группы. Одна группа получала кислород под давлением 2,5 ата в течение 60 мин, другая, контрольная — под давлением 1,14 ата в одноместной барокамере. Ни один из пациентов не подвергался тромболизису. Первичные измерения результата лечения включали улучшение к концу периода 24 ч (инсультная шкала Национального института здоровья [NIHSS]) и 90 дней (NIHSS, индекс Barthel, модифицированная шкала Rankin, шкала ком Глазго). Вторичные измерения включали осложнения и летальность к 90-му дню. Демографически группы существенных различий не имели. К 24 ч различий между группами не было (p=0,44). К 3 месяцам, однако, большое количество пациентов контрольной группы имели хороший результат, определяемый по их инсультным баллам в сравнении с группой, получавшей ГБО (NIHSS 80% против 31,3%, p=0,01, индекс Barthel 81,8% против 50%; p=0,12, модифицированная шкала Rankin 81,8% против 31,3%, p=0,02, шкала ком Глазго 90,9% против 37,5%, p=0,01) с утратой статистической достоверности в анализе намерения лечить. Исследователи пришли к заключению, что, хотя проведение ГБО представляется выполнимым и безопасным, преимуществ оно не дает и даже может быть небезопасно у пациентов с острым ишемическим инсультом. Исследование можно критиковать за применение NIHSS для документирования результатов. Например, восстановление речи не влечет статистических изменений в баллах, если сопровождается гемипарезом. Применение 1,14 ата pO_2 делает группу уже не имитационной, а скорее лечебной. Исследованию также не хватает объема.

Вариабельность результатов, получаемая при клинических исследованиях, досадна. Часто встречается несоответствие по клинической тяжести, находкам нейровизуализирующих исследований и окончательным исходам заболевания. Это приводит некоторых исследователей к проверке различных доз ГБО. Предварительные данные дают основания полагать, что увеличение числа сеансов неблагоприятно влияет на исход[26]. Другие рассматривали правомерность применения клинической стратификации при использовании лечения со специфическим физиологическим или фармакологическим действием. Применявшие ГБО при остром инсульте осознают вариабельность клинических реакций на это лечение: удивительные излечения в одних случаях и удручающие неудачи в других часто возникали у пациентов, поступавших с похожими клиническими проявлениями. Пытаясь обрисовать возможный дифференциальный эффект, Cronje & Duim собрали клинический и нейровизуализирующий материал по пациентам с инсультом для оценки влияния ГБО на динамику патологических изменений, составляющих инсульт[27]. Пятнадцать пациентов с острым (24 ч, n=8) и подострым инсультом (от 24 до 7 дней; n=7) были госпитали-

зированы и проходили курс лечения в инсультном центре госпиталя Eugen Marais. Кроме стандартной схемы лечения инсульта эти пациенты проходили курс ГБО по 1 ч под давлением 1,5 ата. Сеансы повторяли каждые 8–12 ч у пациентов с острым инсультом и каждые 12–24 ч у пациентов с подострым. Выбор числа сеансов основывали на возникающей реакции на лечение и продолжали до тех пор, пока после двух последовательных сеансов более никаких объективных клинических изменений не отмечалось — минимум два сеанса, максимум шесть. Оценка включала серию клинических исследований, в том числе инсультную шкалу Национального института неврологических заболеваний (NINDSS), языковую оценку, МРТ головного мозга с диффузной взвешенной визуализацией по показаниям, и магнитнорезонансную ангиографию (МРА). У двенадцати из 15 пациентов после проведения ГБО отмечены значительные улучшения, что было определено по длительному улучшению способности говорить или уменьшению баллов NINDSS. Кроме того, реакцию на ГБО (или отсутствие таковой) сравнили с данными, полученными при нейровизуализирующих исследованиях. Самые значительные изменения наблюдали у 6 пациентов с афазией, с локализованными инфарктами коры и интактным основным артериальным кровоснабжением. Однако у четырех пациентов различные варианты МРТ дали основания для плохого прогноза, в то время как реакция на ГБО предполагала более благоприятный прогноз, который и подтвердился. У трех пациентов реакции на ГБО не последовало, и у одного из этих пациентов при наличии неврологического дефицита результаты МРТ были негативными, что предполагает наличие лакунарного инфаркта. И опять, отсутствие улучшения при ГБО коррелировало с окончательным отсутствием улучшения к трем месяцам. Это первое исследование корреляции типа инсульта с эффектом ГБО. Хотя твердых рекомендаций дать нельзя, анализ этих 15 пациентов дает основания полагать, что ГБО может иметь разный эффект, в зависимости от типа инсульта: создается впечатление, что ГБО более ценна при фокальных, кортикальных инфарктах и менее ценна при больших инфарктах с персистирующей окклюзией основных артерий, равно как и при рецидивирующем и лакунарном инсульте. Реакция на ГБО коррелирует с клиническим результатом лечения через 3 месяца, при этом результаты МРТ не давали надежного прогноза. Как и в предыдущем исследовании, рекомендуя ГБО в качестве прогностического критерия исхода интра-, экстракраниального байпаса[28], авторы также предполагают, что ГБО может давать полезную прогностическую информацию при остром и подостром инсультах.

В заключение можно сказать, что клинические исследования все еще не дают возможности прийти к определенному заключению по поводу эффективности ГБО при лечении острого и подострого инсультов.

4. ГБО при хроническом инсульте

Многие годы полагали, что поражение мозга необратимо, что регенерация невозможна и что единственный механизм восстановления — это «пластичность» или функциональная реорганизация. В настоящее время этим

теориям противостоят множественные свидетельства обратного[29–32]. Есть также данные в пользу длительного сохранения жизнеспособности пограничнo перфузируемых тканей мозга, по-видимому, эти ткани получают достаточно кислорода для выживания, но недостаточно для достижения показателей нормального электрического функционирования[33, 34]. В поддержку этой теории было продемонстрировано существование некоторой степени клинически и электроэнцефалографически определяемого улучшения активности мозга, даже после очень поздно предпринятых интра-, экстракраниальных обходных операций или ГБО[3, 5, 28, 35–39]. Функциональная визуализация (например, одиночная фотонно эмиссионная компьютерная томография (SPECT)) также указывает на изменения мозгового кровотока и метаболизма мозга, связанные с применением лечения ГБО. Несколько авторов высказали предположение, что эти изменения коррелируют с возможным результатом лечения[33, 34, 40–62].

Измерения pO_2 в спинномозговой жидкости, равно как и артериовенозной разницы pO_2 во время сеанса ГБО, подтвердили повышение оксигенации мозга во время ГБО, несмотря на вазоконстрикцию[5]. Этот эффект также находит непрямое подтверждение в исследованиях токсичности кислорода у дайверов[63, 64].

Недавно был опубликован всеобъемлющий обзор исследований применения ГБО при хроническом инсульте. Несмотря на значительное число позитивных сообщений о клинических наблюдениях, отсутствие больших контролируемых исследований продолжает вызывать недоверие. Единственное контролируемое исследование к настоящему времени выполнено Marroni[65]: пациенты после стабилизации состояния с тромботическим инсультом (т. е. уже не получающие какого-либо улучшения от стандартного лечения и реабилитации), общим числом 80, были включены в контролируемое исследование ГБО и реабилитации в воде. Исследуемые были разделены на 5 групп: группа А (n=11) служила контролем без лечения; группа Б (n=7) получала 30 сеансов реабилитации в воде без ГБО; группа В (n=25) получала по 30 сеансов ГБО без реабилитации; группа Г (n=16) получала по 30 сеансов реабилитации в воде утром и по 30 сеансов ГБО после полудня и группа Д (n=21) получала лечение по протоколу, включавшему 30 сеансов одновременно ГБО и реабилитации в воде, для чего был построен специальный «гипербарический бассейн». Все пациенты были обследованы по оригинальной шкале нейромоторного статуса перед началом исследования, затем через 1, 20 и 30 дней в процессе проведения; и снова на 60-й, 90-й, и 120-й день по окончании исследования. Исследование показало отчетливое связанное с ГБО улучшение у всех ранее стабильных с завершенными инсультами пациентов при сравнении с пациентами контрольной группы, которые не проходили курс ГБО. Среди пациентов, получавших ГБО, те, кто проходил курс одновременно с реабилитацией в воде, показали значительно более заметное улучшение в отношении всех других пациентов и улучшение стабильно сохранялось к 120-му дню. Хотя это исследование к настоящему времени, возможно, самое обнадеживающее, практическое применение сочетания реабилитации

и ГБО остается проблематичным и его результаты трудно обобщить. Также известно, что объективного функционального улучшения можно добиться при помощи только правильно подобранных и адекватно реализованных реабилитационных программ, со временем оно может наступить даже спонтанно, иногда через довольно долгое время после самого инсульта. Эта вариабельность естественного течения заболевания, в сочетании с какими-то субъективными измерениями результатов лечения продолжает мешать клинической оценке роли ГБО. Противоречия будут адекватно разрешены только при помощи тщательно контролируемых больших рандомизированных и предпочтительно мультицентровых исследований. Досадно существование значительной поляризации между сторонниками и противниками этого применения ГБО, что по-прежнему лишает нас преимуществ объединенных усилий. Хотя применение ГБО при хроническом инсульте выглядит многообещающе, оно не может быть рекомендовано с достаточной степенью доказательности.

5. Заключение

Роль ГБО в лечении острого, подострого и хронического инсульта остается обсуждаемой.

При остром инсульте выбор времени применения и дозы ГБО, а также отсутствие патофизиологической стратификации может маскировать эффективность ГБО в подгруппе популяции инсульта. Удивительно, ГБО выглядит более эффективной при лечении небольших, подкорковых, не геморрагических инсультов, при которых перфузия восстанавливается быстро или где клиническая картина ундулирует, что дает основания предполагать наличие функциональной пенумбры. Хотя ГБО выполнима и выглядит безопасной, имеющаяся сегодня научная доказательная база не позволяет рекомендовать это лечение при остром и подостром инсультах.

При хроническом инсульте цена ГБО представляется оправданной — в зависимости от состояния. Однако более высокая независимость и работоспособность успешно реабилитированных могут смещать результат в пользу лечения. В настоящее время, однако, ГБО не может быть рекомендовано иначе, как многообещающее направление для дальнейших исследований.

Список литературы

1. Nighoghossian N, Trouillas P. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke: an unsettled issue. *J Neurol Sci,* 1997; 150(1): 27-31.
2. Jain KK. Role of Hyperbaric Oxygenation in the Management of Stroke. In: Jain KK (ed.). *Textbook of Hyperbaric Medicine*. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers, 2004: 195-222.
3. Holbach KH, Wassmann HW, Hoheluchter KL. Reversibility of the chronic post-stroke state. *Stroke,* 1976; 7(3): 290-300.
4. Heyman A, Saltzman HA, Whalen RE. The use of hyperbaric oxygenation in the treatment of cerebral ischemia and infarction. *Circulation,* 1966; 33(5 Suppl): II20-7.
5. Holbach KH, Caroli A, Wassmann HW. Cerebral energy metabolism in patients with brain lesions at normo and hyperbaric oxygen pressures. *J Neurol,* 1977; 217: 17-30.
6. Sarmo MT, Sarno JE, Diller L. The effect of hyperbaric oxygen on communication function in adults with aphasia secondary to stroke. *J. Neurol,* 1977; 217: 17-30.

7. Neubauer RA, End E. Hyperbaric oxygenation as an adjunct therapy in strokes due to thrombosis. A review of 122 patients. *Stroke,* 1980; 11(3): 297-300.
8. Neubauer RA. Hyperbaric oxygen treatment and stroke. *Jama*, 1981; 246(22): 2574.
9. Dutka AJ. A review of the pathophysiology and potential application of experimentel therapies for cerebral ischemia to the treatment of cerebral arterial gas embolism. *Undersea Biomed Res,* 1985; 12(4): 403-21.
10. Veltkamp R, Toole JF. Hyperbaric oxygen – a neuroprotective adjuvant for hyperacute ischemic stroke? *J Neurol Sci,* 199; 150(1): 1-2.
11. Buchan AM. Can pure oxygen prevent stroke damage? *Crit Care Med,* 2000; 28(8): 3101-2.
12. A review of the scientific evidence on the treatment of traumatic brain injuries and strokes with hyperbaric oxygen. *Brain Inj,* 2003; 17(3): 225-36.
13. Rusyniak DE, Kirk MA, May JD et al. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: redults of the Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke: Trial Pilot Study. *Stroke,* 2003; 34(2): 571-4.
14. Kutner M, Nixon G, Silverstone F. Physicians attitudes toward oral anticoagulants and antiplatelet agents for stroke prevention in elderly patients withs atrial fibrilation. *Arch Intern Med,* 1991; 151(10): 1950-3.
15. Fasey N, Brennan PJ, Meade TW. Thrombosis prevenyion trial: follow-up sudy of practical implications. *Br J Gen Pract,* 2002; 52(476): 2008-9.
16. Zivin JA. Thrombolytic stroke therapy: past, present and future. *Neurology,* 1999; 53(1): 14-9.
17. Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL. AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statenent from the AD Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke,* 1999; 30(11): 2502-11.
18. Goldstein LB, Adams R, Becker K at al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation,* 2001; 103(1): 163-82.
19. Wolf PA, Clagett GP, Easton JD et al. Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke,* 1999; 30(9): 1991-4.
20. Adams HP Jr. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: a synopsis. A Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Heart Dis Stroke*, 1994; 3(6): 407-11.
21. Schabitz WR, Schade H, Heiland S et al. Neuroprotection by hyperbaric oxygenation after experimental focal cerebral ischemia monitored by MRI. *Stroke,* 2004; 35(5): 1175-9.
22. Lou M, Eschenfelder CC, Herdegen T, Brecht S, Deuschl G. Therapeutic window for use of hyperbaric oxygenation in focal transient ischemia in rats. *Stroke,* 2004; 35(2): 578-83.
23. Yin D, Zhou C, Kusaka I et al. Inhibition of apoptosis by hyperbaric oxygen in a rat focal cerebral ischemic model. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003; 23(7): 855-64.
24. Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, Salord F. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. A double-blind pilot study. *Stroke,* 1995; 26(8): 1369-72.
25. Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM et al. A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke. *Stroke,* 1991; 22(9): 1137-42.
26. Rogatsky GG, Shifrin EG, Mayevsky A. Optimal dosing as a necessary condition for the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: a critical review. *Neurol Res,* 2003; 25(1): 95-8.
27. Cronje F, Duim W. The use of hyperbaric oxygen therapy acute and sub-acute stroke — a correlation between stroke type and response to HBO exposure in fifteen patients. Fourteenth International Congress on Hyperbaric Medicine 2003, San Francisco: 266-269.
28. Kapp JP. Neurological response to hyperbaric oxygen-a criterion for cerebral revascularization. *Surg Neurol,* 1981; 15(l): 43-6.
29. Nottebohm F. The road we travelled: discovery, choreography, and significance of brain replaceable neurons. *Ann NY Acad Sci,* 2004; 1016: 628-58.
30. Taguchi A, Soma T, Tanaka H et al. Administration of CD34+ cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model. *J Clin Invest,* 2004; 114(3): 330-8.
31. McBride JL, Behrstock SP, Chen EY et al. Human neural stem cell transplants improve motor function in a rat model of Huntington's disease. *J Comp Neurol,* 2004; 475(2): 211-9.

32. Carulli D, Buffo A, Strata P. Reparative mechanisms in the cerebellar cortex. *Prog Neurobiol,* 2004; 72(6): 373-98.
33. Neubauer RA, James P. Cerebral oxygenation and the recoverable brain. *Neurol Res,* 1998; 20, Suppl l: S33-6.
34. Neubauer RA, Gottlieb SF, Miale A Jr. Identification of hypometabolic areas in the brain using brain imaging and hyperbaric oxygen. *Clin Nucl Med,* 1992; 17(6): 477-81.
35. Holbach KH, Wassmann H. Advantage of using hyperbaric oxygenation (HO) in combination with extra-intracranial arterial bypass (EIAB) in the treatment of completed stroke. *Acta Neurochir Suppl.* (Wien), 1979; 28(1):309.
36. Holbach KH, Wassmann H, Bonatelli AP. A method to identify and treat reversible alterations of the brain tissue. In: PS (ed). *Microsurgery for stroke*. New York: Springer Verlag, 1977.
37. Holbach KH, Wassmann H, Hoheluchter KL, Jain KK. Differentiation between reversible and irreversible post-stroke changes in brain tissue: its relevance for cerebrovascular surgery. *Surg Neurol,* 1977; 7(6): 325-31.
38. Symon L. The concept of threshold of ischemia in relation to brain structure and function. *J Clin Path,* 1976; 11 (Suppl): 149-154.
39. Roski R, Spetzler RF, Owen H. Reversal of a seven year old visual field defect with EC-IC arteri-anstomosis. *Surg Neurol,* 1978; 10: 267-268.
40. Yu H, Pan X, Meng J, Ding J, Xu G, Fang G. A clinical study on delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi,* 2002; 20(l): 26-8.
41. Neubauer RA. Regional cerebral blood flow studies of the effect of HBO in acute stroke neurologic deficits: 30 cases. Seventh Annual Conference on Clinical Applications of HBO, 1982, Anaheim.
42. Shi XY, Tang ZQ, Xiong B et al. Cerebral perfusion SPECT imaging for assessment of the effect of hyperbaric oxygen therapy on patients with postbrain injury neural status. *Chin J Traumatol*, 2003; 6(6): 346-9.
43. Wu CI, Changlai SP, Huang WS, Tsai CH, Lee CC, Kao CH. Usefulness of 99mTc ethyl cysteinate dimer brain SPECT to detect abnormal regional cerebral blood flow in patients with acute carbon monoxide poisoning. *Nucl Med Commun,* 2003; 24(11): 1185-8.
44. Droghetti L, Giganti M, Memmo A, Zatelli R. Air embolism: diagnosis with single-photon emission tomography and successful hyperbaric oxygen therapy. *Br J Anaesth,* 2002; 89(5): 775-8.
45. Golden ZL, Neubauer R, Golden CJ, Greene L, Marsh J, Mleko A. Improvement in cerebral metabolism in chronic brain injury after hyperbaric oxygen therapy. *Int J Neurosci,* 2002; 112(2): 119-31.
46. Di Piero V, Cappagli M, Pastena L et al. Cerebral effects of hyperbaric oxygen breathing: a CBF SPECT study on professional divers. *Eur J Neurol,* 2002; 9(4): 419-21.
47. Heuser G, Uszler JM. Hyperbaric oxygenation for cerebral palsy. *Lancet,* 2001; 357(9273): 2053-4.
48. Neubauer RA. Hyperbaric oxygenation for cerebral palsy. *Lancet,* 2001; 357(9273): 2052; author reply 2053.
49. Lancaster J, Alderson DJ, McCormick M. Non-pseudomonal malignant otitis externa and jugular foramen syndrome secondary to cyclosporin-induced hypertrichosis in a diabetic renal transplant patient. *J Laryngol Otol,* 2000; 114(5): 366-9.
50. Meca-Lallana JE, Martin JJ, Lucas C et al. Susac syndrome: clinical and diagnostic approach. A new case report. *Rev Neurol,* 1999; 29(11): 1027-32.
51. Vila JF, Balcarce PE, Abiusi GR, Dominguez RO, Subbotina N, Pisarello JB. Hyperbaric oxygenation in subcortical frontal syndrome due to small artery disorders with leukoaraiosis. *Rev Neurol,* 1999; 28(7): 655-60.
52. Robertson PW, Hart BB. Assessment of tissue oxygenation. *Respir Care Clin N Am,* 1999; 5(2): 221-63.
53. Schneider JS, Tobe EH, Mozley PD Jr, Barniskis L, Lidsky TI. Persistent cognitive and motor deficits following acute hydrogen sulphide poisoning. *Occup Med* (bond), 1998; 48(4): 255-60.
54. Shields TG, Duff PM, Evans SA et al. Correlation between 99Tcm-HMPAO-SPECT brain image and a history of decompression illness or extent of diving experience in commercial divers. *Occup Environ Med,* 1997; 54(4): 247-53.
55. Murata T, Koshino Y, Nishio M et al. Serial proton magnetic resonance spectroscopy in a patient with acute carbon monoxide poisoning. *Biol Psychiatry,* 1995; 37(8): 541-5.

56. Denays R, Makhoul E, Dachy B et al. Electroencephalographic mapping and 99mTc HMPAO single-photon emission computed tomography in carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med,* 1994; 24(5): 947-52.
57. Neubauer RA, Gottlieb SF, Pevsner NH. Hyperbaric oxygen for treatment of closed head injury. *South Med J,* 1994; 87(9): 933-6.
58. Swift PC, Turner JH, Oxer HF, O'Shea JP, Lane GK, Woollard KV. Myocardial hibernation identified by hyperbaric oxygen treatment and echocardiography in postinfarction patients: comparison with exercise thallium scintigraphy. *Am Heart J,* 1992; 124(5): 1151-8.
59. Epstein JB, Wong FL, Dickens A, Szasz I, Lepawsky M. Bone and gallium scans in postradiotherapy osteonecrosis of the jaw. *Head Neck,* 1992; 14(4): 288-92.
60. Neubauer RA, Gottlieb SF. Reversal of a dense, persistent, holohemispheric neurological deficit after an endarterectomy of the carotid artery: case report. *Neurosurgery,* 1992; 30(2): 301-2.
61. Macleod MA, Francis TJ, Smith DJ. Enhancing «idling» neurons. *Lancet,* 1990; 335(8693): 860-l.
62. Neubauer RA, Gottlieb SF, Kagan RL. Enhancing «idling» neurons. *Lancet,* 1990; 335(8688): 542.
63. Newton HB. Neurologic complications of scuba diving. *Am Fam Physician,* 2001; 63(ll): 2211-8.
64. Butler FK Jr, Thalmann ED. Central nervous system oxygen toxicity in closed circuit scuba divers II. *Undersea Biomed Res,* 1986; 13(2): 193-223.
65. Marroni A. Hyperbaric Oxygen and in-water rehabilitation in complete stroke. *J Hyperb Med,* 1988; 3(1): 15-27.

2.4.3. Медиастинит после стернотомии

Э. Бартелеми

Centre Hyperbare, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille, France

Краткое содержание: медиастинит после стернотомии остается основным осложнением при операциях на открытом сердце. Эта нозокомиальная инфекция сопровождается летальностью 15–25%, увеличивая длительность госпитализации и, соответственно, стоимость лечения. В течение многих лет ГБО применяют в качестве вспомогательного лечения, что основывается на известной эффективности этого метода при лечении серьезных инфекционных заболеваний. Обзор литературы отчетливо показывает, что результаты лечения были лучше, а уровень осложнений — ниже у пациентов, проходивших курс ГБО, по сравнению с теми, кому назначалось только обычное лечение. ГБО может оказывать превентивное действие, помогая избежать перехода локализованной инфекции в свободный медиастинит. Несмотря на отсутствие единого мнения по поводу применения гипербарического кислорода, ГБО должна сохранить свое место в лечении инфекции после стернотомии.
Ключевые слова: операции на открытом сердце, инфицированная стернотомия, нозокомиальная инфекция, летальность, осложнения, терапия гипербарическим кислородом.

Инфицирование раны грудины — редкое, но тяжелое осложнение операций на открытом сердце. Оно может оставаться поверхностным или вести к расхождению краев раны, остеомиелиту, и, в самом худшем случае, к распространению в переднее средостение. Несмотря на прогресс в профилактике и лечении инфекций, острый передний медиастинит остается жизнеугрожающим осложнением и основной причиной летальности.

1. Частота, патофизиология, факторы риска

Частота этого заболевания[1,2] колеблется от 1 до 5%; есть сообщения[3] о 12%, с частотой 0,8–2,4% при остеомиелите[4].

Сообщения о частоте медиастинита варьируют в зависимости от применяемого определения[5]. Широко применяется определение, принимающее во внимание необходимость хирургического вмешательства в будущем (без связи с результатом бактериологического исследования) или медиастинит — подтвержденный после санации раны. В этих исследованиях[1,5] частота варьирует от 0,2 до 3,4% со средней летальностью 25%.

Другие определения базируются на клинических критериях[6,7] в соответствии с локальным распространением инфекционного процесса: нали-

чием гноя за пределами подкожной клетчатки (независимо от глубины распространения), бактериологическими результатами или необходимостью хирургического вмешательства в будущем. Это определение включает стернальный остеомиелит[5], частота которого варьирует от 0,6 до 7,0% со средней летальностью 15%.

Инфекции после стернотомии относятся к госпитальным (нозокомиальным), контаминация средостения происходит в основном во время вмешательства. Три точки идентифицированы как источник бактерий: эндогенная микрофлора пациента[8] (например, *Staphylococcus aureus* носовых ходов); микрофлора персонала, участвующего во вмешательстве; и микрофлора операционного оборудования (резервуар окружающей среды)[9].

Некоторые факторы риска[1,2,5,10–14] можно идентифицировать по различным этапам пребывания в госпитале.

- Предоперационный — ожирение, диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, возраст старше 60 лет, длительность госпитализации.
- Интраоперационный — длительность операции, тип операции (такие как коронарное шунтирование с внутренней маммарной артерией)[15], применение костного воска.
- Послеоперационный — повторные операции, механическая вентиляция более 48 ч, длительное время пребывания в отделении интенсивной терапии.

2. Диагноз, ведение и обычное лечение

Ранняя диагностика жизненно важна для уменьшения тяжести инфекции и осложнений медиастинита.

Заболевание начинается в целом как инфекционный синдром между первой неделей и тридцатым днем после операции. Сопровождается болью в грудине либо спонтанной (усиливающейся при глубоком вдохе или кашле) или/и индуцируемой пальпацией грудины. Клиническую картину завершает выделение гноя из раны и дренажей и нестабильность грудины. В наиболее тяжелых случаях вполне возможен септический шок[16].

Необходимости проводить рентгенографию для диагноза в большинстве случаев нет. Более того, из-за хирургического вмешательства на средостении стандартная рентгенограмма грудной клетки и компьютерная томография малоинформативны. В трудных случаях сканирование с меченными технецием или иридием лейкоцитами может помочь определить зону распространения инфекции[1,17].

Необходимо систематически брать бактериологические пробы из раны и крови. В основном микрофлора состоит из грамположительных кокков (особенно *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*), грамотрицательные аэробы встречаются реже[1,10,13,18–22]. Посевы крови положительны в 15–60% случаев[1].

Обычное лечение включает как терапевтические средства, так и хирургические приемы. Основным элементом терапевтической части лечения

остаются антибиотики, которых обычно назначают два: (1) с хорошей активностью против стафилококков и (2) с достаточным проникновением в кость и мягкие ткани. Выбор зависит от специфического бактериального профиля окружающей среды, и его корректируют по результатам определения чувствительности[1,22]. Может потребоваться специфическое лечение септического шока в условиях блока интенсивной терапии, с использованием механической вентиляции и инотропной поддержкой.

Подходы к хирургическому лечению в разных клиниках различны и зависят от серьезности заболевания. При операции необходимо иссечение рубца, санация, открытая или закрытая ирригационная система и открытая повязка на рану[23,24]. Закрытие дефекта грудины мышечнокожным лоскутом или лоскутом из сальника и, в последнее время, с использованием вакуумной системы, в настоящее время дает хорошие результаты[15,25–28].

3. ГБО в лечении острого медиастинита

Влияние ГБО на процесс заживления раны и лечение инфекционных заболеваний хорошо известно (см. гл. 1.6 и 1.8).

При лечении инфицированной стернотомии ее применение основывается на эффективности против микроорганизмов, так как она улучшает функцию фагоцитоза и усиливает активность определенных антибиотиков[29–31]. Благодаря положительному сосудистому эффекту, ГБО способна успешно бороться с локальной ишемией, связанной с выключением внутренней маммарной артерии. Более того, она индуцирует ангиогенез и улучшает активность фибробластов и синтез коллагена, что споспобствует восстановлению тканей и костей.

В литературе на эту тему обсуждается немало хирургических методик и их результаты[15,23,25,26], но полностью отсутствует единое мнение по ним[32]. В отличие от хирургических публикаций, описаний терапевтических методик мало, и место ГБО в них четко не определено. Принимая это во внимание, мы проанализировали истории болезни 23 пациентов (18 мужчин), средний возраст 58 лет (27–72), с инфицированной срединной стернотомией после операций на открытом сердце в анамнезе, проходивших лечение в нашем центре в период с 1988 по 1999 год. Прежде, чем начать ГБО, всем пациентам назначали первичное лечение раны или повторно оперировали. Медиастинит определяли согласно критериям Центра по контролю за заболеваниями (CDC)[7]. Таким образом, при поступлении можно было наблюдать две картины:

Медиастинит (группа 1) — 14 пациентов со стернальной болью, гнойным отделяемым из рубца или дренажей и спонтанной нестабильностью грудины. Повторное вмешательство состояло из вскрытия раны, санации переднего средостения и открытой или закрытой ирригации. Во время операции у четырех пациентов был обнаружен остеомиелит грудины и у десяти абсцессы средостения.

Потенциальный медиастинит (группа 2) — 9 пациентов с отечностью раны и/или гнойным отделяемым из рубца или дренажей, но без нестабильности грудины. Хирургическое лечение состояло из иссечения рубца, предгрудинной санации и дренирования подкожных абсцессов.

Лечение включало хирургические приемы, терапевтические средства и ГБО. Введение антибиотиков начинали с момента появления первых клинических проявлений или сразу после повторной операции, выбор зависел от принятой тогда тактики — 2–3 препарата, эффективных против стафилококков и граммотрицательных бактерий. Пациентов обследовали ежедневно, перевязки и санации раны выполняли по необходимости. ГБО начинали как можно скорее после первого повторного вмешательства. Каждому пациенту назначали сеансы по 90 мин при 2,5 ата со 100%-ным кислородом (группа 1 — дважды в день, группа 2 — один раз в день) в течение минимум 10 дней подряд. Гипербарическое лечение продолжали до тех пор, пока стерильность раны не подтверждалась отрицательным результатом бактериологического исследования, исчезновением лихорадки и нормализацией количества лейкоцитов и локального улучшения, по мнению как гипербарологов, так и хирургов.

Результаты в целом показали, что среднее время от стернотомии до первого повторного вмешательства составляет 12 дней (с диапазоном 4–35 дней). В среднем каждый пациент получил по 18 сеансов ГБО (с диапазоном 10–40). Системный сепсис (температура >38 °С, лейкоциты > 10) был выявлен у 10 пациентов. Полного выздоровления к моменту выписки из центра гипербарической медицины удалось достичь у 22 пациентов, один пациент умер.

Сравнивая группы, можно видеть, что среднее количество сеансов ГБО в 1 группе было выше, чем в группе 2: 21 сеанс (с диапазоном 10–40) и 12 (с диапазоном 10–30) соответственно. Это длительное лечение коррелировало со временем, необходимым для стерилизации глубокого очага инфекции с удовлетворительным заживлением.

Инфицирование раны произошло после коронарно-маммарного шунтирования у 16 (10 в группе 1) пациентов и после операций на клапанах сердца у семи. В этой серии, особенно в первой группе, виден риск послеоперационной ишемии, провоцируемый выключением маммарной артерии. В группе 1 в посеве чаще идентифицировали *Staphylococcus aureus*, включая один метициллин-резистентный и один коагулазоотрицательный стафилококки (табл. 2.4.3–1). Кроме того, в этой группе были все 10 пациентов с синдромом сепсиса (все в подгруппе абсцессов средостения). Один пациент умер в 1-й группе; причиной смерти была полиорганная недостаточность, через два месяца после поступления, и смерть не была связана с продолжением инфекционного процесса.

Эти данные совпадают с хирургическими находками, обусловливающими тяжесть 1-й группы по сравнению со второй и подчеркивающими вклад ГБО в лечение отчетливо диагностированного медиастинита.

Таблица 2.4.3–1. Высевы из тканей и маркеры инфекции

	Группа 1 (14 пациентов)	Группа 2 (9 пациентов)
Патоген не выявлен	6	5
Staphylococcus aureus	5 (1 — MRS)	2
Коагулазоотрицательный стафилококк	1	
Enterococcus	1	
Serratia		1
Enterobacter	1	
Pseudomonas aeruginosa		1
Среднее число лейкоцитов	11,2	9
Средняя температура	38,2	37,4

Два предыдущих исследования, выполненные в нашем центре у пациентов с инфицированной стернотомической раной после операций на открытом сердце, дали следующие результаты.

Bianchi[18] исследовал 38 пациентов (19 с нагноением грудной стенки, 19 с очевидным медиастинитом). Средний срок до первого повторного хирургического вмешательства составил 12 дней. У девяти пациентов с очевидным медиастинитом оказался положительным посев крови, у четырех из них были штаммы стафилококка. Среднее число сеансов ГБО составило 19. Полного выздоровления удалось добиться у 36 пациентов. Из пациентов с медиастинитом два умерли (один из-за персистирующей инфекции).

Во втором исследовании Langlet с соавторами[20] лечили 43 пациентов (17 с инфицированной грудной стенкой, 26 с медиастинитом). Полного заживления удалось добиться у 39 пациентов. Четверо пациентов с медиастинитом умерли от сердечной недостаточности.

Очень мало других сообщений об опыте лечения инфицированных постстернотомических ран.

Botta с соавторами[13] выполнили ретроспективное исследование 19 пациентов (11 с поверхностным инфицированием и 8 с нестабильностью грудины), которых лечили сочетанием хирургии и ГБО. Общее восстановление было достигнуто у всех пациентов, и средний срок госпитализации оказался короче, чем у аналогичных пациентов, не проходивших ГБО.

Riddick[33] сравнил две серии двух групп пациентов. В первой группе из 14 пациентов с острой инфекцией и расхождением краев раны, семи пациентам назначали обычное лечение, и сравнивали их с другими семью, получавшими, кроме того, вспомогательное лечение ГБО. Другая группа из 17 пациентов (5 с обычным лечением, 8 — плюс ГБО) с позднее развившейся инфекцией, была исследована аналогично первой. Никто из пациентов не умер. Результатом было укорочение срока госпитализации, меньшее число осложнений и уменьшение стоимости лечения в группах ГБО.

Hencke с соавторами[4] сообщили о случае лечения женщины, у которой развился тяжелый остеомиелит грудины после экстренной реваскуляриза-

ции миокарда. После 63 сеансов ГБО было достигнуто полное заживление без повторной хирургической фиксации.

У пациентов с серьезным отсроченным медиастинитом после пересадки сердца Petzold с соавторами[34] добились восстановления после 40 сеансов ГБО.

Siondalski с соавторами[35] лечили 55 пациентов. Сеансы ГБО (20–40) проводили до и после операции. Общее восстановление произошло у всех пациентов.

4. Обсуждение

Хирургические методики, о которых широко сообщается в литературе[12, 15, 23, 26], все еще оказываются безуспешными в 12–33% случаев[4, 19].

Что касается инфицированной стернотомии и обычного лечения, все подчеркивают удлинение срока госпитализации и соответственно повышение стоимости лечения по сравнению с неинфицированными пациентами[36–41]. Вспомогательная ГБО, способная ускорить улучшение, может уменьшить длительность госпитализации[13, 33, 35], нагрузку на персонал и осложнения, равно как и снизить стоимость лечения[33].

Сравнение данных различных исследований затруднено из-за того, что о критериях оценки сообщается не всегда. С одной стороны, по литературным данным, поверхностная инфекция или абсцесс грудной стенки всегда заканчиваются выздоровлением, независимо от того, применяли ГБО или нет[14, 25]. С другой стороны, острый медиастинит повышает риск летальности за счет развития осложнений — часто взаимосвязанных: декомпенсация сердечной деятельности, септицемия, полиорганная недостаточность. При таких заболеваниях, несмотря на современные антибиотики, интенсивное и хирургическое лечение, литературные источники сообщают об уровне летальности 10–39% при обычном классическом лечении с применением любых методик[5, 12, 20, 25, 42, 43]. Этот уровень остается почти неизменным, так как операции на открытом сердце в настоящее время выполняют чаще пациентам с факторами риска[5]. Тем не менее хотя при оценке имеющихся результатов исследований необходима осторожность из-за их относительно небольших объемов, все исследования, включавшие ГБО, сообщают о снижении уровня летальности[18, 20].

5. Заключение

Опубликованные данные о ГБО показывают, что риск летальности и осложнений этих поверхностных и глубоких постстернотомических инфекций может быть снижен добавлением этой методики к хирургическому и терапевтическому лечению. Однако в настоящее время и в отличие от прошлых рекомендаций[44] постстернотомический медиастинит не рассматривается как показание к ГБО, так как более поздние публикации по этой теме были результатами не контролируемых исследований без единого мнения экспертов[45].

Даже если снижение частоты заболевания объясняется этим заключением, ГБО должна сохранять свое место в лечении инфицированной стернотомии. Последствия нозокомиальных осложнений оправдывают активные исследования по их предотвращению, равно как и снижению стоимости лечения, их экономическое неблагоприятное влияние определенно может быть ограничено применением ГБО.

Более того, ГБО может играть важную роль в предупреждении развития этого заболевания; и ее применение с первых клинических проявлений может предотвратить прогрессирование ограниченной инфекции в свободный медиастинит.

Список литературы

1. Medioni P, Calvat S, and Gilbert C, Mediastinites apres chirurgie cardiaque en 1993, *Lettre de I'infectiologue*, 1993; 8: 9-14.
2. Baskett RJ, Mac Dougall C , and Ross D. Is mediastinitis a preventable complication? A 10 years review, *Ann Thome Surg,* 1999; 67: 462-465.
3. Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Brozena SC, Jarcho J, Hobbs RE, and Mills RM. Infection after heart transplantation: a multiinstitutional study. Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant*, 1994; 13: 381-392.
4. Hencke J, Wanke W, Jakopin A, and Wetsch R. Hyperbaric oxygen treatment of completely dehiscent osteomyelitis of the sternum, *Undersea Hyperb Med*, 2000; 27(supp): 33.
5. Lucet JC. Mediastinite apres chirurgie cardiaque: incidence, facteurs de risque, pronostic. In: *Actualites en Reanimation et Urgences*, edited by Societe de reanimation de langue francaise, Arnette Blackwell, 1996: 287-302.
6. Conseil Superieur d'Hygiene Publique de France, Cent recommandations pour la surveillance et la prevention des infections nosocomiales, *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire*. Numero Special, Juin, 1992.
7. Consensus paper on the surveillance of surgical wound infections. The Society for Hospital Epidemiology of America; The Association for Practictioners in Infection Control; The Centers for Disease controls; The Surgical Infection Society, Infect Control Hosp Epidemiol, 1992; 13: 599-605.
8. Weinstein H. The relation between the nasal-staphylococcal-carrier state and the incidence of postoperative complications, *N Eng l J Med*, 1959; 260: 1303-1308.
9. Kluytmans JA, Mouton J, Maat A, Manders M, Michel M, and Wagenvoort J. Surveillance of postoperative infections in thoracic surgery, *J Hosp Infect*, 1994; 27: 139-147.
10. Farinas MC, Gald Peralta F, Bernai JM, Revuelta JM, and Gonzalez Macias J. Suppurative mediastinitis after open-heart surgery: a case-control study covering a seven-year period in Santander, Spain, *Clin Infect Dis*, 1995; 20: 272-279.
11. Ottino G, De Paulis R, Pansini S, Rocca G, Tallone MV, Comoglio C, Costa P, Orzan F, and Morea M. Major sternal wound infection after open-heart surgery: a multivariate analysis of risk factors in 2579 consecutive operative procedures, *Ann ThoracSurg*, 1987; 44: 173-179.
12. Valla J, Corbineau H, Langanay T, Felix C, Sellin M, Le Couls H, Leguerrier A, Rioux C, and Logeais Y. Mediastinitis after cardiac surgery. A 10-year evaluation (1985-1995), *Ann CardiolAngeiol*, 1996; 45: 369-376.
13. Botta M, Lemma M, and Santoli C. New frontiers: Hyperbaric Oxygen Therapy (HBO) in open heart surgery's complications. In: *Handbook on Hyperbaric Medicine*, edited by Oriani G, Marroni A, Wattel F. Springer, Milano, 1996: 763-780.
14. Detroz B, Defraigne J, and Limet R. Sternal osteitis and mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery, *Ann Chir,* 1991; 42: 128-135.
15. Jones G, Jurkiewicz MJ, Bostwick J, Wood R, Bried JT, Culbertson J, Howell R, Eaves F, Carlson G, and Nahai F. Management of the infected median sternotomy wound with muscle flaps. The Emory 20-year experience, *Ann Surg*, 1997; 225: 766-76.

16. Barthelemy A. Mediastinites. In: *Traite de Medecine Hyperbare*, edited by F. Wattel and D. Mathieu, Ellipses, *Paris*, 2002: 303-308.
17. Quirce R, Carril JM, Gutierrez-Mendiguchia C, Serrano J, Rabasa JM, and Bernai JM. Assessment of the diagnostic capacity of planar scintigraphy and SPECT with 99mTc-HMPAO-labelled leukocytes in superficial and deep sternal infections after median sternotomy, *Nuclear Medicine Communications*, 2002; 23: 453-459.
18. Bianchi G. Apport de l'oxygenotherapie hyperbare dans le traitement des complications infectieuses de la sternotomie mediane en chirurgie cardiaque, Thesis, Marseille (F), 1985.
19. Kutsal A, Ibrisim E, Catav Z, Tasdemir O, and Bayazit K. Mediastinitis after open heart surgery. Analysis of risk factors and management, *J Cardiovasc Surg*, 1991; 32: 38-41.
20. Langlet F, Jean C, Ohresser P, Bianchi G, and Aimard A. L'oxygenotherapie hyperbare dans les osteites sternales, *Bull Medsubhyp,* 1985; 4: 17-23.
21. Brook I. Microbiology of the post-thoracotomy sternal wound infection, *J of Clin Microbiol,* 1989; 27: 806-807.
22. Barthelemy A. Les mediastinites. In: *Medecine Hyperbare*, edited by Ohresser P and Bergmann E, *Masson, Paris*, 1992: 112-121.
23. Pasaoglou I, Arsan S, Yorgancioglu AC, and Yuksel Bozer A. A simple management of mediastinitis, *Int Surg,* 1995; 80: 239-241.
24. Merrill W, Akhter S, Wolf R, Schneeberger EW, and Flege FB Jr, Simplified treatment of postoperative mediastinitis, *Ann Thor Surg*, 2004; 78: 608-612.
25. Semper O, Leclerc Y, Cartier R, and Carrier M. Post sternotomy medisatinitis: strategy of treatment, *Ann Chir,* 1991; 45: 770-773.
26. Satta J, Lahtinen J, Raisanen L, Salmela E, and Juvonen T, Options for the management of poststernotomy mediastinitis, *Scand Cardiovasc J,* 1998; 32: 29-32.
27. Luciani N, Nasso G, Gaudino M, Glieca F, Alessandrini F, Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Santarelli F, Dipietrantonio F, Salica A, and Possati G. Treatment of mediastinitis using an open irrigation and delayed sternal reconstruction with a pectoralis major muscle flap, *Ital Heart J,* 2003; 4: 468-472.
28. Fuchs U, Zitterman A, Stuettgen B, Groening A, Minami K, and Koerfer R. Clinical outcome of patients with deep sternal wound infection managed by vacuum-assisted closure compared to conventional therapy with open packing: a retrospective analysis, *Ann Thor Surg*, 2005; 79: 526-531.
29. Mader JT, Hicks CA, Calhoun J. Bacterial osteomyelitis. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy, Orthop Rev, 1989; 18: 581-585.
30. Park MK. Effects of hyperbaric oxygen in infectious diseases: basic mechanisms. In: *Hyperbaric Medicine Practice*, edited by Kindwall EP and Whelan HT,Best Publishing Company, Flagstaff, USA, 1999, 2nd edition: 206-243.
31. Marzella L, and Vezzani G. Effect of hyperbaric oxygen on activity of antibacterial agents. In: *Handbook of Hyperbaric Medicine*, edited by Oriani G, Marroni A and Wattel F, Springer, Milano, 1996: 699-713.
32. El Oakley RM, and Wright JE. Postoperative mediastinitis: classification and management, *Ann Thorac Surg*, 1996; 61: 1030-1036.
33. Riddick MF. Sternal wound infections, dehiscence and sternal osteomyelitis: the role of hyperbaric oxygen therapy. In: *Hyperbaric Medicine Practice*, edited by Kindwall EP, Best Publishing Company, 1995: 429-446.
34. Petzold T, Feindt PR, Carl UM, and Gams E. Hyperbaric oxygen therapy in deep sternal wound-infection after heart transplantation, *Chest,* 1999; 115: 1455-1458.
35. Siondalski P, Keita L, Sicko Z, Zelechowski P, Jaworski L, and Rogowski J. Surgical treatment and adjunct hyperbaric therapy to improve healing of wound infection complication after sternomediastinitis, *Pneumonol Alergol Pol*, 2003; 71: 12-16.
36. Boyce JM, Potter-Bynoe G, and Dziobek L. Hospital reimbursement patterns among patients with surgical wound infections following open heart surgery, *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1990, 11: 89-93.
37. Green JW, and Wenzel RP. Postoperative wound infection: a controlled study of the increased duration of hospital stay and direct cost of hospitalization, *Ann Surg*, 1977; 185: 264-268.

38. Kappstein I, Schulgen G, Fraedrich G, Schlosser V, Schumacher M, and Daschner FD. Added hospital stay due to wound infections following cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 40: 148-151.
39. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Mahfood S, Henry MC, Goodmastic M, Stewart RW, Golding LA, and Taylor PC. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity and cost of care, *Ann ThoracSurg,* 1990; 49: 179-187.
40. Lucet JC, Batisse D, and Brucker G. Mediastinitis after sternotomy. Mortality and hospital length of stay, *Arch Mal Coeur Vaiss,* 1997; 90: 471-475.
41. Nelson RM, and Dries DJ, The economic implication of infection in cardiac surgery, *Ann Thorac Surg,* 1986; 42: 240-246.
42. Ivert T, Lindblom D, Sahni J, and Eldh J. Management of deep sternal wound infection after cardiac surgery, *Scan J Thorac Cardiovasc Surg,* 1991; 25: 111-117.
43. Munoz P, Menasalvas A, Bernardo JC. De Quiros, M Desco, J.L. Vallejo, and E. Bouza, Postchirurgical mediastinitis: a case-control study, *Clin Infect Dis*, 1997; 25: 1060-1064.
44. Recommendations of the Jury. In: *Proceedings of the 1sh European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine,* Lille (France), edited by Wattel F, and Mathieu D, September 19-21, 1994.
45. Recommendations of the jury of the 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine, Lille, December 3-4, 2004; http://www.echm.org/ECHM-Conferences.htm.

2.4.4. Серповидноклеточная болезнь

Х. Медауи

Critical care and hyperbaric oxygen therapy unit, University Hospital, Fort de France, Martinique, French West India

Краткие содержания: серповидноклеточная анемия, аутосомальное рецессивное заболевание, следствие присутствия высокой концентрации гемоглобина S. Оно индуцирует нарушение формы эритроцитов с заметным снижением их эластичности, что ведет к вазо-окклюзивным инцидентам. ГБО была предложена для лечения в связи с ее действием на ишемизированные ткани, эластичность эритроцитов, активацию и склеивание клеток. Потенциально показания к ГБО могут включать вазо-окклюзивный кризис, нарушения зрительной функции и хронические язвы ног, но клинических исследований все еще недостаточно для выработки определенных рекомендаций.
Ключевые слова: серповидноклеточная анемия, гемоглобин S, вазоокклюзивный кризис, хронические язвы ног.

Серповидноклеточная анемия (СКА) — аутосомальное рецессивное заболевание. До 8% чернокожих американцев являются гетерозиготными носителями гемоглобина S. Из них 0,2% гомозиготны и страдают серповидноклеточной анемией[1,2]. Наиболее серьезное и болезненное осложнение этого заболевания — вазоокклюзивные кризисы (ВОК). Несмотря на ряд попыток подобрать специфическую терапию, СКА протекает болезненно, с непредсказуемыми острыми приступами. Летальность в популяции с СКА выше, чем в популяции чернокожих без СКА, ожидаемый срок жизни короче на 25–35 лет. Средняя продолжительность жизни для мужчин 42 года, для женщин — 48 лет[3]. Лечение гипербарическим кислородом (ГБО) в действительности не рассматривается как средство лечения тяжелых клинических последствий СКА. Однако клинические наблюдения и патофизиологические находки привели нас к необходимости оценить это лечение при СКА. В 1965 г. Digg первым высказал предположение о том, что применение ГБО может быть полезным при серповидноклеточной болезни[4].

1. Патофизиология СКА

Серповидноклеточная анемия — следствие присутствия высокой концентрации гемоглобина S в эритроцитах. Гемоглобин S продуцируется из-за мутации одного кодона в гене β-глобиновой субъединицы, что приводит к замещению β6-глутаминовой кислоты валином. Накопление очень большой концентрации гемоглобина (32–34 г/дл) в эритроцитах требует, чтобы протеин был в высшей степени растворимым. Деоксигенированный

серповидный гемоглобин приводит к гидрофобному взаимодействию с другими молекулами гемоглобина, триггируя их агрегацию в большие полимеры. Форма эритроцитов нарушена, и заметно снижена их эластичность. Эти ригидные клетки и становятся причиной вазо-окклюзионного феномена, который является основным проявлением заболевания. Несколькими методиками были документированы нарушения перфузии. Чрескожно измеренная при помощи лазерного Допплера скорость тока крови показывает задержку пика потока и замедление возврата потока к исходному уровню[5,6]. Перфузию сосудов нижних конечностей во время физической нагрузки определяли по выведению технеция-99м[7]. Перфузия повышалась в покое; но при физической нагрузке как выведение, так и периферический сосудистый резерв были снижены.

Скорость и распространение формирования полимера зависят от трех, не связанных друг с другом показателей — степени внутриклеточной деоксигенации, внутриклеточной концентрации гемоглобина и наличия или отсутствия фетального гемоглобина. Эта полимеризация высокоэффективна и ведет к образованию очень больших полимеров. Рост и расположение полимеров играют критическую роль в нарушении структуры и функции мембраны гомозиготоных (SS) эритроцитов. Полимеризация гемоглобина индуцирует повреждение мембраны и гемолиз. Серповидные клетки дегидратируются из-за утечки через мембрану K^+ и Cl^- и активации входа в клетку Ca^{2+}. Первое играет большую роль не только в дегидратации SS-эритроцитов, но у лиц с заболеванием CC и SC[8], что ведет к большим потерям калия и воды.

Скорость полимеризации *ex vivo*, по-видимому, переоценивается. Если формирования полимера были выровнены при напряжениях кислорода в микроциркуляции, то все клетки содержали бы полимер. Результирующее заметное снижение деформируемости должно было бы вести к генерализованной вазоокклюзии и смерти. Гемоглобин F ингибирует полимеризацию; и растворимость смеси, содержащей равные количества гемоглобинов S и F, вдвое выше чем только гемоглобина S.

Другой важный фактор полимеризации — транзитное время в микрососудистом русле[9]. Факторы, повышающие это время, вносят вклад в полимеризацию. Один из механизмов повышения транзитного времени эритроцитов — молекулярное взаимодействие с эндотелием. В него входит повышение экспрессии адгезивных молекул на эритроцитах ($\alpha 4\beta 1$,)[10] и эндотелиальных клетках (VCAM-1, CD36)[11]. Во время ВОК происходит повышение числа циркулирующих эндотелиальных клеток, повышение активации эндотелиальных клеток, что подтверждают повышение ICAM-1, уровней E-селектина и P-селектина[12]. Серповидные эритроциты могут также индуцировать кодирование эндотелиальных генов эндотелина-1, мощного вазоконстриктора[13]. Вторым механизмом может быть активация свертывающей системы, что было продемонстрировано на сосудах ЦНС[12,14] и легких[15,16]. Активация тромбоцитов индуцирует секрецию тромбоспондина[17], и фактор Вилебранда, обладающий высоким молекулярным весом, может вносить существенный вклад в процесс адгезии.

Высокое количество гранулоцитов служит фактором риска смерти при СКА 3. Гранулоциты взаимодействуют с серповидными эритроцитами и эндотелиальными клетками. После такой стимуляции они выбрасывают повреждающие цитокины[18, 19].

Недавние исследования дают основание полагать, что в процессе ВОК принимает участие оксид азота. Нарушенная продукция NO вносит вклад в повреждение легких[20]. Нарушенная гипоксией VCAM-1 не выравнивается продукцией медиаторов цитопротекторов, включая NO. Добавление доноров NO способно выровнять нарушение регуляции VCAM-1, наблюдаемое при ВОК, с одновременным ингибированием VCAM1[21]. В другом исследовании у пациентов с ВОК было найдено обратное соотношение между баллами субъективной болевой шкалы и метаболитами NO[22]. Недостаток NO и дисбаланс между экспрессией VCAM1 и синтезом NO представляется характерным для ВОК.

2. Клиническая характеристика серповидноклеточной болезни

Серповидноклеточная болезнь — хроническое состояние, прерываемое непрогнозируемыми острыми приступами, укорачивающими жизнь. Пациенты испытывают острые приступы (называемые кризисами) тяжелой боли в груди, спине, животе или конечностях. Длительность приступов от дней до недель. Инсульт развивается приблизительно у 10% пациентов еще в детстве; бессимптомные поражения ЦНС с когнитивными нарушениями происходят у большинства пациентов пять–девять раз. Острое повреждение легких часто (40% всех пациентов) и иногда фатально осложняет это заболевание. Оно наиболее типично, но менее тяжело протекает у детей и, при рецидивировании, может вести к хронической дыхательной недостаточности. Среди других осложнений: остеонекроз, остеомиелит, инфекционные осложнения, вторичные секвестрации в селезенке, осложнения острой и хронической анемии, язвы голеней у гомозиготных SS-пациентов, приапизм, холелитиаз, пролиферативная ретинопатия и почечная недостаточность. Приступы боли иногда провоцируются инфекцией, экстремальными температурами или стрессом — физическим или эмоциональным.

3. ГБО и серповидноклеточная анемия

3.1. Обоснование применения ГБО при СКА

У пациентов с серповидными клетками нарушен транспорт кислорода, так как гемоглобин S имеет меньшее сродство к кислороду, чем гемоглобин A. P50 гемоглобина S выше; и умеренная гипоксемия, наблюдаемая при серповидноклеточной анемии, связана с низким насыщением кислородом и низким содержанием кислорода в артериальной крови. Серповидные изменения также служат причиной хронической и острых приступов анемии. Гипоперфузия кожи ведет к образованию язв голеней, плохо зажива-

ющих под действием обычного лечения. ГБО могла бы быть эффективной в ситуациях с недостаточной доставкой кислорода и ишемией.

Наиболее интересные результаты действия ГБО дает анализ ее клеточных эффектов. Последние исследования продемонстрировали потенциальный вклад в потенциальную токсичность ГБО через выработку NO нейрональной NO-синтазой[23]. Региональный мозговой кровоток под действием ГБО снижается, но по мере роста длительности воздействия выработка NO растет и усиливает его в ожидании нейронального возбуждения. Нейрональное возбуждение опосредуется N-метил-D-аспаратат (NMDA) рецепторами; и его подавление предупреждает всплески на ЭЭГ[24]. ГБО может также стимулировать NO-синтазу, индуцируемую в эндотелиальных клетках трахеи, что ведет к усилению экссудации плазмы. На другой модели Kurata продемонстрировал, что ГБО может снижать цитостатическую активность, синтез пероксинитрита и транскрипцию iNOS mRNA макрофагов брюшины у мышей, стимулированных липополисахаридом и гамма-интерфероном, снижающими их цитостатическую активность. Это может быть положительным эффектом ГБО, за счет снижения разрушительного влияния склеивания и активации клеток. На модели эндотелиальной ишемии—реперфузии, в недавнем исследовании было продемонстрировано, что ГБО способна понижать регуляцию экспрессии ICAM-1, индуцируя эндотелиальную NO-синтазу (eNOSi). Этот факт очень интересен, так как известно, что eNOS положительно в большинстве экспериментальных моделей. Понижение регуляции ICAM-1 может иметь положительный эффект при ВОК.

3.2. Клиническое применение

ГБО применяли при трех осложнениях серповидноклеточной болезни: болевой вазоокклюзивный кризис, операции на глазу у пациента с серповидными клетками и язвы голеней у гомозиготных (SS) пациентов.

3.2.1. Вазоокклюзивный кризис

Результаты применения ГБО при остром болевом кризисе противоречивы. Старые исследования сообщают о недостаточном улучшении у шести пациентов, леченных 30–60-минутным сеансом ГБО[26]. Laszlo сообщил о двух пациентах с ВОК без клинического улучшения после одночасового сеанса, несмотря на заметное уменьшение числа циркулирующих серповидных эритроцитов[27]. Coeur сообщил об успешном лечении двух пациентов с болевым ВОК конечностей, резистентным к обычному лечению[28]. Reynolds сообщил об успехе при четырех абдоминальных ВОК у одного пациента[29]. В другом исследовании 24 эпизодов ВОК, включавших 13 кризисов с вовлечением конечностей, 7 пациентов (29%) показали хорошую реакцию на ГБО[30]. У 2 пациентов после одного сеанса ГБО возникли рецидивы.

Мы ретроспективно проанализировали свои результаты с 1990 по 1994 г. (17 сеансов у 15 пациентов с ВОК). В 12 случаях пациенты были

гомозиготными (SS), в 4 — гетерозиготными с ассоциированным гемоглобином с (SC) и в 1 — гетерозиготным (AS). У последнего пациента было аномальное количество гемоглобина, называемый S «Антильский», мигрирующий в том же диапазоне, что и гемоглобин А. Исчезновение или смягчение боли было достигнуто в 12 случаях (74%) после первого сеанса ГБО (2,2 ата, 90 мин). Боль локализовалась в груди (4 случая), животе (4 случая), конечностях (11 случаев) и спине (2 случая). Пациенты получали в среднем 4±4 (SD) сеансов ГБО. Три пациента, получившие сеанс менее чем через 24 ч после развития ВОК, были выписаны из госпиталя менее чем через 24 ч после однократного сеанса ГБО. У одного пациента после одного сеанса развился рецидив.

3.2.2. Офтальмология

Экспериментальное исследование серповидноклеточной гифемы показало способность ГБО повышать значения парциального давления жидкости стекловидного тела и уменьшать серповидные изменения эритроцитов[31]. Также сообщается об успешном предупреждении ишемии переднего сегмента глаза, которая часто осложняет офтальмологические операции у пациентов с серповидными эритроцитами[32].

3.2.3. Хронические язвы голеней

Пятнадцать пациентов проходили ГБО по поводу хронических язв голеней. Во всех случаях было достигнуто заживление. Все пациенты были гомозиготными (SS). В среднем они прошли по 11±2 сеансов (один пациент с пересадкой кожи присутствовал на 35 сеансах). Рецидивы имели место у восьми пациентов.

По нашему опыту, единственным побочным эффектом были судороги, которые имели место дважды.

4. Протоколы лечения и перспективы дальнейших исследований

Хотя протоколы лечения еще ждут своего уточнения в дальнейших исследованиях, некоторые принципы можно извлечь из прозвучавших сообщений.

4.1. Ведение пациента

Перед применением ГБО обследуют кардиологический статус пациента. Эпидемиологические исследования гетерозиготных армейских новобранцев, участников базовой подготовки, с врожденным носительством серповидных эритроцитов (AS) — особенно неприятным вариантом — показали, что внезапная смерть у них случалась в 20 раз чаще, чем у новобранцев с нормальным гемоглобином[33]. Хроническая анемия может быть причиной отдаленных последствий для кардиального статуса. Риск судорог характерен для пациентов с серповидными эритроцитами, даже без инсуль-

та в анамнезе, так как это заболевание часто сопровождают бессимптомные повреждения ЦНС. Для предупреждения этих осложнений может потребоваться премедикация. Во избежание эмоционального стресса, способного интенсифицировать симптоматику, перед началом сеанса ГБО необходимо подробно объяснить его суть.

4.2. Показания

Есть сообщения о лечении болевых ВОК и язв голеней. Однако потребность в хорошо организованных исследованиях остается. Необходимо также исследовать действие ГБО при остеонекрозах.

4.3. Сеанс ГБО

В прозвучавших сообщениях используемое давление варьировало от 2 до 2,5 ата. Давление должно быть как можно более низким для ограничения риска нейротоксичности кислорода. Скорость изменений давления (компрессия и декомпрессия в барокамере) должна быть низкой во избежание выраженных температурных колебаний.

4.4. Цели и рубежи

Боль является наиболее серьезным симптомом вазо-окклюзивного кризиса. Применение ГБО в качестве самостоятельного обезболивающего этически невозможно. ГБО можно сочетать с анальгезией, контролируемой пациентом, и оценивать ее эффективность по количеству затребованного пациентом препарата до и после сеанса ГБО. С позиций гипотезы об эндотелиальном опосредовании боли, это следует оценивать в течение нескольких часов, а не только немедленно после сеанса ГБО.

Среди биологических данных степень гемолиза можно оценить по концентрации общего и свободного билирубина плазмы, концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Необходимо также контролировать циркулирующие эндотелиальные клетки (CD36+). В экспериментальных моделях следует измерять уровни экспресси ICAM-1 и VCAM-1, а также метаболиты eNOS и NO. Соотношение NO и ICAM-1, NO и VCAM-1 также нуждается в оценке.

5. Заключение

Состояние пациента, страдающего серповидноклеточной анемией, должно улучшиться от ГБО, проведенного в острой фазе заболевания. Фундаментальные исследования помогли нам лучше понять патофизиологию этого сложного заболевания. Самые последние исследования привели нас к заключению о необходимости хорошо организованных исследований на экспериментальных моделях и что клинические исследования в настоящее время уже можно считать этичными.

Список литературы

1. Heller P et al. Clinical implications of sickle-cell trait and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in hospitalized black male patients. *N Engl J Med*, 1979; 300: 1001-5.
2. Sears DA. The morbidity of sickle cell trait: a review of the literature. *Am J Med*, 1978, 64: 1021-36.
3. Platt OS et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death [see comments]. *N Engl J Med,* 1994; 330: 1639-44.
4. Diggs L. Sickle-cell crisis. *Am J Clin Pathol*, 1965; 44: 1-19.
5. Rodgers GP et al. Periodic microcirculatory flow in patients with sickle-cell disease. *N Engl J Med*, 1984; 311: 1534-8.
6. Rodgers GP et al. Microcirculatory adaptations in sickle cell anemia: reactive hyperemia response. *Am J Physiol*, 1990; 258: HI 13-20.
7. Saad S, Zago M. Leg ulcerations and abnormalities of calf blood flow in sickle cell anemia. *Eur J Hematol*, 1991; 46: 188-190.
8. Brugnara C, Bunn HF, and Tosteson DC. Regulation of erythrocyte cation and water content in sickle cell anemia. *Science*, 1986; 232: 388-90.
9. Mozzarelli A, Hofrichter J, and Eaton WA. Delay time of hemoglobin S polymerization prevents most cells from sickling in vivo. *Science*, 1987; 237: 500-6.
10. Kumar A et al. Phorbol ester stimulation increases sickle erythrocyte adherence to endothelium: a novel pathway involving alpha 4 beta 1 integrin receptors on sickle reticulocytes and fibronectin. *Blood*, 1996; 88: 4348-58.
11. Gee BE, Platt OS. Sickle reticulocytes adhere to VCAM-1. *Blood,* 1995; 85: 268-74.
12. Solovey A et al. Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia [see comments]. *N Engl J Med*, 1997; 337: 1584-90.
13. Phelan M et al. Sickle erythrocytes, after sickling, regulate the expression of the endothelin-1 gene and protein in human endothelial cells in culture. *J Clin Invest*, 1995; 96: 1145-51.
14. Stockman JA et al. Occlusion of large cerebral vessels in sickle-cell anemia. *N Engl J Med,* 1972; 287: 846-9.
15. Thomas AN, Pattison C, and Serjeant GR. Causes of death in sickle-cell disease in Jamaica. *Br Med J* (Clin Res Ed), 1982; 285: 633-5.
16. Vichinsky EP et al. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood*, 1997; 89: 1787-92.
17. Brittain HA et al. Thrombospondin from activated platelets promotes sickle erythrocyte adherence to human microvascular endothelium under physiologic flow: a potential role for platelet activation in sickle cell vaso-occlusion. *Blood*, 1993; 81: 2137-43.
18. Dias-Da-Motta P et al. The release of nitric oxide and superoxide anion by neutrophils and mononuclear cells from patients with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*, 1996; 93: 333-40.
19. Hofstra TC et al. Sickle erythrocytes adhere to polymorphonuclear neutrophils and activate the neutrophil respiratory burst. *Blood*, 1996; 87: 4440-7.
20. Hammerman SI et al. Endothelial cell nitric oxide production in acute chest syndrome. *Am J Physiol*, 1999; 277: H1579-92.
21. Stuart MJ, Setty BN. Sickle cell acute chest syndrome: pathogenesis and rationale for treatment. *Blood*, 1999; 94: 1555-60.
22. Lopez BL et al. Nitric oxide metabolite levels in acute vaso-occlusive sickle-cell crisis. *Acad Emerg Med*, 1996; 3: 1098-103.
23. Elayan IM et al. Effect of hyperbaric oxygen treatment on nitric oxide and oxygen free radicals in rat brain. *J Neurophysiol*, 2000; 83: 2022-9.
24. Demchenko IT et al. Nitric oxide and cerebral blood flow responses to hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol*, 2000; 88: 1381-9.
25. Buras JA et al. Hyperbaric oxygen downregulates ICAM-1 expression induced by hypoxia and hypoglycemia: the role of NOS. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000; 278: C292-302.
26. Desforges J, Wang M. Sickle cell anemia. *Med Cli N Amer*, 1966; 50: 1519-1532.
27. Laszlo J, Obenour W. Effect of hyperbaric oxygenation on sickle-cell syndrome. *South Med J,* 1969; 62: 453-456.

28. Coeur P, Bertrand J. Oxygenotherapie hyperbare des crises douloureuses osseuses rebelles de la drepanocytose homozygotte (letter). *Nouv Presse Med*, 1975; 4: 22.
29. Reynolds JD. Painful sickle cell crisis. Successful treatment with hyperbaric oxygen therapy. *Jama*, 1971; 216: 1977-8.
30. Perrimond H. La drepanocytose, in Medecine hyperbare, Masson, Editor, Paris, 1992: 131-136.
31. Wallyn CR et al. The use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of sickle cell hyphema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1985; 26: 1155-8.
32. Freilich DB, Seelenfreund MH. Hyperbaric oxygen, retinal detachment, and sickle cell anemia. *Arch Ophthalmol*, 1973; 90: 90-3.
33. Kark JA, Ward FT. Exercise and hemoglobin S. *Semin Hematol*, 1994; 31: 181-225.

2.4.5. Травма головного и спинного мозга

От эксперимента к клинике

Й. Шмутц

Diving Medicine SUHMS, Consultant for Hyperbaric Medicine, University of Basel

Краткое содержание: существует несколько основанных на доказательных свидетельствах обзоров применения ГБО при травме спинного мозга и черепно-мозговой травме. Экспериментальные свидетельства убедительно демонстрируют, что ГБО обладает потенциалом для лечения травмы спинного и головного мозга. К сожалению, есть всего несколько ретроспективных клинических исследований низкого качества, в которых применялись разные лечебные режимы и приводятся противоречивые данные. Основные моменты, определяющие необходимость проведения качественных ретроспективных клинических исследований, включают систематизацию дозировок ГБО (длительность сеанса, применяемое давление, общее число сеансов); тщательную регистрацию побочных эффектов с целью доказать, что ГБО вместе с транспортировкой к барокамере не ухудшает состояния пациента.
Ключевые слова: гипербарический кислород, повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга.

1. Введение

Клинические проявления черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и спинномозговой травмы (СМТ) весьма вариабельны. Повреждение зависит от длительности и интенсивности травмы. Основные цели непосредственного лечения: хирургическая декомпрессия, гемостаз, стабилизация переломов и, если возможно, предупреждение реперфузионного повреждения. Эффект ГБО при реперфузионном повреждении (РП) хорошо исследован (см. гл. 1.7). Представляется, что это применимо к РП в спинном и головном мозге. Например, Naidu с соавторами[1] продемонстрировали, что ишемия мозга усиливает выработку ICAM-1. В отношении РП тканей вообще и тканей головного или спинного мозга в частности можно говорить о двух типах смерти клеток: некроз и апоптоз[2]. Многие вещества были исследованы на животных, все показали значительный эффект по предупреждению РП. До сих пор они оказывались успешными, только если были применены перед ишемией.

2. Экспериментальные данные

2.1. Травма спинного мозга

Раннее применение ГБО снижает число апоптозных клеток через день после СМТ[3]. Представляется, что этот эффект должен быть следствием нарушения, под действием ГБО, регуляции индуцируемой оксидом азота синтазы (iNOS). В эксперименте с повреждением моторного нейрона на модели кролика однократный одночасовой сеанс ГБО, примененный через 30 мин после ишемии, мог спасти значительное количество моторных нейронов от отсроченной смерти. Улучшался и неврологический исход лечения. ГБО не оказывала эффекта, если применялась через 6 ч после ишемии[4].

2.2. Травма головного мозга

Li с соавторами[5] исследовали модель глобальной ишемии—гипотензии на крысах и обнаружили повышенный апоптоз с массивным некрозом клеток в области гиппокампа. ГБО была способна реверсировать этот эффект, вероятно, прямо воздействуя на множественные очаги апоптоза. На другой модели фокальной ишемии Yin с соавторами показали, что раннее применение ГБО отменяет апоптозное повреждение ДНК ишемизированных клеток мозга. Этот эффект коррелирует с меньшей зоной инфаркта и улучшением неврологического исхода[6]. На модели остановки сердца у собаки Rosenthal также нашел уменьшение некроза ткани мозга с хорошей корреляцией с неврологическим исходом, если ГБО применяли в течение одного часа с момента остановки сердца[7]. На модели стандартизированного тяжелого поражения головного мозга, индуцированного холодовой травмой, Niklas с соавторами уменьшение зон некроза ткани мозга, отека мозга ($p<0{,}005$) и уменьшение летальности при использовании 3 сеансов ГБО в течение 48 ч[8]. Тканевое pO_2 повышалось с числом сеансов. Было также продемонстрировано, что один сеанс ГБО способен восстановить поврежденный митохондриальный редокс-потенциал в поврежденном мозге через 4 ч после повреждения[9]. Palzur с соавторами[10] на вакуумной модели повреждения мозга продемонстрировал, что ГБО значительно снижает распространенность вторичного повреждения мозга, уменьшая апоптоз в кортикальных нейронах.

3. Клинические данные

3.1. Травма спинного мозга

3.1.1. ГБО как вспомогательный компонент лечения

Есть совсем немного проспективных исследований лечения СМТ. Одно из них продемонстрировало улучшение исходов при использовании высоких доз метилпреднизолона[11]. Проспективных исследований, включающих ГБО, пока нет. Gamache[12] сравнил результаты 25 пациентов с СМТ,

прошедших курс ГБО (в течении 7,5 ч после травмы), и пациентов, не получавших ГБО в течение последующих лет. В группе ГБО восстановление наступало быстрее, но к 1 году различий в результате не было. Sukoff, как цитирует Jain[13], лечил 15 пациентов по интенсивному протоколу, включавшему 4–5 сеансов в день, в течение 4 дней. Sukoff счел, что у пациентов, прошедших лечение в первые 6 ч после травмы, моторное улучшение было более выраженным. Недавно Asamoto с соавторами опубликовали сообщение о влиянии ГБО на острое гиперэкстензионное травматическое повреждение шейного отдела спинного мозга без перелома костей[14]. Авторы выбрали этот подвид острого повреждения спинного мозга с целью в максимальной степени избежать внутренних индивидуальных вариаций повреждения и симптоматики. Пациентов оценивали по неврологической шкале шейного отдела спинного мозга и шкале американской ассоциации спинномозговой травмы (ASIA). Из 13 пациентов, получавших ГБО, отметим улучшение у трех четвертей (75,2%) (с диапазоном 25–100%), а из 21 пациента, не получавших ГБО, отметим улучшение 65,1% (с диапазоном от 25–100%). Это улучшение было значительным. ГБО проводили с давлением 200 кРа (2 ата), на протяжении 10 сеансов, начиная в пределах 25 ч после травмы. Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, так как число пациентов не велико, а само исследование по сути ретроспективное. В нескольких более старых исследованиях также сообщается об улучшении, связанном с применением ГБО.

3.1.2. ГБО как инструмент оценки поздних результатов при спинномозговой травме

ГБО была предложена для использования в качестве прогностического инструмента при СМТ. Ishihara с соавторами[15] применили ГБО у 22 пациентов с неврологическими и функциональными нарушениями после СМТ. Они сравнили клиническое состояние у пациентов в камере во время однократного сеанса ГБО, проведенного в пределах 10 дней с момента травмы (с диапазоном 1–33) по градации Frankel и шкале ASIA. Улучшение при ГБО оценивали как отличное, хорошее, умеренное или плохое. Если реакция пациента во время курса ГБО была отличной, позднее оказывалось, что исходы лечения этих пациентов были лучше, чем у пациентов, чью реакцию оценили как плохую. Сравнивая реакцию на ГБО по шкале ASIA и Frankel, они нашли, что прогностическая надежность ГБО к 6 годам (диапазон: 2–9 лет) была выше.

3.2. Травма головного мозга

3.2.1. ГБО как вспомогательный компонент лечения

Artu с соавторами[16] изучали эффект ГБО у 60 пациентов, находящихся в коме вследствие ЧМТ. ГБО не уменьшило летальность и не улучшило клинических результатов через год, за исключением подгруппы молодых пациентов с повреждением ствола мозга. Rockwold с соавторами[17] выполнили ретроспективное клиническое исследование у 186 пациентов,

оценив влияние ГБО на результат лечения при тяжелой закрытой ЧМТ. Они нашли статистически достоверное улучшение выживаемости при использовании ГБО, но клинические результаты лечения не отличались. В попытке найти оптимальное дозирование они высказали предположение, что короткие, но по нескольку раз в день сеансы могут улучшить эффективность ГБО[18]. Shi с соавторами[19] оценили эффект от 2 до 4 сеансов ГБО в ретроспективном клиническом исследовании, включавшем 320 пациентов. Они выявили, что с ГБО результаты лечения по клинической симптоматике были значительно лучше, реже развивался эпилептиформный синдром, гидроцефалия была выражена меньше. Улучшения были подтверждены сериями ECD SPECT сканограмм. Несколько ретроспективных исследований[20–22] также сообщают об улучшении результатов лечения при включении в него курса ГБО.

4. Заключение

Существует несколько основанных на доказательных свидетельствах обзоров применения ГБО при СМТ и ЧМТ[23]. Все авторы приходят к заключению: экспериментальные свидетельства убедительно демонстрируют, что ГБО обладает потенциалом для лечения СМТ и ЧМТ. К сожалению, выполнено совсем немного ретроспективных клинических исследований. Их качество невысоко, применяемые режимы лечения различны, а результаты противоречивы. Основные моменты, делающие необходимым проведение качественных ретроспективных клинических исследований, включают систематизацию дозировок ГБО (длительность сеанса, применяемое давление, общее число сеансов); тщательную фиксацию побочных эффектов с целью доказать, что ГБО, включая транспортировку к барокамере, не ухудшает состояния пациента.

Список литературы

1. Naidu KA, Fu ES, Sutton ET, Prockop LD, Cantor A. The therapeutic effects of epidural intercellular adhesion molecule-1 monoclonal antibody in a rabbit model: involvement of the intercellular adhesion molecule-1 pathway in spinal cord ischemia. *Anesth Analg*, 2003 Sep; 97(3): 857-62.
2. Lu K, Liang CL, Chen HJ, Chen SD, Hsu HC, Liliang PC, Lin TK, Cho CL. Injury severity and cell death mechanisms: effects of concomitant hypovolemic hypotension on spinal cord ischemia-reperfusion in rats. *Exp Neurol,* 2004 Jan; 185(1): 120-32.
3. 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.
4. Murakami N, Horinouchi T, Sakurai M, Ejima Y, Matsukawa S, Kato M, Tabayashi K. Hyperbaric oxygen therapy given 30 minutes after spinal cord ischemia attenuates selective motor neuron death in rabbits. *Crit Care Med,* 2001; 29: 4, 814-8.
5. Li Y, Zhou C, Calvert JW, Colohan AR, Zhang JH. Multiple effects of hyperbaric oxygen on the expression of HIF-1 alpha and apoptotic genes in a global ischemia-hypotension rat model. *Exp Neurol,* 2005 Jan; 191(1): 198-210.
6. Yin D, Zhou C, Kusaka I, Calvert JW, Parent AD, Nanda A, Zhang JH. Inhibition of apoptosis by hyperbaric oxygen in a rat focal cerebral ischemie model. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003 Jul; 23(7): 855-64.

7. Rosenthal RE, Silbergleit R, Hof PR, Haywood Y, Fiskum G. Hyperbaric oxygen reduces neuronal death and improves neurological outcome after canine cardiac arrest. *Stroke,* 2003 May; 34(5): 1311-6.
8. Niklas A, Brock D, Schober R, Schulz A, Schneider D. Continuous measurements of cerebral tissue oxygen pressure during hyperbaric oxygenation-HBO effects on brain edema and necrosis after severe brain trauma in rabbits. Journal of the Neurological Sciences, 2004; 21: 977- 82.
9. Daugherty WP, Levasseur JE, Sun D, Rockswold GL, Bullock MR. Effects of hyperbaric oxygen therapy on cerebral oxygenation and mitochondrial function following moderate lateral fluid-percussion injury in rats. *J Neurosurg,* 2004 Sep; 101(3): 499-504.
10. Palzur E, Vlodavsky E, Mulla H, Arieli R, Feinsod M, Soustiel JF. Hyperbaric oxygen therapy for reduction of secondary brain damage in head injury: an animal model of brain contusion. *J Neurotrauma*, 2004 Jan; 21(l):41-8.
11. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med,* 1990; 322: 1405-11.
12. Gamache FW, Myers RAM, Ducker TW, Cowley RA. The clinical application of hyperbaric oxygen in the treatment of spinal cord injury: a preliminary report. *Surg. Neurol.* 15:85-7, 1981.
13. Jain KK. Textbook of hyperbaric medicine, 2nd ed. 1996: 302.
14. Asamoto S, Sugiyama H, Doi H, Iida M, Nagao T, Matsumoto K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy for acute traumatic cervical spinal cord injury. *Spinal Cord,* 2000; 38, 538-540.
15. Ishihara H, Kanamoril M, Kawaguchi Y, Osada R, Ohmori K, Matsui H. Prediction of neurologic outcome in patients with spinal cord injury by using hyperbaric oxygen therapy. *J Orthop Sci,* 2001; 6: 385-389.
16. Artru F, Chacornac R, Deleuze R. Hyperbaric oxygenation for severe head injuries: preliminary results of a controlled study. *Eur Neurol,* 1976; 14(4): 310-318.
17. Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, Bergman TA, Sherman RE. Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. *J Neurosurg,* 1992 Jun; 76(6): 929-34.
18. Rockswold SB, Rockswold GL, Vargo JM, Erickson CA, Sutton RL, Bergman TA, Biros MH. Effects of hyperbaric oxygenation therapy on cerebral metabolism and intracranial pressure in severely brain injured patients. *J Neurosurg,* 2001 Mar; 94(3): 403-11.
19. Shi XY, Tang ZQ, Xiong B, Bao JX, Sun D, Zhang YQ, Yao Y. Cerebral perfusion SPECT imaging for assessment of the effect of hyperbaric oxygen therapy on patients with postbrain injury neural status. *Chin J Traumatol,* 2003 Dec; 6(6): 346-9.
20. Ren H, Wang W, Ge Z. Glasgow Coma Scale, brain electric activity mapping and Glasgow Outcome Scale after hyperbaric oxygen treatment of severe brain injury. *Chin J Traumatol*, 2001 Nov; 4(4): 239-41.
21. Holbach KH, Wassmann H, Kolberg T. Verbesserte Reversibilitat des traumatischen Mittelhirnsyndromes bei Anwendung der hyperbaren Oxygenierung. *Acta Neurochir*, 1974; 30: 247-221.
22. Sukoff MH, Ragatz RE. Hyperbaric oxygenation for the treatment of acute cerebral edema. *Neurosurg,* 1982; 10(l): 29-38.
23. Bennett MH, Trytko B, Jonker B. Hyperbaric oxygen therapy for the adjunctive treatment of traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct; 18(4)
24. McDonagh M, Carson S, Ash J, Russman BS, Stavri PZ, Krages KP, Helfand M. Hyperbaric Oxygen Therapy for Brain Injury, Cerebral Palsy, and Stroke. Evidence Report/Technology *Assessment*, 2003; 85: 1-277.

2.4.6. Инфаркт миокарда

От эксперимента к клинике

Й. Шмутц

Diving Medicine SUHMS, Consultant for Hyperbaric Medicine, University of Basel

Краткое содержание: острый инфаркт миокарда даже при незначительной задержке с началом лечения представляет собой классическую проблему реперфузионного повреждения. Существуют экспериментальные исследования на животных, отвечающие 1-й степени уровня доказательности и подтверждающие, что гипербарический кислород (ГБО) может уменьшать распространенность некроза миокарда. Две разные реперфузионные методики — одна с применением тромболизиса и другая с чрескожным коронарным вмешательством в сочетании с однократным сеансом ГБО — показали положительный эффект.
Ключевые слова: гипербарический кислород, острый инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, тромболизис, реперфузионное повреждение.

1. Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) развивается в результате внезапного прекращения коронарного кровообращения. Вследствие специфической анатомии коронарных артерий эта остановка ведет к ишемии миокарда и без своевременного лечения к смерти миокарда. В зависимости от длительности ишемии, восстановление коронарного кровообращения может усугубить уже существующее повреждение миокарда.

2. Физиология и последствия реперфузионного повреждения сердца

Общий механизм ишемического-реперфузионного повреждения был описан в гл. 1.7. После временной коронарной окклюзии реперфузия ранее ишемизированной ткани в микрососудистой системе миокарда может остаться неполной, несмотря на полное открытие эпикардиальных артерий. Этот феномен «низкого» или «отсутствующего» обратного кровотока характеризуется снижением основного кровообращения миокарда, повреждением ультраструктур сосудов и отчетливыми зонами гипоперфузии, приводящими к некрозу миокарда и клинической корреляцией с: (1) распространенностью ишемии миокарда; (2) снижением сердечного выброса; (3) сердечной недостаточностью и (4) даже смертью. Вне зависимости от длительности ишемии, нарушение микроциркуляции может

остро ухудшить региональное кровообращение миокарда в соответствии с зоной некроза в течение периода длительностью до 2 ч[1], и этот дефект может сохраняться до одного месяца[2]. Последнее нарушение можно предотвратить при помощи ГБО по крайней мере в течение недели после ОИМ, о чем свидетельствуют результаты сцинтиграфии таллием[3].

3. Современное лечение

Лечение ОИМ в целом основано на чрескожном коронарном вмешательстве (в т. ч. со стентированием), тромболизисе или шунтировании коронарных артерий[4]. С внедрением новых стентов, например с паклитаксельным или сиролимусным покрытием, было достигнуто еще большее улучшение результатов. Частота неблагоприятных инцидентов к 6–9 месяцу при использовании стентов с покрытием сейчас составляет от 4%[5] до 16%[6], а частота рестеноза в зоне мешательства к 6—9 месяцу варьирует от 5%[7] до 11%[8].

4. Зачем гипербарический кислород при ОИМ

Как показали исследования на животных, ГБО может уменьшить выраженность реперфузионного повреждения различных органов, подвергшихся реперфузии после какого-то периода ишемии кишечника[9], яичек[10], печени[11] и мозга[12]. ОИМ является типичной ситуацией, при которой возможно применение ГБО с целью прекращения или смягчения негативного действия реперфузии.

5. Экспериментальные исследования

Stearling[13] с соавторами первыми продемонстрировали на модели открытой грудной клетки кролика с окклюзией левой коронарной артерии, что ГБО, проведенная в пределах 30 мин после реперфузии, может уменьшить зону ожидаемого инфаркта на 91,2% по сравнению с контролем. Thomas с соавторами[14], сочетая тромболизис с плазминогеном и ГБО, добились сохранения 96,9% миокарда. По мнению Kin с соавторами, это могло быть следствием того, что ГБО[15] индуцировало каталазу, которая могла снижать резкий эффект свободных кислородных радикалов, появляющихся при реваскуляризации тканей.

6. Клинические исследования

6.1. ГБО и тромболизис

Vhalvovic с соавторами[16] применил однократно ГБО при стабильном неосложненном ОИМ и отметил повышение КФК и понижение индекса шкалы подвижности стенки как признаки уменьшения некроза миокарда, по сравнению с контрольными группами. Неожиданным открытием было то, что ГБО не улучшало диастолическое наполнение, но это

заключение нужно принимать с осторожностью, учитывая небольшой объем исследования а также то, что более сложные варианты ОИМ — группа, которая могла бы получить больше преимуществ от ГБО — были исключены. Dekleva с соавторами[17] также применили однократный сеанс ГБО при стабильном неосложненном ОИМ. ГБО начинали между 5 и 15 ч после тромболизиса. Они обнаружили значительную стабилизацию конечного диастолического объема по сравнению с контрольной группой (–8%), значительное улучшение фракции выброса — повышение на 4% по сравнению с уменьшением на 0,5% в контрольной группе, и значительное снижение конечнодиастолического индекса (12% против 6%) по сравнению с контролем. Изменения произошли в течение самых первых дней после лечения. Содержание КФК снизилось на 35% по сравнению с контролем. Stavitski с соавторами[18] выполнили аналогичное исследование и нашли 7,5%-е снижение уровня КФК и 5%-е улучшение фракции выброса левого желудочка.

6.2. ГБО и чрескожное коронарное вмешательство

Sharifi с соавторами[19] применили два сеанса ГБО непосредственно после и затем через 18 ч после успешного чрескожного коронарного вмешательства с безоболочечным стентом при ОИМ или нестабильной стенокардии. Они отметили значительное снижение частоты больших приступов (4% против 35%) и снижение частоты рестенозов (4% против 24%) по сравнению с контролем к 8 месяцам. Этот результат лежит в том же диапазоне, что и при чрескожном коронарном вмешательстве с использованием стента с оболочкой без ГБО.

7. Заключение

Bennet с соавторами[20] недавно составили обзор применения ГБО при остром коронарном синдроме. В обсуждении авторы утверждают, что ГБО могла бы играть роль в лечении ОИМ, снижая частоту приступов, нарушений ритма и времени исчезновения прекардиальной боли. Они пришли к заключению, что доказательность недостаточна, и для лучшей оценки роли ГБО необходимы большие мультицентровые клинические исследования. Принимая во внимание высокую стоимость покрытых оболочкой и импрегнированных медикаментами стентов[21], два сеанса ГБО в сочетании с безоболочечным стентом могли бы быть более экономически выгодной альтернативой, если их эффективность будет доказана на соответствующем уровне.

Список литературы

1. Thorsten Reffelmann, Sharon L. Haie, Guohu Li, Robert A. Kloner. Relationship between no reflow and infarct size as influenced by the duration of ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002; 282: H766-H772.
2. Thorsten Reffelmann, Sharon L. Hale, Joan S. Dow, Robert A. Kloner. No-Reflow Phenomenon Persists Long-Term After Ischemia/Reperfusion in the Rat and Predicts Infarct Expansion. *Circulation*, 2003; 108: 2911-2917.
3. Swift PC, Turner JH, Oxer HF, O'Shea JP, Lane GK, Woollard KV. Myocardial hibernation identified by hyperbaric oxygen treatment and echocardiography in postinfarction patients: comparison with exercise thallium scintigraphy. *Alm Heart J,* 1992 Nov; 124(5):1 151-8.
4. Amitra E.B Caines, Malek G. Massad, Jacques Kpodonu, Abdallah G. Rebeiz , Alexander Evans, Alexander S. Geha. Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting versus Percutaneous Coronary Intervention and Medical Therapy for Multivessel Disease with and without Left Ventricular Dysfunction. *Cardiology*, 2004; 101: 21-28.
5. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, Benoit A, Seydoux C. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jan 18; 45(2): 308-11.
6. Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT, Aoki J, Granillo GA, McFadden EP, Kappetein AP, de Feyter PJ, Smits PC, Regar E, Van der Giessen WJ, Sianos G, de Jaegere P, Van Domburg RT, Serruys PW. Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital registries. *Circulation*, 2005 Mar 22; 111(11): 1383-9.
7. Hoye A, Tanabe K, Lemos PA, Aoki J, Saia F, Arampatzis C, Degertekin M, Hofma SH, Sianos G, McFadden E, van der Giessen WJ, Smits PC, de Feyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol*, 2004 Jun 2; 43(11): 1954-8.
8. Ge L, Tsagalou E, lakovou I, Sangiorgi GM, Corvaja N, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Michev I, Colombo A. In-hospital and nine-month outcome of treatment of coronary bifurcational lesions with sirolimus-eluting stent. *Am J Cardiol,* 2005 Mar 15; 95(6): 757-60.
9. Yang ZJ, Bosco G, Montante A, Ou XI, Camporesi EM. Hyperbaric O2 reduces intestinal ischemia-reperfusion-induced TNF-alpha production and lung neutrophil sequestration. Eur *J Appl Physiol,* 2001 Jul; 85(l-2): 96-103.
10. Kolski JM, Mazolewski PJ, Stephenson LL, Texter J, Grigoriev VE, Zamboni WA.Effect of hyperbaric oxygen therapy on testicular ischemia-reperfusion injury. *J Urol*, 1998 Aug; 160(2): 601-4.
11. Chen MF, Chen HM, Ueng SW, Shyr MH. Hyperbaric oxygen pretreatment attenuates hepatic reperfusion injury. *Liver*, 1998 Apr; 18(2): 110-6.
12. Schabitz WR, Schade H, Heiland S, Kollmar R, Bardutzky J, Henninger N, Muller H, Carl U, Toyokuni S, Sommer C, Schwab S. Neuroprotection by hyperbaric oxygenation after experimental focal cerebral ischemia monitored by MRI. *Stroke,* 2004 May; 35(5): 1175-9.
13. Sterling DL, Thornton JD, Swafford A, Gottlieb SF, Bishop SP, Stanley AW, Downey JM. Hyperbaric oxygen limits infarct size in ischemie rabbit myocardium in vivo. *Circulation*, 1993 Oct; 88(4 Pt 1): 1931-6.
14. Thomas MP, Brown LA, Sponseller DR, Williamson SE, Diaz JA, Guyton DP. Myocardial infarct size reduction by the synergistic effect of hyperbaric oxygen and recombinant tissue plasminogen activator. *Am Heart J,* 1990 Oct; 120(4): 791-800.
15. Kim CH, Choi H, Chun YS, Kim GT, Park JW, Kim MS. Hyperbaric oxygenation pretreatment induces catalase and reduces infarct size in ischemie rat myocardium. *Pflugers Arch*, 2001 Jul; 442(4): 519-25.
16. Vlahovic A, Neskovic AN, Dekleva M, Putnikovic B, Popovic ZB, Otasevic P, Ostojic M. Hyperbaric oxygen treatment does not affect left ventricular chamber stiffness after myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am Heart J* 2004; 148.
17. Dekleva M, Neskovic A, Vlahovic A, Putnikovic B, Beleslin B, Ostojic M. Adjunctive effect of hyperbaric oxygen treatment after thrombolysis on left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004 Oct; 148(4).

18. Stavitsky Y, Shandling AH, Ellestad MH, Hart GB, Van Natta B, Messenger JC, Strauss M, Dekleva MN, Alexander JM, Mattice M, Clarke D. Hyperbaric oxygen and thrombolysis in myocardial infarction: the 'HOT МГ randomized multicenter study. *Cardiology*, 1998 Oct; 90(2): 131-6.
19. Sharifi M, Fares W, Abdel-Karim I, Koch JM, Sopko J, Adler D. Hyperbaric Oxygen Therapy in Percutaneous Coronary Interventions Investigators. Usefulness of hyperbaric oxygen therapy to inhibit restenosis after percutaneous coronary intervention for AMI or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2004 Jun 15; 93(12): 1533-5.
20. Bennett M, Jepson N, Lehm J. Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005 Apr 18; (2): CD004818.
21. Bagust A, Grayson AD, Palmer ND, Perry RA, Walley T. Cost-effectiveness of drug-eluting coronary artery stenting in a UK setting: cost-utility study. *Heart,* 2005 Apr 14.

2.4.7. Наружный злокачественный отит

От эксперимента к клинике

Й. Шмутц

Diving Medicine SUHMS, Consultant for Hyperbaric Medicine, University of Basel

Краткое содержание: наружный злокачественный отит и в наши дни остается потенциально смертельным заболеванием. Более 20 лет для его лечения применяют вспомогательное воздействие гипербарического кислорода. К сожалению, по этому поводу опубликованы результаты только единичных клинических наблюдений. В связи с редкостью этого заболевания только мультицентровые рандомизированные исследования могли бы продемонстрировать, помогает ли ГБО при наружном злокачественном отите.
Ключевые слова: гипербарический кислород, наружный злокачественный отит.

1. Введение

Наружный (некротизирующий) злокачественный отит (НЗО) — инвазивная инфекция наружного слухового канала. Хотя наиболее часто поражаются пожилые пациенты с диабетом, к этому заболеванию восприимчивы также лица с иммунокомпрометированными состояниями (например, ВИЧ, после химиотерапии и т.д.). В более чем 90% случаев при микробиологическом исследовании отделяемого из слухового прохода выявляют *Pseudomonas aeruginosa*. Лечение состоит из длительного (до 8 недель) применения антибактериальных препаратов (обычно пероральные хинолоны). С внедрением и расширением применения хинолонов перорально и местно появились сообщения об ослаблении тяжести проявлений НЗО и даже появлении резистентности к ципрофлоксацину. При агрессивном лечении летальность среди заболевших, составлявшая в прошлом до 50%, в настоящее время снизилась до 10–20%[1].

2. Экспериментальные данные

Экспериментальной базы лечения НЗО не существует. Известно, что ГБО действует на определенные микроорганизмы как антибиотик и вследствие усиления естественной иммунной защиты (см. гл. 1.6). Было продемонстрировано, что ГБО при давлении выше 150 кРа в конкретной ситуации НЗО оказывает на *P. aeruginosa* бактериостатическое действие[2]. Кроме того, более эффективны аминогликозиды[3] и антиметаболиты[4] в сочетании с ГБО.

3. Клинические данные

Нет проспективных исследований применения ГБО при наружном злокачественном отите. Удалось идентифицировать несколько сообщений о клинических случаях из ретроспективных серий: Bath с соавторами[5] описали один случай НЗО с поражением зрительного нерва. Пациент, состояние которого было очень тяжелым, начал поправляться после того, как к лечению добавили ГБО. Gilain с соавторами[6] описали аналогичный случай лечения с вовлечением лицевого нерва. То же можно сказать и о Shupak с соавторами[7], которые лечили 2 пациентов с поражением лица и черепа. Их пациенты, состояние которых прогрессивно ухудшалось, начали поправляться только после включения в лечение сеансов ГБО. Интересно сообщение Pilgramm с соавторами[8]. Они успешно лечили четырех пациентов, среди которых одного — при помощи только ГБО, так как пациент страдал лекарственной полиаллергией. Davisc соавторами[9] вели 16 пациентов, страдающих НЗО, из них 6 имели тяжелое течение. Было выполнено 30 сеансов ГБО. Все пациенты выздоровели, при последующем наблюдении в течение 1–4 лет ни одного рецидива не отмечено. Martel с соавторами[10] лечили 22 госпитализированных пациента с НЗО. Лечение проводили цефалоспоринами и/или хинолонами и в 10 случаях курсом ГБО — в среднем по 15 сеансов с давлением 250 кРа. Авторы утверждают, что эффективность ГБО у этих пациентов было трудно оценить из-за высокой эффективности новых антибиотиков, не исключающих, впрочем, пользу от ГБО. И наконец, Tisch с соавторами[11] сообщили о результатах самого большого ретроспективного исследования с участием пациентов, которых лечили хирургически, с использованием антибиотиков, иммуноглобулинов и, по меньшей мере, проведением 20 ежедневных сеансов ГБО при 250 кРа. Частота рецидива за 5 лет составила 27%. По мнению авторов, лучший эффект оказался следствием применения специфических антипсевдомональных иммуноглобулинов.

Рассматривая эти данные, можно утверждать, что, несмотря на хорошие экспериментальные результаты применения ГБО *in vitro* и *in vivo* при лечении инфекционных заболеваний, есть лишь единичные случаи описания ее клинической эффективности при НЗО. Так как это заболевание встречается редко, представляется, что только мультицентровые клинические исследования смогут подтвердить эффективность проведения ГБО при НЗО. Для таких исследований, однако, необходимо большое количество пациентов в связи с тем, что хинолоны и цефалоспорины высокоэффективны.

Список литературы

1. Bhandary S, Karki P, Sinha BK. Malignant otitis externa: a review. *Pac Health Dialog Mar*, 2002; 9: 64-7.
2. Muhvic KH, Park MK, Meyers RAM, Marzella L. Hyperoxia and the antimicrobial susceptibility of Escherischia coli and Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989; 33: 1526-30.
3. Park MK, Muhvic KH, Meyers RAM, Marzella L. Hyperoxia prolongs the aminoglycoside induced postantibiotic effect in Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991; 35: 691-95.

4. Parkman LM. Inhibition of Pseudomonas aeruginosa by hyperbaric oxygen. I, Sulfonamide activity enhancement and reversal. *Antimicrob Agents Chemother*, 197; 4: 479-487.
5. Bath AP, Rowe JR, Innes AJ. Malignant otitis externa with optic neuritis. *J Laryngol Otol*. 1998 Mar; l12: 274-7.
6. Gilain L, Labroue M, Aidan D, Ragu MP, Planquart X, Peynegre R. Value of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of malignant otitis externa. A propos of a case. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1993; 110: 50-4.
7. Shupak A, Greenberg E, Hardoff R, Gordon C, Melamed Y, Meyer WS. Hyperbaric oxygenation for necrotizing (malignant) otitis externa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 1989 Dec; 115: 1470-5.
8. Pilgramm M, Frey G, Schumann K. Hyperbaric oxygenation—a sensible adjunctive therapy in malignant external otitis. *Laryngol Rhinol Otol* (Stuttg), 1986 Jan; 65: 26-8.
9. Davis JC, Gates GA, Lerner C, Davis MG Jr, Mader JT, Dinesman A. Adjuvant hyperbaric oxygen in malignant external otitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1992 Jan; 118: 89-93.
10. Martel J, Duclos JY, Darrouzet V, Guyot M, Bebear JP. Malignant or necrotizing otitis externa: experience in 22 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 2000 Nov; 117: 291.
11. Tisch M, Lorenz KJ, Harm M, Lampl L, Maier H. The treatment of necrotizing otitis externa with a combination of surgery, antibiotics, specific immunoglobulins and hyperbaric oxygen therapy: *Results of the Ulm Treatment Concept*. HNO, 2003; 51: 315- 320.

2.4.8. Другие, не доказанные и противоречивые показания

Й. Шмутц

Diving Medicine SUHMS, Consultant for Hyperbaric Medicine, University of Basel

Краткое содержание: применение ГБО было исследовано при ряде заболеваний, таких как церебральный паралич и рассеянный склероз. В публикациях о неконтролируемых исследованиях с низким уровнем доказательности иногда высказываются предположения о положительном эффекте ГБО. Однако основательно выполненные ретроспективные клинические исследования не показали какого-либо влияния ГБО на течение заболеваний, или такие исследования отсутствуют. Следует считать, что ГБО не оказывает влияния и в этих условиях может быть только опасным.

Ключевые слова: гипербарический кислород, рассеянный склероз, церебральный паралич, паралич лицевого нерва, болезнь Крона, интерстициальный цистит, пигментный ретинит, мигрень, спортивная травма.

1. Церебральный паралич

Montgomery с соавторами[1] первыми выполнили обсервационное исследование влияния ГБО на церебральный паралич. В целом они нашли 5%-е улучшение двигательной функции независимо от применяемого давления. Несмотря на низкий уровень доказательности, основывающийся только на публикации авторов, а также заявлении в Интернете, за последние годы применение ГБО для лечения церебрального паралича у детей расширилось. Для большей ясности в 2001 г. наконец было выполнено мультицентровое ретроспективное контролируемое клиническое исследование эффективности ГБО. После отбора 111 детей с церебральным параличом их рандомизировали в две лечебные группы: одна с ГБО 174 кРа (1,7 ата; pO_2: 1,7 ата), другая с воздухом 130 кРа (1,3 ата; pO_2: 0,27 ата). Детей обследовали до и после проведения 20 и 40 сеансов ГБО, а также через 3 месяца. Первичными результатами были изменения большой моторной функции. Вторичными результатами были: речь, орофациальные структуры и функции, голос, зрительная и вербальная функции, внимание и память. У всех детей со временем прогрессировали грубые моторные нарушения приблизительно на 3%. Разницы в улучшении в первичных и вторичных результатах между группами не было, но в группе ГБО было значительно больше средних отитов[2]. С учетом этих результатов ГБО нельзя рекомендовать и даже, скорее, следует рассматривать как небезопасное средство лечения церебрального паралича.

2. Рассеянный склероз

Рассеянный склероз (РС) — хроническое рецидивирующее заболевание, для лечения которого в настоящее время препаратов нет. Клиническое применение ГБО началось с единичных сообщений в начале 1980-х годов. Первое небольшое рандомизированное контролируемое исследование пока-

зало наличие положительного действия на пациентов[3]. После этого первого результата были опубликованы результаты нескольких рандомизированных исследований[4]. В недавно опубликованном обзоре влияния ГБО на РС (всего 504 пациента) Bennett с соавторами[5] обнаружили два клинических исследования с положительными результатами, в то время как в остальных семи не сообщается о каком-либо улучшении состояния пациентов. Анализ разных подгрупп не позволил найти объяснений этих различий. Два в основном положительных клинических исследования сообщают об улучшении по баллам расширенной шкалы инвалидизирующего состояния к 12 месяцам (16% из 504 пациентов). Авторы пришли к заключению, что ГБО не улучшает состояния пациентов с РС. В другом независимом обзоре авторы пришли к такому же заключению[6]. ГБО пробовали применять также в виде длительного повторяющегося лечения. Kindwall с соавторами[6] в течение 2 лет наблюдали 312 зарегистрированных пациентов. Количество выбывших было очень велико. Только 28 пациентов полностью прошли курс лечения, начиная с 20 сеансов с последующим ежемесячным дополнением. У всех 28 пациентов состояние продолжало ухудшаться, к тому же утрачивался контроль мочевого пузыря. С учетом этих результатов ГБО нельзя рекомендовать как средство лечения РС ни на какой из его стадий.

3. Паралич лицевого нерва (паралич Белла)

Паралич лицевого нерва это результат перенесенного вирусного заболевания, возможно, вызванного вирусом герпеса. Для него характерна высокая частота спонтанного восстановления. Средств лечения этого заболевания нет. Часто пробуют применять ацикловир и кортизол. Но доказательства улучшения или ухудшения отсутствуют[7]. Некоторые авторы полагают, что при этом заболевании присутствует феномен «компартментного синдрома» и что ГБО могла бы помочь преодолеть отек нерва и, таким образом, спасти ткань нерва от некроза. Тем не менее данных экспериментальных исследований, подтверждающих эффективность применения ГБО, нет. Небольшие единичные сообщения (из России или Японии) отмечают хорошие результаты применения ГБО. Racic[8] сравнил эффект ГБО с ежедневным назначением преднизона. Пациенты группы ГБО дополнительно получали таблетку плацебо, а пациентам группы преднизона назначали имитацию сеанса в барокамере. В обеих группах проводился курс из 30 сеансов либо до полного выздоровления. В последующем пациентов наблюдали в течение до 9 месяцев. Полностью восстановились в группе ГБО 95%, а в группе преднизона 75,7% больных. Пациенты группы ГБО восстанавливались значительно быстрее и продемонстрировали значительно большую нормализацию аномальной до этого электромиограммы.

Несмотря на отсутствие убедительных обоснований применения ГБО при параличе лицевого нерва, результаты небольших, недостаточно убедительных ретроспективных контролируемых клинических исследований положительны. Эти результаты необходимо подтвердить более крупными ретроспективными контролируемыми клиническими исследованиями, с учетом высокой частоты спонтанного исчезновения паралича лицевого

нерва. Имеющиеся доказательства положительного влияния ГБО на паралич лицевого нерва слабы.

4. Незаживающие раны промежности при болезни Крона

Причина развития у некоторых пациентов с болезнью Крона изъязвлений и свищей в области промежности неизвестна. Однако представляется, что это может быть следствием дисфункции системы микроциркуляции конечной артериальной сети края брыжейки. Стандартное лечение свищей и незаживающих ран при болезни Крона включает сочетание антибиотиков, иммуносупрессоров плюс инфликсимаб. В ряде случаев применяют хирургическое вмешательство[9]. Этой проблеме посвящены только ретроспективные исследования или сообщения о клинических случаях в связи с чем невозможно оценить эффективность различных препаратов и процедур — нет базы для сравнения. Ardizzone с соавторами[10] сообщили о закрытии 60% перианальных и 30% ректовагинальных свищей при использовании препарата инфликсимаб. В этом клиническом исследовании Ardizzone смог устранить все свищи, но остановить рецидивирование ему не удалось.

Обоснование применения ГБО при заживлении ран и контроле инфекции см. в гл. 1.6 и 1.8. ГБО применяли в основном в рефрактерных случаях. Исследования были невелики и ретроспективны по своей сути, частота рецидивов не рассматривалась. Последнее исследование выполнено в мае 1994 г.

Colombel с соавторами[11] для лечения 6 пациентов применили по 30 сеансов ГБО. У трех раны закрылись, у трех к концу лечения отмечено улучшение. Все пациенты были рефрактерны к предшествовавшему лечению. Авторы рекомендуют применять ГБО как последнюю попытку лечения или в качестве дополнения к хирургии.

Lavy с соавторами[12] сообщили о наблюдении 10 пациентов с болезнью Крона. У всех были рефрактерные перианальные раны с такими симптомами, как болезненная индурация, стеноз, истекающие свищи и трещины. У пяти пациентов заживление наступило после проведения 20–40 ежедневных сеансов и у двух — после 60. У одного пациента наступило улучшение, у двух — нет. Пациентов наблюдали после лечения в течение 18 месяцев. Несколько других, менее объемных исследований клинических случаев показали хорошие непосредственные результаты, но о результатах отдаленных не сообщается.

5. Звон в ушах

Причиной звона в ушах может быть множество различных состояний. Его часто рассматривают как конечный результат кохлеарных расстройств — таких как нейросенсорная тугоухость или острая акустическая травма. При этих двух заболеваниях предполагается острое нарушение с последующим гипоксическим повреждением кохлеарных клеток. Большинство видов лечения основано на способах коррекции гипоксии: улучшении реологии крови, увеличении циркулирующего объема или, как в случае с ГБО, реактивации или спасении «задумавшихся» кохлеарных клеток за счет быстрой и эффективной доставки к ним кислорода.

В метаанализе[13] 50 клинических исследований, охватывающих 4109 пациентов, прошедших курс лечения ГБО после безуспешного традиционного медикаментозного лечения, у 4% из них звон в ушах прошел полно-

стью, 81,3% сообщили об уменьшении интенсивности звона в ушах, 1,2% — о временном усилении, в то время как 13,5% пациентов нашли свое состояние прежним. Аналогичные результаты были получены в нескольких более поздних исследованиях.

В ряде ретроспективных исследований сообщается о ГБО как об эффективном средстве: интенсивность шума снижалась у 60–70% пациентов с рефрактерным течением заболевания[14, 15].

Delb с соавторами[16] отмечали заметное улучшение при звоне в ушах у 22% (из 192 пациентов). Умеренное улучшение наблюдалось в 17% случаев. У 10,4% оно было отличным и у двух пациентов звон в ушах исчез полностью. Уровень улучшения снижался в тех случаях, когда ГБО начинали позднее 40 дней с момента развития заболевания.

Ten с соавторами[17] лечили 20 пациентов с хроническим звоном в ушах длительностью более одного года: 6 пациентов выбыли из исследования, улучшение отмечено у 6, без изменений — 8 и у 2 пациентов — отмечено ухудшение в течение года после окончания лечения.

Kau с соавторами[18] проспективно исследовали 359 пациентов с рефрактерным звоном в ушах. У пациентов, страдавших звоном в ушах менее 3 месяцев, значительное улучшение наблюдалось в 6,7% случаев, заметное улучшение в 44,3% случаев, а еще часть пациентов описали свой звон в ушах, как не изменившийся.

В результате необходимо заявить, что есть только слабые доказательства роли ГБО в лечении хронического звона в ушах. Некоторое улучшение было отмечено в ретроспективных исследованиях у пациентов, страдающих этим заболеванием менее 3 месяцев. В этих работах не было последующего наблюдения и контрольных групп. Вследствие субъективной и вариабельной природы звона в ушах, для оценки роли ГБО при его лечении необходимы большие двойные слепые исследования.

6. Интерстициальный цистит

В проспективном пилотном исследовании van Ophoven с соавторами[19] проводили 30 ежедневных сеансов ГБО при лечении 6 пациентов, страдающих интерстициальным циститом, и затем проспективно наблюдали их в течение года. При этом заболевании, этиология которого не ясна, проведение ГБО оказалось объективно и субъективно эффективным у 4 из 6 пациентов к 12 месяцам наблюдения после лечения: базовая функциональная способность мочевого пузыря пациентов, отметивших улучшение, увеличилась с 37–161 мл до 160–200 мл, а суточная частота мочеиспусканий снизилась с 15–27 до 6–11 в день. По визуальной шкале боли уменьшились с 20–97 мм до 3–40 мм и позывы с 53–92 мм до 3–40 мм соответственно к 12 месяцам наблюдения после лечения. Симптомы и индекс болевой шкалы снизились с 23–35 до 3–17 к 12 месяцам наблюдения после лечения. Сеансы ГБО переносились хорошо и пациенты с улучшениями оценивали само лечение как отличное или хорошее.

В заключение следует отметить, что ГБО нельзя рекомендовать для лечения интерстициального цистита. Хотя данные в исследовании Ophoven

с соавторами[19] представлены проспективные и объективные результаты, для их подтверждения потребуются более мощные контролируемые клинические исследования.

7. Пигментный ретинит

Это генетическое дегенеративное заболевание сетчатки до сих пор не имеет определенного лечения. Оно проявляется набором клинических признаков и генетически врожденными дегенеративными заболеваниями сетчатки, сопровождается прогрессирующим двусторонним снижением остроты зрения, неизбежно ведущим к слепоте. Основанием для применения повторных курсов ГБО служит то, что они могут помочь клеткам сетчатки избежать дегенерации. Ни базовых, ни экспериментальных исследований в поддержку этой идеи нет.

Для лечения пигментного ретинита курс ГБО назначали в числе многих других методов. По результатам лечения создалось впечатление, что ГБО улучшила электроретинографическую реакцию у людей, однако, к сожалению, влияние на остроту зрения достаточным образом документировано не было. В Medline упоминаются только 8 индексированных публикаций по применению ГБО. В основном сообщается о субъективных улучшениях, но каждая работа содержит очень ограниченное число наблюдений (Verin с соавторами[20]).

В контролируемом исследовании, включавшем 48 пациентов, Vingolo с соавторами[21] отметили улучшение электроретинограммы у всех прошедших курс лечения пациентов. Лечение проводили ежедневно в течение месяца, далее — еженедельно в течение 11 месяцев. Через 3 года все пациенты, прошедшие курс лечения, сообщили о субъективной стабилизации или незначительном улучшении зрения. По мнению авторов, результаты не окончательны в связи с небольшим количеством пациентов.

Актуальные исследования способов лечения в основном направлены на генную терапию, факторы роста, электронные методики, а также применение очков для ночного видения. В настоящее время нет достаточных клинических и экспериментальных доказательств, которые указывали бы на то, что ГБО могла улучшить зрение пациентов, страдающих пигментным ретинитом. Остается сомнительным, что ГБО может сыграть существенную роль в лечении этих пациентов.

8. Мигрень

Считается, что мигренозные боли могут быть следствием вазодилатации экстракраниальных артерий. Надежно документировано, что кислород и ГБО оказывают суживающее действие на сосуды мозга[22]. Myers с соавторами[23] рандомизировали 20 пациентов, страдающих мигренью, на группу получавших 100%-ный кислород при 100 кРа (НБО) и группу, проходивших курс ГБО при 200 кРа (2 ата). Только один из 10 пациентов, получавших НБО, сообщил об исчезновении боли, в группе же ГБО об улучшении сообщили 9 пациентов из 10. Wilson с соавторами[24] повторили это исследование с теми же результатами. Eftedal с соавторами[25] применили 3 сеанса ГБО

подряд в качестве профилактики в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании 40 пациентов. Различия в длительности мигренозного приступа между двумя группами найдено не было.

В заключение можно сказать, что ГБО представляется эффективным методом лечения при остром лечении мигренозного приступа. Однако для подтверждения результатов упомянутых выше небольших ретроспективных контролируемых клинических исследований необходимы более масштабные клинические наблюдения. Стоимость ГБО может обескураживать независимо от ее эффективности. При наличии дешевой, эффективной и не вызывающей осложнений альтернативы в виде назначения триптаны[26] маловероятно, чтобы ГБО приобрела значительную роль в лечении неосложненных острых мигренозных приступов. Потенциальная роль метода при лечении резистентной мигрени, мигрени с аурой и мигрени во время беременности нуждается в уточнении.

9. Спортивная травма

Многие профессиональные спортивные организации, такие как хоккей с шайбой (NBA), американский футбол (MLS), баскетбол (NBA) и футбол (MLS) в США, применяют ГБО в качестве вспомогательного лечения при некоторых видах спортивных травм.

Borromo с соавторами[27] провели рандомизированное двойное слепое клиническое исследование 32 пациентов с острым растяжением голеностопного сустава. Лечение состояло из 3 сеансов ГБО при 200 кРа (2 ата). В таком режиме ГБО не влияло на отек сустава, субъективный индекс болевого синдрома, индексы пассивного движения или время восстановления. Staples с соавторами[28] также провели рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование 66 пациентов с болью в четырехглавой мышце. Они сравнили контрольную и имитационную группы с группами, в которых ГБО проводили немедленно и с некоторой задержкой. Лечение с задержкой и имитацию с задержкой выполняли на 3–5-й день после травмы при 200 кРа. Пациенты, прошедшие курс ГБО немедленно, восстанавливались лучше, чем те, кому лечение начинали через 3 дня, но самый лучший результат оказался в группе, получавшей лечение через 5 дней. Во всех группах болевой синдром был одинакым.

Для формального одобрения применения ГБО при спортивной травме необходимо провести больше крупных рандомизированных клинических исследований.

Список литературы

1. Montgomery D, Goldberg J, Amar M, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on children with spastic diplegic cerebral palsy: a pilot project. *Undersea Hyperb Med,* 1999; 26: 235-242.
2. Collet JP, Vanasse M, Marois P, Amar M, Goldberg J, Lambert J, Lassonde M, Hardy P, Fortin J, Tremblay SD, Montgomery D, Lacroix J, Robinson A, Majnemer A.Hyperbaric oxygen for children with cerebral palsy: a randomised multicentre trial. HBO-CP Research Group. *Lancet*, 2001 Feb 4; 357: 582-6.
3. Fischer BH, Marks M, Reich T. Hyperbaric-oxygen treatment of multiple sclerosis. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *N Engl J Med*, 1983 Jan 27; 308: 181-6.

4. Kleijnen J, Knipschild P. Hyperbaric oxygen for multiple sclerosis. Review of controlled trials. *Acta Neurol Scand*, 1995 May; 91: 330-4.
5. Bennett M, Heard R. Hyperbaric oxygen therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004: CD003057.
6. Kindwall EP, McQuillen MP, Khatri BO, Grachow HW, Kindwall ML. Treatment of multiple sclerosis with hyperbaric oxygen. Results of a national registry. *Arch Neurol*, 1991 Feb; 48: 195-9.
7. Gilden DH. Clinical practice. Bell's palsy. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23; 351: 1323-31.
8. Racic G, Denoble PJ, Sprem N, Bojic L, Bota B. Hyperbaric oxygen as a therapy of Bell's palsy. *Undersea Hyperb Med*, 1997; 24: 35-8.
9. Schwartz DA, Herdman CR. Review article: The medical treatment of Crohn's perianal fistulas. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004 May 1; 19: 953-67.
10. Ardizzone S, Maconi G, Colombo E, Manzionna G, Bollani S, Porro GB.Perianal fistulae following infliximab treatment: clinical and endosonographic outcome. *Inflamm Bowel Dis*, 2004 Mar; 10: 91-6.
11. Colombel JF, Mathieu D, Bouault JM, Lesage X, Zavadil P, Quandalle P, Cortot A. Hyperbaric oxygenation in severe perineal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1995 Jun; 38: 609-14.
12. Lavy A, Weisz G, Adir Y, Ramon Y, Melamed Y, Eidelman S.Hyperbaric oxygen for perianal Crohn's disease. J *Clin Gastroenterol*, 1994 Oct; 19: 202-5.
13. Lamm K, Lamm H, and Arnold W: Effect of hyperbaric oxygen therapy in comparison to conventional or placebo therapy or no treatment in idiopathic sudden hearing loss, acoustic trauma, noise-induced hearing loss and tinnitus: A literature survey; in Yanagita N, Nakashima (eds): Hyperbaric Oxygen Therapy in Otorhinolaryngology. Adv Otorhinolaryngol. Basel, Karger, 1998; vol 54: 86-99.
14. Bohmer D. Treating Tinnitus with Hyperbaric Oxygenation. *Int Tinnitus J*, 1997; 3: 137-140.
15. Schumann K, Lamm K, Hettich M. Effect and effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in chronic hearing disorders. Report of 557 cases 1989. *HNO*, 1990 Nov; 38: 408-11.
16. Delb W, Muth CM, Hoppe U, Iro H. Outcome of hyperbaric oxygen therapy in therapy refractory tinnitus *HNO*, 1999 Dec; 47: 1038-45.
17. Tan J, Tange RA, Dreschler WA, vd Kleij A, Tromp EC Long-term effect of hyperbaric oxygenation treatment on chronic distressing tinnitus. *Scand Audio*, 1999; 28: 91-6.
18. Kau RJ, Sendtner-Gress K, Ganzer U, Arnold W. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in patients with acute and chronic cochlear disorders. *ORL J Otorhinolaryngol RelatSpec*, 1997 Mar-Apr; 59: 79-83.
19. Van Ophoven A, Rossbach G, Oberpenning F, Hertle L. Hyperbaric oxygen for the treatment of interstitial cystitis: long-term results of a prospective pilot study. *Eur Urol*, 2004 Jul; 46: 108-13.
20. Verin P, Comte P, Poisot D. Retinitis pigmentosa and hyperbaric oxygen therapy. *Bull Soc Ophtalmol Fr*, 1986 Aug-Sep; 86: 1071-2,
21. Vingolo EM, P. Pelaia, R. Forte, M. Rocco, C Giusti, E. Rispoli. Does HBO delivery rescue retinal photoreceptors in retinitis pigmentosa?. *Documentia Ophtalmologica*, 1999, 97: 33-9.
22. Jacobson L, Harper AM, McDowall DG. The effect of oxygen under pressure on cerebral blood flow and cerebral venous tension. *Lancet*, 1963; 2: 549.
23. Myers DE, Myers RA. A preliminary report on hyperbaric oxygen in the relief of migraine headache. *Headache*, 1995 Apr; 35: 197-9.
24. Wilson JR, Foresman BH, Gamber RG, Wright T. Hyperbaric oxygen in the treatment of migraine with aura. *Headache*, 1998 Feb; 38: 112-5.
25. Eftedal OS, Lydersen S, Helde G, White L, Brubakk AO, Stovner LJ. A randomized, double blind study of the prophylactic effect of hyperbaric oxygen therapy on migraine. Cephalalgia, 2004 Aug; 24: 639-44.
26. Loder E, Freitag FG, Adelman J, Pearlmand S, Abu-Shakra S. Pain-free rates with zolmitriptan 2.5 mg ODT in the acute treatment of migraine: results of a large double-blind placebo-controlled trial.
27. Borromeo CN, Ryan JL, Marchetto PA, Peterson R, Bove AA. Hyperbaric oxygen therapy for acute ankle sprains. *Am J Sports Med*, 1997 Sep-Oct; 25: 619-25.
28. Staples JR, Clement DB, Taunton JE, McKenzie DC. Effects of hyperbaric oxygen on a human model of injury. *Am J Sports Med*, 1999 Sep-Oct; 27: 600-5.

Часть III

Практика гипербарической медицины

Редакторы:

Я. Кот, А. Кеммер, П. Джермонпре

3.1. Гипербарическая камера и оборудование

Много- и одноместные камеры

Я. Кот[1], Р. Хаумен[2], П. Мюллер[3]

[1]National Center for Hyperbaric Medicine, Institute of Maritime and Tropical Medicine in Gdynia, Medical University of Gdansk, Poland.
[2]Centre for Hyperbaric Oxygen Therapy, Military Hospital Brussels, Belgium.
[3]London Hyperbaric Medicine Ltd. Whipps Cross University Hospital, Leytonstone, London, UK

Краткое содержание: для воздействия на пациентов гипербарическим кислородом необходим специальный сосуд с давлением — гипербарическая камера (многоместная или одноместная), представляющая собой часть гипербарической системы. Барокамера является медицинским устройством, но для проведения лечения обычно необходимо еще какое-либо медицинское оборудование внутри (респираторы, шприцы, дозаторы и т. д.). В предлагаемой главе Европейские правила применительно к гипербарическим системам представлены П. Мюллер, гипербарические системы борьбы с огнем и соответствующие национальные стандарты описал Р. Хаумен, а минимальные требования к многоместным барокамерам в соответствии с prEN 14931 и аспекты безопасности медицинского оборудования, применяемого внутри барокамер с перечнем специальных устройств, протестированных для применения в гипербарических условиях, изложил Я. Кот.
Ключевые слова: гипербарическая камера; оборудование; медицинские устройства; безопасность; пожаротушение.

1. Многоместные барокамеры и оборудование

1.1. Введение

Гипербарическая камера —это действующее медицинское устройство, потенциально опасное в связи со спецификой его применения и нахождением внутри людей в условиях повышенного давления окружающей среды и повышенного парциального давления кислорода. Применение медицинских устройств в гипербарических условиях также связано с дополнительным риском из-за необходимости учитывать повышенное давление, обогащенную кислородом атмосферу, работы с электричеством и ограниченное пространство. Таким образом, все гипербарические системы и применяемое внутри их медицинское оборудование должны отвечать соответствующим требованиям.

1.2. Европейские требования

Одна из основных целей Европейского союза — облегчить товарообмен на европейском рынке. Это стало возможным в основном благодаря гармо-

низации и нормализации ранее различных стандартов государств, членов Союза. Решением проблемы гармонизации занимается Европейская комиссия по стандартизации (CEN).

В 1985 г. новые правила по методикам и стратегии были изложены в резолюции Совета по новым подходам к технической гармонизации и стандартизации[1] с фундаментальным принципом законодательно ограничить гармонизацию только жизненно важными требованиями, затрагивающими общественные интересы. Эти принципы, в частности, касаются защиты здоровья и безопасности пользователей (потребителей и рабочих) и иногда учитывают и другие фундаментальные требования[2] (например, защита собственности и окружающей среды).

В Европе медицинские барокамеры считаются медицинскими устройствами, которые попадают под действие Директивы по медицинским устройствам 93/42[3] со всеми вытекающими из этого последствиями[4]. Более того, устройства, работающие под давлением, попадают еще и под действие Директивы по оборудованию, работающему под давлением 97/23[5].

1.2.1. Директива по медицинским устройствам (MDD 93/42)

Цели

Директива по медицинским устройствам[3] (MDD 93/42) создана для гармонизации регулирующей среды при работе всех медицинских устройств, продаваемых в Европейской экономической зоне. Все товары, которые попадают под действие Директивы, должны соответствовать определенным административным нормам и требованиям безопасности и в подтверждение такого соответствия должны иметь маркировку ЕС. Директива вступила в действие 1 января 1995 г. Временно можно было продавать устройства, отвечающие национальным стандартам только до 14 июня 1998 г., после чего MDD вступила в полную силу.

Охват

Директива по медицинским устройствам — одна из трех директив, созданная для работы всего медицинского оборудования. Кроме того имеются Директива по активно имплантируемым устройствам[7] (AIMDD) и Директива по диагностическим устройствам *in vitro*[8] (IVDD). Директива определяет медицинские устройства как «любой инструмент, аппарат, прибор, материал или предмет, применяемый в сочетании с другими или отдельно, включая программное обеспечение, необходимое для его нормальной работы, предназначенные производителем для использования на людях с целью диагностики, предупреждения, мониторирования, лечения, облегчения или компенсации повреждения или расстройства, исследования, замещения или модификации анатомического или физиологического процесса, предупреждения беременности, и специфического действия которых на или в человеческом теле невозможно добиться фармакологическими, иммунологическими или метаболическими сред-

ствами, но которые могут помогать, таким образом, функционированию организма».

Таким образом, MDD применима только к камерам, применяемым для лечения гипербарическим кислородом, но не к камерам, применяемым для декомпрессии кессонных пациентов (рабочих или водолазов).

Применение

Охват Директивы крайне широк и потенциально может перекрываться другими директивами. Однако MDD включает обеспечение с учетом всех возможных опасностей, включая механическую и электрическую безопасность, и обеспечивает электромагнитную совместимость. Устройства, попадающие под действие MDD, AIMDD и IVDD, в основном исключены из области действия других директив.

Классификация

MDD диктует различные административные требования к устройствам Gв зависимости от риска, который они представляют для пользователя. Определены четыре класса:

- класс I, в основном определяющий риск низким;
- класс IIa, в основном определяющий риск средним;
- класс IIb, в основном определяющий риск средним, но потенциально опасным;
- класс III, в основном определяющий риск высоким.

После того как решено, что устройство попадает под действие Директивы по медицинским устройствам, актуальная классификация прибора определяется рядом правил, которые основаны на материалах 4-го Приложения к Директиве.

Гипербарические камеры относятся к классу IIb. В соответствии с вышеупомянутыми правилами, принадлежность к этому классу означает потенциальную опасность. Она требует проведения дополнительного инструктирования персонала, работающего с этим продуктом: производитель должен назначить лицо, определяемое как оператор, которое затем может инструктировать персонал, работающий с медицинским устройством. Запись об этом необходимо хранить и ежегодно предъявлять для проверки во время инспекции государственным делегатом.

Принципиальные требования

Принципиальные требования Директивы распространяются на все медицинские устройства. Основное требование к производителям или их авторизованным представителям в ЕС — регистрация в соответствующем агентстве страны, в которой они базируются. Это отличает MDD от других директив тем, что она актуально и специфически предусматривает требование к производителям и поставщикам устройств оформить представительство в ЕС и зарегистрировать представительство в соответствующем правительственном агентстве.

Административные требования

В дополнение к регистрации производители (или их агенты) обычно обязаны:

- соответствовать принципиальным требованиям 1-го Приложения Директивы;
- предъявить верификацию конструкции;
- провести оценку риска;
- предъявить клинические свидетельства эффективности устройства;
- выполнить процедуру постмаркетингового мониторинга;
- заполнить Декларацию о согласии (с законодательством);
- представить полное техническое описание продукта;
- промаркировать продукт (или его упаковку) знаком CE.

Требования к безопасности

В 1-м Приложении к Директиве представлена серия принципиальных требований к конструкции устройства. К ним относятся (среди прочих):

- общие требования по безопасности конструкции;
- минимизация рисков контаминации;
- совместимость с материалами, с которыми конструкции придется контактировать;
- минимизация риска инфекции и микробной контаминации;
- обеспечение достаточной точности (в устройствах с измеряющей функцией);
- защита от излучения;
- адекватная маркировка продукта;
- адекватный инструктаж пользователя.

Детали этих принципиальных требований заложены в серии стандартов, например preEN14931 (см. ниже), которые разработаны или разрабатываются для соответствия требованиям Директивы.

Процедуры бдительности

Еще одним отличием Директивы по медицинским устройствам от директив по новым подходам является то, что она устанавливает формальную процедуру бдительности, посредством которой производители, работники здравоохранения и другие обязаны сообщать об определенных проблемах (например, сбоях в работе, ошибках), возникающих при использовании медицинских устройств и при клинических испытаниях. Эта система бдительности учреждается компетентным органом управления каждого государства участника и требует от каждого производителя иметь заготовленную процедуру для постмаркетингового мониторинга и извещения о неблагоприятных инцидентах.

Оценка риска ISO EN 14971 27

ISO EN 14971: медицинские устройства — ведение риска применительно к медицинским устройствам (2000) предлагает рамки эффективного ведения рисков, связанных с применением медицинских устройств. Оно пред-

лагает «процедуру анализа риска», следующую нижеприведенным шагам и идентификации:

- назначение применения/цель и идентификация характеристик, связанных с безопасностью медицинского устройства (Шаг 1);
- идентификация известных или потенциальных опасностей (Шаг 2);
- установление риска каждой опасности (Шаг 3);
- оценка риска (Шаг 4);
- контроль риска (Шаг 5);
- снижение риска;
- анализ выбора;
- осуществление мер по контролю за риском (Шаг 6);
- оценка остаточного риска (Шаг 7);
- анализ риска/пользы (Шаг 8);
- другие возникающие опасности (Шаг 9);
- завершенность оценки риска (Шаг 10);
- общая оценка остаточного риска (Шаг 11);
- сообщение о ведении риска (Шаг 12);
- постпроизводственное сообщение (Шаг 13).

1.2.2. Директива по оборудованию, работающему под давлением (PED 97/23)

«Директива по оборудованию, работающему под давлением»[5] была принята Европейским парламентом 29 мая 1997 г. для синхронизации существующих законов, касающихся устройств, работающих под давлением, в странах членах Европейского союза. В настоящей редакции исключены устройства, работающие с максимальным давлением 0,5 бар, так как такое давление не образует существенного риска.

Помимо требований, вытекающих из MDD, в этой директиве несколько дополнительных требований были гармонизированы для использования устройств внутри Европы, работающих под давлением, и применены к гипербарическим системам. Большое количество дополнительных данных перекликается, хотя и очень поверхностно, с «Базовыми требованиями по безопасности». Они адресованы стабильности давления и аспектам загрузки, превентивным мерам по безопасности во время работы, выполнимости инспекций, возможности загрузки и разгрузки, коррозии и другим химическим изменениям, износу и нарушениям целостности, компрессии и декомпрессии, предупреждению набора устройством избыточного давления, наружным возгораниям, маркировке CE, инструкциям по применению и применяемым материалам и трубопроводам.

1.2.3. Маркировка CE

Для продажи определенных товаров на Европейском рынке они должны быть промаркированы CE. Аббревиатура CE является декларацией производителя того, что этот продукт отвечает требованиям действующих Европейских директив. Такие товары затем можно свободно продавать на территории Европейской экономической зоны без воздействия дополнитель-

ных национальных правил. Существующие требования изложены в различных Европейских директивах, которые заменяют индивидуальные стандарты безопасности страны. Под действие директив попадают товары не только произведенные, но экспортированные в Европейский союз.

1.2.4. Качество и назначение газов

С 1 января 2000 г. газы, применяемые для дыхания в медицинских целях, должны отвечать требованиям Европейской Фармакопии[9], которая в настоящее время существует уже в 5-м издании. Несколько монографий в составе этой работы касаются воздуха, азота и кислорода. Кислород принято рассматривать как лекарство в газообразной форме (не в виде жидкости). Хранение кислорода в жидком виде требует перевода его в газ перед применением, что относится к процессам производства медикаментов, требующих участия фармацевта.

Воздух, создающий давление в барокамере, должен отвечать стандартам как минимум EN 12021[10].

1.2.5. Европейские нормы для многоместных лечебных гипербарических камер (preEN 14931)

Европейские нормы, касающиеся производства и тестирования многоместных гипербарических камер для медицинских целей[6], были подготовлены Технической комиссией CEN Task Force 127 в соответствии с мандатом, полученным CEN от Европейской комиссии. Эти нормы будут применимы к требованиям безопасности и связанными с ними методами тестирования систем многоместных камер для гипербарического (кислородного) лечения, сконструированных для применения давления, превышающего окружающее атмосферное давление. Их следует применять в медицинских условиях для лечебных целей.

Норма preEN 14931 6 определяет следующие минимальные требования.

- *Требования к оперативному диапазону.*

  Минимальное оперативное давление для гипербарических камер должно быть не менее 2 бар. Верхний предел давления в норме не определен, и производитель может следовать специфическим требованиям клиента, например в случаях с системами высокого давления для сатурации.

- *Требования к структуре, размеру и объему.*

  Барокамера должна состоять, по крайней мере, из двух отсеков: один — это основное помещение, в котором проходит лечение, и второй — шлюз, через который в камеру попадают люди или оборудование. Основное помещение должно обеспечивать объем достаточный как минимум для одного пациента в положении лежа и доступ к нему с обеих сторон, а также объем вокруг пациента, достаточный для проведения реанимационных мероприятий.

- *Требования к системам дыхания.*

  Для каждого лица внутри камеры, включая медицинский персонал, должно быть предусмотрено дыхательное устройство для использования лечебного газа (система по запросу, система свободного потока или

механический респиратор) независимо от атмосферы камеры с наружным предохранительным клапаном.

- *Требования к контролю давления.*

Каждая камера, работающая под давлением (включая частичные камеры), должна иметь собственные контрольные приборы и устройства для компрессии, декомпрессии, вентиляции и подачи лечебного газа в систему дыхания, равно как и для измерения и отображения давления внутри камеры. Общая контрольная панель гипербарической системы должна постоянно находиться под контролем наружного оператора.

- *Требования по охране окружающей среды.*

В каждом отсеке вентиляция должна обеспечивать атмосферу в пределах специфических ограничений (кислород ≤23,5%, двуокись углерода <0,5 кРа, загрязняющие органические соединения <0,5 мг/м^3, относительная влажность 40–60%).

Максимальная скорость компрессии и декомпрессии как в основном отсеке, так и в шлюзе, должна соответствовать декомпрессионным схемам и таблицам лечебной рекомпрессии. Основной отсек также должен быть оснащен системой быстрой декомпрессии.

- *Требования к электрооборудованию.*

Напряжение электрооборудования внутри камеры должно оставаться ниже 42 В, за исключением случаев, когда это предусмотрено конструкцией и исключает опасность более высокого напряжения.

- *Требования к пожарной безопасности.*

Внутри барокамеры запрещено размещать легко воспламеняющиеся материалы, воспламеняющиеся жидкости, газы и искрящие устройства. В барокамерах по возможности следует избегать или сводить к минимуму применение любых воспламеняющихся материалов. Электрическое и нагревательное оборудование должно быть защищено достаточно для предупреждения искрения и перегрева как во время нормальной работы, так и в случае поломки.

Оператор барокамеры должен иметь возможность переключить лечебный газ на воздух с панели управления. Альтернативный источник воздуха для дыхания должен находиться в распоряжении оператора на случай, если воздух вблизи камеры окажется непригодным для дыхания.

- *Требования к панели управления.*

Цель панели управления — сосредоточить отображение всех контролируемых параметров и регулирующие устройства в одной точке. Она должна быть сконструирована так, чтобы все инструменты были четко промаркированы, скомпонованы по функциональному признаку, адекватно освещены и сгруппированы в зонах, функционально различных для разных отсеков.

Должно быть предусмотрено измерение концентрации кислорода, отображаемое и регистрируемое для каждого отсека отдельно. Из-за наличия возможности локального повышения концентрации кислорода точки забора проб должны быть расположены поблизости от вентиляционных отверстий, что позволяло бы измерять смешанный газ. Для

больших барокамер необходимы дополнительные измерительные устройства, позволяющие делать замеры в точках, где ожидается наиболее высокая концентрация кислорода.

- *Требования к системам подачи сжатого воздуха.*

  Система должна подавать воздух, как минимум отвечающий требованиям чистоты, предъявляемым к воздуху дыхательных аппаратов (EN 12021).

- *Требования к системам связи.*

  Системы связи каждой камеры с панелью управления должны обеспечивать постоянную слышимость всех звуков внутри, и, кроме того, между каждой камерой и панелью управления должна быть установлена как минимум одна система экстренной сигнализации.

- *Требования к системе экстренного электроснабжения.*

  Все оборудование, необходимое для обеспечения оперативной безопасности, включая экстренную подсветку барокамеры и панели управления, должно быть оснащено системой непрерывного электроснабжения.

- Другие требования к подаче кислорода/лечебного газа, системе трубопроводов, клапанам и соединениям, замкам, внутренней окраске, инструкциям по применению и маркировке.

Норма prEN14931 также включает приложения, касающиеся установки адаптера для компрессионной камеры, рекомендации по медицинским устройствам, применяемым к системам гипербарических камер, и взаимоотношения между этой Европейской нормой и принципиальными требованиями MDD 93/42.

Так как норма prEN14931 определяет только минимальные требования, которым должны отвечать новые многоместные гипербарические камеры и системы, уже установленные многоместные гипербарические камеры могут значительно от них отличаться.

Некоторые уже установленные конструкции отличаются по размерам, объему, параметрам контроля среды, освещению, панели управления и т. д. от минимальных требований, предъявляемых Европейской нормой. Многие из них базируются на камерах для дайверов, которые ранее применялись для декомпрессии и рекомпрессии дайверов. Конструкция таких систем отвечает всем критериям для длительного пребывания здоровых людей, включая хранилища подаваемого газа, системы жизнеобеспечения, связи, контроля и электроснабжения. Однако обычно у них отсутствуют некоторые медицинские устройства, необходимые для медицинской помощи пациенту, проведения процедур, механической вентиляции, систем для отсасывания. Таким образом, прежде чем вводить их в эксплуатацию для медицинских целей, необходимо адаптировать их некоторыми структурными и функциональными модификациями и подготовить к оперативным и экстренным процедурам, предусмотренным для таких систем. Если на основе анализа риска для соответствия критериям безопасности разработаны специфические процедуры, в таких системах все же можно выполнять гипербарическое лечение с приемлемым уровнем бе-

зопасности персонала и пациентов. Были построены целые операционные, позволяющие выполнять операции на сердце, легких и сосудах в условиях повышенного давления.

С другой стороны, самые новые конструкции могут значительно превышать минимум, определяемый нормой prEN14931, с компьютеризированными системами контроля для автоматического выполнения набора — спуска давления, более высоким максимумом рабочего давления и более совершенными системами жизнеобеспечения. Современные технические решения делают возможным построение многоместных камер достаточного объема для размещения нескольких пациентов в критическом состоянии со всем оборудованием и персоналом, необходимым для проведения интенсивной терапии в условиях воздействия гипербарическим кислородом («палаты под давлением»).

1.3. Гипербарические системы пожарной безопасности

В Европе только после трагедии, произошедшей в Милане 1997 г., обратили внимание, что пожар внутри барокамеры выглядит по-другому. До этого считалось нормальным, что обязательной должна быть система ливневого пожаротушения и что в случае пожара пациенты и сопровождающий персонал наденут маски и в эти маски будет подан воздух. Никто не мог вообразить, что эти меры могут быть не выполнены адекватно или в полной мере из-за проблем порождаемых такой ситуацией.

В этой части будет представлен обзор правил, принятых во всем мире, а также вопросы, возникающие при соблюдении правил, когда последние противоречат современным знаниям о пожаре в гипербарических условиях. Наконец, будут рассмотрены перспективы развития этого направления.

1.3.1. Стандарты безопасности и правила, опубликованные в странах мира

а) Национальная ассоциация защиты от огня NFPA 99 (США)[11]

Этот стандарт в основном рассматривается как основной. Тем не менее в нем есть определенные «слабые места», касающиеся качества водно-диффузионных методов (также в отношении длительности заливки) внутри барокамеры. Остаются открытыми вопросы о минимальных количествах на 1 м^2, длительности заливки и длительности быстрой декомпрессии. Официально Tewarson[12] заявил, что «стандарты тестирования NFPA разработаны для оценки горючести материалов под нормальным атмосферным давлением и не подходят для материалов, используемых в обогащенной кислородом атмосфере барокамеры». Следует отметить, что этот автор касается только проблемы кислорода, а мы должны помнить еще о проблемах давления и закрытого пространства.

б) DIN 13256 — 2 (Германия)[13]

Эта немецкая норма учитывает некоторые элементы NFPA, оставляя возможность продемонстрировать применимость другой системы, ко-

торая обеспечивает результаты, по крайней мере, аналогичные стандартам NFPA. В ближайшее время планируется заменить этот стандарт на норму EN.

в) ISPESL (Италия)[14]

Руководство, которое было разработано после трагедии 1997 г. в Милане, учитывает ряд уроков, извлеченных из этого трагического пожара. Оно включает как активный, так и пассивный подходы и затрагивает процедурные аспекты. Более того, руководство описывает огнетушительные системы, оно требует также применения систем мониторинга (выявления). Наконец, хотя минимальное количество воды заимствовано из программы NFPA (81 л/мин), длительность заливки была доведена до 3 мин.

г) BHA (Британская гипербарическая ассоциация, Великобритания)[15]

Руководство привлекает внимание к определенным пассивным, а также активным мерам. В этом документе завершается анализ риска, рассматривающий возможные причины пожара.

д) Декрет от 28 марта 1990 г. (Франция)[16]

Этот документ не содержит нормативного обзора, но связан с законодательными положениями, защищающими работающих. Его следует принимать во внимание, так как во Франции других документов нет.

Декрет не предлагает каких-либо материальных или организационных решений, кроме того, что материалы для пожаротушения должны быть эффективны, а средства спасения в задымленной среде доступны.

е) AS 4774.2 (Австралия)[17]

Австралийский стандарт основан на NFPA[99].

ж) SABS 0377 (Южная Африка)[18]

Большинство положений повторяют положения программы NFPA[99].

з) PrEN 14931 (Европейское сообщество)[6]

Эта новая норма подготовлена к выпуску Европейской комиссией по стандартизации и скоро заменит «национальные» нормы в Европейском сообществе в отношении производства новых лечебных гипербарических камер.

Только статья 4.2.21 касается защитных мер против огня. Эта в основном универсальная статья ограничивается пассивными защитными мерами лишь в незначительной степени касаясь активной защиты. Разрабатывается отдельная норма тестирования систем пожарной безопасности.

Существуют стандарты/нормы и руководства для обеспечения потребностей ливневых систем. Однако все еще имеются некоторые сомнения, так как не вполне определено, на каком тесте или сценарии пожара они были основаны и принято ли во внимание то, что находящиеся в горящей барокамере люди скорее всего профессиональными дайверами не являются.

Эти аспекты трудно оценить количественно или контролировать, что может объяснить многие трудности, встречающиеся при попытках интерпретировать результаты стандартных методик тестирования и применить их к «реальным жизненным тестам»[19].

Согласно наблюдениям, полученным во время пожаров в барокамерах[20], ни одна ливневая система не способна остановить огонь в гипербарической среде при 2,5 ата и 30%-м кислороде, если это не сочетается с другими действиями.

Официальные публикации в прошлом[21, 22] советовали в случае пожара внутри барокамеры подавать воздух в маски. Однако в действительности в случае серьезного инцидента все находящиеся внутри камеры кидаются к выходу, что делает такую рекомендацию бесполезной.

В будущем, по-видимому, будет неправильно говорить о «ливневой системе тушения» или «системе подавления огня», скорее подойдет термин «гипербарическая система борьбы с огнем» (FFS), охватывающий проблему во всей ее полноте: пассивные средства, такие как предупреждение и раннее выявление, и активные средства, такие как оповещение, подавление или заливка огня и эвакуация находящихся в камере.

Пассивные меры

Средства, замедляющие горение, могут по-разному реагировать в нормальных атмосферных и гипербарических условиях. Необходимо будет изучить все эти аспекты для выработки на основе такого изучения будущих стандартов.

Тем не менее грядущие стандарты должны содержать понятие о «пожароустойчивости», которую следует определить при помощи доказанных методов. Автор полагает, что, дожидаясь технологического развития и специфических стандартов, необходимых сейчас, важно вспомнить про стандарт ISO 6941[23], который является средством определения (текстильные материалы, измерение свойств распространения пламени по вертикально ориентированным образцам).

Для уменьшения зависимости от человеческого фактора («сила привычки») можно применить различные средства предупреждения и выявления.

- Автоматическое сообщение, касающееся правил безопасности перед каждой компрессией: это сообщение не заменяет собой внимание оператора, но повторяется день за днем, сеанс за сеансом, подчеркивая важность соблюдения правил безопасности. Его можно сравнить с короткой обязательной объявляемой информацией о безопасности перед взлетом самолета.
- Автоматический сигнал тревоги при уровне кислорода внутри барокамеры около 22%: он предупреждает оператора, который может принять меры до того, как уровень кислорода достигнет критического значения 23,5%.

Использование систем выявления возгорания можно обсуждать. В перечне возможных источников возгорания в гипербарической среде, предложенном Beeson D., автор обращает внимание, что кроме электрических искр основными факторами риска являются открытый огонь и носимые согревающие устройства.

Большинство систем выявления возгорания созданы на основе инфракрасного и/или ультрафиолетового спектра. Обе системы основаны на спектральном анализе и, таким образом, выявляют открытое пламя.

Каждая из этих систем может среагировать в несколько секунд. Тем не менее, учитывая скорость процесса воспламенения, никто не подтвердит, что эти системы решают наши проблемы.

В самом деле, из литературы[24] известно, что основная причина фатальных пожаров — источники тепла (грелки), а не пламя или искры. Зачем ждать огня? Почему не попробовать поискать надежный детектор изменений температуры? Это помогло бы сэкономить бесценные секунды.

Трудность в том, что среди имеющихся на рынке необходимо найти такой детектор, который выполнял бы две миссии (выявление тепла и пламени).

В отношении подачи кислорода литературные источники предлагают использовать максимально позволительный уровень кислорода внутри камеры 23,5%, хотя совершенно не понятно, почему 23,5%, а не 23 или 24%?

Ответ, по-видимому, находится в области правил защиты работающих в ограниченном пространстве[25], в которых максимальный уровень 23,5% как раз вполне четко упоминается, но это значение скорее относится к нормобарической среде.

Не стоит забывать, что воздух, сжатый до давления в 1,5 бар, содержит количество кислорода, равное таковому в нормобарической смеси с 52% кислорода! Однако из трех принципиальных источников опасности (давление, кислород и ограниченное пространство) технически возможно исключить только тот, что связан с накоплением кислорода внутри камеры.

Поэтому необходимо иметь возможность убедиться в том, что подача и системы эвакуации полностью герметизированы, а также в адекватности контроля за качеством подачи для каждой станции индивидуально.

Активные меры

К сожалению, активация ливневой системы означает провал профилактических мер!

Тем не менее жизненно важно, чтобы эти системы гарантировали контроль за огнем по крайней мере на время, необходимое для спасения находящихся внутри.

Подходы, содержащиеся в стандартах и рекомендациях, основаны на минимальных технических требованиях, которым системы должны соответствовать (способ и длительность заливки). Многие люди склонны полагать, что борьба с огнем прекращается в момент активации ливневой системы. Однако это неудовлетворительный ответ на общий подход к проблеме и, таким образом, ее решению. Способствуя тушению, ливневые системы должны, тем не менее, оставаться лишь частью системы борьбы с огнем.

Вода обладает физическими свойствами, делающими ее прекрасным средством тушения огня, и важно использовать эти свойства максимально. Особенно важны два физических свойства воды: энергия абсорбционной способности и охлаждающие свойства. Внутри такого замкнутого пространства, как в барокамере, основной проблемой является быстрый и неконтролируемый подъем температуры, что уже отмечалось другими ав-

торами[26]. Разбрызгивание воды в форме мелких капелек будет наиболее приемлемым методом для максимального повышения способности воды абсорбировать энергию. Однако требуется еще и тушить пламя, для чего необходимы прямые струи воды, направленные на источники огня.

Важно искать баланс между этими двумя ливневыми методами (минимальные капельки и мощные струи), обеспечивающий в то же время равномерное и обильное распределение в барокамере. Вода должна занять максимально возможную часть объема барокамеры. Учитывая, что большинство находящихся внутри бросятся к выходу (благодаря защитной рефлекторной реакции), эту зону целесообразно особенно интенсивно заливать водой. И наконец, представляется разумным обеспечить подачу воды как минимум до момента открытия дверей.

Даже при наличии мощной ливневой системы, учитывая экспоненциальное распространение огня в оксигенированной атмосфере, представляется маловероятным, что после ликвидации огня лечение будет продолжено. В любом случае барокамеру необходимо эвакуировать.

Вопрос в том, за какой период времени? Приступая к ответу, кто-то, без сомнения, будет иметь в виду максимальное время, в течение которого человек может выжить, полностью задержав дыхание. Рассчитывая это время, необходимо учесть не только полное время декомпрессии, но и время полной эвакуации камеры (имея в виду до момента эвакуации последнего, самого дальнего от двери пациента). Исходя из максимально допустимой скорости всплытия дайверов, автор полагает, что время возврата среды барокамеры к атмосферному давлению с 2,5 ата составляет одну минуту. Технически это вполне возможно.

В течение этой минуты система должна обеспечить подачу сигнала предупреждения экстренных служб и предоставления им полной информации о типе пациентов, с которыми им придется иметь дело. То же и в отношении специального оборудования, необходимого «наружному» персоналу для обеспечения выхода лиц, находящихся внутри камеры.

Необходима максимальная автоматизация этих действий либо наличие хорошо тренированного персонала. Технически вполне возможно и это.

В заключение можно сказать, что многие технологические усовершенствования все еще разрабатываются. Одно требование остается жизненно важным: «активный» подход к предупреждению пожара необходимо начинать с тщательного обучения и тренировки всего участвующего в процессе персонала.

1.4. Гипербарическое оборудование

1.4.1. Введение и общие замечания

Согласно MDD 93/42[3], все оборудование, применяемое внутри барокамеры, должно иметь маркировку CE, включающую гипербарические условия окружающей среды. Однако до сегодняшнего дня лишь немногие устройства имеют такую маркировку. В связи с этим, прежде чем взять прибор в барокамеру, пользователи все еще вынуждены проводить некоторую проверку устройств под свою ответственность.

Общий процесс управления риском применим ко всем медицинским устройствам, описанным в ISO EN 14971 [27], но рекомендации по медицинским устройствам, применяемым специфически в барокамерах, представлены в приложении B к prEN 14931 [3]. Это приложение содержит описание:

- потенциальной опасности, которую создают определенные медицинские устройства;
- опасности, индуцируемой медицинским устройством, в отношении которого есть вероятность использования его внутри барокамеры для лечения гипербарическим кислородом;
- рекомендаций для производителей медицинских устройств и пользователей барокамер, имеющих целью достижение максимально возможного уровня безопасности пациента и сопровождающих.

Существуют три вида опасности, связанные с использованием медицинских устройств в барокамере.

1. Повышенное давление и изменение давления — могут существенно изменить структуру и/или функцию медицинских устройств, разработанных для использования при атмосферном давлении, и привести к физическому повреждению или ухудшению работы.
2. Случайное повышение содержания кислорода во внутренней атмосфере — повышает опасность пожара при наличии воспламеняемых материалов или источника воспламенения, например искр.
3. Медицинские устройства с электрическим приводом в гипербарической среде — представляют опасность как потенциальный источник воспламенения (искры или перегрев).

В любом случае какой-либо сбой не должен вести к опасности, и должны быть приняты меры, исключающие возгорание в гипербарических условиях медицинских устройств с электрическим приводом. Медицинские устройства, вносимые в барокамеру, должны быть сертифицированы производителем для работы в гипербарических условиях и соответствующим образом промаркированы. К сожалению, в настоящее время лишь немногие медицинские устройства, необходимые для продолжения интенсивной терапии в барокамере, имеют маркировку производителя, означающую совместимость с гипербарическими условиями (см. ниже).

В случае если медицинское устройство необходимо применить в гипербарической среде, а производитель его для таких условий не сертифицировал, пользователь (персонал гипербарического центра) должен провести проверку перед инсталляцией. Устройство должно быть проверено по следующим параметрам:

1) нахождение при повышенном давлении: оно должно быть устойчиво к давлению и не содержать закрытых отсеков под атмосферным давлением;
2) нахождение при повышенном содержании кислорода в окружающей среде: оно не должно содержать легковоспламеняющихся материалов;
3) электрообеспечение: внутри барокамеры применима только низкая энергия (низкое напряжение и слабый ток).

Далее функционирование устройства проверяют в гипербарических условиях для уточнения влияния на приборы управления (например, кнопки клавиатуры), работу датчиков устройства, работу электронных компонентов устройства, дисплея и соответствие отрабатываемых параметров заданным (скорость потока, давления и т. д.).

При любых сомнениях инсталляцию этого медицинского устройства следует запретить.

1.4.2. Мониторирующие устройства

Мониторирование физиологических параметров во время сеанса ГБО прямо зависит от тяжести заболевания и текущего состояния пациента. Набор измеряемых параметров может ограничиваться простым ЭКГ в трех отведениях, но может достигать критического объема, включая давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) или электроэнцефалографию (ЭЭГ)[28].

По причинам безопасности оптимальный способ сбора измерений в гипербарической среде — это считывание получаемых сигналов, преобразуемых в электрический сигнал низкого напряжения или тока и передаваемого по кабелю, пропущенному через ее стенку на монитор, дисплей и принтер, стоящие за пределами камеры. Передачу сигнала изнутри камеры за ее пределы можно эффективно осуществить с помощью кабельных соединений или телеметрически. Значительный недостаток проведения кабеля через стенку камеры — необходимость в двух дополнительных коннекторах для переключения кабелей. Это может стать причиной снижения качества сигнала, особенно при низком соотношении сигнал/шум. Телеметрическая передача обеспечивает постоянный мониторинг пациента на всех фазах сеанса, включая транспортировку пациента в камеру и из нее. Качество передаваемого сигнала зависит от качества эмиттера и ресивера, положения антенны и толщины стенок камеры. К сожалению, такие системы обычно позволяют передавать только некоторые основные сигналы, такие как ЭКГ.

Еще один способ — поместить мониторирующее устройство в барокамеру и собирать, отображать и записывать все сигналы у постели пациента внутри камеры. Это решение легче выполнить, и в основной версии оно не требует какой-либо модификации конструкции камеры. Если необходимо, можно собирать данные внутри барокамеры и затем посылать их из камеры (опять через кабельное соединение через электический порт или телеметрически) на более совершенный монитор за пределами камеры для дальнейшего анализа. Важно помнить, что внесение электрических устройств в барокамеру повышает риск пожара, в связи с чем необходимо тщательно взвесить необходимость этого.

Следующие методы мониторирования считаются безопасными при использовании внутри барокамеры.

1. Неинвазивные
   а) электрокардиография;
   б) пульсоксиметрия;
   в) неинвазивное измерение АД;
   г) температура;
   д) чрескожное парциальное давление кислорода ($p_{tc}O_2$);
   е) электроэнцефалография (ЭЭГ);
   ж) вызванные потенциалы (ВП);
   з) лазерная допплеровская флоуметрия;
   и) трансторакальный биоимпеданс;
   к) транскраниальный допплер;
   л) ближняя инфракрасная спектроскопия (БИК-спектроскопия);
   м) спирометрия и давление в дыхательных путях;
   н) анализ дыхательного газа.

2. Инвазивные
   а) артериальное давление (АД);
   б) сердечный выброс (СВ);
   в) внутричерепное давление (ВЧД);
   г) анализ газов крови;
   д) сатурация венозной крови (SvO_2);
   е) оксигенация тканей;
   ж) уровень глюкозы в крови.

1.4.3. Респираторы

В соответствии с показаниями к ГБО некоторые сеансы приходится проводить пациентам, поступившим по экстренным показаниям и из отделения интенсивной терапии. Это означает, что основное лечение пациентов в критическом состоянии, включая искусственную вентиляцию легких, необходимо продолжать и внутри барокамеры. В связи с такой необходимостью барокамеры должны быть оборудованы встроенными или транспортными респираторами для проведения ИВЛ во время сеанса ГБО.

Было бы идеально, если бы такие устройства могли отрабатывать те же параметры и типы вентиляции, что и каждый респиратор ОРИТ. Однако работа всех пневматических устройств внутри барокамеры изменяется из-за повышенного давления и изменения плотности газов. Если в конструкции аппарата не предусмотрена технически компенсация этих явлений, клиническим следствием может быть гиповентиляция из-за снижения потока[29, 30] и/или повышения работы дыхания при любом вспомогательном типе вентиляции (вентиляция с постоянным положительным давлением в дыхательных путях [CPAP] и вентиляция с поддержкой давлением [PSV])[31, 32].

Знание физических свойств газов под давлением, а также устройства и типа работы респиратора поможет в прогнозировании изменения рабочих параметров в гипербарической среде.

Точный уровень индуцированных давлением изменений работы респиратора строго зависит от его типа и технического устройства. В связи с этим, опираясь только на физические законы и общие знания о конструкции респираторов, практически невозможно прогнозировать, как они будут работать под давлением[29]. Для каждого конкретного типа респиратора необходимы эмпирические данные, полученные в гипербарических условиях.

До настоящего времени только два респиратора сертифицированы CE для работы в гипербарической среде. Это французский респиратор RCH-LAMA и итальянский Siaretron 1000 Iper (60 VF).

RCH-LAMA[33] — волюметрический респиратор с пневматическим логическим контролем потока вдоха на постоянном уровне, не зависящем от окружающего давления до 6 ата. Респиратор оснащен автоматической системой контроля давления в манжете эндотрахеальной трубки.

Siaretron 1000 Iper (60 VF)[34] — электропневматический респиратор, имеющий автоматическую компенсацию подаваемого дыхательного объема до давления 7 ата, измеряемого специальным абсолютным трансдуцером давления. Респиратор может работать в режиме IPPV, PSV, SIMV и CPAP, с концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси от 21 до 99%.

Еще один респиратор, Hyperlog Dreger[34–36], сконструирован для автоматической компенсации рабочих параметров к повышенному давлению среды, но не сертифицирован CE для применения в гипербарических условиях. Это пневматический респиратор с контролем по давлению и автоматической компенсацией обусловленных компрессией и декомпрессией изменений подаваемого объема. Его можно использовать при давлении до 6 ата, но в нем отсутствуют какие-либо сложные режимы, необходимые для вентиляции на современном уровне интенсивной терапии.

Существует несколько модификаций других респираторов, позволяющих совмещать их с гипербарической средой. К числу респираторов, применяемых в многоместных барокамерах, относятся: Ambumatic, Bennett PR-2, Bird Avian, Campbell EV 500, Emerson Can, EVITA 4, Impact Uni-Vent Eagle Model 754, Lifcare PLV-100, Microvent, Monaghan 225, Newport Medical 300m, Ohio 550, Omni-Vent Ceries D, Oxylator EM-100, Oxylog, Oxylog 2000 HBO, Penlon Multivent, Penlon Oxford, PneuPAC HC, Servo 900B, Servo 900C, Servo 900D, Servovent 99D и TXP.

Следует иметь в виду, что независимо от тестирования применение этих устройств внутри барокамеры требует постоянной регулировки установленных параметров. Это особенно важно для респираторов с волюметрическим контролем, когда дыхательный объем, подаваемый пациенту, обычно снижается с ростом давления окружающей среды. Пользователь должен регулировать дыхательный объем при любом изменении давления — за исключением респираторов с конструктивно предусмотренной функцией автоматической компенсации. Результаты таких регулировок необходимо оценивать тщательно и постоянно. По этой причине в гипербарических условиях предпочтительны респираторы, контролируемые по давлению, обеспечивающие дыхательный объем более стабильно.

Несмотря на то, какой респиратор применяется для искусственной вентиляции, необходим независимый контроль при помощи мониторинга газообмена, по крайней мере, с измерением выдыхаемого объема и парциального давления двуокиси углерода в выдыхаемой смеси. В большинстве случаев пациентам в критических состояниях на искусственной вентиляции необходим также дополнительный мониторинг кардиореспираторного статуса, включающий частоту сердечных сокращений, АД и чрескожное парциальное давление кислорода.

1.4.4. Инфузионные насосы и шприцы-дозаторы

Самый дешевый метод введения жидкостей в многоместной барокамере — это капельница. Единственная трудность при ее использовании — регуляция объема газа во флаконе и камере фильтра системы во время сеанса ГБО в соответствии с меняющимся давлением. Применение мягких пакетов с растворами помогает избежать опасности слишком быстрого введения жидкостей, обратного тока крови в систему и попадания газовых пузырьков в кровеносные сосуды, связанных с наличием газовых пузырьков в жестком флаконе в условиях изменяющегося давления. Тем не менее из-за изменений объема газа в камере фильтра системы пользователь обязан постоянно контролировать и регулировать скорость потока. В связи с этим для точного титруемого дозирования лекарств (обычно инотропных и седативных препаратов), применяемых для продолжения внутри барокамеры интенсивной терапии, нужны шприцы-дозаторы и инфузионные насосы с электроприводом.

Как и все медицинские устройства, вносимые в барокамеру, шприцы-дозаторы и инфузионные насосы необходимо тщательно проверить на возможность появления дополнительной опасности в процессе их использования в гипербарической среде. Важный этап проверки перед компрессией — оценка точности работы под повышенным давлением[37], так как есть несколько сообщений о значительном уменьшении инфузируемого объема во время сеанса ГБО некоторыми моделями[38–41].

До сих пор только один шприцевой насос (Pilot Hyperbaric, Fresenius Vial S.A.) маркирован CE для применения в гипербарической среде до 7 ата.

Некоторые другие модели — даже не будучи маркированы CE для применения в гипербарической среде — уже протестированы для гипербарических условий: Atom 235, Ballon Infuser, Baxter Collegue CX, Baxter PCA Infusor, Imed 965, IMED Gemini PC-2TX, Imed Series, Infusion Dynavics Power Infuser, Infutec 520, IVAC 770, IVAC Alaris Medsystem III, IVAC P300, MiniMed 506 (инсулиновый насос), MTP military, Rateminder III, SE 200, SE 400B, TE-171, TE-311, TE-312, Terumo STC-3121, Terumotec & Top.

Независимо от того, какая модель шприца дозатора или инфузионного насоса используется, пользователь должен помнить об опасности, связанной с применением таких устройств, для минимизации риска критических осложнений для пациентов в тяжелом состоянии, получающих гипербари-

ческое лечение. Это особенно важно для пациентов, зависимых от инотропной поддержки. Таким пациентам необходимо постоянное точное мониторирование гемодинамики и готовность к быстрому титрованию инотропов для выведения показателей на физиологические уровни[38].

1.4.5. Кардиальная поддержка

Дефибрилляция

Необходимость применения дефибрилляции в гипербарической среде — логическое следствие лечения пациентов в критическом состоянии в барокамере. Процедура дефибрилляции в барокамере опасна в связи с риском возникновения между электродами электрического разряда и вольтовой дуги. Таким образом, она абсолютно противопоказана в атмосфере чистого кислорода одноместной барокамеры[42]. С другой стороны, в многоместной барокамере дефибрилляцию можно безопасно выполнить при соблюдении некоторых условий.

1. Барокамера наполнена сжатым воздухом, содержание кислорода ниже 21,6%[43].
2. К грудной клетке пациента прикреплены адгезивные пластины большой площади[44, 45]. Для улучшения проводимости между кожей и электродом нанесен гель, а зона вокруг электродов свободна от горючих материалов[46].
3. Трансмиссионный кабель большого диаметра и с малым сопротивлением проходит через стенку барокамеры снаружи[45].
4. Дефибриллятор (включая переключатели) находится вне барокамеры[43–46].
5. Для выполнения процедуры необходимо присутствие трех человек: 1) медик-сопровождающий внутри барокамеры отвечает за установку электродов; 2) оператор дефибриллятора вне барокамеры контролирует блок управления разрядом и 3) оператор барокамеры, готовый немедленно активировать систему водного пожаротушения.

При соблюдении этих правил риск пожара приемлемо низок, в связи с чем общее мнение сходится в том, что в многоместной барокамере применение дефибриллятора безопасно[42, 43]. Если в гипербарических условиях дефибрилляция технически невозможна, ее выполняют вне камеры после экстренного снижения давления и извлечения пациента, принимая во внимание, что преоксигенация гипербарическим кислородом на несколько минут отдаляет срок наступления смерти мозга.

Наружная кардиостимуляция

Есть сообщения о нарушении работы некоторых временных наружных кардиостимуляторов в гипербарических условиях[47, 48], другие же продемонстрировали удовлетворительную работу при давлении до 8,7 ата[49]. Таким образом, следует избегать использования непроверенных наружных кардиостимуляторов и при необходимости применять альтернативные

варианты. Один из них — кардиостимулятор вне барокамеры[46], с проведением проводов через стенку барокамеры, как это было описано для дефибрилляции. Другой способ — использование перманентного герметически упакованного кардиостимулятора, соединенного с пациентом временными наружными электродами[47] или кабелем через катетер.

Имплантируемые кардиостимуляторы

Растет число пациентов с имплантированными кардиостимуляторами и автоматическими имплантированными дефибрилляторами, прошедших курс лечения в барокамере по другим показаниям. По общему мнению, гипербарическая среда не нарушает работу внутреннего кардиостимулятора[50], однако это действительно так только в ограниченном диапазоне давлений. Большинство имплантированных устройств испытаны при, по крайней мере, 2,4 ата[51, 52], но некоторые авторы сообщают, что все протестированные ими кардиостимуляторы адекватно работали при давлении выше 3 ата, а некоторые даже при 7 ата[53]. Во время ISO-совместимой стандартной стерилизации этиленоксидом давление повышается до 2,5 ата, таким образом, все устройства, стерилизуемые этим методом, неизбежно протестированы на такое давление[54].

Тем не менее настоятельно рекомендуется постоянно мониторировать ЭКГ пациентов с имплантированным кардиостимулятором и/или дефибриллятором во время каждого сеанса ГБО.

1.4.6. Дренажи и отсасывание

До повышения в камере давления используют активные устройства для отсасывания (аспираторы на батареях) или общегоспитальную вакуумную систему. Во время сеанса ГБО необходимое для дренирования или отсасывания отрицательное давление создается разницей между давлением внутри барокамеры и вне ее. Возникает дополнительный риск приложения очень высокого и опасного отрицательного давления к полостям и органам тела. По причинам безопасности, отрицательное давление необходимо контролировать манометром и клапаном Вентури, который тоже регулируется вторым манометром. Один манометр служит для регулировки отрицательного давления до безопасных значений 0,2–0,3 бар, которое должно сохраняться на протяжении всего лечения, второй манометр используют для более тонкой регулировки давления отсасывания в соответствии с клинической необходимостью[55].

В гипербарических условиях любое пассивное дренирование работает хорошо, если используется мягкий мешок для сбора отделяемого. Если используется контейнер с ригидными стенками, необходимо обеспечить выравнивание давления между его внутренней средой и атмосферой барокамеры во время компрессии и декомпрессии[56].

Общая рекомендация: во время сеанса нельзя пережимать дренажи грудной клетки во избежание напряженного пневмоторакса при наличии бронхиального или альвеолярного свища[46]. Однако если состояние

пациента позволяет временно пережимать дренажи грудной клетки при давлении окружающей среды, возможно безопасное проведение сеанса ГБО с пережатыми трубками (во избежание попадания газа в полости тела) и снятием пережатия сразу после начала декомпрессии во избежание повышения объема любого газа, которое могло бы где-либо возникнуть.

2. Одноместные камеры и оборудование

По определению, одноместная барокамера способна вместить во время сеанса только одного пациента, обычно в положении на спине, иногда — сидя. Максимальное рабочее давление большинства одноместных барокамер составляет 3 ата (6 ата в редких случаях), что ограничивает их применение схемами лечения со средним давлением. Такое давление непригодно для рекомпрессионного лечения, для которого нужны более высокие давления и длительное пребывание.

Во время сеанса пациент может дышать кислородом прямо из атмосферы камеры или из лицевой маски. В первом случае пациент дышит из кислородной атмосферы, без какой-либо маски или капюшона, но помещение пациента в среду чистого кислорода порождает риск пожара в случае любой искры или неконтролируемого источника нагревания. Более того, дыхание из внешней среды исключает изменение состава дыхательной смеси во время сеанса, например при обычной процедуре переключения с кислорода на воздух для уменьшения токсического влияния кислорода на легкие. В другом случае, дыхание внутри одноместной барокамеры из маски позволяет выполнить такое переключение с внешней панели управления или вручную, когда пациент сам снимает или надевает маску, но в этих условиях необходимо, чтобы он был в ясном сознании и доступен к контакту. В ситуациях, когда пациент теряет сознание и у него начинается рвота, маска представляет собой дополнительную серьезную опасность.

Если пациент дышит кислородом из внутренней атмосферы, обязательна постоянная или прерывистая вентиляция барокамеры для поддержания приемлемого уровня двуокиси углерода и предупреждения скопления внутри паров. В качестве альтернативы можно использовать восстанавливаемый блок, но из-за высокой стоимости это решение привлекательно только в странах, где цена лечебных газов является проблемой.

В течение многих лет использования одноместных барокамер было предпринято множество усилий по адаптации оборудования для поддержки пациента, которому во время сеанса необходимо продолжать интенсивную терапию[42, 57, 58]. По общему правилу можно устанавливать все устройства вне барокамеры, что позволяет оператору их контролировать и избежать контакта электротока с кислородной средой. Все трубки, катетеры и кабели проходят в камеру через специальные порты. Все оборудование должно быть установлено правильно, проверено и откалибровано до нача-

ла сеанса. Необходимо проверить правильность фиксации на пациенте сенсоров. Пациента, проходящего лечение в одноместной барокамере, можно поддерживать следующими методами:

- искусственная вентиляция;
- внутрисосудистая инфузия;
- дренирование плевральной полости;
- неинвазивное автоматическое измерение АД;
- инвазивное изменение артериального и венозного давлений;
- временная кардиостимуляция и водитель ритма;
- другие средства: неинвазивная лазерная флоуметрия, чрескожное измерение парциального давления кислорода и двуокиси углерода, измерения температуры тела (включая кожу, прямую кишку, пищевод), ЭКГ, холтеровское мониторирование, ЭЭГ, пассивная электромиография (ЭМГ), автоматизированный мониторинг тканевых газов (с использованием полярографических или масс-спектрометрических датчиков).

Одноместные барокамеры имеют некоторые преимущества, в основном связанные с относительно низкой ценой эксплуатации: требуется мало места, меньше персонала, отсутствует профессиональная вредность для сопровождающих и необходимость в специальной декомпрессии[58]. С другой стороны, кроме наполненной кислородом среды, пожароопасности и затруднений с выполнением некоторых схем лечения (давление, время, «воздушные перерывы», например рекомпрессионные лечебные схемы) характерным недостатком является невозможность в таких барокамерах прямо помочь пациенту под давлением в случае возникновения экстренной ситуации. Для контакта с пациентом необходимо выполнить декомпрессию камеры. Однако четко установлено, что процесс декомпрессии может негативно сказаться на неспособности пациента к контакту, включая связанные с процедурой осложнения, такие как баротравма и артериальная газовая эмболия. Реальная частота таких эпизодов неизвестна, но игнорировать эту возможность нельзя. Принимая во внимание все опасности, некоторые страны не разрешают применять одноместные барокамеры в качестве медицинских устройств. Учитывая количество одноместных барокамер, установленных по всему миру, 7-я Европейская консенсусная конференция по гипербарической медицине[59] (Лилль, Франция, 2004) признала, что «наполненные кислородом «одноместные барокамеры» могут быть приемлемы при использовании их в соответствии с международными стандартами».

Список литературы

1. Council Resolution of 7 May 1985 on a new approach to technical harmonization and standards. *Official Journal C*, 1985: 136.
2. European Commission. Guide to the implementation of directives based on the new approach and the global approach. European Communities, Italy, 2000.
3. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices. *Official Journal of the European Communities*, 1993; N° L 169/1—169/43—14 June.
4. Houman R. Therapeutical Hyperbaric Facilities in Europe are medical devices, consequences. Proceedings of the European Underwater & Baromedical Society (EUBS) 27th Annual Scientific Meeting. Laak U Van, Ed., Hamburg, Germany, 2001: 125-129.
5. Council Directive 97/23/EC of 29 May 1997 concerning pressure equipment. *Official Journal of the European Communities*, 1997; N° L 181/l—181/55—9 July.
6. prEN 14931:2004 «Pressure vessels for human occupancy (PVHO) — Multi-place pressure chamber systems for hyperbaric therapy — Performance, safety requirements and testing». European Committee for Standardisation (CEN) — Brussels — Belgium.
7. Council Directive 90/385/EEC concerning active implantable medical devices.
8. Council Directive 98/79/EC concerning in vitro diagnostic devices.
9. European Pharmacopoeia, 5th edition, 1 January 2005.
10. N 12021: Respiratory protective devices. Compressed air for breathing apparatus, January 1999.
11. NFPA 99. Standard for Health Care Facilities, Chapter 19: Hyperbaric facilities. National Fire Protection Association, MA. USA, 2002.
12. Tewarson A. Nonmetallic Material Flammability in Oxygen Enriched Atmospheres. *Journal of Fire Sciences*, 2000; 18: 183-214.
13. DIN 13256-2: Pressure vessels for human occupancy PVHO Art 5.2.19. Deutsches Institut fur Normung, Germany, 1996.
14. ISPESL. Guidelines — Safety Supervision of multiplace hyperbaric chambers in a clinic environment. Rev Oct 1999. Chapter 7.3 Fire protection. Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro. Italy (National Institute of Occupational Safety and Prevention).
15. BHA. Guide for Fire Safety Standards for Hyperbaric Treatment Centres. British Hyperbaric Association. United Kingdom, 1996.
16. France. Arrete du 28 mars 1990 relatif a la protection des travailleurs intervenant en milieu hyperbare (JO du 29 mars 1990) (French Decree for the protection of workers under hyperbaric conditions).
17. AS 4774.2. Australian Standard. Work in compressed air and hyperbaric facilities. Standards Australia International, 2002.
18. SABS 0377. Code of Practice for Pressure vessels for human occupancy — Part 1: Hyperbaric chambers (therapeutic). South Africa, 2002.
19. Drysdale D. Fundamental fire properties of combustible materials. In: *Improved Fire and smoke resistant materials for commercial aircraft interiors: a proceedings,* 1995: 37-43.
20. Houman R, Zimmermann Y, Kemmer A. Fire Fighting Course in Hyperbaric Environment, Karlsbad, Germany, 2005 April; 28-29.
21. Hamilton R, Sheffield P. Hyperbaric chamber safety. In: *Hyperbaric Oxygen Therapy*. Ed. Davis JC and Hunt TK, 1998: 47-59.
22. Pelaia P. Rocco M, Di Lauro E, Spadetta G. Safety and HBO therapy. In: *Handbook on hyperbaric medicine.* Eds: Oriani G, Marroni A and Wattel F, 1996: 715-736.
23. ISO 6941. Textile fabric — burning behaviour — Measurements of flames spread properties of vertically oriented specimens. International Organization for Standardization — CH, 1992.
24. Sheffield PJ. Review of hyperbaric incidents. In: *Hyperbaric Safety Director Training Course*, May 7-10, 2003, San Antonio, Texas, USA.
25. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Standard for confined space entry 29 CFR 1910.146. www.osha.gov.
26. Gearhaert W. Fire suppression systems. In: *Hyperbaric facility safety — a practical guide.* Ed. Workman T. Best Publishing Company, Flagstaff, USA, 1999: 399-423.
27. ISO EN 14971. Medical devices — Application of risk management to medical devices, 2000.

28. Rogatsky GG, Shifrin EG, Mayevsky A. Physiologic and biochemical monitoring during hyperbaric oxygenation: a review. *Undersea Hyperb Med,* 1999; 26: 111-122.
29. Stahl W, Radermacher P, Calzia E. Functioning of ICU ventilators under hyperbaric conditions-comparison of volume- and pressure-controlled modes. *Intensive Care Med,* 2000; 26: 442-448.
30. Blanch PB, Desautels DA, Gallagher TJ. Deviations in function of mechanical ventilators during hyperbaric compression. *Resp Care,* 1991; 36: 803-814.
31. Calzia E, Stahl W, Radermacher P. Work of breathing imposed by different ventilators under hyperbaric conditions. *Undersea Hyperbar Med,* 1998; 25(suppl): 21.
32. Ingram M, Risdall JE. Functioning of the Siemens Servo 900C ventilator under hyperbaric conditions — assessment of pressure support mode. *Undersea Hyperbar Med,* 2002; 29: 156.
33. Bouachour G, Lemasson Y, Varache N, Dubourg F, Harry P, Alquier P. Evaluation du respirateur pour chamber hyperbare. *MEDSUBHYP,* 1989; 8: 178-187.
34. Longoni C, Marchesi G. Adapting the hyperbaric chamber to the health care environment: history and future trends. In: *Handbook on Hyperbaric Medicine*. Oriani G, Marroni A, Wattel F (Eds.). Springer-Verlag, Berlin, 1996: 741-764.
35. Manubens E, Robert M, Inoriza JM, Estanyol N. Comparison of the two models of Drager volumetric respirators under hyperbaric conditions. *EUBS,* 1996: 197-201.
36. Pelaia P, Conti G, Rocco M, Volturo P, Sposato M. Hyperbaric chamber clinical support: Mechnical ventilators. *EUBS Eilat*, Israel, 1989: 178.
37. Swaby K, Swaby G, Fife C, Smith L. Testing considerations for fluid infusion systems used in the hyperbaric environment. *Undersea Hyperbar Med,* 2003; 30: 262.
38. Story DA, Houston JJ, Millar IL. Performance of the Atom 235 syringe infusion pump under hyperbaric conditions. *Anaesth Intensive Care,* 1998; 26: 193-195.
39. Lavon H, Shupak A, Tal D, Ziser A, Abramovich A, Yanir Y, Shoshani O, Gil A, Leiba R, Nachum Z. Performance of infusion pumps during hyperbaric conditions. *Anesthesiology*, 2002; 96: 849-854.
40. Shupak A, Lavon H, Ziser A, Abramovich A. Performance of infusion pumps under hyperbaric conditions. *Undersea Hyperbar Med,* 1999; 26(suppl): 69-70.
41. Dohgomori H, Arikawa K, Kanmura Y. Accuracy of infusion pump during hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperbar Med,* 2003; 30: 216-217.
42. Weaver LK. Management of critically ill patients in the monoplace hyperbaric chamber, Hyperbaric Medicine Practice. Kindwall EP (Ed.). Best Publishing Company, Flagstaff, USA, 1995: 174-246.
43. Swanson HT, Sheps S, VanMeter KW. Use of defibrillators in the hyperbaric chamber. *Undersea Hyperbar Med,* 1999; 26(suppl): 54.
44. Longoni C, Marchesi G. Adapting the hyperbaric chamber to the health care environment: history and future trends. In: *Handbook on Hyperbaric Medicine*. Oriani G, Marroni A, Wattel F (Eds.). Springer-Verlag, Berlin, 1996: 741-764.
45. Martindale LG, Milligan M, Fries P. Test of an R-2 Defibrillator adapter in the hyperbaric chamber. *J Hyperbar Med*, 1987; 2: 14-25.
46. Ratzerhofer-Komenda B, Kemmer A. HBO in intensive care. Proceedings of the 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Lille, France, 2004: 107-121.
47. Kratz JM, Blackburn JG, Leman RB, Crawford FA. Cardiac pacing under hyperbaric conditions. *Ann Thorac Surg*, 1983; 36: 66-68.
48. Tomatis L, Nemiroff M, Riahi M, Visser J. Visser E, Davies A, Helentjaris D, Stockinger F, Kanten D, Oosterheert M, Valk A, Blietz D. Massive arterial air embolism due to rupture of pulsatile assist device: successful treatment in the hyperbaric chamber. *Ann Thorac Surg*, 1981; 32: 604-608.
49. Pressley CC, Chen H, Doar PO, Moon RE. External cardiac pacemaker under hyperbaric conditions. *Undersea Hyperbar Med,* 1999; 26(suppl): 54.
50. Kindwall EP. Contraindications and side effects to hyperbaric oxygen treatment. In: Kindwall EP (ed.) *Hyperbaric Medicine Practice*. Best Publishing Company, Flagstaff, USA, 1999; 83-98.
51. Simmons S, Zmaeff J. Review of implanted cardiac rhythm devices in the hyperbaric chamber. *Undersea Hyperbar Med,* 2001; 28(suppl): 101.

52. Simmons S, Zmaeff J. Review of implanted cardiac rhythm devices in the hyperbaric chamber. *Undersea Hyperbr Med,* 2001; 28(suppl): 84-85.
53. Simmons S. Review of permanent pacemakers in hyperbaric chambers. *Undersea Hyperbar Med,* 1998; 25(suppl): 14.
54. Wonhas C, Wonhas-Thiele H. Safety in hyperbaric oxygen therapy (HBO) also for patients with implanted pacemakers (PM)? *Undersea Hyperbar Med,* 1998; 25(suppl): 15.
55. Halcomb JR, Matos-Navarro AY, Goldmann RW. Critical care in the hyperbaric chamber. In: *Problem Wounds: The Role of Oxygen*. Davis JC, Junt TK (Eds.). New York, Elsevier, 1988: 187-209.
56. Simonson SG, Pritchard RJ, Moon RE, Stolp BW. Evaluation of two chest tube drainage systems at 2 ATA and 3 ATA. *Undersea Hyperbar Med,* 1996; 23(suppl): 80.
57. Meyer GW, Hart GB, Strauss MB. Noninvasive blood pressure monitoring in the hyperbaric monoplace chamber: A new technique. *J Hyperbar Med,* 1990; 4: 211-216.
58. Jain KK. Hyperbaric chambers: Equipment, technique, and safety. In: Jain KK (Ed.). *Textbook of hyperbaric medicine*. 4th Edition. Hogrefe & Huber Publishers, Germany, 2004: 59-72.
59. ECHM. Recommendations of the 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Lille, France, 2004.

3.2. Организация гипербарического центра

Общее устройство терапевтического гипербарического центра

Я. Кот, З. Сиско

National Center for Hyperbaric Medicine, Institute of Maritime and Tropical Medicine in Gdynia, Medical University of Gdansk, Poland

Краткое содержание: устройство гипербарического центра включает все аспекты структуры, организации и функционирования гипербарического медицинского учреждения для лечения, обучения и исследований в международной сети гипербарических институтов и организаций. В этой главе представлено общее описание всех вопросов по организации центра (от гипербарических камер и медицинских устройств, применяемых в условиях повышенного давления, медицинского персонала и процедур, до классификации гипербарических центров).
Ключевые слова: гипербарический центр, устройство, организация.

1. Введение

Лечение гипербарическим кислородом — относительно новая ветвь медицины, основанная на принципах подводной медицины и работах под давлением. Долгое время камеры использовали для лечения водолазов и кессонных рабочих, страдающих декомпрессионной болезнью. Такое лечение применяли на месте происшествия в камерах, обычно используемых только для декомпрессии и не имеющих никакого оснащения для проведения медицинских процедур. Рост числа случаев применения ГБО и расширение показаний к этому виду терапии на пациентов, находящихся в критических состояниях, послужили толчком для развития современных гипербарических центров. В данной главе представлено общее устройство гипербарических центров, включая барокамеры с поддерживающим оборудованием, состав сотрудников, хирургические и экстренные манипуляции, нормы и правила надлежащей практики и контроль качества. Основное внимание будет сосредоточено на функциональной организации гипербарических центров, и будут упомянуты только последние документы европейского уровня. Всем читателям, интересующимся стандартами, правилами и другими документами национального уровня разных стран, мы рекомендуем обратиться к некоторым классическим литературным источникам[1, 2, 3]. Во избежание путаницы в терминах, применяемых для описания различных гипербарических структур и функциональных проблем, мы будем использовать определения, которые входят в Европейский код надлежащей практики для лечения гипербарическим кислородом (май 2004 г.)[4]. Общая структура гипербарических центров различных уровней представлена на рис. 3.2–1 в иерархическом порядке, на-

Рис. 3.2–1. Обобщенная структура гипербарического центра (модифицировано из Европейского кода надлежащей практики для лечения гипербарическим кислородом)

чиная с гипербарических камер и вплоть до наиболее полного описания гипербарических центров.

2. Гипербарический медицинский центр

2.1. Барокамеры

Основное устройство, применяемое в любом гипербарическом учреждении, — барокамера. С 1998 г., согласно Директиве Европейского совета 93/42, касающейся медицинских устройств (от 14 июня 1993 г.), барокамеру следует рассматривать как медицинское устройство со всеми вытекающими последствиями[5]. В наши дни применяются различные барокамеры, и возможности центра по лечению конкретного пациента определяются их конструкцией и встроенным оборудованием. Самая главная особенность — возможность сопровождать пациента во время лечения; таким образом, тип камеры, применяемой в центре (одноместная или многоместная), определяет общие возможности. До сих пор в Европе нет отрегулированных правил выпуска одноместных барокамер. В то же время CEN/BT/Task Force 127 удовлетворяет цели подготовки европейских норм к производству многоместных барокамер. Финальным результатом стал документ prEN14931 «Сосуды под давлением для пребывания человека (PVHO) — многоместные камеры повышенного давления для гипербарического лечения — эксплуатация, требования по безопасности и тестированию»[6]. Во время подготовки этой главы документ prEN14931 проходил процесс утверждения. Эта норма, если она будет окончательно принята европейскими странами, нормализует производство многоместных барокамер на европейском уровне.

Конструкцией барокамеры должна быть предусмотрена индивидуальная система дыхания, например системы свободного потока, клапаны по

запросу и механические респираторы, а также мониторирующие устройства, встроенные внутри барокамеры. Другие медицинские устройства, вносимые в барокамеру с пациентом (насосы, шприцы-дозаторы, кардиостимуляторы, транспортные мониторы и т. д.), не рассматриваются как часть гипербарической конструкции. Тем не менее их производители должны сертифицировать их для гипербарических условий. Если возникает необходимость применять в условиях высокого давления устройства, не сертифицированные для этого, ответственность за проверку его совместимости с такими устройствами несет пользователь.

Количество барокамер, устанавливаемых в гипербарических учреждениях, зависит от ряда факторов. Наиболее важный из них — экономическая эффективность. Устанавливать более крупные многоместные барокамеры обходится дороже, чем мелкие, но их эксплуатация дешевле за счет меньших расходов на персонал (операторов и сопровождающих). В большинстве гипербарических центров Европы установлена только одна многоместная барокамера. Несмотря на высокую экономическую эффективность такого подхода, многоместная барокамера не может обеспечить немедленное применение ГБО в экстренных ситуациях, так как может быть занята пациентами планового сеанса. Ряд трудностей возникает в связи с необходимостью изоляции инфекционных пациентов (газовая гангрена, метициллинрезистентный стафилококк и т. п.). В связи с этим в некоторых центрах установлено несколько (по крайней мере) многоместных барокамер.

2.2. Гипербарическая система

Термин «гипербарическая система» включает не только барокамеры, но и источники воздуха и кислорода, воздушные компрессоры, трубопроводы, панели управления, системы связи, системы электроснабжения с аварийными источниками и системы пожаротушения, специально созданные для гипербарических условий. Требования, содержащиеся в prEN14931, охватывают всю систему, но только в минимальной комплектации для применения воздуха или кислорода для лечения. Если гипербарическому центру необходимо расширить свои возможности для применения других газовых смесей кроме воздуха и кислорода, необходимо обратиться к стандартам и правилам, используемым в подводной медицине. Опыт работы под давлением и коммерческого дайвинга очень помогает в создании гипербарических систем, способных расширить возможность применения ГБО, включая сатурационную рекомпрессию на различных газовых смесях. Если есть необходимость совместить гипербарическую систему с транспортной барокамерой, позволяющей перевозить пациента под давлением, применение стандартного входа NATO предпочтительно, так как он обеспечивает возможность стыковки. Конструкция всех поддерживающих систем для барокамер должна предусматривать возможность дублирования. Это важно в основном для источников газа и электроснабжения. Конструкция гипербарических систем включает также инструкции по применению и поддерживающие программы.

Системы тушения и предупреждения огня

Особое внимание при конструировании гипербарических учреждений уделяется также системам тушения и предупреждения огня, так как огонь рассматривается как отдельный наиболее опасный фактор, влекущий фатальную катастрофу во время сеанса ГБО. Базовые требования к системам пожаротушения, входящим в состав гипербарической системы, определяет prEN 14931. Однако это лишь общие требования, в связи с чем есть необходимость подготовки специальной европейской нормы, включающей более детальное описание. Кроме систем пожаротушения для барокамер не менее важной проблемой является предупреждение огня вне барокамеры, но рядом с ней. Такое происшествие потенциально очень опасно для находящихся внутри барокамеры, так как есть риск того, что оператор барокамеры не сможет безопасно завершить сеанс из-за прямой угрозы его здоровью, а эвакуация находящихся внутри барокамеры через зону огня и дыма около нее может быть сопряжена с риском ожогов и интоксикации окисью углерода. Таким образом, конструкция гипербарической системы должна включать системы пожаротушения как внутри, так и снаружи барокамеры, а также поддерживающую программу по проверке системы и регулярным тренировкам персонала по ее применению.

2.3. Гипербарическое учреждение

Для управления гипербарической системой и перевода ее в полностью контролируемое гипербарическое учреждение необходимо иметь квалифицированный технический персонал, включающий операторов барокамер, техников и наблюдателей, равно как и медицинский персонал, состоящий из врачей, медсестер и сопровождающих. Детали обучения, подготовки и распределение ответственности внутри коллектива изложены в других разделах этой книги, в связи с чем в данной главе обсуждается лишь минимальный размер бригады, необходимой для проведения сеансов ГБО.

2.3.1. Персонал

Для поддержания учреждения в рабочем состоянии необходимо определенное количество персонала — в зависимости от типа применяемых барокамер, особенностей пациентов, проходящих лечение, и системы работы (постоянная система, сменная, дежурства на дому).

Во время сеанса в одноместной камере минимальная бригада состоит лишь из одного врача-гипербариста, наблюдающего за лечением, помощника на случай экстренной ситуации (при необходимости) и оператора барокамеры, проводящего сеанс[4]. Это означает, что всего два человека могут эффективно проводить сеанс ГБО. С другой стороны, из-за относительно малых размеров таких барокамер есть возможность в одном помещении установить более одной барокамеры. Остается открытым вопрос, может ли маленькая бригада, состоящая всего из двух человек, безопасно управлять более чем одной одноместной барокамерой одновременно. В центрах, в которых установлены одноместные барокамеры, один оператор иногда может обслуживать несколько барокамер. Такая практика зависит от состояния

пациента и необходимого уровня наблюдения. В каждом случае решение должен с полной ответственностью принимать медицинский наблюдатель, однако логичным ограничением должно быть максимальное соотношение не более 3 или 4 барокамер на одного оператора и что все барокамеры, обслуживаемые одним оператором, должны находиться в одном помещении.

Во время сеанса в многоместной барокамере минимальная бригада должна состоять из врача-гипербариста, наблюдающего за лечением, сопровождающего медицинского сотрудника, ухаживающего за пациентами внутри барокамеры (под давлением), и оператора, проводящего сеанс снаружи[4]. Так как размер многоместной барокамеры варьирует от 2 до 30 пациентов, реальное количество медиков-сопровождающих внутри барокамеры может быть более одного. В целом, желательно, чтобы один сопровождающий внутри барокамеры работал с 4–6 пациентами, максимум — 8–10 плановыми пациентами, уже знакомыми с прохождением сеанса ГБО. Приходится увеличивать число сопровождающих, если в камере находится больше пациентов, получающих ГБО впервые или нуждающихся в повышенном внимании (дети, беспомощные, с нарушением поведения), или гипербарическая система состоит из нескольких барокамер, в которых затруднено перемещение персонала внутри. Открытым остается вопрос, может ли сопровождающий оставаться под давлением на протяжении всего сеанса. В большинстве европейских центров, оснащенных многоместными барокамерами, пребывание сопровождающего под давлением на протяжении всего сеанса обязательно. Однако в некоторых центрах возможно, что при определенных обстоятельствах сопровождающий может оставить пациентов одних. Например, если плановые пациенты, способные обслуживать себя сами, знакомы с процедурой (и в барокамере они не первый раз), на период плато их можно оставить в камере одних, но сопровождающий в это время должен наблюдать за ними снаружи с возможностью немедленного доступа внутрь при необходимости. Определение точного места нахождения каждого члена минимальной бригады входит в ответственность дежурного врача или наблюдателя, однако вся работающая бригада должна находиться в учреждении, на расстоянии немедленной доступности, имея возможность немедленно оказать помощь под давлением[4].

Количество персонала, действительно необходимое для ведения медицинского гипербарического учреждения, зависит от нескольких факторов.

- Режим работы: 24 ч 7 дней в неделю (круглосуточно) или определенное количество рабочих часов с дежурствами на дому или без них.
- Тип заболевания пациентов, получающих лечение: с экстренной патологией, из отделения интенсивной терапии, хронические нарушения, пострадавшие дайверы.
- Тип используемых барокамер: одноместные, многоместные — вместимость.
- Тип проводимых сеансов: рекомпрессионные/нерекомпрессионные схемы, время/давление/дыхательная смесь.
- Взаимозаменяемость имеющегося персонала.
- Система обслуживания: самообслуживание, контракт на обслуживание с третьей стороной.

Организация гипербарического учреждения должна включать четкое определение навыков, необходимых всем участникам процесса лечения (врачам, медсестрам, наблюдателям, сопровождающим, операторам барокамер, техникам и др.) и четкий перечень функциональных обязанностей и ответственности. Всем сотрудникам необходимо обеспечить первичное обучение и подготовку в области гипербарической медицины, а также запланировать курсовое и постоянное обучение.

Важный шаг в упорядочивании знаний и навыков, необходимых для работы в гипербарических учреждениях на европейском уровне, был сделан в 1997 г. Европейской комиссией по гипербарической медицине (ECHM), опубликовавшей «Стандарты обучения и подготовки персонала гипербарических медицинских центров» с определением профессиональной квалификации, функций, обязанностей, а также описанием обучающих модулей, необходимых для подготовки персонала[7]. Во время подготовки книги этот документ ECHM совершенствовался рабочей группой «Обучение и подготовка» COST Action B14 «Терапия гипербарическим кислородом», в основном за счет уточнения содержания и объема курсов, а также требований к постоянному обучению. Проблема международного признания сертификации гипербарического персонала с взаимным признанием квалификации между академическими и обучающими организациями Европы осознана. Инициатива по созданию аккредитационного органа по гипербарической медицине привела к созданию Европейского колледжа по баромедицине, основанного в 2000 г. на Мальте. В будущем налаживание системы сертификации гипербаристов позволит персоналу свободно перемещаться между гипербарическими центрами Европы.

Важный аспект организации гипербарического учреждения — мультидисциплинарный подход к лечению. Благодаря общему влиянию на организм человека, ГБО применяют при многих патологических состояниях. Кроме того, нельзя пренебрегать взаимодействием ГБО с другими средствами лечения и сопутствующими заболеваниями, так как в некоторых случаях они могут сопровождаться синергическими, в других антагонистическими реакциями. В связи с этим гипербарическое лечение показано в близком сотрудничестве со многими специалистами (включая анестезиологов, интенсивистов, хирургов, онкологов, радиологов, эндокринологов и др.). Система клинических консультаций, координация медицинских процедур и мультидисциплинарного наблюдения за пациентом в последующем должны быть подготовлены для каждого заболевания, которое лечат в данном гипербарическом учреждении.

К работе в гипербарическом учреждении в зависимости от специфики лечебного учреждения могут быть привлечены многие другие специалисты с разным уровнем квалификации.

2.3.2. Профессиональная вредность

Окружающая среда с повышенным давлением сама по себе, а равно и медицинские устройства, включая барокамеры, используемые при лечении гипербарическим кислородом, представляют собой дополнительный риск

для пациентов, персонала и третьих лиц, находящихся в учреждении. Особенно важно, что воздействию высокого давления подвергаются сопровождающие медицинские работники, так как возникает риск, сравнимый с риском при профессиональном дайвинге. Это означает, что гипербарическое учреждение должно разработать для своих сотрудников систему соответствующего медицинского наблюдения, профилактики декомпрессионной болезни и информировании о выполнении любого вида работы, связанной с отрицательными последствиями[8]. С целью координации мер по профилактике и информирования о проблемах, связанных с проблемами для здоровья, весь персонал необходимо соответствующим образом тренировать по распознаванию признаков и симптомов декомпрессионной болезни. Процедура по рекомпрессии пострадавших сотрудников должна быть подготовлена заранее вместе с адекватным объемом газа, необходимым для выполнения рекомпрессионной схемы. Для снижения частоты возникновения декомпрессионной болезни персоналу рекомендуется рекомпрессиия на кислороде[8]. Некоторые центры дополнительно снижают риск декомпрессионной болезни, избегая нахождения в барокамере сопровождающих медработников при помощи системы замены их в соответствии с недекомпрессионными нормами[9].

2.3.3. Процесс управления рисками

Для минимизации риска по отношению к пациенту, персоналу или третьим лицам необходим процесс управления, и он должен охватывать все действия в гипербарическом учреждении. Процесс управления рисками должен быть задокументирован и должен включать анализ риска, оценку риска и контроль за риском[10]. Некоторые части процесса управления риском являются общими для всех медицинских учреждений, что позволяет частично использовать решения из других учреждений. В то же время определенные риски гипербарической медицины специфичны и строго зависят от специализированного оборудования. Таким образом, в каждом гипербарическом учреждении необходимо подготовить такую часть самостоятельно. За основу можно взять некоторые общие европейские документы, включая финальный доклад рабочей группы «Технические аспекты» акции COST B14 «Терапия гипербарическим кислородом» с идентификацией опасности для ГБО как части анализа риска[11]. Один из результатов такого процесса — сбор оперативных процедур, стандартных и экстренных, который в деталях описывает рабочую практику для всех предполагаемых в учреждении действий. Эти процедуры должны быть включены в инструкции учреждения, создаваемые при его открытии, их следует периодически анализировать и при необходимости обновлять[4].

2.3.4. Клинические показания к ГБО

Каждый центр ГБО должен составить свой список заболеваний, которые лечат в этом центре. В наше время существуют списки клинических показаний к ГБО, составленные и одобренные гипербарическими обществами и организациями. В Европе ECHM регулярно организует консенсусные

конференции для обновления перечня показаний. Процедура включения, обновления и исключения показаний в список или из него основывается на принципах доказательной медицины. Независимые эксперты изучают клинические исследования по каждому конкретному заболеванию, и результаты этих наблюдений обсуждают в жюри конференции, рассматривая все аспекты проблемы с максимальной объективностью. В зависимости от уровня доказательности статус рекомендации может быть разным.

1. «Настоятельно рекомендуется» (рекомендация 1-го типа) — для показаний, про которые известно, что ГБО положительно влияет на вероятность выживания.
2. «Рекомендуется» (рекомендация 2-го типа) — для показаний, про которые известно, что ГБО составляет важную часть лечения данного состояния, которая, даже если и не может повлиять на вероятность выживания, тем не менее важна для предупреждения серьезных расстройств.
3. «На усмотрение» (рекомендация 3-го типа) — для показаний, при которых ГБО рассматривается как дополнительное средство лечения, которое может улучшить клинический результат.

В связи с местными правилами, соглашениями о компенсациях и возможностями гипербарического учреждения, лист показаний можно адаптировать. В каждом случае основание для начала лечения должно быть четко объявлено, эффективность лечения следует тщательно мониторировать во избежание избыточного использования лечения гипербарической оксигенацией как «лечения последнего шанса». Это оправдание особенно важно для показаний, которые еще не классифицированы как «рекомендованные» или «на усмотрение». В каждой такой ситуации необходима тщательная оценка соотношения риск—польза, и мы настоятельно советуем для каждого заболевания применять протокол исследования качества, чтобы убедиться самим и повысить степень доверия к лечению гипербарическим кислородом[12].

Комиссия по ГБО Медицинского подводного и гипербарического общества (UHMS) также опубликовала список клинических показаний к проведению ГБО, который получил широкое одобрение[13]. Он включает патологии, при которых ГБО имеет подтвержденный лечебный эффект. Основное различие между перечнями ECHM и UHMS в том, что UHMS не приводит уровней рекомендации.

2.3.5. Лечебные протоколы

Как и в других медицинских службах, персонал гипербарического учреждения будет работать в соответствии с этическими принципами, применять все свои знания и утвержденные или хорошо документированные медицинские протоколы.

Медицинские протоколы для лечения ГБО должны включать:

- Параметры сеанса: давление, длительность, состав дыхательной смеси (если это не 100%-й кислород), «воздушные перерывы».
- Интервалы между сеансами и общее их количество.
- Сопутствующее лечение (антибиотики, перевязки, хирургические процедуры, другое — если необходимо).

В наше время в гипербарических учреждениях применяются многие варианты параметров сеанса. Оптимальное сочетание параметров стандартного сеанса ГБО все еще не определено, но в основном считается, что для достижения клинического эффекта сеанс ГБО должен проходить под давлением не менее 2 ата и длиться не менее 60 мин[14].

2.3.6. Код надлежащей практики

Коды, предлагающие лучшие варианты проведения лечения, готовят и согласовывают международные группы экспертов. В 2004 г. участники акции COST B14 опубликовали Европейский код надлежащей практики для лечения гипербарическим кислородом. Этот документ описывает требования к персоналу (ответственность, компетенцию и образование, минимальный размер бригады, необходимой для проведения сеанса ГБО, контроль пригодности и состояние здоровья), оборудованию и источникам газоснабжения, управлению риском и проведению процедур (стандартных, экстренных, поддерживающих) и ведению документации. Он согласован с документами ЕСНМ «Стандарты обучения и подготовки персонала гипербарических медицинских центров»[7] и «Рекомендации по безопасности в многоместных медицинских гипербарических камерах» [15].

2.4. Центр гипербарической медицины

Центр гипербарической медицины — это медицинское учреждение, в котором проводят пациентам ГБО, а также дополнительное лечение и наблюдение за их клиническим состоянием. Устройство центра для гипербарической медицины должно предусматривать связь с другими медицинскими службами, включая шоковую палату и операционные, консультантов различных специальностей, посадочную площадку для эвакуации по воздуху и т. д. Основная разница между учреждением и центром в степени активности. Учреждение в основном ориентировано на терапевтические цели и обслуживает органы здравоохранения на уровне, который зависит от применяемого типа барокамер и медицинских устройств, используемых внутри барокамер, а также опыта имеющегося персонала. Центр работает в контакте со связанными с ним гипербарическими отделениями, однако на их базе осуществляются и некоторые дополнительные услуги. В их список входят исследования по базовой и клинической гипербарической и/или подводной медицине, обучение и подготовка персонала других гипербарических учреждений, международное сотрудничество с другими гипербарическими учреждениями в осуществлении мультицентровых клинических проектов и обмен персоналом.

2.4.1. Категоризация гипербарических камер, учреждений и центров

Категоризация гипербарических учреждений в основном проводится в соответствии с типом установленных барокамер, а также общими возможностями лечить экстренных пациентов и в критических состояниях.

В соответствии с NFPA 99 [16] различают три категории барокамер.

- Барокамеры класса A — камеры, предназначенные для лечения нескольких пациентов одновременно (многоместные).
- Барокамеры класса B — камеры, предназначенные для лечения только одного пациента одновременно (одноместные).
- Барокамеры класса C — камеры, предназначенные для животных, а не для пребывания человека.

Британская гипербарическая ассоциация выделяет четыре категории барокамер[17], которые фактически являются категориями гипербарических учреждений.

- Камеры категории 1 (многоместные) — наиболее мощное гипербарическое учреждение, способное поддерживать лечение пациентов в критических состояниях, вызванных любыми причинами и которым может потребоваться интенсивная гипербарическая терапия.
- Камеры категории 2 (многоместные) — учреждение способно принимать по плановым и экстренным обращениям для какого-либо из принятых видов применения гипербарического кислорода, за исключением пациентов в критических состояниях при поступлении либо с высокой вероятностью развития такого состояния в скором будущем.
- Камеры категории 3 (многоместные) — учреждение, не имеющее некоторых возможностей камер категорий 1 или 2, которое организовано специально для поддержки подводных проектов (как коммерческих, так и рекреационных) и работ в сжатом воздухе. Эти учреждения также должны иметь возможность проводить плановое лечение остаточных явлений декомпрессионной болезни.
- Камеры категории 4 (одноместные) — учреждение работает при относительно низких давлениях и без возможности переключаться на воздух. Эти учреждения должны иметь возможность принимать плановые и экстренные обращения пациентов с любым диагнозом, где ответственный врач, наблюдающий за лечением, решает, что необходимость доступа к пациенту во время сеанса невелика.

В Европейском коде надлежащей практики для ГБО 4 упоминаются два типа гипербарических учреждений, в зависимости от их связи с госпитальными службами.

- Учреждение ГБО расположено на территории госпиталя.
- Отдельно расположенное учреждение, которое может быть удалено от госпиталя, но все же должно иметь связь с госпитальными службами, такими как неотложная медицина, диагностика и общая медицинская поддержка, а система связи и транспортировки должна быть определена заранее.

В общем, возможность лечить пациентов в критическом состоянии и связь с другими службами госпиталя являются основными предпосылками для отнесения медицинского гипербарического учреждения к той или иной категории. Очевидно, что такое распределение учитывает квалификацию, опыт и количество сотрудников.

С другой стороны, категоризацию гипербарических центров следовало бы проводить, принимая во внимание полный объем их работы, что подразумевает проведение исследовательских работ, наличие научного

персонала, обучение и повышение квалификации гипербарического персонала других гипербарических учреждений и центров путем организации конференций, курсов, лекций, а равно и международного сотрудничества и независимого контроля качества[12]. В гипербарических центрах самого высокого уровня квалификация персонала и качество применяемого им оборудования делает их лидерами, ответственными также за проведение клинических и лабораторных исследований в гипербарической медицине, а равно и участие в европейских программах в этой области.

2.4.2. Контроль качества

Уровень ответственности и качества служб следует оценивать независимым образом для того, чтобы обеспечить пациентам, проходящим курс ГБО, максимально высокий уровень качества медицинского обслуживания, независимо от расположения учреждения. Возможны два способа оценки: сертификация и аккредитация.

Сертификация — это процесс, при котором независимая сторона (сертифицирующая организация) в письменной форме подтверждает, что продукт, процесс или услуга отвечают заранее определенным требованиям. Во всем мире в качестве основы обычно применяется серия стандартов ISO 9000, расширенная некоторыми дополнительными, специфическими для медицинских устройств, требованиями (включая барокамеры). Соответствие этих стандартов можно проверить по добровольному запросу клиента в одной из многих сертифицирующих организаций по всему миру. Сертификат соответствия выдается на определенный период времени (чаще всего 3 года), после чего нуждается в подтверждении. До сих пор процедура сертификации качества эксплуатации систем в основном применяется для производимых медицинских устройств, так как согласно Директиве 93/42/EEC о медицинских устройствах это требования по унификации оценки разными сертифицирующими организациями системы качества производителя. Нет сомнений, что контроль качества, который проводится на всех соответствующих стадиях, может быть важным обеспечением безопасности, а также ориентиром для служб, включая систему здравоохранения.

Другой способ оценки, или аккредитация, — это процесс, при котором ассоциация или агентство (аккредитирующая организация) официально признает, что учреждение или центр отвечает определенным установленным стандартам или квалификациям. Применительно к клиническим гипербарическим учреждениям этот метод гарантирует, что они укомплектованы хорошо подготовленными специалистами, используют правильно установленное и обслуживаемое качественное оборудование, управляемое на максимально доступном уровне безопасности, обеспечивают максимально качественное лечение пациентов и соответствующим образом ведут медицинскую документацию, включая оформление информированного согласия, описание лечебных процедур, участвующего персонала и т. д. Единственная аккредитационная программа UHMS для клинических гипербарических медицинских учреждений была запущена в 2000 г., и 36 медицинских гипербарических учреждений в США получили аккредитацию по этой про-

грамме до февраля 2005 г. В то же время, когда UHMS начала аккредитационную программу в США, программа ECB была начата в Европе как инициатива по созданию аккредитационного органа для обучения и подготовки персонала, проводящего ГБО. В результате международно признанной аккредитации, взаимное признание квалификации между академическими и подготовительными институтами Европы позволит проводить свободный обмен персоналом между европейскими гипербарическими центрами.

3. Заключение

Устройство современного гипербарического центра должно предусматривать все аспекты структуры, организации и функционирования гипербарического медицинского учреждения для лечения, обучения и исследования в соответствии с требованиями международных гипербарических институтов и организаций. Это осуществляется на основании европейских норм и стандартов для гипербарических медицинских камер и систем. Однако в некоторых конкретных вопросах, где существующих правил недостаточно, следует исходить из принципов надлежащей практики, а также клинического опыта применения ГБО.

Список литературы

1. Hyperbaric Medicine Practice. Second edition. Ed. Kindwall EP, Whelan HT, 2000.
2. Hyperbaric Facility Safety: A Practical Guide. Ed. Workman T, Best Publishing USA, 1999.
3. UHMS. Multiplace chamber safety guidelines, United States, 1994.
4. COST B14. Working Group «Safety» European Code of Good Practice for Hyperbaric Oxygen Therapy, May 2004. Available at: http://www.oxynet.org.
5. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices. Official Journal of the European Communities № L 169/1 — 169/43 — 14 June 1993.
6. EN 14931:2004 «Pressure vessels for human occupancy (PVHO) — Multi-place pressure chamber systems for hyperbaric therapy — Performance, safety requirements and testing». European Committee for Standardisation (CEN). Brussels, Belgium.
7. ECHM. Educational and Training Standards for the Staff of Hyperbaric Centres, 1997.
8. ECHM. 6th ECHM Consensus Conference on Prevention of dysbaric injuries in diving and hyperbaric work. Geneva, Switzerland, 2003.
9. Schoeppenthau H, Kemmer A. Decompression procedures for tenders and medical personnel during HBO therapy and locking. EUBS, Copenhagen, Denmark, 2003: 119-122.
10. ISO EN 14971. Medical devices — Application of risk management to medical devices, 2000.
11. COST B14. Working Group «Technical Aspects» Final Report, 2001. Available at http://www.oxynet.org.
12. ECHM. 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. The applications of Hyperbaric Oxygen; standards for education and training, future directions of research; technical requirements. Lille University Medical Center, Lille, France. Ed. Wattel F, 1994.
13. UHMS. Hyperbaric Oxygen 2003: Indications and Results — Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report, June 2003.
14. ECHM. 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Lille, France, 2004.
15. ECHM. Recommendation for Safety in Multiplace Medical Hyperbaric Chambers, 1998.
16. Standard for Health Care Facilities, NFPA 99. In Health Care Facilities Handbook. Klein BR (Ed.). 5th Edition. National Fire Protection Association, Quincy, Massechusetts, USA, 1996.
17. BHA. Health & Safety for Therapeutic Hyperbaric Facility: A Code of Practice, 2000.

3.3. Ведение пациента

А. Кеммер[1], К. Матс[2], Д. Матьё[3]

[1]Department of Anaesthesia & Intensive Care Medicine, Centre for Hyperbaric Oxygen Therapy, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Murnau, D82418 Murnau, Germany

[2]Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Ulm, D89075 Ulm, Germany

[3]Service d'Urgence Respiratoire, de Reanimation Medicale et Medecine Hyperbare, Hôpital Calmette, Centre Hospitalier Regional et Universitaire, Lille, France

Краткое содержание: варианты применения ГБО-терапии необходимо рассматривать в соответствии с клинической картиной пациента, которая может варьировать от незначительного нарушения до критического состояния. При отборе пациентов для лечения ГБО необходимо учесть потенциальную опасность гипербарической среды. При тщательной оценке пациента лечение ГБО безопасно почти для всех пациентов. Абсолютные противопоказания редки.

Ключевые слова: гипербарический кислород, интенсивная терапия, механическая вентиляция, мониторинг.

1. Введение

Хорошо известны показания к лечению гипербарическим кислородом (ГБО), при которых это лечение является либо средством первого выбора, либо дополнением к лечению[1, 2]. Эти показания варьируют при лечении острой потери слуха у в остальном здоровых людей и у пациентов с тяжелой газовой гангреной, с токсическим шоком и острой почечной недостаточностью. Варианты применения ГБО необходимо рассматривать в соответствии с клинической ситуацией пациента.

Во-первых необходимо взвесить целесообразность лечения гипербарическим кислородом данного заболевания. Большинство национальных и международных обществ выработали и опубликовали свои рекомендации[1].

Во-вторых, необходимо оценить риск для пациента связанный с гипербарической медициной, выполнив тщательное клиническое обследование с детальным изучением анамнеза для исключения каких-либо стойких или временных противопоказаний к лечению гипербарическим кислородом.

В-третьих, основное лечение пациентов, особенно пациентов в критических состояниях, нельзя ни прерывать, ни откладывать из-за прохождения курса ГБО. Пациентам с хроническими заболеваниями, такими как диабет, комплексное лечение следует продолжать и в отделении ГБО. Документирование хода лечения обязательно.

В-четвертых, протоколы ГБО могут широко варьировать в зависимости от назначенного лечебного давления, вида дыхательных газов (чистый

кислород, смесь газов — такая как Гелиокс), длительности сеанса, повторяемости и общего количества сеансов. ГБО может быть единственным видом лечения заболевания или только частью сложного терапевтического комплекса. Стандарт процедур при ведении пациентов, получающих лечение ГБО в гипербарическом учреждении, должен отвечать Европейскому коду надлежащей практики для гипербарической медицины[3].

В-пятых, устройство барокамер может быть разным. Лечение гипербарическим кислородом можно проводить в многоместных и одноместных барокамерах, каждая из которых имеет свои специфические достоинства и недостатки. В одноместной барокамере пациент лежит один и во время сеанса к нему нет прямого доступа. Многоместные барокамеры созданы для одновременного лечения нескольких пациентов в положении сидя или пациента в критическом состоянии с сопровождающим персоналом. Очевидное преимущество одноместных барокамер — отсутствие воздействия повышенного давления на здоровье персонала, хотя осложнения, связанные с этим, у сопровождающих редки.

Рис. 3.3–1. Многоместная барокамера, гипербарический Центр в Мурнау

В Европе более распространены многоместные барокамеры. Современные многоместные барокамеры, в которых можно ходить, имеют ряд преимуществ в отношении ведения пациентов и лечебных возможностей, особенно для лечения в гипербарических условиях пациентов в критических состояниях.

Самое важное — безопасность пациентов и персонала. Лечение ГБО не должно наносить никакого серьезного вреда ни пациенту, ни персоналу.

2. Проблемы при ведении пациентов в гипербарических условиях

Лечение пациента в барокамере — это не просто лечение в другой палате клиники, при лечении ГБО на пациента воздействует потенциально опасная, в связи с повышенным давлением и содержанием кислорода, среда.

Тем не менее многолетний клинический опыт показал безопасность ГБО, проводимой в соответствии с принятыми международными правилами. Правила ведения пациентов, проходящих курс лечения ГБО, должны соответствовать коду надлежащей практики для ГБО терапии.

Любое медицинское оборудование, используемое в гипербарических условиях, должно быть сертифицировано для такого применения. В случае если не сертифицированное производителем устройство необходимо применить в гипербарической среде, персонал обязан проверить его перед инсталляцией (детали см. в гл. 3.1).

Таблица 3.3–1. Факторы среды, затрудняющие ведение пациента в гипербарических условиях

Выполнение ведения	• Персонал • Лечение • Мониторирующие устройства • Лечебные устройства
Место	• В госпитале/не в госпитале • Транспортировка пациента • Ограниченное пространство
Безопасность	• Работа устройств • Безопасность устройств (пожароопасность) • Нормативные вопросы

В многоместных камерах одновременно получают лечение несколько пациентов в положении сидя. Необходимость присутствия сопровождающего внутри камеры во время лечения зависит от решения ответственного врача. В нашем учреждении любого пациента сопровождают во время первого его сеанса, дальнейшие сеансы более чем одного пациента проводят без сопровождения. Сеансы, проводимые для одного пациента, всегда требуют присутствия сопровождающего. Пациента в критическом состоянии в любом случае сопровождает как минимум один сотрудник. Необходимо точное планирование курса лечения, так как врачи и медсестры, сопровождающие пациентов, не могут свободно перемещаться из камеры и обратно по понятным причинам. Все современные барокамеры оснащены небольшим отдельным запертым передним помещением, служащим для перехода персонала, тем не менее замена сопровождающих должна быть тщательно спланирована во избежание каких-либо проблем с декомпрессией[4]. В многоместных барокамерах давление поднимают воздухом, а пациент дышит кислородом через плотно подогнанную лицевую маску, шлем-тент или Т-образный переходник, если он интубирован или трахеостомирован. Сопровождающий персонал дышит воздухом внутренней среды барокамеры, за исключением декомпрессии, когда дыхание 100%-м кислородом настоятельно рекомендуется через встроенные системы дыхания[4] для большей безопасности медсестер и врачей.

Оборудование, медикаменты и т. д. после того, как в них возникла необходимость, могут стать доступны лишь через некоторое время, необходимое на передачу их через шлюз. Медикаменты и оборудование для экс-

тренного применения у пациентов, проходящих лечение индивидуально, должны быть тщательно спланированы и находиться внутри барокамеры.

2.1. Оценка пациента

Перед началом первого сеанса ГБО необходимо выполнить тщательное медицинское обследование пациента. Оно должно включать детальный сбор анамнеза, подтверждающего отсутствие каких-либо временных или постоянных противопоказаний к лечению гипербарическим кислородом.

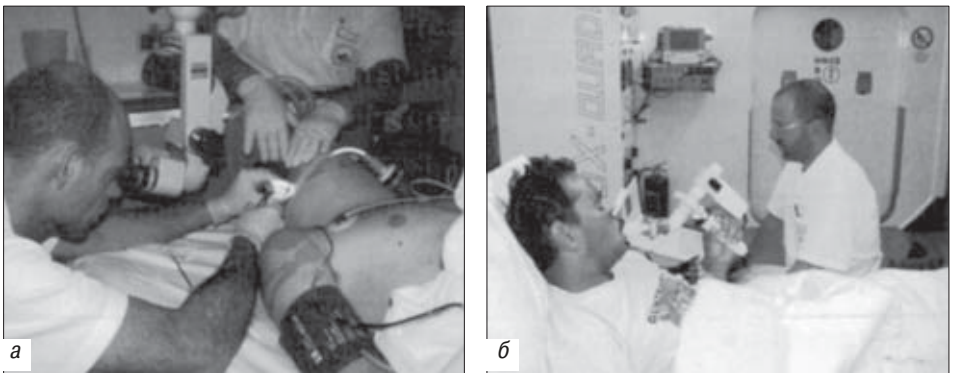


Рис. 3.3–2. (*а*) отоскопия и миринготомия у пациента в критическом состоянии; (*б*) тестирование функции легких перед началом лечения ГБО

Тщательно выполненное клиническое обследование должно включать осмотр носа и глотки, аускультацию легких, отоскопию и тестирование функции легких. Для своевременного выявления изменения функции легких, вызываемой токсическим действием кислорода, повторять тестирование рекомендуется приблизительно после 20 сеансов. Рентгенография грудной клетки необходима для выявления каких-либо аномалий, таких как буллы или пневмоторакс.

Пациентов необходимо тщательно инструктировать по методикам выравнивания давления при заложенности ушей и правилам поведения в экстренных ситуациях, таких как кислородные судороги. Перед началом каждого сеанса необходимо провести инструктаж по правилам пожарной безопасности, особенно о недопустимости синтетической одежды и предметов, запрещенных к вносу в барокамеру.

2.2. Побочные эффекты лечения ГБО

Побочные эффекты лечения ГБО хорошо известны. Они связаны с тремя фазами течения сеанса: компрессией, изопрессией и декомпрессией. Во время компрессии в основном присутствует риск баротравмы среднего уха, внутреннего уха и синусов. Этот риск можно минимизировать, проинформировав пациента о способах освобождения ушей, таких как сглатывание, жевание и модифицированный прием Вальсальвы. В обязанности гипербарической медсестры входит убедиться, что пациент хорошо понял инструкции и способен им следовать. Может быть эффективно назначение проти-

вootечных средств. У интубированного пациента без сознания перед началом лечения ГБО следует выполнить миринготомию. Местную анестезию при этом можно выполнить, заполнив слуховой проход 2%-м лидокаином с адреналином, сосудосуживающий эффект которого поможет остановить кровотечение после миринготомии и до некоторой степени удлиняет обезболивающее действие. Если планируется повторное проведение сеансов интубированному и седатированному пациенту, находящемуся на механической вентиляции, рекомендуется введение миринготомической трубки.

Побочные эффекты изопрессии связаны с токсичностью вдыхаемого газа или его компонентов, а именно кислорода и азота. Токсичность N_2 при лечении ГБО не играет роли, так как полная его симптоматология в основном проявляется при давлении окружающей среды выше 500 кРа и дыхание пациента кислородом не предрасполагает к этому побочному эффекту.

Токсичность кислорода особенно важна для пациента. Она отрицательно влияет на центральную нервную систему, глаза и легкие[5]. Токсичность кислорода служит ограничивающим фактором для лечения ГБО в отношении максимального давления (pO_2) и длительности[6]. Риск можно минимизировать применением воздушных перерывов (5 мин воздушный перерыв на каждые 30 мин дыхания кислородом)[7]. Токсическое действие кислорода на головной мозг проявляется церебральными судорогами. Лечение состоит из немедленного удаления кислородной маски и переключения дыхания пациента на воздушное. Дополнительное лечение, в виде назначения бензодиазепинов или барбитуратов, почти никогда не требуется. При развитии кислородных судорог декомпрессию необходимо немедленно остановить во избежание перераздувания легких с возможным исходом в баротравму. К важным факторам риска возникновения кислородных судорог у пациентов из ОРИТ относятся: лечение стероидами, адренэргическими препаратами, гормонами щитовидной железы, лихорадка, сепсис и респираторный ацидоз. Анестетики и седативные препараты оказывают защитное действие.

Эффект кислородной токсичности на глаза наблюдается только у пациентов, проходящих курс ГБО в течение нескольких недель, и манифестирует миопией. Обычно это обратимо в течение короткого времени[8].

В отличие от острой токсичности ЦНС токсичность кислорода в отношении легких накапливается[9]. Она проявляется снижением функциональной остаточной емкости с последующим нарушением газообмена. Защитное действие таких антиоксидантов, как супероксиддисмутаза, N-ацетилцистеин или витамин Е, доказанное в экспериментах на животных, все еще нуждается в подтверждении у людей (подробнее о токсичности кислорода см. гл. 3.8).

Несмотря на то что факт артериальной газовой эмболии и пневмоторакса вследствие повышения давления в легких хорошо известен у дайверов, баротравма легких во время декомпрессии в барокамере встречается редко. В нашей клинике мы столкнулись с одним случаем, когда у пациента развилась баротравма легких с последующей артериальной газовой

эмболией. Во время декомпрессии у пациента развился тяжелый кашель, и через несколько минут он потерял сознание. Немедленно была выполнена интубация и рекомпрессия до 300 кРа при 100%-ном кислороде. Через несколько минут пациент пришел в сознание. Во время последующей медленной декомпрессии пациент был экстубирован и покинул барокамеру без последствий. На выполненной после этого рентгенограмме грудной клетки пневмоторакс выявлен не был. Наиболее высоким риск представляется для пациентов, нуждающихся в хроническом лечении по поводу ишемических поражений и остеомиелита, так как большинство из них злоупотреблают курением и имеют серьезные обструктивные заболевания легких, которые могут быть причиной задержки воздуха и перерастяжения альвеол во время декомпрессии.

2.3. Месторасположение и транспортировка пациента

Барокамеры не относятся к стандартному госпитальному оборудованию. Во всем мире лишь в нескольких госпиталях имеется прямой доступ к барокамере. Редко барокамера располагается в непосредственной близости к ОРИТ. В ряде случаев может потребоваться транспортировка пациента в критическом состоянии на какое-то расстояние внутри госпиталя или даже за его пределы. Хорошо известно, что транспортировка как внутри так и межгоспитальная является дополнительным независимым фактором риска осложнений[10]. Необходимо следовать рекомендациям по транспортировке пациентов, опубликованных SCCM [11].

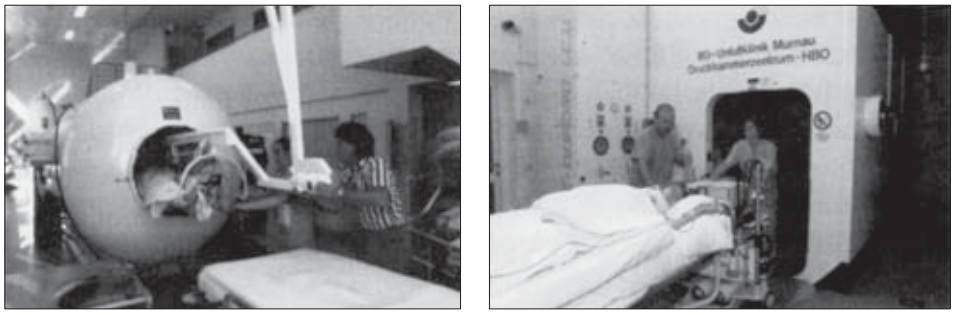


Рис. 3.3–3. Внесение пациента в стандартную барокамеру с круглым входом (*слева*). Транспортировка пациента в критическом состоянии в барокамеру с использованием специального транспортного устройства (Центр травмы в Мурнау) (*справа*).

Транспортировка, а также само лечение ГБО может привести к нахождению пациента вне ОРИТ в течение пары часов. Для некоторых пациентов может потребоваться повторная транспортировка два-три раза в течение суток. Процесс общего лечения в ОРИТ не должен нарушаться из-за транспортировки и лечения ГБО.

Риск транспортировки можно снизить, минимизировав перекладывание пациента с помощью специальной гипербарической кровати. Необходимо убедиться в совместимости выбранной кровати с гипербарическими условиями. Специальный транспортировочный блок с адекватными рес-

пираторами из отделения интенсивной терапии позволяют во время транспортировки использовать те же параметры вентиляции, что и в ОРИТ. После лечения ГБО особенно велик риск формирования ателектазов у пациентов на ИВЛ без поддержания адекватного положительного давления в конце выдоха (ПДКВ). К сожалению, большинство респираторов, применяемых в гипербарической среде, не отвечают требованиям современной респираторной терапии (см. ниже). Возможные преимущества и потенциальную опасность лечения гипербарическим кислородом всегда необходимо тщательно взвесить. Если, например, ГБО нарушает хорошо отлаженный протокол интенсивной терапии, в большинстве случаев целесообразность этого выбора оказывается под большим вопросом. Решение провести ГБО, таким образом, всегда должно быть коллективным.

2.4. Персонал

На способность сопровождающих быстро действовать в барокамере могут отрицательно влиять шум, изменения температуры, следующие за колебаниями давления, и, редко, наркоз инертными газами во время лечения с высоким давлением. Любой сотрудник, работающий внутри барокамеры, должен соответствовать медицинским требованиям и пройти обучение работе под давлением. Необходимо соблюдать требования национального законодательства.

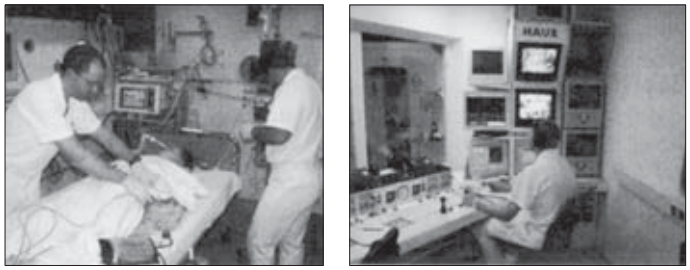


Рис. 3.3–4. Работа среднего персонала по интенсивной терапии и пульт управления

Успешность ведения пациента в гипербарических учреждениях зависит от мотивированности команды специалистов с хорошим опытом как в лечении пациентов, так и работы с высоким давлением. Очевидно, что для достижения наилучших результатов лечения гипербарическим кислородом пациентов в критических состояниях отделение ГБО также должно иметь персонал, имеющий хорошую и регулярно повышаемую подготовку по лечению таких пациентов. Лучший способ отвечать этим требованиям — держать барокамеры в составе ОРИТ. Это позволит безопасно и быстро транспортировать и, при необходимости, немедленно получить консультацию. При таком варианте размещения барокамеры персонал и оборудование легко доступны для лечения.

2.5. Мониторирование

Мониторирование физиологических параметров во время сеанса ГБО прямо зависит от тяжести заболевания и клинического состояния пациента. Набор измеряемых параметров может быть совсем простым и состоять только из ЭКГ в 3 отведениях или сложным комплексом, включающим давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) или электроэнцефалографию (технические аспекты см. в гл. 3.1).

Измерение АД можно выполнять вручную манометром Рива—Роччи, что иногда затруднено высоким уровнем шума окружающей среды. При использовании устройств для автоматического измерения АД насос с электроприводом для раздувания манжеты приходится размещать внутри камеры для обеспечения работы при одинаковом давлении. Это может повысить пожароопасность, в связи с чем перед использованием устройства внутри барокамеры его необходимо тщательно исследовать. Дисплеи мониторов внутри барокамеры обычно работают без каких-либо проблем.

Прямое измерение АД, как и любое другое прямое измерение давления, легко можно выполнить во время сеанса ГБО. Установленный в артерии катетер необходимо постоянно промывать. Это делают при помощи мешка под давлением, окружающего пакет—контейнер с физиологическим раствором. Давление в такой мешок накачивают воздухом приблизительно до уровня 300 мм рт. ст. Вследствие компрессии в камере этот давящий мешок под давлением приходится поддувать. Следует иметь в виду, однако, что дополнительная порция воздуха, необходимая под давлением, резко расширится при декомпрессии. В связи с этим манометр на сдавливающем мешке следует тщательно контролировать во время декомпрессии, и давление в нем стравливать для предупреждения переraздувания или даже разрыва.

Эффективность ГБО можно оценивать, мониторируя чрескожно парциальное давление кислорода ($p_{tc}O_2$). Измерение $p_{tc}O_2$ в референтной точке (в подключичной области) и на уровне раны — эффективная методика для объективной оценки качества доставки кислорода к тканям. Было продемонстрировано, что чрескожный мониторинг кислорода отражает состояние тканевой перфузии[12].

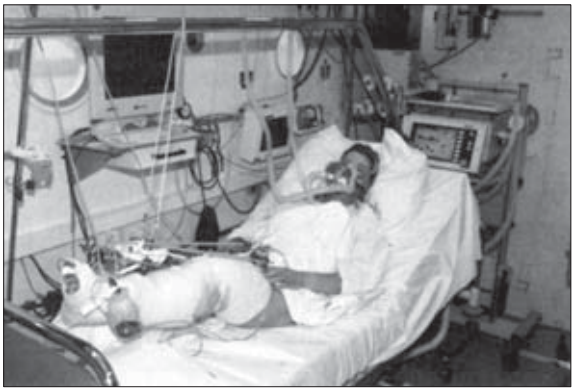


Рис. 3.3–5. Мониторирующие устройства внутри барокамеры

Измерение $p_{tc}O_2$ под давлением, применяемым при лечении ГБО, считается точным неинвазивным методом прогнозирования окончательного исхода лечения большой сосудистой травмы конечностей[13] и других ишемических заболеваний, подлежащих лечению ГБО. Повторные измерения в процессе курса лечения помогают следить за процессом заживления[14].

Вместе с чрескожным измерением парциального давления двуокиси углерода ($p_{tc}CO_2$) $p_{tc}O_2$ можно использовать для контроля вентиляционно/перфузионного статуса пациента.

Более того, это можно использовать как метод качественной оценки, дающий независимое измерение дозы кислорода, абсорбированного пациентом, которое может обеспечить раннее выявление утечки из дыхательного контура. Другая возможность — измерять концентрацию выдыхаемого кислорода около выхода системы выдоха. Даже небольшая утечка из-под кислородной маски влечет значительное падение концентрации выдыхаемого кислорода.

Лазерная допплеровская флоуметрия применяется для оценки периферического кровообращения и подходит для неинвазивного мониторинга перфузии кожи в гипербарических условиях.

2.6. Респираторные эффекты

В гипербарических условиях на дыхание неблагоприятно влияет ряд факторов: гипероксия, повышенное давление (повышенная плотность газа), температурные изменения и поведение пациента.

У человека влияние автономного респираторного контроля в норме незначительно. Только у пациентов, зависимых от гипоксического (триггируемых кислородом) драйва, развитие гипероксии может подавить их собственный респираторный драйв. По мере роста давления возрастает плотность газа, в связи с чем увеличивается интенсивность дыхания. В условиях стандартного протокола лечения пациент вряд ли заметит это повышение рабочей нагрузки. Только у пациентов с нарушениями дыхания или при длительном лечении (после происшествия при дайвинге) возможны какие-то проблемы. Плотно подогнанную лицевую маску или шлем можно легко использовать для неинвазивной вентиляции (НИВЛ) у пациентов с небольшими респираторными расстройствами, особенно пожилых.

Возбуждение пациента иногда ведет к гипервентиляции. В большинстве случае эту проблему можно решить, успокоив пациента.

Пациентов с исходно существовавшей дыхательной недостаточностью, в результате таких заболеваний, как пневмония, отек легких или ОРДС, в зависимости от клинической ситуации, перед началом сеанса ГБО следует без колебаний интубировать. Легче взять в барокамеру интубированного пациента, чем иметь дело с экстренной ситуацией, требующей интубации внутри барокамеры во время сеанса.

2.7. Анализ газов крови

Забор проб крови во время сеанса ГБО требует пристального внимания во избежание попадания в пробу пузырьков. При быстрой декомпрессии в

шлюзе в пробе образуются пузырьки, что может сделать анализ невозможным[15]. При очень медленной декомпрессии в шлюзе появление пузырьков можно минимизировать, но наличие любых пузырьков может дать ложно низкие результаты парциального давления кислорода. Значения pH и pCO_2 будут меняться минимально[16]. Weaver с соавторами продемонстрировали, что значения pCO_2 можно измерить с достаточной точностью, если пробы исследовать немедленно после декомпрессии[17]. Точное измерение потребовало бы присутствия газоанализатора, управляемого и откалиброванного в среде повышенного давления внутри барокамеры. Практически это возможно только в исследовательских условиях.

2.8. Инфузионная терапия

Самый простой способ инфузионной терапии в многоместной барокамере — капельница. Во время сеанса ГБО необходимо внимательно регулировать объем газа во флаконе с раствором и камере фильтра-«поплавка» в соответствии с изменениями давления, в противном случае возможна слишком быстрая инфузия или газовая эмболия. Применение гибких ПВХ-пакетов с растворами помогает избежать опасности слишком быстрого введения жидкостей, вытекания крови в инфузионную систему и попадания газа в кровеносный сосуд пациента. Согласно закону Бойля—Мариотта, объем газа в фильтре-«поплавке» меняется вместе с изменениями давления внутри барокамеры. Частоту капель вводимой жидкости необходимо постоянно регулировать. Этот метод не подходит для введения жидкостей или препаратов, которые необходимо вводить с постоянной скоростью.

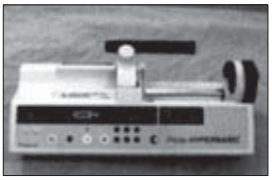


Рис. 3.3–6. Шприцевой насос для применения в гипербарической среде

Шприцевые и инфузионные насосы с электрическим приводом необходимы для точного дозирования таких активных препаратов, применяемых в комплексе интенсивной терапии, как инотропные и седативные. Как и любое медицинское устройство, вносимое в барокамеру, шприцевые и инфузионные насосы следует тщательно проверить из-за необходимости применения в гипербарических условиях. Обычно работа этих насосов безопасна, если их панель управления оснащена «мягкими» клавишами. Необходимо убедиться, что мотор насоса искробезопасен.

Внутривенные катетеры следует установить до начала лечения ГБО, так как в гипербарических условиях эта процедура может быть труднее, чем в нормобарических в связи с вазоконстрикцией.

В гипербарических условиях особое внимание должно быть уделено внутривенным системам, особенно центральным венозным, так как они могут стать источником тяжелой газовой эмболии. Попадание в сосуд да-

же небольшого количества газа в гипербарических условиях может вызвать тяжелое повреждение во время декомпрессии за счет увеличения объема газового пузырька.

Если до начала лечения ГБО была необходима катетеризация центральный вены подключичным или яремным доступом, для исключения ятрогенного пневмоторакса настоятельно рекомендуется выполнить рентгенографию грудной клетки.

2.9. Другое медицинское оборудование

Когда ГБО применяется в комплексе хирургического лечения, нередко происходит дренирование раны. Для каждого пациента могут потребоваться несколько регуляторов давления и/или отсасывания. Очень часто в дренажных контейнерах поддерживается отрицательное давление для отсасывания крови и отделяемого. В гипербарических условиях повышенное давление окружающей среды увеличивает уже приложенную к стенкам контейнера силу. Это может раздавить контейнер и навредить не только пациенту, но привести к трудно удалимому загрязнению барокамеры. В связи с этим можно применять контейнеры, только протестированные в условиях ГБО.

Дренаж грудной клетки необходимо подключить к отсосу с постоянным давлением или, для предупреждения прекращения отсасывания, к клапану Геймлиха. Любой нелеченный пневмоторакс является противопоказанием к лечению ГБО и может легко перерасти в острый жизнеугрожающий напряженный пневмоторакс во время декомпрессии из за увеличения объема газа в плевральной полости.

Рис. 3.3–7. Дренажные системы во время сеанса ГБО

Есть некоторая дискуссия относительно применения наружных дефибрилляторов. Дефибрилляция внутри барокамеры пожароопасна. В связи с этим сам дефибриллятор должен находится вне барокамеры, а кабели электродов проходить через электрический порт в стенке барокамеры. Остается вопросом смысл этих усилий. Наиболее безопасный подход — выполнить декомпрессию и приступать к реанимации и дефибрилляции за

пределами камеры. Поскольку пациент гипероксигенирован, риск небольшой задержки начала реанимации меньше, чем в обычных условиях.

3. Интенсивная терапия в гипербарических условиях

Хорошо известны показания к ГБО, при которых необходима интенсивная терапия. В некоторых случаях ГБО бывает основным методом лечения, в других интенсивная терапия необходима в перерывах между сеансами ГБО, или первичным лечением является интенсивная терапия, а ГБО — вспомогательным[18, 19]. В других случаях врач-интенсивист может столкнуться с проблемами ГБО, а баротерапевт может столкнуться с пациентом из ОРИТ.

Отделения интенсивной терапии обеспечивают специализированный мониторинг, орган-поддерживающее и интенсивное лечение с тяжелыми или потенциально значительными дисфункциями органов, которые могут быстро перерасти в состояния, опасные для жизни. Эффективное лечение таких пациентов нельзя прерывать ради проведения интенсивной терапии.

Рис. 3.3–8. Во всем мире лишь несколько госпиталей имеют возможность лечить пациентов гипербарическим кислородом на стандартной госпитальной койке.
(Барокамера в госпитале Alfred, Мельбурн, Австралия)

О физиологических изменениях и проблемах, сопровождающих лечение гипербарическим кислородом пациентов из ОРИТ, известно мало. Более значительный опыт есть лишь у небольшого количества специалистов гипербарических отделений. Всего несколько публикаций касаются применения ГБО пациентам ОРИТ. В рамках Европейской программы COST B14 для дальнейшего изучения этого специфического лечения создана рабочая группа «Интенсивная терапия в условиях ГБО». Первые результаты были представлены на 7-й Консенсусной конференции ECHM в Лилле[20].

Существуют широко принятые требования систематического применения ГБО для лечения пациентов в критических состояниях.

- Барокамера должна быть специально сконструирована для лечения пациентов отделений интенсивной терапии.
- Барокамера должна быть полностью оснащена для постоянного мониторинга и специальным оборудованием.

- Барокамера должна быть расположена в составе ОРИТ или в непосредственной близости от него.
- Барокамеру должен обслуживать хорошо обученный персонал с широким опытом как в интенсивной терапии, так и в ГБО (врачи, медсестры, операторы барокамер, техники).
- Любое устройство, вносимое в барокамеру, должно быть оценено, протестировано и определено как безопасное для применения в гипербарических условия.
- Любые стандартные или экстренные процедуры должны быть протестированы, а результаты тестов — задокументированы до начала их применения.
- Необходимо применение контроля качества.

3.1. Влияние ГБО на кровообращение

Изменение гемодинамики в гипербарических условиях изучено в ряде наблюдений на животных[21, 22], но исследований изменения гемодинамики при клинически используемых уровнях давления у людей мало[23]. Обычно наличие высокой концентрации кислорода в артериальной крови сопровождается периферической вазоконстрикцией и рефлекторной брадикардией.

Снижение кровотока в условиях гипероксии было подтверждено в различных органах и тканях[24, 25]. Этот эффект ограничен тканями с сохраненной ауторегуляцией и обусловлен реактивной вазоконстрикцией. Сниженное высвобождение оксида азота из его связи с цистеином в молекуле гемоглобина, вызванное высоким напряжением кислорода, приводит к вазоконстрикции[26]. Повышение радиуса диффузии кислорода из капилляров препятствует снижению оксигенации тканей. Этот эффект ведет к уменьшению отеков и повышению микроциркуляторного кровотока, что является важным лечебным фактором при травматических ишемиях.

Сердечный выброс снижается пропорционально повышению системного сосудистого сопротивления (SVR). Во время сеанса ГБО часто возникает брадикардия. Механизмы, ведущие к ее развитию, все еще не вполне понятны, так как возможные варианты включают прямое влияние на функцию водителя ритма сердца, гипероксию, повышение дыхательной работы по мере роста плотности газа или влияние растворенных инертных газов[27]. Снижение сердечного выброса с высокой степенью вероятности связано с сочетанием урежения частоты сердечных сокращений и повышением системного сосудистого сопротивления. В норме, в течение курса гипербарического воздействия изначальная брадикардия становится менее выраженной, но не имеет тенденции к возврату на исходный уровень до конца лечения. У пациентов в критическом состоянии в норме этот эффект частично перекрывают другие гемодинамические эффекты, вызывающие учащение пульса.

Whalen с соавторами[28] показали в исследовании на добровольцах, что сердечный выброс в начале воздействия гипербарическим кислородом значительно снижается, но это снижение в более поздний период воздействия восстанавливается. Влияния длительного воздействия гипербарического

кислорода на кровообращение человека изучал Pisarello с соавторами[29]. У дышавших кислородом при 200, 250, 300 кРа в течение часов добровольцев на ранней стадии сердечный выброс снижался, но позднее восстанавливался вслед за изменениями частоты сердечных сокращений. Профили стандартного гипербарического лечения с «воздушными» перерывами исследовал Pelaia[30] на здоровых добровольцах. Сердечный выброс, частота сердечных сокращений и ударный объем существенно снижались на ранней стадии, в то время как среднее артериальное давление повышалось по сравнению с атмосферными условиями. Снижение сердечного выброса и ударного объема быстро возвращалось к контрольным уровням после прекращения ГБО, но во время «воздушных» перерывов изменений отмечено не было. Hordness с соавторами[7] продемонстрировали, что снижение сердечного выброса не зависело от давления окружающей среды, но строго коррелировало с парциальным давлением кислорода. Wattel и Mathieu[31] измерили параметры гемодинамики у пациентов в критических состояниях в гипербарических условиях и выявили снижение частоты сердечных сокращений и повышение всех средних давлений (САД, СДЛА, СДПП, СДПС).

Необходимо подчеркнуть, что у пациентов в критическом состоянии особое внимание следует уделить тщательному поддержанию жидкостного баланса, так как у «недолитых» пациентов ГБО может быть не эффективно — ожидаемый рост оксигенации тканей не произойдет из-за недостаточного объема циркулирующей жидкости.

3.2. Механическая вентиляция

Идеальный респиратор для применения в гипербарической среде должен отрабатывать те же параметры и типы вентиляции, что и современные респираторы в отделениях интенсивной терапии[32]. Однако работа всех пневматических устройств в гипербарической среде изменяется под действием высокого давления и повышенной плотности газа. Есть ряд технических вопросов, которые необходимо рассмотреть прежде, чем использовать респиратор ОРИТ в барокамере (см. гл. 3.1).

Искусственную вентиляцию успешно проводили в одноместных и многоместных барокамерах, с применением ряда используемых в клинике респираторов. Большинство из них способно изменять рабочие характеристики с изменением давления окружающей среды. Более того, большинство современных респираторов в ОРИТ оснащено мониторами выдыхаемого объема, зависящими от плотности газа.

До настоящего времени только два респиратора сертифицированы CE для использования в барокамере: французский RCH-LAMA и итальянский Siaretron 1000 Iper.

Dreger сделал попытку модифицировать респиратор, предназначенный к использованию в ОРИТ (Dreger Evita 4), для применения в барокамере. Хотя этот респиратор отвечает всем требованиям современной респираторной терапии, существует только два единичных прототипа, модифицированных для применения в барокамере. Респиратор Evita 4, созданный для клинического применения, не подходит для применения в барокамерах.

Рис. 3.3–9. Пациент отделения интенсивной терапии на механической вентиляции (RCH-LAMA) в барокамере (Service de Medicine Hyperbare, Hospital A. Calmette, Lille, France)

Измерение давления в дыхательных путях и выдыхаемого объема обязательно для пациентов на ИВЛ в гипербарических условиях. В барокамерах широко применяют механические спирометры из-за их простоты.

Анализ парциального давления двуокиси углерода в конце выдоха при помощи анализа бокового потока выдыхаемого газа можно легко и надежно выполнить за пределами барокамеры, используя декомпрессированный выдыхаемый газ.

Рис. 3.3–10. Механическая вентиляция при помощи Dreger Evita 4 во время сеанса ГБО

Интубированных пациентов можно вентилировать мешком, присоединенным к трубке во время транспортировки или, в редких случаях, даже во время сеанса ГБО. В этом случае крайне важно, чтобы мешок был оснащен устройством, отводящим выдыхаемый газ за пределы барокамеры — чтобы он не контаминировал атмосферу внутри, так как выдыхаемый газ все еще богат кислородом, что повышает пожароопасность. Дыхательные мешки для применения под давлением должны быть оснащены регулирующей системой, обеспечивающей нормальную подачу газа при высоких давлениях с учетом повышенной плотности газа.

Необходимо уделить внимание эндотрахеальной фиксации трубки у интубированных пациентов. Объем манжеты меняется во время компрессии и декомпрессии по закону Бойля—Мариотта. Таким образом, перед

сеансом ГБО воздух из манжеты эндотрахеальной трубки необходимо удалить, и затем, чтобы обеспечить герметичность, заполнить ее таким же количеством жидкости. Дистиллированная вода предпочтительнее физраствора, так как в блокирующей системе может произойти кристаллизация, нарушающая ее работу. Альтернативой могут служить манжеты, заполненные пеной.

Самое безопасное решение — применять автоматические устройства, блокирующие манжету, которые поддерживают постоянное давление в манжете, соответствующее давлению окружающей среды.

В случае необходимости отсасывания из эндотрахеальной трубки необходима осторожность — возможно повреждение слизистой приложенным отрицательным давлением. Рекомендуется применять отсосы с регулируемым давлением.

3.3. Реанимационное оборудование в гипербарических условиях

Лишь немногие многоместные барокамеры имеют размеры, позволяющие проводить лечение пациента ОРИТ прямо на обычной госпитальной кровати. В большинстве случаев приходится применять специальные носилки, подходящие под размер барокамеры. Во время перекладывания пациента с кровати на такие носилки особое внимание необходимо уделить любым смещениям эндотрахеальной трубки, дренажей и катетеров.

Обычные кровати, особенно высокотехнологичные, используемые в ОРИТ, могут не подходить для применения в гипербарических условиях, как и любое электронное устройство — не изолированное или не адаптированное к высокому давлению.

4. Заключение

В заключение можно сказать, что гипербарический кислород является важным терапевтическим средством для пациентов в критических состояниях. Однако гипербарическая среда содержит немало уникальных проблем при лечении таких пациентов. Для безопасного применения ГБО таким пациентам крайне важно глубокое понимание физических и физиологических изменений. Решение лечить пациента ОРИТ гипербарическим кислородом всегда следует принимать совместно с другими профильными специалистами, участвующими в лечении данного пациента.

Список литературы

1. ECHM. Recommendations of the 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Lille, France, 2004.
2. Feldmeier JJ (Ed.). The Hyperbaric oxygen therapy committee report 2003. Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS), Kensington, MD, 2003.
3. COST Action B14 «Hyperbaric oxygen therapy» A European code of good practice for hyperbaric oxygen therapy, 2004. http://www.oxynet.org.
4. Schoeppenthau H, Kemmer A. Decompressing Procedures for tenders and medical personnel during HBOT and locking. In: Jansen EC, Mortensen CB, Hyldegaard O. *Proceedings of the 29th scientific meeting of EUBS*, 2003: 119-122.
5. Nunn JF. Hyperoxia and oxygen toxicity. In: *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, 4th Edition, Butterworth-Heinemann, London, 1993: 537-555.
6. Clark JM. Oxygen toxicity. In: Bennett P, Elliott D (Eds.), *The Physiology and Medicine of Diving*, 4th Ed. Saunders, London, UK, 1993: 121-169.
7. Hendricks PL, Hall DA, Hunter WL Jr, Haley PJ. Extension of pulmonary oxygen tolerance in man at 2 ata by intermittent oxygen exposure. *J Appl Physiol*, 1977; 42: 593-599.
8. Palmquist BM, Philipson B, Barr PO. Nuclear catarract and myopia during hyperbaric oxygen therapy. *Br J Ophtalmol,* 1984; 68: 113-117.
9. Clark JM, Lambertsen CJ. Pulmonary oxygen toxicity: A review. Pharmacol Rev 71, 23: 37-133.
10. Link J, Krause H, Wagner W, Papadopoulos G. Intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care Med,* 1990; 18: 1427-1429.
11. SSCM Guidelines for *Crit Care Med,* 1993; 21: 931-7.
12. Shoemaker WC. Tissue perfusion and oxygenation: a primary problem in acute circulatory failure and shock states. *Crit Care Med,* 1991; 19(5): 595-596.
13. Mathieu D, Wattel F, Bouachour G et al. Post traumatic limb ischemia: prediction of final outcome bx transcutaneous oxygen measurements in hyperbaric oxygen. *J Trauma,* 1990; 30(3): 307-314.
14. Wattel F, Mathieu D, Coget JM, Billard V. Hyperbaric oxygen therapy in chronic vascular wound management. *Angiology,* 1990; 41: 59-65.
15. Radermacher P, Frey G, Berger R. Hyperbaric oxygen therapy — intensive care in a hostile Environment? In: Vincent JL (Ed.). *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine,* 1997, Springer 1997: 821-835.
16. Weaver LK. Management of critically ill patients in the monoplace hyperbaric chamber. In: Kindwall EP, Whelan HT (Eds.). *Hyperbaric Medicine Practice,* 2nd Ed. Best Publishing Comp, Flagstaff, 1999: 245-322.
17. Weaver LK, Howe S. Normobaric measurement of arterial Oxygen tension in subjects exposed to hyperbaric oxygen. *Chest*, 1992; 102: 1175-1181.
18. Moon RE, Camporesi EM. Clinical care in the hyperbaric environment. In: Miller RD (Ed.) *Anesthesia,* third edition, Vol. 2. *Churchill Livingstone,* 1990: 2089-2111.
19. Frey G, Lampl L, Radermacher P, Bock KH. Hyperbare Oxygenation — Ein Betatigungsfeld fur Anasthesisten? *Anaesthesist,* 1998; 47: 269-289.
20. Ratzerhofer-Komenda B, Kemmer A. HBO in intensive care. Proceedings of the 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Lille, France, 2004: 107-121.
21. Hordness C, Tissebotn I. Effect of high ambient pressure and oxygen tension on organ blood flow in conscious rats. *Undersea Biomed Res,* 1985; 12: 115-128.
22. Bergo GW,Risber J, Tissebotn I. Effect of 5 bar oxygen on cardiac output and organ blood flow in conscious rats. *Undersea Biomed Res,* 1989; 15: 457-470.
23. Ratzenhofer-Komenda B, Offner A, Quehenberger F, et al. Hemodynamic and oxygenation profiles in the early period after hyperbaric oxygen therapy: an observational study of intensive-care patients. *Acta Anaesthesiol Scand,* 2003; 47(5): 554-8.
24. Muhvich KH, Piano MR, Myers RAM, Ferguson JL, Marzella L: Hyperbaric oxygenation decreases blood flows in normal and septic rats. *Undersea Biomed Res,* 1992; 19: 31-40.
25. Bergo GW, Tyssebotn I: Cerebral blood flow distribution during exposure to 5 bar oxygen in awake rats. *Undersea Biomed Res,* 1992; 19: 339-354.

26. Stamler JS, Jia L, Eu JP, MacMahon TJ, Demchenko IT, Bonaventura J, Gernert K, Piantadosi CA. Blood flow regulation by S-nitrososhemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science*, 1997; 276: 2034-7a.
27. Orahagen HC, Hogan PM. Hydrostatic pressure and mammalian cardiac-pacemaker function. *Undersea Biomed Res,* 1977; 4: 347-58.
28. Whalen RE, Saltzman HA, HoUoway DH, et al. Cardiovascular and blood gas responses to hyperbaric oxygenation. *Am J Cardiol,* 1965; 15: 638.
29. Pisarellio JB, Clark JM, Lambertsen CJ. Human circulatory responses to prolonged hyperbaric Hyperoxia in predictive studies. In: *Underwater and hyperbaric physiology*. Proc 9th International Symposium on Underwater and Hyperbaric Physiology, UHMS, Bethesda, Md.
30. Pelaia P, Rocco M, Conti G, et al. Hemodynamic modifications during hyperbaric oxygen therapy. *J Hyperbaric Med,* 1992; 7: 229-237.
31. Wattel F, Mathieu D, Neviere R. Management of HBO patients. In: *Handbook on hyperbaric medicine*. Oriani G, Marroni A, Wattel F (Eds.), Springer-Verlag, Milano, 1996; 647-659.
32. Vezzani G. Characteristics of an ideal ventilator for use in hyperbaric environment. In: Wattel F, Mathieu D. (Eds.). *Proc First European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine* Lille 1994; 337-342 CRAM Nord-Picardie Publishers.

3.4. Оценка экономической эффективности ГБО

А. Маррони[1], П. Лонгобарди[2], Р. Кали-Корлео[3]

[1] *President and Medical Director, DAN Europe Foundation, Roseto, Italy*

[2] *Medical Director, Centro Iperbarico Ravenna, Italy*

[3] *Head of the Division of Baromedicine at the University of Malta and the Hyperbaric Unit, Malta Affiliation*

Краткое содержание: терапия гипербарическим кислородом (ГБО) в настоящее время широко применяется при лечении многих болезненных состояний. Хотя метод считается эффективным благодаря как ускорению заживления, так и снижению общих затрат на лечение, исследований, проливающих свет на экономическую эффективность этого вида лечения, очень мало. В этой главе рассмотрено соотношение цена—польза при использовании ГБО при некоторых наиболее типичных из принятых в настоящее время показаний. Применение ГБО может экономить значительные средства национальных систем здравоохранения, до сотен миллионов евро в год.

Ключевые слова: ГБО, цена—польза, цена—эффективность

1. Введение

Лечение гипербарическим кислородом в основном применяется при сложных и серьезных заболеваниях, как острых, так и хронических, часто резистентных к стандартному лечению и требующих длительных и повторных госпитализаций, а также больших медицинских, социальных и гуманитарных затрат.

ГБО часто может оказаться уникально эффективным способом лечения для таких состояний, причинами которых являются нарушения потребности/доставки/использования кислорода, а их нормализация может реактивировать естественные восстановительные процессы.

2. Оценка экономической эффективности

Цель оценки экономической эффективности заключается в сравнении новой формы лечения со «стандартными» альтернативами.

Правильная оценка должна учитывать не только стоимость используемых процедур, но и другие факторы, такие как качество жизни, последующие расходы на поддержание здоровья и социальные.

Такой оценкой не следует пытаться подменить клинические оценку и обоснование, но ее следует применять как важный инструмент для принятия решения в организации здравоохранения.

Было предпринято немало попыток оценить экономический эффект ГБО с учетом стандартных вариантов лечения[1–3].

Предлагаемый вариант, который часто адаптировали для этой цели, исходит из применения прогнозируемой модели, детально разработанной Школой аэрокосмической медицины ВВС США и о которой сообщил Parcels в 1987 г.[4, 5].

Возможность установить количество сеансов ГБО, которое может оказаться необходимым на данной территории, можно получить, используя следующую формулу:

P5 = P1 × M1 × M2 × M3,

где

P5 — общее число сеансов ГБО для данной популяции пациентов в год;
P1 — число госпитализаций с данным диагнозом в год;
M1 — фактор коррекции для амбулаторных пациентов, попадающих под условие P1;
M2 — фракция пациентов из P1, эффективно ответивших на лечение ГБО;
M3 — среднее число сеансов ГБО, необходимых для диагностированных в P1 показаний к ГБО.

Эта формула применима к нескольким состояниям, обеспечивая значения M для каждого, соответствующим образом идентифицированного, отдельно.

На основе ранее выполненных исследований и публикаций [1–3], соотношение цена–польза применения ГБО при некоторых, наиболее часто встречающихся показаниях было исследовано повторно, с использованием следующих значений M.

Диагноз P1	M1	M2	M3
Отравление CO	1	0,6	5
Газовая гангрена	1	1	13
Некротизирующие инфекции	1,4	0,4	40
Диабетическая стопа	2	0,4	30
Лучевое поражение костей	2	0,7	35
Лучевое поражение мягких тканей	2	0,3	35

Данные вошли в противоречие с эпидемиологическими и экономическими показателями, касающимися средней цены госпитализации, основанной на системе DRG (группа, связанная диагнозом), полученными в итальянском министерстве здравоохранении за период с 1989 по 2000 г.

Результирующие цены не совпадали со средней ценой ГБО, принятой в настоящее время в Европе, и по ряду лечебных сеансов определялись заданным значением M.

Мы исходили из средней цены ГБО по 100 евро за сеанс (Италия), средней цены одного дня госпитализации 500 евро в день для учреждений здравоохранения, т. е. госпиталей, принадлежащих местным органам здравоохранения, и 603 евро в день для «ведущих госпиталей», т. е. автономных многопрофиль-

ных госпиталей — в соответствии с текущими данными по Италии[6]. В качестве отправной точки мы использовали среднюю сумму 550 евро.

Группа, связанная диагнозом (DRG), это группа состояний, которые связаны в целом их схожей ценой. Этот инструмент применяют для оценки сложности болезненного состояния и адекватности и эффективности лечения. В итальянской системе здравоохранения собраны 456 DRG, и каждая включает состояния, которые, вероятно, будут генерировать данный уровень общей стоимости.

DRG также классифицируют по «весу», при этом более «тяжелые» DRG означают более сложные болезненные состояния/лечебные учреждения и более высокую стоимость.

Однако каждому DRG соответствует максимальное число дней госпитализации — называемое «точка уреза». Деньги, заплаченные за любую DRG, не зависят от длительности госпитализации до тех пор, пока их сумма не достигает этой точки; после превышения лечебное учреждение получает за дополнительные дни дополнительные деньги.

Цена DRG включает зарплату персонала, стоимость бытового обслуживания в госпитале, большей части лекарств и большинства хирургических/сестринских процедур. Несколько более сложные процедуры и услуги могут быть исчислены за пределами выплат DRG. В Италии ГБО включено в DRG под кодом 93.95.

3. Анализ экономической эффективности применения или неприменения ГБО по нозологиям

3.1. Отравление окисью углерода

При этом состоянии ГБО рассматривается как один из фундаментальных методов лечения, и считается, что она положительно влияет как на длительность госпитализации, так и частоту развития стойких неврологических последствий и летальность в остром периоде при среднем числе сеансов[5].

Таблица 3.4–1. Экономические показатели и лечение ГБО при отравлении окисью углерода

	Летальность	Осложнения	Длительность госпитализации (550 евро)	Цена ГБО	Общая цена
ГБО	1,7%	4%	15 дней	500 евро	8750 евро
Без ГБО	7%	30%	30 дней		16500 евро
Потенциальная экономия/п-т					8250 евро/п-т
Потенциальная экономия %					50%

3.2. Газовая гангрена

ГБО считается главной вспомогательной методикой в современном лечении этого заболевания. Сообщается о более высоких цифрах как летальности, так и осложнений среди пациентов, не проходивших курс ГБО, которым также чаще приходилось применять большие и серьезно инвалидизирующие хирургические вмешательства, имеющие собственный (и довольно высокий) уровень летальности.

Среднее число сеансов ГБО в остром периоде составляет 13, в фазе восстановления тканей — 30.

Таблица 3.4–2. Экономические показатели и лечение ГБО при газовой гангрене

	Летальность	Осложнения	Длительность госпитализации	Цена ГБО	Общая цена
ГБО	20%	15%	7 дней (остро) 40 дней (хрон.)	1300 евро 3000 евро	5150 евро 25000 евро
Без ГБО	49%	60%	15 дней (остро) 90 дней (хрон.)		8250 евро 49500 евро
Потенциальная экономия/п-т					27600 евро/п-т
Потенциальная экономия %					48%

3.3. Некротизирующие инфекции

Применение ГБО при лечении серьезных некротизирующих инфекций мягких тканей сопровождается значительным снижением летальности и осложнений, уменьшением количества больших хирургических вмешательств и срока госпитализации, а также нередко позволяет проводить курс хирургического лечения и собственно ГБО амбулаторно.

Таблица 3.4–3. Экономические показатели и лечение ГБО при некротизирующих инфекциях

	Летальность	Осложнения	Длительность госпитализации	Цена ГБО	Общая цена
ГБО	20%	25%	15 дней	4000 евро	12250 евро
Без ГБО	50%	60%	30 дней		16500 евро
Потенциальная экономия/п-т					4250 евро/п-т
Потенциальная экономия %					26%

3.4. Диабетическая стопа

Считается, что при диабете риск необходимости в большом хирургическом вмешательстве с последующей инвалидизацией в 15 раз превышает таковой у лиц, не страдающих диабетом, и растет с возрастом и количеством выполненных ампутаций. Контралатеральная ампутация становится необходимой в 50% случаев в течение 4 лет после первого вмешательства. Ипсилатеральная реампутация также встречается нередко, до 27% случаев пациентов, уже перенесших ампутацию.

Применение ГБО и вспомогательное лечение этих пациентов показали снижение частоты больших хирургических вмешательств до 82% [2, 7], а также общей летальности и длительности госпитализации.

Таблица 3.4–4. Экономические показатели и лечение ГБО при диабетической стопе

	Летальность	Осложнения	Длительность госпитализации	Цена ГБО	Общая цена
ГБО	—	5%	60 дней	3000 евро	36000 евро
Без ГБО	31%	30%	100 дней		55000 евро
Потенциальная экономия/п-т					19000 евро/п-т
Потенциальная экономия %					35%

3.5. Лучевые поражения

Осложнения при лучевых поражениях тканей в основном разделяются на острые, подострые и отсроченные. Острые поражения в норме самоограничиваются. Подострые поражения типичны для определенных систем органов, например лучевой пневмонит после лучевой терапии рака легких. Эти поражения иногда могут перерастать в отсроченные осложнения. Последние проявляются после латентного периода, который может длиться до нескольких лет после облучения.

ГБО широко и эффективно в течение многих лет применяют при лучевых поражениях, в основном для лечения лучевого некроза нижней челюсти, но также и для лечения лучевых поражений других локализаций.

В целом опубликованные данные единогласно высказываются в пользу применения ГБО с уровнем успешности, варьирующим от 60 до 100% и числом необходимых сеансов ГБО от 30 до 40.

Уменьшение числа случаев летальности, инвалидизацирующих или обезображивающих последствий, дополнительной необходимости в корригирующей или большой хирургии также сокращаются среди результатов применения ГБО в отношении лучевых поражений, как костей, так и мягких тканей.

Таблица 3.4– 5. Экономические показатели и лечение ГБО при лучевых поражениях

	Летальность	Осложнения	Длительность госпитализации	Цена ГБО	Общая цена
ГБО	—	5%	25 дней	3500 евро	17250 евро
Без ГБО	1%	60%	38 дней		20900 евро
Потенциальная экономия/п-т					3650 евро/п-т
Потенциальная экономия %					17%

4. Общий анализ экономической эффективности применения или неприменения ГБО

Мы применили формулу Persels к ряду пациентов, ежегодно выписываемых из итальянских госпиталей за период между 1989 и 2000 гг., для того, чтобы определить потенциальное число пациентов, патологию которых можно или необходимо было бы лечить при помощи ГБО, таким образом рассчитывая потенциально число сеансов ГБО, необходимое в национальном масштабе.

Средняя цена гипербарического сеанса была оценена как 100 евро. Средняя цена одного дня пребывания в госпитале была оценена в диапазоне 500–603 евро в день (в среднем 550), исходя из вышеописанной системы DRG, хотя понятно, что эта цена может быть несколько занижена, особенно для тяжело больных пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии и хирургии.

Таблица 3.4–6. Расчетное число потенциальных сеансов ГБО и их цена в Италии

Патология	Пациенты	Формула Persels	Сеансы ГБО	Цена ГБО, евро
Отравление СО	300	300 × 1 × 0,6 × 5	900	90000
Газовая гангрена	555	555 × 1 × 1 × 13	7215	72150
	острое восстановление	555 × 1 × 1 × 30	16650	166500
Некротизирующие инфекции	2760	2760 × 1 × 0,5 × 30	41400	4140000
Диабетическая стопа	7700	7700 × 2 × 0,4 × 30	184800	18480000
Лучевое поражение костей (нижняя челюсть)	1493	1493 × 2 × 0,7 × 35	73157	7315700
Лучевое поражение мягких тканей	1837	1837 × 2 × 0,3x35	38577	3857700
Всего	14645		362699	36269000

Таблица 3.4–7 демонстрирует потенциальную ежегодную экономию в национальном масштабе, если лечение ГБО-показанных состояний регулярно адаптировать и параметры, предложенные нами, использовать для расчетов

Таблица 3.4–7. Расчетные цены госпитального лечения с ГБО и без ГБО (в евро)

Состояние	Цена с ГБО	Цена без ГБО	Потенциальная экономия на пациента
Отравление СО	2625000	4950000	1581
Газовая гангрена	16733250	32051250	1332
Некротизирующие инфекции	33810000	45540000	1428
Диабетическая стопа	277200000	423500000	1400
Лучевое поражение костей и мягких тканей	31688250	38393300	1700
Всего	3915	3526	7441

Эти цифры демонстрируют, что потенциальная ежегодная экономия для национальной системы здравоохранения составляет более 180 млн евро, если лечение ГБО включено в стандарт вспомогательной терапии состояний, которые мы использовали для оценки и которые входят в перечень показаний к ГБО, в настоящее время рекомендуемые Европейской комиссией по гипербарической медицине и Обществом подводной и гипербарической медицины.

5. Заключение

Лечение гипербарическим кислородом в соответствии с принятыми в настоящее время показаниями не только клинически эффективно, но и способствует определенной экономии общих средств, выделяемых на здравоохранение и социальное обеспечение, а также улучшает качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Marroni A, Oriani G, Wattel F. Cost-Benefit and Cost-Efficiency Evaluation of Hyperbaric Oxygen Therapy. In: Oriani G, Marroni A, Wattel F, (eds.). *Handbook on Hyperbaric Medicine*. Springer-Verlag, 1996: 879-886.
2. Marroni A, Longobardi P, Cali Corleo R. A cost-benefit evaluation of Hyperbaric Oxygen Treatment of the Diabetic Foot. ECHM Consensus Conference on Hyperbaric Oxygen in the treatment of Foot Lesions in Diabetic Patients. Wattel F and Mathieu D, Eds. *European Committee for Hyperbaric Medicine*, 1999: 151-157.
3. Marroni A, Longobardi P, Cali-Corleo R. A cost-benefit evaluation of Hyperbaric Oxygen use in tissue radio-induced lesions. In: Lartigau E, Mathieu D, Eds. *Hyperbaric Oxygen Therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues. Proceedings of the Consensus Conference of the ECHM*. Lisbon, Portugal, October 19-20, 2001. ECHM 2001.
4. Workman WT et al. Medical Planning criteria for implementation of clinical hyperbaric facilities. *Brooks Air Force Base, TX, USAF School of Aerospace Medicine*, 1984.
5. Persels J. Developing the Hyperbaric Medicine Service. *J Hyper Med,* 1987; 2: 97.
6. Agenzia per i servizi sanitari regionali (Agency for Regional Health Services), www.assr.it
7. Doctor N, Pandja S, Supe A. Hyperbaric Oxygen Theray in Diabetic Foot. *J Postgrad Med,* 1992 Jul-Sept; 38(3): 112-114.

3.5. Обучение и подготовка персонала для гипербарических центров

Роли, задачи и ответственность

Й. Десола

CRIS – Hyperbaric Therapy Unit (CRIS-UTH), Dos de maig Hospital, Barcelona

Краткое содержание: представлен краткий обзор первичной роли и обязанностей персонала гипербарического медицинского центра. Ежедневный опыт, дискуссии на конференциях и конгрессах и критический обзор наших успехов, несмотря на ошибки, в недалеком будущем будут корректировать эту оценку и неизбежно перераспределять некоторые обязанности. Настоятельно рекомендуется специфическое обучение и изучение Европейского кода надлежащей практики для гипербарической медицины .
Ключевые слова: образование, медицинский руководитель, гипербарический врач, медсестры, сопровождающие, операторы барокамер, техники, курсы, учебный план, персонал, академические требования, обоснование, развитие гипербарического сеанса, гипербарическая бригада.

Историю гипербарической медицины в Европе, по-видимому, можно разделить на период до и после 1-й Европейской Консенсусной конференции в Лилле, в 1994 г. Это замечательное событие стало исторической вехой современного развития ГБО в Европе.

Хотя не все вопросы практики гипербарической медицины полностью определены и согласованы, возможно, наиболее ценным вкладом был процесс обзора наших первичных проблем и решение, как к ним подходить. При анализе нашей работы за последние 10 лет становится ясно, что многие проблемы были рассмотрены и мы многому научились с тех пор. Комиссии, рабочие группы и объединенные усилия отдельных людей придали этой работе огромный импульс. Крайне ценным было появление программы COST-B14. Кроме того, Европейский колледж баромедицины может стать очень эффективным инструментом по совершенствованию образовательных программ, предложенных в последнее время.

Мы учимся на своих и чужих ошибках. Мы должны избегать поверхностного отношения, так как большинство ошибок не уникальны, и мы не застрахованы от их повторения. Тем не менее мы должны пробовать и накапливать этот опыт и анализировать опыт прошлого и подтверждать свои представления в свете результатов этого анализа.

В 5-й секции I Консенсусного конгресса мы определили все уровни персонала в штате гипербарического медицинского центра (ГМЦ). Для каждого из них были обозначены функции с точки зрения исходного уровня, обучающего профиля, академических требований, постоянного обучения и оптимального использования. Рассмотрим некоторые их элементы.

1. Медицинский директор

Было решено, что медицинский директор полностью отвечает за все, что происходит в ГМЦ. Он или она может делегировать некоторые из этих функций и иметь столько помощников-профессионалов, сколько необходимо в зависимости от уровня компетентности и содержания работы центра.

Некоторые из обязанностей директора.

1. Контроль за правильной работой гипербарического учреждения.
2. Изучение и разработка оптимальной практики для специфического центра с последующим (1) отбором и приемом на работу нужных врачей, медсестер, техников и сопровождающих в камерах — как на постоянную работу, так и по совместительству; (2) определением времени работы камер и процедур компрессии во избежание возникновения поражений или заболеваний.
3. Организация адекватного и постоянного обучения всего персонала (врачей, медсестер, техников и сопровождающих в камерах).
4. Оценка риска и безопасности процедур.
5. Контроль качества всех медицинских действий.
6. Выработка лечебных протоколов и процедур.
7. Организация и контроль участия в мультицентровых протоколах и исследованиях.

Мы прекрасно осведомлены о ситуации в некоторых гипербарических учреждениях, где гипербарическое лечение проводят инженеры, техники или даже специалисты с ограниченными техническими знаниями гипербарической медицины, руководящие помогающими им медсестрами или даже врачами — фигура так называемого **гипербарического провайдера** как лица, отвечающего за все, что происходит в гипербарическом медицинском центре, в какой-то мере опираясь в медицинских вопросах на помощь одного или нескольких врачей, имеющих подготовку по гипербарической медицине. Подобная ситуация широко обсуждалась, и наконец, комиссия решительно настояла на следующем: поскольку гипербарическая медицина является традиционной ветвью медицинской практики, а также способом или инструментом, с помощью которого применяется лекарство под названием «кислород», этот вид медицинской помощи должен абсолютно и непременно находиться под управлением и ответственностью врача, специализирующегося по ГБО.

Исходный уровень, образование и академический профиль медицинского директора непросто обрисовать в нескольких словах. Медицинский директор должен иметь широкое мультидисциплинарное образование.

Внутренняя медицина, медицина критических состояний, анестезиология и реаниматология могут обеспечить оптимальный исходный уровень, тем не менее знание любой специальности может быть ценным, если доктор получает адекватную подготовку. В программу обучения должны быть включены разделы по профессиональным заболеваниям, спортивной медицине и другим специальностям, таким как неврология, ангиология и пневмология.

В соответствии с соглашением, достигнутым на 1-м Консенсусном конгрессе, при Европейской технологической комиссии по дайвингу (EDTC) была создана совместная подкомиссия по обучению с целью создания основы для образовательной программы по подводной и гипербарической медицине. Эту комиссию создали Jordi Desola, Pasquale Longobardi (заменивший занимавшего эту позицию вначале Paolo Pelaia) — EHCM, David Elliott и Jurg Wendling — EDTC.

Документ, полностью выработанный этой подкомиссией, детализировал минимальные требования к образованию врача по ГБО, в рамках уровня университетского курса; под управлением полностью признанных специалистов-экспертов. Этот документ определяет три уровня компетентности: (1) вводный уровень необходим для медицинского обследователя дайверов; (2) более высокая компетентность в гипербарической и подводной медицине; и (3) эксперт в гипербарической/подводной медицине.

Было непросто прийти к соглашению, что такое эксперт и как достичь этого уровня. В настоящее время принято, что этот титул может иметь медицинский директор учреждения — в соответствии с уровнем 3 — и с мультидисциплинарным образованием и дополнительной специализацией, но программу невозможно свести к простому учебному плану или простой аккредитации после завершения курса, даже если в нем было много учебных часов.

В основном признано, что медицинский директор должен иметь 3-й уровень образовательной программы, дополненной как минимум 3 годами работы: либо в активном гипербарическом медицинском центре, либо медицинском дайвинг-центре высокого уровня. В дальнейшем развитие, стандартизация и аккредитация курсов будут основываться на этом положении.

Очевидно, что этот высокий уровень специализации потребует активной системы регулярного повышения квалификации и постоянного обучения. Престижные учреждения и общества будут проводить курсы, семинары и конференции в области гипербарической медицины. Ежегодные сборы EUBS, UHMS, ICHM, Консенсусный конгресс и круглые столы, периодически организуемые ECHM, будут отличным инструментом для достижения этих целей.

Медицинскому директору также потребуется организовывать занятия для усовершенствования по темам, связанным с другими, смежными медицинскими специальностями, например реанимация, ангиология, неврология, и другие, а также специальные технические курсы, например по системам пожаротушения, пожаробезопасности и безопасности гипербарического оборудования.

Как и в любой области медицины, лечение пациентов должно сопровождаться постоянным повышением квалификации. Гипербарическая медицина не исключение, и под руководством медицинского директора, наиболее квалифицированные гипербарические медицинские центры должны организовывать курсы, семинары и периодические мероприятия для повышения квалификации собственного персонала всех уровней и для того, чтобы поделиться этими знаниями с другими коллегами.

2. Врач, проводящий ГБО

Под наблюдением и прямым руководством медицинского директора медицинская деятельность гипербарического медицинского центра осуществляется различным количеством сотрудников с таким же или похожим исходным уровнем образования. Базирующиеся в госпиталях ГМЦ, особенно осуществляющие лечение экстренных пациентов и в критических состояниях, будут нуждаться в поддержке нескольких врачей.

Врач, проводящий ГБО, несет прямую ответственность: за лечение, проводимое внутри и под руководством сотрудников гипербарического центра; за отбор оптимальных протоколов лечения; за выполнение прямого мониторинга и наблюдения за пациентом во время лечения; и контроля за соответствием течения лечения с его планом.

В соответствии с этой целью, некоторые функции гипербарического врача выглядят следующим образом.

1. Отбор кандидатов на лечение ГБО; подтверждение, что пациент страдает заболеванием, являющимся показанием к применению ГБО; выявление противопоказаний; выявление специфических видов помощи, которые потребуются пациенту во время лечения гипербарическим кислородом.
2. Решение о числе, длительности и профиле сеансов ГБО.
3. Проведение мультицентровых исследований и использование их результатов.
4. В соответствии с протоколами и процедурами, установленными медицинским директором, организация надлежащей подготовки медсестер и сопровождающих для работы в барокамере с пациентами.
5. Помощь пациентам в барокамере, когда их состояние этого требует. В случае лечения пациента в критическом состоянии гипербарическому врачу может потребоваться помощь персонала другой специальности, например врачей или медсестер, имеющих подготовку по проведению специфических процедур в барокамере. Это подразумевает наличие у гипербарического врача достаточного опыта в интенсивной терапии/реанимации для продолжения мер интенсивной терапии, которые пациент получал в ОРИТ, адаптированных к гипербарическим условиям.
6. Ведение осложнений, связанных с гипербарическим лечением, таких как баротравма, паническая атака или острый гипероксический кризис.

7. Наблюдение за пациентом, и, при необходимости, помощь после сеанса, если возникнут побочные эффекты сеанса ГБО.
8. Наблюдение за пациентами, прошедшими курс лечения ГБО по поводу хронических заболеваний и которым, возможно, потребуется продолжить лечение гипербарическим кислородом. Сюда входят оценка эффективности лечения, результат лечения, и выявление возможных отсроченных побочных эффектов ГБО.
9. Контакт и сотрудничество с врачами других центров, прибегающих к лечению пациентов гипербарическим кислородом.
10. Составление сообщений, документов и писем в отношении пациентов, а равно и обзоров групп пациентов, получавших лечение по поводу специфических заболеваний.
11. Наконец последнее, но не менее важное, — в сотрудничестве с остальным персоналом тщательно контролировать и мониторировать все средства безопасности, имеющие целью предупреждение технических и дизбарических инцидентов.
12. При лечении дизбарических заболеваний, которые также являются показанием к ГБО, врачи-гипербаристы и специалисты по подводной медицине должны применять одинаковые схемы лечения, хотя небольшие отличия, конечно возможны.
13. Аналогично, гипербарический врач может быть компетентен выполнять медицинское освидетельствование на пригодность к дайвингу, как указано в рекомендациях медицинской подкомиссии ECHM/EDTC.

Роль врача в проведении сеанса ГБО остается предметом обсуждения. Представляется, что гипербарический врач обязан физически находиться в непосредственной близости от барокамеры, степень доступности может быть разной, к возможным альтернативам относятся: (1) быть в пределах учреждения; (2) на определенном расстоянии от барокамеры; (3) быть доступным по телефону; и (4) наблюдать за барокамерой по телемонитору. За годы работы и длительных дискуссий был сделан вывод, что гипербарический врач обязан физически находиться на расстоянии немедленной доступности от барокамеры, т. е. в том же зале, комнате или отделении, где расположена барокамера, в прямом контакте с персоналом и возможностью немедленно отреагировать в случае необходимости.

Образование врача, проводящего ГБО, должно быть мультидисциплинарным, как и у медицинского директора. Нас также настораживает различие мнений у представителей гипербарических центров в некоторых странах о предпочтительной специализации врача, проводящего ГБО. В настоящее время существует консенсус о том, что предпочтение не должно быть отдано какой-либо одной специальности, только нескольким, наряду с адекватной подготовкой по гипербарической медицине и документально подтвержденным опытом. Минимальные требования к такому обучению изложены в документе по обучению и подготовке, разработанном образовательной подкомиссией ECHM/EDTC и соответствуют уровням

2a и 2b. Однако более совершенный подход будет разработан в образовательной программе в будущем согласно рекомендациям COST B14.

Часто можно слышать споры о различии акцентов в подготовке специалистов для гипербарии и дайвинга. В 1994 г. было решено, что обе специальности имеют общую суть, различаясь только применением знаний, а специалисты обеих областей получают одинаковое базовое образование. В настоящее время существует тенденция дополнять эту базовую подготовку курсами, дающими возможность более детально ознакомиться со специальностью и лучше понять вопросы, связанные с техническим оборудованием. Например, состав и применение газовых смесей при глубоководных погружениях не очень важны для клинициста, работающего в центре гипербарической медицины, расположенном в госпитале; таким же образом углубление знаний по вспомогательному лечению гипербарическим кислородом некротизирующих инфекций мягких тканей не очень нужно медицинскому специалисту по дайвингу, работающему на шельфовых месторождениях.

Как и любая медицинская специальность, гипербарическая медицина подразумевает постоянное обучение в виде участия в соответствующих конгрессах, конференциях, симпозиумах, семинарах, курсах повышения квалификации или программах по усовершенствованию, организованных медицинским директором или по его рекомендации.

3. Медсестра, работающая в гипербарическом центре

Роль медсестер в ГМЦ очень важна. Медсестра отвечает за практическое осуществление лечения во время сеанса ГБО.

Медсестра в ГМЦ выполняет обычные для ее профессии функции с некоторыми отличиями, связанными с особенностями гипербарической среды. Она отвечает за применение лекарств, выполнение процедур и обеспечение других нужд пациента. Если пациенту в барокамере требуются меры интенсивной терапии, медсестра также обслуживает все медицинские приборы, подсоединенные к пациенту в соответствии с указаниями гипербарического врача. Она должна пребывать в состоянии готовности и бдительности с момента, когда пациент покидает ОРИТ, по пути в барокамеру, на протяжении сеанса и во время перевода обратно в ОРИТ.

Эти процедуры и действия включают:

- сестринскую помощь пациенту, находящемуся внутри барокамеры, осуществление специального лечения в особых условиях без прерывания нормального лечения, которое пациент получал вне барокамеры;
- настройку медицинских приборов для работы в гипербарической среде, включая дозаторы лекарств и инфузий, вентиляторы, чрескожные оксиметры и т.п.

Это означает, что гипербарической медсестре необходим опыт работы или специализация в критической медицине. Программа подготовки медсестер, проводящих ГБО, может быть организована в том же госпитале, в котором расположен ГМЦ, и должна включать следующие пункты.

1. Общие принципы теории декомпрессии, методики дайвинга и пневматики.
2. Гипербарическая практика.
3. Меры профилактики и безопасности.
4. Интенсивная терапия пациентов в критических состояниях.
5. Работа одноместной барокамеры.
6. Другие аспекты присущие как подводной, так и гипербарической медицине, касающиеся их работы.

Признана необходимость разработки специальных обучающих программ для медсестер. Объединенная подкомиссия EDTC/EHMC будет определять первичные требования к медсестрам гипербарических центров, с целью создания обучающих программ, учебных планов и т. п., или, по крайней мере, сотрудничать по созданию таких программ с сестринскими учебными заведениями. Недавно созданная Европейская ассоциация гипербарических медсестер будет способствовать практическому решению подобных вопросов.

4. Гипербарический сопровождающий

Хотя высокая важность роли медицинской сестры в ГМЦ очевидна, считается, что ее присутствие необходимо не на всех сеансах. Гипербарический сопровождающий определяется как сотрудник, специально обученный, но не обязательно с высокой парамедицинской квалификацией, функция которого связана с осуществлением общего медицинского ухода.

В прошлом термин «гипербарический сопровождающий» имел различные значения и толкования. В некоторых случаях это мог быть даже врач или медсестра, сопровождающие пациентов в отсутствии другого персонала. В связи с этим было согласовано, что **гипербарическим сопровождающим** может быть любое лицо, отвечающее за непосредственное осуществление лечения пациента внутри многоместных барокамер в соответствии с его уровнем образования и практики.

Таким образом, все лица, находящиеся в барокамере под давлением вместе с пациентами, являются сопровождающими по определению. Гипербарическим сопровождающим, не являясь медицинским работником по профессии, могут быть лица, которые:

1) оказывают неинвазивную и неспециализированную медицинскую поддержку пациентам как внутри барокамеры, так и снаружи;
2) сопровождают пациентов, проходящих курс лечения в многоместной барокамере, но нуждающихся не в специализированной помощи (например, врача или медсестры), а только в общей поддержке, присмотре и ободрении;
3) обучают пациентов способам выравнивания давления в ушах, надеванию кислородного шлема или лицевой маски;
4) контролируют герметичность кислородных шлемов и масок;
5) выполняют другие действия внутри и снаружи барокамеры по указаниям или под надзором медицинского директора, гипербарического врача или медсестры.

Сопровождающему не нужен специфический опыт, такую должность иногда называют специалист по оказанию первой помощи, экстренный медицинский технолог или, в других странах, парамедик. Даже дайверы, как профессионалы, так и любители, проявляющие интерес к оказанию первой помощи, могут быть пригодны для этой работы, но это не принципиально. Они обязаны получить простую, но специальную подготовку, в которую должны быть включены:

1) базовые принципы работы под давлением;
2) теория и практика декомпрессии;
3) понятие об остром токсическом влиянии кислорода;
4) понятие о признаках и симптомах дизбарических расстройств;
5) ведение экстренных ситуаций внутри барокамеры;
6) полный курс первичной сердечно-легочной реанимации.

В настоящее время нередко гипербарические учреждения имеют сопровождающих внутри барокамеры в течение не всего сеанса, а лишь его части. Однако идеальным остается вариант, при котором *пациент никогда не оставался внутри барокамеры один*. Очевидно, что такое положение создает проблему для некоторых учреждений, даже если оно обязательно. Каждый центр обязан определить собственный уровень медицинского сестринского и парамедицинского обслуживания, не забывая, что при развитии осложнений сравнение со стандартами лечения может оказаться не в пользу некоторых центров.

Поскольку во время гипербарического сеанса сопровождающие также дышат сжатым воздухом и кислородом во время декомпрессии, они находятся в зоне потенциального риска развития дизбарических расстройств и нуждаются в специальных навыках для их предупреждения, описанных в других разделах этой книги.

5. Операторы барокамер и техники

В 1994 г. было также согласовано, что в то время, как одноместными барокамерами могут оперировать врачи и медсестры и/или специалисты по ГБО, многоместные устройства имеют более высокий уровень сложности, требующий особого внимания к самой барокамере, воздушным компрессорам, источникам газа под давлением и запасам газа. Работа с ними может быть очень сложной. Мы также рекомендуем, чтобы систему обслуживали постоянно работающие техники по ГБО или совместители из специализированных фирм и предприятий — оба решения одинаково приемлемы.

Таким образом, в гипербарическом медицинском центре, работающем с многоместными барокамерами, необходим квалифицированный персонал для обслуживания гипербарического оборудования. Предпочтительно, чтобы эти функции выполняли специально обученные операторы барокамер. Они отвечают за безопасное управление баросистемой в соответствии с правилами эксплуатации. Среди них должен быть назначен старший.

Функции оператора барокамер включают:

1) управление устройствами внутри и снаружи барокамеры;
2) контроль и управление механизмами для компрессии и декомпрессии, подачи воздуха, газовых смесей и кислорода;
3) контролировать и применять правила безопасности, касающиеся предупреждения пожара и токсического воздействия кислорода;
4) расчет, применение и контроль схем компрессии и декомпрессии для пациентов, медсестер, сопровождающих, специалистов и врачей, имеющих подготовку по гипербарической медицине, включая применение декомпрессионных остановок при необходимости;
5) при необходимости обслуживание барокамер под давлением снаружи для контроля и проверки правильной работы определенных частей пневматического контура или устройств;
6) адаптация и проверка медицинского оборудования и устройств для ухода за пациентом до того, как они будут внесены в барокамеру, во избежание неправильной их работы или пожароопасности;
7) контроль и проверка работы вспомогательных частей барокамеры, таких как воздушные компрессоры, источников сжатого газа, запасами воздуха, пневматических контуров, систем пожаротушения и контроля;
8) обслуживание учреждения: устранение небольших случайных технических проблем, которые не требуют вмешательства специалистов высокой квалификации.

Оператор барокамеры отвечает за обеспечение всех видов безопасности центра.

Однако следует четко отметить, что безопасность не является исключительной ответственностью оператора барокамеры, старшего или медицинского директора. Любой штатный сотрудник гипербарического медицинского центра играет определенную роль и несет ответственность в связи с безопасностью всех действий, выполняемых в учреждении, а также технических составляющих системы. Обязанностью каждого сотрудника является наблюдение, выявление и предупреждение оператора барокамеры, старшего и медицинского директора о любых подозрениях на неисправность или потенциальную опасность на любом этапе гипербарического лечения.

Требуемый исходный уровень, специфический образовательный профиль, академические требования, постоянное обучение и привлечение **операторов барокамер**, а также **техников**, являются новыми условиями работы, одобренными **Объединенной подкомиссией по образованию EDTC/EHCM**; полная программа в настоящее время разрабатывается. Между тем стоит напомнить, что обзор глав 4 и 5 Документа EDTC/EHCM СТАНДАРТЫ ОБУЧЕНИЯ И ПОДГОТОВКИ ПЕРСОНАЛА ГИПЕРБАРИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ЦЕНТРОВ рекомендован, а ЕВРОПЕЙСКИЙ КОД НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ тщательно разработан международной комиссией экспертов в рамках программы COST-B-14.

6. Бригада для проведения ГБО

6.1. Подготовка пациента

Включает:

1) разъяснение сути предстоящей процедуры и обучение необходимым при ней навыкам;
2) строгое и настойчивое предупреждение пациентов о недопустимости проноса в барокамеру не разрешенных для этого материалов;
3) предупреждение пациентов о возможных опасных ситуациях (токсическое действие, пожар, падение давления) и обучение их мерам самосохранения;
4) обучение пациентов использованию кислородных масок и/или шлемов;
5) разъяснение принципов работы барокамеры и описание устройств, находящихся внутри ее;
6) обучение пациентов способам связи с персоналом во время нахождения в барокамере;
7) инструктаж о необходимости немедленно извещать персонал о любом необычном ощущении во время лечения;
8) предупреждение пациентов о нормальном влиянии давления на организм и рассказ о них: изменения температуры, влажности, шумов и голоса;
9) самое важное — объяснить способы выравнивания давления в ушах.

6.2. Сопровождение пациентов во время сеанса ГБО

Включает:

1) помощь в осуществлении безопасного входа в барокамеру;
2) заботу о пациентах во время компрессии, с особым вниманием к предупреждению баротравмы ушей и синусов. Это подразумевает особую осторожность в отношении пациентов, которые выглядят вполне осознавшими инструкции, но не предпринимают активных действий по выравниванию давления в ушах;
3) помощь пациентам в правильном применении кислородных масок и/или шлемов и в налаживании дыхания спокойного и ровного, а также углубленного, если это предусмотрено схемой сеанса;
4) призыв пациентов сосредоточиться на дыхании и избегать разговоров с другими без особой необходимости;
5) наблюдение и контроль за всеми действиями и элементами, обеспечивающими нормальное и правильное течение гипербарического сеанса;
6) оказание помощи пациентам в правильном снятии кислородных масок и/или шлемов во время воздушных перерывов сеанса;
7) оказание прямой помощи в случае любых инцидентов и/или экстренных ситуациях, возникающих внутри барокамеры;
8) помощь пациентам незадолго до конца сеанса и подготовка оборудования к периоду декомпрессии;

9) оказание особого внимания и заботы лицам или устройствам, которые могут быть особо чувствительны к растягивающим эффектам декомпрессии;

10) помощь пациентам в покидании барокамеры по окончании сеанса.

Для правильной реализации всех задач гипербарического центра необходима слаженная работа всего коллектива.

Таким образом, минимальный рекомендованный размер бригады ГМЦ, использующего многоместные барокамеры, — не менее трех человек, которые обязаны постоянно находиться в учреждении и быть в немедленной доступности:

- один врач, осуществляющий сеанс ГБО;
- один сопровождающий;
- один оператор.

Очевидно, что количество персонала может быть бóльшим, если того требует специфика учреждения или центра. Определение оптимального состава — одна из задач медицинского директора.

В зависимости от типа ГМЦ и профиля госпиталя, в котором базируется центр гипербарической медицины, может потребоваться дополнительная помощь.

При круглосуточном режиме работы может потребоваться сменная работа полной гипербарической бригады. Если такой режим необходим круглогодично, на каждую должность потребуется от 3 до 5 сотрудников. Например, в ГМЦ с двумя врачами в каждой бригаде потребуется в штате от 6 до 10 врачей, чтобы в круглосуточном режиме прикрыть все дни года. Этот принцип применим и к персоналу других уровней.

Отсутствуют определенные рекомендации по количеству и интервалам между компрессиями для всего персонала, за исключением определенных декомпрессионных схем. Также нет ясных данных относительно неблагоприятного влияния на здоровье персонала условий ГМЦ. К счастью, частота проявлений расстройств среди гипербарического персонала очень низка, в том числе и в очень активно работающих центрах, проводящих тысячи сеансов в течение многих лет. Шестой Консенсусный конгресс (октябрь 2003 г.) в Женеве, был посвящен безопасности процедуры декомпрессии для персонала ГМЦ. Как правило, для этого рекомендуется декомпрессия на кислороде.

Общее мнение сходится к тому, что более одного воздействия давлением в день следует избегать и что число таких воздействий никогда не должно превышать двух за один день в течение 5 рабочих дней подряд.

Это был короткий обзор первичной роли и ответственности персонала гипербарического медицинского центра. Ежедневный опыт, дискуссии на конференциях и конгрессах и критический анализ наших успехов, несмотря на ошибки, повысят качество и неизбежно приведут к перераспределению некоторых обязанностей в ближайшем будущем. Настоятельно рекомендуются специфическое изучение Кода надлежащей практики для гипербарической медицины и обучение ему.

3.6. Безопасность в гипербарической медицине

Безопасность пациентов и персонала

Я. Кот[1], Р. Хаумен[2], Р. Гауг-Аллен[3]

[1] National Center for Hyperbaric Medicine, Institute of Maritime and Tropical Medicine in Gdynia, Medical University of Gdansk, Poland

[2] Centre for Hyperbaric Oxygen Therapy, Military Hospital Brussels, Belgium

[3] Sea-Long Europe, Medical Systems, Inc.

Краткое содержание: в этой главе представлены аспекты безопасности гипербарической терапии кислородом (ГБО) как процедуры, активно воздействующей на пациентов и персонал. Описаны оценка риска, выполняемые процедуры, системы сообщения о случайностях/авариях и ошибках (Р. Гауг-Аллен), опасность, специфическая для ГБО как процедуры, активно воздействующей на пациентов и персонал (Я. Кот), а также пожаробезопасность и принципы пожаротушения (Р. Хаумен).

Ключевые слова: лечение гипербарическим кислородом, безопасность, оценка риска, управление риском, опасность, экстренные действия, выполняемые процедуры, пожаробезопасность.

1. Введение

Медицинские гипербарические учреждения являются частью системы здравоохранения и, таким образом, функционируют в соответствии с общими и для других медицинских служб правилами. Специфическая природа лечения гипербарическим кислородом создает некоторую дополнительную опасность*, связанную с гипербарической средой, искусственными дыхательными смесями и медицинскими устройствами, применяемыми внутри барокамеры. Эта опасность может возникнуть как для пациента, так и для персонала, вовлеченного в процесс лечения. Выявление опасностей и продуцируемых ими рисков**, связанных с лечением ГБО, должно быть первым шагом к безопасному ведению, который необходимо предпринять в каждом гипербарическом учреждении. Для каждой выявленной опасности следует продумать замену процедуры на альтернативную, более безопасную.

---

* Термин «опасность» определяет потенциальный источник вреда, который может быть физическим повреждением или нарушением здоровья людей, или повреждением собственности или окружающей среды.

** Термин «риск» определяет сочетание вероятности причинения вреда и тяжести этого вреда.

Политика безопасности должна быть выработана в каждом гипербарическом центре[1, 2]. В большинстве случаев за все действия гипербарического центра отвечает его медицинский директор, но обычно он назначает менеджера по безопасности, лицо, непосредственно ответственное за подготовку политики безопасности. Реализация этой политики касается всего персонала, работающего с пациентами и управляющего гипербарическими системами. Во время каждого сеанса ГБО должен быть назначен старший, отвечающий за безопасность во время данного конкретного сеанса. Тем не менее весь персонал обязан обеспечивать безопасное лечение, следуя письменным стандартам и инструкциям. Принципиально важная роль в любой программе безопасности принадлежит обучению, подготовке и сознательности персонала. Обязанностью каждого сотрудника должна быть периодическая переподготовка по действиям в экстренных ситуациях. Пациентов также следует информировать об аспектах безопасности перед началом сеанса ГБО. Информированное согласие на лечение должно содержать заявление о предупреждении по поводу всех аспектов безопасности. Понимание пациентами этих рекомендаций необходимо тщательно контролировать перед каждым сеансом.

Безопасность гипербарического учреждения связана с системой (барокамеры, трубопроводы, компрессоры, источники газа и т. д.). Безопасность гипербарических систем обеспечивается соответствующей конструкцией, правильными программами монтажа и эксплуатации. Детали гипербарических систем и медицинского оборудования, используемого внутри барокамеры, представлены в гл. 3.1, «Гипербарические камеры и оборудование».

По соображениям безопасности, необходимо иметь в виду, что каждая единица технического оснащения, применяемая в учреждении, включая барокамеры и вспомогательные системы, может однажды выйти из строя. В случае поломки оборудования безопасному проведению сеанса ГБО должны способствовать правильное проектирование, конструкция и эксплуатация системы. Однако построить полностью безаварийную систему по разумной цене практически невозможно. Основным требованием к любой системе является ее способность безопасно завершить сеанс ГБО при любой отдельной поломке. Это означает, что системы могут нормально работать при поломке любого отдельного их элемента. В этой концепции термин «элемент» может означать любую основную деталь (например, один любой клапан) или целую подсистему (например, газовый компрессор).

2. Управление риском

2.1. Общие замечания

Все работодатели должны проводить обоснованный и достаточный анализ рисков здоровья и безопасности своих сотрудников или других лиц, оказывающихся на рабочем месте. Работа с риском — проактивный процесс оценки рисков, сопровождающих специфические действия. Это принципиальная часть ведения вопросов сохранения здоровья, безопасности и окружающей среды в пределах организации.

Контроль риска относится к управлению риском. Анализ риска можно проводить как часть контроля качества системы. Оценку должно выполнять компетентное лицо, обладающее техническими знаниями, подготовкой и опытом, достаточными для выполнения этой задачи. Работа с риском должна быть обоснована и выполнима для каждого сотрудника или лица, которого она может касаться. Лицо, создающее риск, должно самостоятельно контролировать и регулировать его.

Работа с риском — это нечто иное, это тщательное исследование вашего рабочего места на наличие обстоятельств, способных причинить вред людям, с тем чтобы вы могли взвесить, все ли сделано для предотвращения этого вреда или для этого нужно сделать что-то еще. Цель — принять все разумные меры для того, чтобы убедиться — никому никакого вреда причинено не будет, никто не заболеет. Важная вещь, которую вам необходимо решить, — насколько значителен риск и достаточно ли удовлетворительны принятые вами меры для его уменьшения.

Лицо, занятое этой работой, должно методически и полностью сконцентрировать на ней внимание, постоянно рассматривая ситуацию «что, если это все-таки случится».

2.2. Этапы работы с риском

Работа с риском состоит из следующих этапов[3].

1. Выявлять опасность. Решить, кому и как эта опасная ситуация может повредить. Оценить риск и решить, достаточны ли предупредительные меры и можно ли сделать что-либо еще.
2. Зафиксировать выявленное. Проанализировать сделанное и внести необходимые улучшения, затем повторно оценить эти улучшения. Помнить: «работа с риском» специфична для данного учреждения. Нельзя слепо использовать опыт такой работы другого учреждения. В другом учреждении могут возникать аналогичные опасные ситуации, но полностью они совпадать не могут, обязанность каждого учреждения снижать вероятность возникновения опасных ситуаций до приемлемого уровня. Не следует избыточно усложнять проблемы и анализировать их ежегодно или при установке нового оборудования, механики, или когда местные события могут неблагоприятно сказаться на рабочей среде. При необходимости следует принять обоснованные дополнительные меры.
3. Если сотрудник выполняет оценку риска сам, он должен обойти учреждение (на этой стадии следует использовать план обхода) и вновь рассмотреть источники возможного причинения вреда. Далее необходимо сконцентрироваться на значительных опасных ситуациях и просить других сотрудников или заинтересованных лиц прокомментировать ситуацию.
4. Принять решение, что может нанести вред и как. Принять во внимание весь персонал (офиса, медицинский, технический, обслуживающий), уборщиков, снабженцев, посетителей и пациентов. Оценить риск и решить, достаточны ли предупредительные меры и

можно ли предпринять что-либо еще. Взвесить вероятность причинения вреда в результате возникновения каждой опасной ситуации. Это поможет определить, нужно ли понижать риск далее. Даже после реализации всех предупредительных мер какой-то риск все же остается. Для каждой опасности необходимо определить степень остающегося риска: высокий, средний или низкий.

5. Осуществляя контроль рисков, при возможности следует применять приведенные ниже принципы в следующем порядке:
   а) пробовать менее рискованный выбор (например, предупреждать попадание внутрь барокамеры запрещенных предметов, переодевая всех, направляющихся в барокамеру, в одинаковую специальную одежду);
   б) перекрывать доступ к опасным объектам (например, охранять приводные ремни компрессоров);
   в) организовать работу по уменьшению воздействия опасности (например, выполнять работы по обслуживанию только неработающих механизмов);
   г) применять индивидуальные средства защиты (например, модифицированные приспособления для защиты ушей всем, находящимся в барокамере);
   д) обеспечить хорошее содержание учреждения (например, влажную уборку для снижения риска перекрестной инфекции). Повышение безопасности и снижение вреда здоровью не требуют больших средств. (Например, применять магнитные крючки для пакетов с инфузионными растворами вместо тележек/напольных стоек.)
6. Регистрировать все находки. Регистрировать весь ход работы с рисками, т. е. вести запись значительных опасных ситуаций и связанных с их выявлением заключений. Необходимо также информировать весь персонал и других заинтересованных лиц о результатах этой работы. Оценка риска должна быть подходящей и обоснованной. Необходимо продемонстрировать, что:
   - выполненная проверка адекватна;
   - установлено, кому может быть причинен вред;
   - охвачены все очевидные опасные ситуации, учтено количество людей, которое может быть вовлечено;
   - предупредительные меры обоснованны, остаточный риск невысок.
7. Записи необходимо хранить для использования в будущем. Они будут важны для соблюдения правил безопасности, правил компании, инструкций производителя, пожаробезопасности, существующих стандартных правил эксплуатации или действий в экстренных ситуациях или получения информации.
8. Проанализировать сделанное и внести необходимые улучшения, затем повторно оценить эти улучшения.

Рано или поздно появляется новое оборудование, материалы и процедуры, сопряженные с новыми опасностями. При любых значительных изменениях риск следует оценить снова и учесть результаты этой оценки.

2.3. Процедуры для стандартных и экстренных ситуаций

В работе гипербарических центров самое главное — безопасность пациентов и персонала. Принципиально важно, чтобы все сотрудники были подробно ознакомлены с правилами и процедурами, применяемыми при управлении системой. Составление руководств, содержащих все процедуры для стандартных (СП) и экстренных (ЭП) ситуаций данного учреждения, по-видимому, лучший способ решения этой задачи. Большинство таких руководств составляют после завершения необходимого анализа риска. Это руководство становится эффективной инструкцией для учреждения.

После того как определен тип поддержки и помощи, имеющихся в учреждении, необходимо начать составление простого списка всех процедур, которые необходимо выполнять. Его можно разделить на два списка (СП и ЭП). Он может достигать более 200 пунктов, из которых около 40 могут быть экстренными. После того как список основательно подготовлен, следует поручить дальнейшую работу тем, кто наиболее способен написать первый проект. Первый проект — наиболее трудная работа.

Все предполагаемые в учреждении процедуры должны быть охвачены списками ЭП и СП. Безопасности рабочей среды можно добиться только на основе тесного взаимодействия между менеджментом и всем остальным персоналом.

Составление ясных и всеобъемлющих списков ЭП и СП требует логического мышления по упрощению каждой процедуры до легких шагов с самого начала (так как вы ожидаете найти суть) до самого конца процедуры, включая действия по приведению оборудования в состояние готовности к повторному применению. Они должны быть написаны простыми, короткими предложениями и не должны исходить из определенного уровня прошлых знаний пользователя.

Все ЭП и СП должны быть описаны, по крайней мере, двумя авторами (имеющими практический опыт в соответствующей области), проверяющими работу друг друга с тем, чтобы конечный продукт был прост для понимания и охватывал все аспекты каждой процедуры. Если оба соавтора полностью согласны с содержанием, можно составить окончательную версию, но и ее должно проверить и одобрить третье лицо.

Если ваше учреждение примыкает к другому, главному зданию, например госпиталя, то ваши процедуры должны быть согласованы с таковыми этого госпиталя.

Все инструкции должны начинаться с того, где находится единица оборудования. Все описания ЭП и СП следует хранить в одном месте, рядом с пультом управления барокамерой.

Все новые или заменяемые процедуры должны быть согласованы группой из трех лиц до того, как они будут введены в эксплуатацию и ими начнет пользоваться весь персонал. Необходима система, исключающая введение новых ЭП и СП без необходимого процесса одобрения. В случае если в штате есть служащий/советник по охране труда и здоровья, представляется разумным именно ему поручить разработку и контроль за

соблюдением требований ЭП и СП, наряду с охраной здоровья, противопожарными мероприятиями, аудитом безопасности, анкетированием пациентов и его анализом.

Все документы должны быть учтены, пронумерованы и датированы для упрощения их регулярного анализа и обновления. После подготовки такого обновления необходимо подробно информировать о нем весь персонал, проконтролировав степень его понимания. Затем это оповещение необходимо зарегистрировать в документах учреждения. Необходимо разработать шаблон с тем, чтобы все дальнейшие обновления имели стандартный, узнаваемый формат. При обновлении ЭП и СП всех сотрудников необходимо информировать об этом письменно, со сбором подписей.

Все СП необходимо обновлять не реже одного раза в год.

Необходимо следовать СП и ЭП и тестировать их с тем, чтобы убедиться, что они работают.

2.4. Экстренные ситуации

Гипербарическая среда — это среда особенная. При проведении ГБО возникали летальные случаи среди пациентов, и среди работающего с ними персонала. Каждый раз, когда пациент или сотрудник входит в барокамеру, он подвергается определенной, как правило приемлемой, степени риска возникновения повреждений или наступления смерти.

Обеспечение безопасности и эффективности ежедневных лечебных процедур требует коллективных усилий. С момента, когда пациент проконсультирован, необходимо следовать тщательно продуманному плану лечения. Обучение пациента — первый шаг в обеспечении его безопасности. Персонал барокамеры должен тщательно выполнить все необходимые предварительные проверки. Предварительная проверка пациента — это способ убедиться, что он прошел медицинское обследование, в том числе на наличие проблем, которые трудно будет решить в гипербарической среде. Предварительная проверка барокамеры — это способ убедиться в адекватной работе всех систем барокамеры до начала лечения.

Для сопровождающего внутри время, проведенное под давлением, может показаться долгим и иногда скучным. Во время периодов дыхания пациентов кислородом сопровождающие внутри барокамеры должны устроиться поудобнее и расслабиться. Некоторые сопровождающие предпочитают во время лечения читать, однако пациентам и окружающей среде необходимо уделять постоянное внимание. Как показал анализ прошлых ошибок при проведении ГБО достаточно секунды, чтобы пациент извлек нечто запрещенное и создал ситуацию, чреватую несчастным случаем — вплоть до смертельного исхода. Подавляющее большинство сеансов протекают гладко и без проблем, вызывая чувство самоуспокоения. Однако когда в условиях повышенного давления что-то начинает идти не так, ситуация может измениться очень быстро. Раннее выявление потенциальной проблемы жизненно важно для безопасности как пациентов, так и сопровождающих. Лечение необходимо проводить

тщательно. Ежедневно и каждый должны использовать только наиболее безопасные и проверенные методики лечения.

Необходимый каждому учреждению список экстренных процедур будет исходить из оценки их рисков, включать нижеприведенное, а также ваши собственные дополнения. Рассматривая международные документы[1, 2, 4–9], можно видеть сходные перечни, всего с одним-двумя дополнениями.

ПАЦИЕНТ

А) Баротравма
Б) Судороги
В) Баротравма легких
Г) Остановка сердца/дыхания
Д) Клаустрофобия
Е) Пневмоторакс
Ж) Непреднамеренная экстубация
З) Выход из строя системы жизнеобеспечения
И) Агрессивное, противоправное или опасное поведение пациента

ПЕРСОНАЛ

А) ДКБ
Б) Баротравма ушей или синусов
В) Механические/структурные нарушения
Г) Нарушение в работе компрессора (основного, запасного, высокого или низкого давления)
Д) Нарушение основного источника электроснабжения
Е) Нарушение системы связи (основной или запасной)
Ж) Нарушение герметичности
З) Загрязнение среды
И) Пожар (внутри/снаружи)
- Пожар в барокамере: барокамера без давления/можно выполнить декомпрессию с минимальным риском для находящихся внутри/невозможно выполнить декомпрессию без риска ДКБ для находящихся внутри
- Пожар/задымление в здании/отделении
- Пожар в госпитале или основном здании
- Общегоспитальная экстренная ситуация (природная катастрофа или террористическая угроза)
- Помощь (медицинская или другая), необходимая в учреждении с барокамерой
- Случайная активация систем пожаротушения

К) Повышенное содержание кислорода
Л) Нарушение режима декомпрессии
М) Проблемы со здоровьем оператора барокамеры
Н) Проблемы со здоровьем сопровождающего
О) Экстренный вход в камеру дополнительного сопровождающего
П) Прекращение подачи обеспечивающего давление газа

Р) Прекращение подачи кислорода
С) Быстрое повышение давления в камере
Т) Прекращение подачи газа из резервного источника
У) Прекращение подачи кислорода из резервного источник
Ф) Контаминация дыхательной смеси или контаминация среды барокамеры
Х) Выход из строя системы связи

2.5. Подготовка к экстренным ситуациям

В отношении большинства действий, которые нас интересуют, необходима некоторая подготовка в имитационной форме. Такую форму легко превратить в формальную часть рутинных тренировок учреждения. При таком подходе ценность ее значительно снижается, так как она становится ожидаемой, а реальная опасность всегда неожиданна. Супервайзеры барокамер должны обучаться инстинктивным действиям в неожиданных ситуациях.

Внимание к аспектам неожиданности в экстренных ситуациях должно исходить из опыта инструкторов как учителей, но не из навязываемых драматических тактик. Такой опыт в области экстренных навыков и решений хороший инструктор получит через необходимость быть настороженным, необходимость лучше изучать системы, с которыми они работают, и необходимость уверенности в себе и своих возможностях. Инструктор должен сделать все для обучаемого, но последний не станет полноправным оператором до тех пор, пока не научится мыслить и принимать решения самостоятельно.

3. Происшествия и несчастные случаи

3.1. Определения

Даже если в учреждении политика безопасности адекватно спланирована и тщательно соблюдается, при сложных видах лечения, таких как ГБО, остаточный риск все же присутствует и какие-то негативные события возможны. В зависимости от последствий, мы можем различать происшествия и несчастные случаи. Происшествие — это событие, которое произошло, но не привело к потерям, и которое может быть сопряжено с небезопасными условия или действиями. Несчастный случай — это внезапное, незапланированное, часто противоправное событие, приведшее к потерям. Знание причин поможет их устранить и предупредить несчастные случаи в будущем.

3.2. Мониторинг происшествий и несчастных случаев

Все учреждения должны разработать некую форму документа для регистрации происшествий и сообщений о них. Эти документы необходимо рассматривать каждые 3–6 месяцев, и если для предупреждения каких-либо происшествий в будущем возможны какие-либо улучшения, их необходимо рассмотреть.

Безопасность должен соблюдать каждый сотрудник, не только ответственный за безопасность. Незаинтересованный и утомленный сотрудник не много сделает для вашей безопасности. Одно только изучение собственных ошибок намного эффективнее изучения ошибок, сделанных другими. Необходимо разделять идеи о безопасности и настаивать на соблюдении ее на высоком уровне. Незнание чего-либо порождает страх перед неизвестным. Спрашивайте, требуйте, учитесь и общайтесь с другими носителями опыта. Поймите опасность и мониторируйте ее. Несчастные случаи, как правило, завершают серию небольших происшествий или цепочку событий, которые, накапливаясь без анализа и устранения причин, способны привести к непоправимому. Бдительность помогает избежать такого развития событий.

Форма регистрации происшествий учреждения должна быть простой для заполнения и занимать не более двух сторон листа размером А4. Для обеспечения правильного заполнения формы может потребоваться написать одну страницу инструкций.

3.3. Происшествия, связанные с оборудованием и барокамерами

Чаще всего сообщается о таких происшествиях, как:

- повышение уровней кислорода в среде барокамеры;
- наличие запрещенного предмета внутри барокамеры;
- наличие непонятных предметов, встроенных в системы барокамеры персоналом, не имеющим гипербарической подготовки;
- неосторожная работа с электропроводкой или опасность пожара в зоне установки барокамеры.

Формула безопасности.

1. Всегда быть готовым и помнить о безопасности.
2. Настаивать на соблюдении высоких стандартов.
3. Учиться на ошибках.
4. Активно участвовать в работе национальной гипербарической ассоциации и других международных обществ, разделяющих ваши идеи.
5. Поддерживать постоянно высокий уровень подготовки.
6. Стремиться к получению международного сертификата всеми сотрудниками.
7. Быть оптимистично настроенным.

3.4. Изучение мониторинга гипербарических инцидентов

Несмотря на то что попытки мониторирования инцидентов в системе здравоохранения предпринимались в течение многих лет, до 1992 г. не было программы, разработанной специально для гипербарической медицины. Изучение мониторинга гипербарических инцидентов (HIMS)[10] впервые было начато при поддержке австралийского клинического гипербарического сообщества и было представлено международному гиперба-

рическому сообществу в 1996 г. Этот безымянный добровольный вариант базы данных стал бесспорным эталонным тестом для нашей индустрии и представляет совершенно полный и ценный инструмент для улучшения качества гипербарического лечения по всему миру.

В сообщении о гипербарических инцидентах (HIR) есть семь категорий: осложнения пациента, проблемы персонала, инциденты, связанные с вентиляцией, барокамерой, оборудованием, фармакологией, или дренажами/внутривенными катетерами пациента.

Инциденты, связанные с оборудованием, составляют до 40% происшествий, о которых сообщает HIMS. Из обнародованных сообщений о происшествиях, связанных с оборудованием, большая часть — проблемы с системами доставки кислорода (50%). К основным причинным факторам этого относятся: неполадки оборудования (20%), недостаток опыта и/или неадекватная подготовка (15%), случайные происшествия (15%), несоблюдение инструкций/протоколов (12%), невнимание (10%) или недостаточное знание процедуры (10%).

HIMS рекомендует убедиться, что все оборудование обслуживается достаточным образом для того, чтобы минимизировать вероятность его нарушения и проводить активную программу подготовки на рабочем месте по оптимизации использования оборудования, углублять понимание политики и процедур, проводимых в учреждении, и заострять внимание персонала к деталям.

4. Опасные ситуации, специфические для ГБО-терапии

4.1. Факторы риска

Сеанс ГБО состоит из ряда фаз, которые необходимо выполнять последовательно. Обычно эти фазы включают как технические, так и медицинские процедуры, и могут быть настолько сложными, что будут представлять дополнительную опасность при выполнении в сочетаниях. Потенциальная опасность любого сеанса ГБО естественно обусловлена такими причинами как фактор окружающей среды, влияние механических и человеческих факторов, и большинство причин связаны с:

- давлением, изменением давления и наличием разницы давлений. Это может неблагоприятно влиять на любую часть гипербарической системы (например, стенки барокамеры и систему трубопроводов), медицинские устройства барокамеры (например, респираторы, электрические шприц-дозаторы) и подвергаемые давлению части тела (например, пневмоторакс, дренажи);
- содержанием кислорода в атмосфере барокамеры. Это может быть связано с утечкой кислорода из системы его подачи в барокамеру или из индивидуального дыхательного устройства;
- дыхательными смесями для пациентов и персонала. Это в основном связано с парциальным давлением кислорода, создающего риск токсического действия кислорода на легкие или ЦНС;

- тяжестью состояния пациента. Независимо от его терапевтического эффекта, гипербарический кислород может усиливать некоторые из имеющихся у пациентов расстройств или вызывать побочные эффекты;
- состоянием здоровья персонала. Дыхание сжатым воздухом создает профессиональную опасность возникновения декомпрессионной болезни, а изменения давления могут вызвать дизбарические расстройства (баротравмы);
- наличием запрещенных материалов внутри барокамеры. Это связано с опасностью возникновения пожара вследствие проноса в атмосферу горючих или легковоспламеняемых материалов;
- электричеством. Это в основном связано с опасностью возгорания, но возможно также поражение током пациента или персонала;
- ограниченным пространством. Это в основном связано с вносом пациента в камеру и выносом из камеры на руках, а также проведением лечения и ухода.

4.2. Опасность лечения для пациента

Среди происшествий, связанных с ГБО, чаще всего сообщается о баротравме среднего уха[10]. В зависимости от качества оценки и диагностических критериев некоторая степень дискомфорта в ушах и баротравмы среднего уха наблюдаются у 18–69% пациентов, проходящих курс ГБО[11]. Предупреждения или снижения риска возникновения этой опасности можно добиться тщательным медицинским обследованием пациента перед началом лечения, обучением пациента методикам выравнивания давления в среднем ухе и адаптацией профиля компрессии к возможностям пациента выравнивать давление в среднем ухе. Пациентам, не способным осознанно выравнивать давление, может быть показана тимпаностомия.

Токсическое действие кислорода на пациента — второе по частоте происшествие, возникающее во время лечения ГБО [10]. Оно было отмечено в 93 (19%) случаях из 489 происшествий, связанных с пациентами, о которых сообщало HIMS[10]. Сообщается о реальной частоте происшествий во время рутинных сеансов ГБО от 1 на 10 552 сеанса (0,01%) до 2844 сеансов (0,04%)[12–14]. Меры профилактики токсического действия кислорода на мозг включают тщательное обследование пациентов на наличие предрасполагающих факторов (пироксия, гипогликемия, повышенные уровни двуокиси углерода в выдыхаемом воздухе, повышенная кардиореспираторная нагрузка и внутримозговая патология), а также предупреждение задержки двуокиси углерода при дыхании. Такие меры будут снижать частоту кислородных судорог до уровня менее 0,04%, который считается вполне приемлемым при обоснованных показаниях к лечению ГБО.

Для повышения уровня безопасности пациентов при приеме пациента для гипербарического лечения врач-гипербарист должен тщательно осмотреть его до начала лечения. Во время этого осмотра необходимо тщательно изучить анамнез и состояние пациента на момент осмотра, принимая во внимание опасность, связанную с:

– изменением давления во время лечения (компрессия и декомпрессия) и его влиянием на замкнутые полости с газом в теле (пневмоторакс, дренируемые полости, блокированные синусы и среднее ухо);
– высоким парциальным давлением кислорода в дыхательной смеси с его потенциально неблагоприятным влиянием, таким как токсическое действие на ЦНС или легкие;
– использованием дыхательных систем (маски с системой «по требованию», капюшоны с системой свободного потока, механические респираторы) и связь с респираторной нагрузкой и передачей инфекционных заболеваний;
– медицинскими устройствами, необходимыми для продолжения лечения внутри барокамеры (мониторы, дозаторы и шприц-насосы, респираторы, кардиостимуляторы и т. д.);
— ограниченным пространством с проблемами входа и возможностью клаустрофобических реакций;
– фармакотерапией, применяемой при острых и хронических состояниях, особенно адренергические и гипогликемические препараты, кортикостероиды и химиотерапевтические препараты, которые, как известно, способны потенциально токсически реагировать с гипербарическим кислородом (доксорубицин, блеомицин, дисульфрам, цис-платина, мафенида ацетат)[15].

4.3. Профессиональная опасность для персонала

Работа под давлением в качестве медицинского сопровождающего в гипербарической среде представляет профессиональную опасность для персонала гипербарических учреждений[16]. Различают следующие виды опасности:

- исходные состояния (беременность, инфекции и т. д.) могут усиливать риск влияния на них гипербарической среды;
- изменения давления (компрессия/декомпрессия) усиливают риск баротравмы;
- дыхательные смеси (воздух, нитрокс, кислород) могут усиливать риск токсичности кислорода и наркотического действия азота;
- параметры сеанса (максимальное давление, длительность, состав дыхательных смесей, число сеансов, выполняемых ежедневно и еженедельно, интервалы между сеансами, параметры сеанса) могут усиливать риск декомпрессионной болезни;
- длительное накопление негативных факторов усиливает риск хронических последствий для здоровья, таких как асептический некроз костей.

Для минимизации опасностей, связанных с исходными состояниями здоровья, медицинское обследование всех сотрудников, которым предстоит работать в гипербарических условиях, должно быть выполнено прежде, чем они будут допущены к работе. В дальнейшем такое обследование следует повторять регулярно, в соответствии с национальными правилами (чаще всего — ежегодно). Получение допуска «годен к работе в гипербарических

условиях» не гарантирует, что он действителен для каждого сеанса ГБО, так как самочувствие человека может меняться каждый день. Таким образом, пригодность по состоянию здоровья сотрудник должен подтвердить ежедневно сам, непосредственно перед началом сеанса (неспособность выравнивать давление среднего уха). При каких-либо сомнениях пребывание сотрудника в гипербарических условиях необходимо отменить, провести дополнительное обследование, которое объяснит происходящее.

Сопровождающий персонал дышит сжатым воздухом во время большей части гипербарических сеансов и, таким образом, подвергается потенциальному риску дизбарических повреждений. Частота декомпрессионных расстройств, сопровождающих медицинских работников, зависит от типа проводимого сеанса и в различных сообщениях колеблется от 0,018 до 0,67% [17].

Профилактика декомпрессионной болезни включает:

- продуманный план декомпрессии для работающих под давлением;
- адаптационный период для новых сотрудников или после длительного перерыва между сеансами пребывания под давлением;
- дыхание кислородом во время декомпрессии;
- ротацию сопровождающих для ограничения воздействия до некомпрессионного;
- удлинение интервалов между воздействиями;
- ограничение после пребывания в гипербарической среде нагрузок физических и связанных с поездками.

Независимо от профилактических мер, весь персонал должен проходить тренировки по распознаванию декомпрессионной болезни у себя и сопровождающих. Учреждение должно быть готово выполнить немедленное рекомпрессионное лечение сопровождающих при необходимости. Это требует от учреждения иметь соответствующие ресурсы, включая адекватные источники сжатого воздуха и лечебного газа и другие возможности, необходимые для помощи пострадавшим сотрудникам во время их рекомпрессионного лечения.

5. Стратегии предупреждения пожаров и борьбы с ними

Самое опасное происшествие, обычно ведущее к фатальным несчастным случаям в любой барокамере, — пожар. Несмотря на то, что такие катастрофы случаются редко, они, тем не менее, заслуживают особого внимания, так как последствия пожара в барокамере почти всегда фатальны для находящихся в ней. Для предупреждения такого несчастья необходимы особые меры профилактики.

Существуют два типа пожароопасности в гипербарическом центре — внутри барокамеры и снаружи. В этом разделе будет рассмотрена пожароопасность только внутри барокамеры.

Результаты исследования причин пожаров внутри барокамеры (за период с 1923 по 1997 г.) показывают, что большая часть пожаров связана с

предметами, пронесенными в барокамеру пациентами[18], среди которых были зажигалки и воспламеняемые грелки для рук. Более того, в большинстве случаев уровни кислорода внутри барокамеры превышали 28%.

В профессиональном дайвинге люди отличаются от пациентов в госпитальных барокамерах, не подготовленных к этой специфической среде. Пациенты обычно нездоровы, и их физическое состояние иногда оценивается как весьма тяжелое.

Более того, при многих показаниях этим пациентам назначают большее число сеансов лечения (до 30 или даже до 40 раз), и, даже получив изначально правильную информацию, люди имеют тенденцию забывать специфические рекомендации и с течением времени становятся более беспечными.

Кроме того, большая часть работы операторов в барокамерах состоит из повторных действий, со всеми вытекающими отсюда последствиями, называемыми «сила привычки» (факторы, связанные с человеческими ошибками).

5.1. Исследования пожаров в гипербарической среде

Прежде чем разрабатывать меры профилактики пожаров, необходимо понять и проанализировать все причастные к этому феномены и процессы.

В гипербарических условиях действия при пожаре значительно меняются: необходимо пересмотреть всю известную информацию о действиях при пожаре. Воздух при давлении 1,5 бар содержит количество кислорода, равное таковому в нормобарической смеси с 52% кислорода. Более того, при этом давлении чистый кислород распределяется 12 пациентам одновременно!

Риск утечки кислорода реален, и он естественным образом будет концентрироваться вокруг пациентов — их «источников». С учетом того что пациенты представляют собой причину приблизительно 50% известных случаев пожаров в клинической гипербарической медицине[19], этот последний элемент особенно важен.

Горючесть и возгорание

Степень горючести любого материала оценивается по его возгоранию, горению и скорости распространения. Tewarson[20] связал следующие параметры возгорания: критическое поступление тепла (CHF), максимальное поступление тепла, при котором или ниже которого горючая воздушная смесь не образуется, и параметры термальной реакции (TRP), т. е. простота проникновения тепловой волны вглубь и задержка времени достижения температуры возгорания.

Тесты фильтровальной бумаги (ватманской бумаги) демонстрируют, что параметры CHF и TPR меняются в зависимости от уровней и давления кислорода. Было доказано, что в условиях воздуха, при давлении 1,5 ата 14% кислорода достаточно для ускорения процессов возгорания[21].

В рекомендациях Национальной ассоциации борьбы с огнем (NFPA 53[22]) интересно отметить различие температур возгорания в условиях кислорода между чисто хлопковой материей (очищенной Du Pont™ X-12 огнеупорным) и неочищенным хлопком. При 1 ата неочищенный хлопок загорается при

465 °C на воздухе и 360 °C в кислороде. При 3 ата эти температуры возгорания составляют 385 °C на воздухе, и 340 °C в кислороде. Для огнеупорного хлопка эти значения составляют 575 °C (воздух, 1 ата), 340 °C (кислород, 1 ата), 485 °C (воздух, 3 ата) и 300 °C (кислород, 3 ата). Значения для 3 ата лишь незначительно ниже таковых для 1 ата, что указывает на необходимость дальнейших исследований поведения огнеупорных материалов в среде с повышенным содержанием кислорода.

Beeson[23] напомнил нам, что горючесть материала определяется с помощью нескольких тестирующих методик, разработанных для специальных материалов и конфигураций, в связи с чем дизайн и тип материала рассматриваются для специфического применения. Автор предлагает учитывать сложность конфигурации, влияющей на измерение различия между тестами лабораторными и тестами *in vivo*. Он полагает, что эффекты конфигурации влияют на каждый этап, от возгорания до скорости распространения огня и его гашения.

Но, в дополнение к более скорому возгоранию, также меняются и горение, плотность, температура, парциальное давление газов и их токсичность.

Горение

Скорость горения будет прямо связана с давлением окружающей среды и уровнем кислорода в барокамере. Характер горючего материала может усиливать эту скорость горения и распространения. NFPA[53] демонстрирует влияние кислорода на скорость распространения пламени по материалам, обычно используемым внутри барокамеры, в зависимости от среды, в которой они находятся: воздух (160 мм рт. ст. кислорода) или повышенное содержание кислорода (258 мм рт. ст. кислорода).

Скорость распространения для хлопчатобумажной майки меняется от значения «нет распространения» на воздухе, до 38 мм/с в кислороде, для поролоновой подушки — от 4,8 мм/с до 315 мм/с, полистирена — от 0,81 мм/с до 30 мм/с. Эти результаты показывают, что материалы, рассматриваемые как негорючие при 21% кислорода и 1 ата, будут очень хорошо гореть в среде с повышенным содержанием кислорода [24].

Распространение огня

Британский Стандарт BS 476 часть 6 [25] описывает метод тестирования распространения огня. Метод тестирования определяет повышение температуры и скорость, с которой будет распространяться огонь. Этот индекс (индекс распространения огня — FPI) существует для оценки распространения огня по различным типам материалов. Материалы, имеющие индекс равный или меньший 6, относятся к категории «не распространяющие огонь». Материалы, имеющие индекс выше 20, быстро ускоряют распространение огня.

Примерами значений FPI материалов (в нормобарических условиях, измеренных в аппарате ASTM E2058 — так называемом аппарате распространения огня) могут служить нейлон 26 и силовой кабель ПВХ 28.

Эти примеры напоминают нам о необходимости сознательно каждый день применять внутри барокамеры материалы, которые очень быстро

реагируют уже в условиях нормальной атмосферы. В отношении силовых кабелей, особенно в текстильной оплетке, необходимы дополнительные исследования.

Плотность и температура

Сразу после скорости горения рассматривается быстрое повышение давления (плотности) и температуры. В испытательной барокамере под давлением 4,5 бар, наполненной смесью с содержанием кислорода 30%, наблюдаются следующие явления: приблизительно через 7 с после первого огня, давление идет вверх на 1,65 бар, а температура в барокамере повышается приблизительно до 150 °C[26]. Авторы отметили, что в гипербарических условиях и с повышенным содержанием кислорода скорость распространения, токсические испарения и тепло нарастают.

В литературе есть сообщения о том, что повышение температуры увеличивает число молекул с энергией, равной энергии активации и увеличивает скорость реакции [22].

В одном из исследований Bettis [27] отметил, что повышенная температура будет значительно усиливать тепловое излучение и увеличивать расстояние, которое огонь способен преодолевать. Это немедленно затрудняет борьбу с огнем вручную, с использованием, например, огнетушителей.

Находящимся внутри угрожают конвекционные ожоги. В этом исследовании[28], Lee подробно описал быстрое повышение температуры и совершенно справедливо усмотрел, что находящиеся внутри будут страдать тяжелыми ожогами дыхательных путей.

Выброс токсических газов

Пожар в барокамере кроме аспектов давления и концентрации кислорода становится еще более опасным из-за ограниченного пространства. Существенное удаление дыма невозможно, так как температура возгорания снижена. Скорость распространения огня возрастает, и горение легче приводит к ожогам. Два основных фактора приводят к смерти в ограниченном пространстве: неспособность распознать и контролировать опасность, связанную с ограниченным пространством, и неадекватными или некорректными экстренными ответными действиями[29].

David Purser исследовал воздействие токсичного дыма на людей, находящихся в самолете[30]. Он выделил следующие физиологические опасности:

> «Нарушение зрения вследствие оптической непрозрачности дыма и болезненного воздействия раздражающих продуктов горения и тепла на глаза.
>
> Боль в дыхательных путях и затруднение дыхания ... в результате вдыхания раздражающего дыма ...
>
> Боль в подвергнувшейся воздействию кожи и верхних дыхательных путей вследствие ожогов или гипертермии, ...»

Он подчеркнул важность воздействия нарушений зрения и раздражающего дыма. В самолете эти эффекты влекут столь тяжелые последствия из-за ограниченного времени на эвакуацию.

Область аэронавтики не единственная, сталкивающаяся с проблемами этого типа. Например, после трагических пожаров в тоннелях некоторые страны[31] приняли строгие меры безопасности, в частности потому, что пожар в тоннеле, благодаря замкнутому пространству, создает непереносимые температурные условия.

Это знание показывает, что в случае пожара в камере с повышенным давлением и содержанием кислорода кроме непосредственной борьбы с огнем необходимо взять под контроль резкое повышение температуры и содержание токсических продуктов горения. Таким образом, понятно, что у находящихся внутри быстро разовьется асфиксия, которая вызовет остановку дыхания, за которой быстро наступит остановка сердца. На счету каждая минута, и вмешательство в случае пожара не должно ограничиваться просто его тушением — необходимо одновременно быстро предпринять все возможное для как можно более скорой эвакуации находящихся внутри.

Подводя итог, можно сказать, что при пожаре внутри барокамеры можно выделить три основные проблемы:

1) рост давления делает немедленную эвакуацию невозможной и будет способствовать пожару;

2) содержание кислорода в атмосфере барокамеры полностью меняет поведение огня, вначале повышая скорость горения, но также повышает температуру и, таким образом, физически усиливает процесс развития ожогов;

3) ограниченное пространство сделает огонь неконтролируемым (действие тепла), затруднит спасение от высвободившейся энергии и будет вызывать высокий уровень воздействия токсических продуктов.

Из этих трех принципиально важных компонентов опасности технически можно снизить только опасность, исходящую от находящегося внутри барокамеры кислорода.

5.2. Профилактика

Меры профилактики включают действия с материалами, обучение и правильное ведение процедуры.

Материалы

Если позволяет инфраструктура, целесообразно иметь раздевалки для пациентов, в которых они могли бы перед сеансом переодеться в хлопчатобумажное белье. Но даже если эта процедура уменьшает риск, она не снимает его. Было показано, что некоторые материалы, считающиеся негорючими при 1 ата, очень хорошо горят в гипербарических условиях.

Важно также планирование действий в экстренных ситуациях на уровне инфраструктуры. Необходимо помнить, что у большинства пострадавших как минимум будут проблемы с дыханием (гипоксия, аноксия), а у некоторых из них будут ожоги дыхательных путей. Таким образом, для пациентов этого типа должны быть наготове средства оказания специаль-

ной помощи, такие как немедленный доступ кислорода. Должна быть предусмотрена возможность быстрой эвакуации специализированной бригадой.

Жизненно важными объектами Европейских стандартов являются:

— гармонизация технического языка как основы единой интерпретации;
— обеспечение единых основ конструирования, тестирования и маркировки оборудования для обеспечения согласованного уровня его безопасности с целью упрощения межгосударственной торговли внутри Европы;
— определение жизненно важных и специфических требований безопасности, отвечающих основам, заложенным в европейских директивах.

Любой стандарт будет определять лишь «минимальный требуемый уровень», и до настоящего времени нет стандарта, содержащего исчерпывающий ответ на поставленный вопрос.

Как было показано в главе, освещающей системы пожаротушения (FFS), должна быть высокопроизводительная система. Некоторые производители барокамер приняли необходимость разработки и применения систем пожаротушения, превосходящих требования существующих стандартов.

Системы пожаротушения в будущем будут объединять пассивные и активные средства борьбы с огнем.

Обучение персонала

Первичное обучение должно включать раздел о пожарах в гипербарических условиях. В последующем целесообразно проводить занятия по этой теме на регулярной основе.

Поразительно видеть, как в специальной литературе, учитывающей обычные стандарты, пренебрегают пациентом, который одновременно является и источником опасности, и первой жертвой. Фактически эти стандарты и рекомендации созданы для профессионального пользователя. А что же «пациент»? Конечно, для этих людей нет необходимости учреждать программу обучения, и тем не менее было бы разумно разработать двойную стратегию: одно направление могло бы ослабить источник опасности техническими и информационными средствами; другое могло бы уменьшить последствия опасности для пациентов. Необходимость этих шагов тем более очевидна в связи с тем, что все они согласуются с результатами работы Sheffield [18], охватывающей период 1967–1996 г. В ней проанализированы 24 гипербарических пожара, 10 из которых были вызваны воспламенением источников, пронесенных пациентами с собой в барокамеру.

Процедуры

Для обеспечения адекватного выполнения процедур персоналу, их выполняющему, необходимо постоянное обучение. Процедуры должны быть четко описаны и понятны персоналу барокамеры. Сотрудникам необходи-

мо разъяснить, что защита пациентов в опасной среде барокамеры является их главной ответственностью. Более того, каждому новому пациенту необходимо подробно объяснить, устно и письменно, суть лечения, которое он будет получать, а также все, касающееся безопасности.

6. Заключение

Результаты научного исследования и распознавания опасности гипербарических пожаров[32, 33] формализованы, и в скором будущем на их основе будет создан специфический Стандарт.

Тем не менее, если техническая реакция на опасность будет введена таким путем, она, без сомнения, не будет полна, так как во многом зависит от человеческих факторов.

Таким образом, следует решительно настаивать на инвестициях работодателей в адекватную подготовку сотрудников, с тем чтобы обеспечить последним все шансы соответствующим образом и быстро среагировать на опасность пожара и предупредить его трагические последствия.

Список литературы

1. ECHM. Recommendations for safety in multiplace medical hyperbaric chambers, 1998.
2. COST B14 Action WG Safety. A European Code of Good Practice in Hyperbaric Oxygen Therapy, May 2004. Available at: http://www.oxynet.org.
3. HSE. Five Steps to Risk Assessment. HSE Books INDG163, 1998.
4. Burman F. Risk Assessment Guide for the installation and operation of clinical hyperbaric facilities. Pr. Eng. International ATMO, 2002.
5. prEN14931:2004 «Pressure vessels for human occupancy (PVHO) — Multi-place pressure chamber systems for hyperbaric therapy — Performance, safety requirements and testing». European Committee for Standardisation (CEN), Brussels, Belgium.
6. COST B14 Action WG Technical Aspects. Presentation of the results. Available at: http://www.oxynet.org.
7. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices. Official Journal of the European Communities № L 169/1 — 169/43 — 14 June 1993.
8. AS 4774.2-2002 Work in compressed air and hyperbaric facilities — Hyperbaric oxygen facilities. Australia. Available at: http://www.standards.com.au.
9. EN 1441:1997 Medical Devices - Risk Analysis.
10. Pirone C. The Hyperbaric Incident Monitoring Study (HIMS). In: *The Fifty-second Workshop of the Undersea and Hyperbaric Medical Society on Patient safety: Prevention and treatment of complications in hyperbaric medicine.* Muller PHJ, Pirone C, Barach P (Eds). UHMS, 2002: 37-47.
11. Clarke D. A review of the literature on ear barotrauma. In: *The Fifty-second Workshop of the Undersea and Hyperbaric Medical Society on Patient safety: Prevention and treatment of complications in hyperbaric medicine.* Muller PHJ, Pirone C, Barach P (Eds). UHMS, 2002: 49-100.
12. Hampson N, Atik D. Central nervous system oxygen toxicity during routine hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med,* 2003; 30(2): 147-53.
13. Smerz RW. Incidence of oxygen toxicity during the treatment of dysbarism. *Undersea Hyperb Med*, 2004; 31(2): 199-202.
14. Yildiz S, Aktas S, Cimsit M, Ay H, Togrol E. Seizure incidence in 80,000 patient treatments with hyperbaric oxygen. *Aviat Space Environ Med,* 2004; 75(11): 992-4.
15. Kindwall EP. Contraindications and side effects to hyperbaric oxygen treatment. In: *Hyperbaric Medicine Practice.* Kindwall EP (Ed.) Best Publishing Company, USA, 1995.
16. ECHM. 6th Consensus Conference on Prevention of dysbaric injuries in diving and hyperbaric work, Geneva, Switzerland, 2003.

17. Sheffield PJ, Pirone CJ. Decompression sickness in inside attendants. In: *Hyperbaric facility safety: A practical guide*. Workman WT (Ed.). Best Publishing Company, 1999: 643-664.
18. Sheffield PJ, Desautels DA. Hyperbaric and hypobaric chamber fires: a 73-year analysis. *Undersea Hyperb Med*, 1997; 24(3): 153-64.
19. Sheffield P. Hyperbaric chamber fires: lessons learned. In: *Technical aspects of hyperbaric chamber safety. Course for safety director.* March 20-21, 1998, San Antonio (Texas), USA.
20. Tewarson A. Fire properties of materials. In: *Improved fire and smoke resistant materials for commercial aircraft interiors:* A proceedings, 1995: 61-91.
21. Tewarson A. Nonmetallic Material Flammability in Oxygen Enriched Atmospheres. *J Fire Sei,* 2000; 18: 183-214.
22. NFPA 53. Recommended practice on materials, equipment and systems used in oxygen enriched atmospheres. Ed 1999. National Fire Protection Association, MA, USA.
23. Beeson HD, Hamilton RW. Role of oxygen in hyperbaric chamber fire safety. In: *Hyperbaric facility safety. A practical guide.* Ed. Workman T. Best Publishing Company, *Flagstaff*, USA, 1999: 495-521.
24. Le Pechon JC. Mesures de prevention de l'incendie medecine hyperbare. [Preventive measures for fire in hyperbaric medicine]. *Med Sub Hyp,* 1998; 8-1: 7-15.
25. BS 476-6:1989. Fire tests on building materials and structures. Method of test for fire propagation for products. British Standards, United Kingdom.
26. Zimmerman Y. Oxygen monitoring in multiplace chambers — aspects of fire prevention. ECHM Workshop on new methods of fire fighting in hyperbaric chambers theory and life tests. 21/22 May 1999, Lubeck, Germany.
27. Bettis RJ, Hambleton RT. Fire characteristics in compressed air workings: experimental investigation. Health and Safety Laboratory, Buxton, United Kingdom, 2001.
28. Lee P. Fire in hyperbaric chambers. IFE/ECD presentation. Torquay, United Kingdom, 1999.
29. OSHA. Occupational Safety and Health Administration. Standard for confined space entry 29 CFR 1910.146. Available at: http://www.osha.gov.
30. Purser D. Smoke toxicity. In: *Improved fire and smoke resistant materials for commercial aircraft interiors:* A proceedings. 1995: 175-195.
31. France. Circulaire interministerielle N° 2000 — 63 du 25 aout 2000 relative a la securite dans les tunnels du reseau routier national. [French Decree concerning the safety in road tunnels].
32. Houman R. Fire risk and prevention: analysis, consequences and management. 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine of the ECHM. A Proceedings. 2004: 163-174.
33. Houman R. Workplace Hazards — Pressure points. In: *Fire Engineers Journal — Fire Prevention*, 2004 (December): 25-26.

3.7. Осложнения лечения гипербарическим кислородом

3.7.1. Баротравматизм

Ф. Рокуе, А. Симео

Centro de Medicina Hiperbarica-Hospital da Marinha, Lisbon, Portugal

Краткое содержание: хотя человеческие ткани способны выдерживать значительное давление, повреждение тканей возможно, если наполненная газом полость не имеет возможности выравнивать давление собственное с давлением окружающей среды — неважно, пониженным или повышенным — в соответствии с законом Бойля. Такой феномен называется баротравмой. Для возникновения баротравмы необходимы два основных условия: (1) изменение давления окружающей среды; и (2) передача давления на полностью (или частично) неспособную спадаться полость. Расширение газа способно разорвать ткани, в то время как уменьшение объема газа может вызвать застой в сосудах, отек слизистой и кровоизлияния. Это, в частности, может стать причиной нарушения в среднем ухе и синусах, легких, кишечнике, зубах, глазах, особенно если объект окружен пространством, содержащим воздух, таким как лицевая маска, или другим физиологическим или патологическим газовым пространством.
Понимание этих эффектов и исключение патологии, которая может создавать опасность формирования перепада давлений, лучше всего достигается обучением и подготовкой дайверов и их обследующих врачей.
Ключевые слова: баротравма, закон Бойля, изменение давления, объем газа, механическое повреждение тканей, среднее ухо, барабанная перепонка, евстахиева труба, пневмоторакс, газовая эмболия

1. Введение

Хотя человеческие ткани способны выдерживать значительное давление, повреждение тканей возможно, если наполненная газом полость не имеет возможности выравнивать давление собственное с давлением окружающей среды — неважно, повышенным или пониженным — в соответствии с законом Бойля. Такой феномен называется баротравмой.

Повреждение, связанное с давлением, или баротравма возможны у всех, кто связан с погружениями, работой в сжатом воздухе, авиацией и гипербарической медициной. Повреждение наиболее вероятно может возникать когда изменения объема/давления значительны или происходят быстро — как это бывает в начале набора давления или погружения из атмосферного давления.

Для возникновения баротравмы необходимы два основных условия: (1) изменение давления окружающей среды и (2) передача давления на полностью (или частично) неспособную спадаться полость. Расширение газа способно разорвать ткани, в то время как уменьшение объема газа

может вызвать застой в сосудах, отек слизистой и кровоизлияния. Это, в частности, может вызвать нарушения в среднем ухе и синусах; легких; кишечнике; зубах; глазах, особенно если объект окружен пространством, содержащим воздух, таким как лицевая маска, или другим физиологическим или патологическим газовым пространством.

Хорошая практика гипербарической медицины должна включать обеспечение безопасности и обучение пациентов и персонала для максимально возможного снижения частоты баротравмы.

2. Ухо, горло, нос

2.1. Баротравма среднего уха

Полость среднего уха сообщается с носоглоткой через евстахиеву трубу (ЕТ) — канал длиной 4 см. В нормальных условиях этот канал открывается при жевании, глотании или зевании под действием контролирующих мышц. Это позволяет выравнивать давление воздуха в среднем ухе и носоглотке. Закрытие ЕТ происходит пассивно — она спадается в свое естественное состояние. Пассивный выход газа происходит, когда давление в среднем ухе приблизительно на 4 см водн. ст. превышает давление окружающей среды[1]. Однако во время повышения давления окружающей среды спонтанное выравнивание происходит редко, и это может стать причиной среднего бароотита — наиболее типичное медицинское осложнение дайвинга и гипербарической медицины. Когда давление окружающей среды превышает давление в среднем ухе на 80 см водн. ст. (60 мм рт. ст.), как это происходит в начале набора давления в барокамере у пациента, неспособного выравнивать давление в ушах, возможно формирование значительного отека и сосудистого застоя в барабанной перепонке с дальнейшим сужением ЕТ. Это еще более затрудняет выравнивание и, во время стандартного сеанса 2,3—3 ата оно обычно становится невозможным, если разница давлений превышает 120 см водн. ст. (90 мм рт. ст.). Когда эта разница достигает 200–1000 см водн. ст. (150–760 мм рт. ст.), боль и переполнение могут перейти в разрыв барабанной перепонки. Тревожные признаки обычно появляются на 2–3 мин компрессии[2, 3]. Отологическая баротравма характеризуется сначала ощущением закладывания, переходящим в острую боль. Развитие отека, кровоизлияний и перфорации может сопровождаться кондуктивным снижением слуха, умеренным звоном в ушах и головокружением. Возможность баротравмы внутреннего уха следует исключить при серьезной потере слуха и головокружении. Отоскопия демонстрирует физические признаки травматического повреждения: Edmonds сформулировал 6 степеней классификации тяжести[4]:

0 степень: симптоматика без отоскопических признаков

1-я степень: диффузная гиперемия и ретракция барабанной перепонки (БП)

2-я степень: изменения 1-й степени плюс петехиальные кровоизлияния на БП

3-я степень: изменения 1-й степени плюс сливные/пятнистые кровоизлияния на БП

4-я степень: темная и слегка выбухающая БП из-за наличия свободной крови или жидкости в среднем ухе; сквозь БП могут быть видны мениски или пузырьки

5-я степень: перфорация БП с возможным наличием крови за пределами слухового канала.

Лечение зависит от степени баротравмы. Дальнейшего воздействия давления следует избегать при тяжести выше 2-й степени и при любой степени, если выравнивание невозможно. Восстановление обычно наступает через 3–14 дней. Следует использовать нозальные противозастойные средства или симптоматические анальгетики. При разрыве БП можно назначить антибиотики широкого спектра действия, особенно если повреждение произошло в воде. Обширные перфорации, особенно сопровождающиеся потерей слуха или звоном в ушах и/или вблизи разрыва костной цепочки, должны быть поводом для обращения за консультацией оториноларинголога.

В отдельных случаях дисфункция ЕТ может стать причиной задержки воздуха в среднем ухе в процессе всплытия — *баротравма всплытия* — с выбуханием БП наружу. В редких случаях эта блокада может быть достаточно серьезной, чтобы вызвать боль, но разница давлений, превышающая 60 см водн. ст. (45 мм рт. ст.), может асимметрично стимулировать вестибулярный аппарат с *альтернобарическим головокружением всплытия* (также известном как синдром Люндгрена)[5] . Эта самоограничивающаяся форма головокружения обычно появляется во время всплытия, для погружения она менее типична. Хотя это головокружение проходит, вместе с тошнотой они обычно длятся менее 10 мин и могут быть серьезной проблемой для дайверов, особенно на большой глубине. По возможности следует отказаться от дальнейшего погружения, по крайней мере, до ослабления головокружения. При необходимости смягчить проблему помогут также кратковременные погружения на большую глубину. Обычно головокружение развивается внезапно и непосредственно перед или сразу после выхода на поверхность, иногда в сочетании с болью и распиранием в пострадавшей области. Иногда (редко) при отоскопически видимом выбухании БП наблюдается стойкий нистагм и неустойчивость в позе Ромберга[6]. Одновременная запись ENG у восприимчивых лиц показала, что это должен быть истинный вестибулярный нистагм. Однако в традиционной гипербарической практике вероятность баротравмы или декомпрессионной болезни внутреннего уха всегда следует учитывать, если симптоматика персистирует более чем в течение нескольких минут[7].

Другое повреждение описано у дайверов и летчиков: преходящий паралич лицевого нерва в сочетании с ипсилатеральным повышением давления в среднем ухе, известный как *альтернобарический паралич лицевого нерва*. Высказывались различные предположения о механизмах, способных объяснить нейропраксию лицевого нерва. Характерны также тошнота и головокружение. Функция лицевого нерва обычно полностью возвращается к норме в течение 2 ч с момента возвращения к атмосферному давлению[8–10]. Хотя восстановление происходит, дальнейшие погружения как

правило не рекомендуются и для пациентов ГБО целесообразна миринготомия.

Изредка расширяющийся газ может прорваться через среднее ухо и полости синусов, вызывая пневмоцефалию или повреждение глазниц с хирургической эмфиземой [11].

2.2. Баротравма внутреннего уха

Активные и длительные попытки выровнять давление в среднем ухе, особенно с использованием приема Вальсальвы с усилием, могут существенно повысить гидростатическое давление внутричерепное и в среднем ухе, что иногда приводит к разрыву структур последнего: либо разрыв мембраны основания, либо круглого и/или овального отверстий[12]. Разрыв круглого отверстия приводит к подтеканию перилимфы в среднее ухо, такую ситуацию называют перилимфатическим свищом. При запоздалом диагнозе это может привести к серьезным последствиям, и хотя в практике гипербарической медицины такой разрыв возникает крайне редко, об этом всегда следует помнить при развитии любого вида баротравмы[13]. Действительно, баротравма внутреннего уха может произойти одновременно со средним бароотитом, при этом не всегда должен образоваться свищ, чтобы возникли аудиовестибулярные расстройства. К счастью, сообщений о таких случаях в практике гипербарической медицины нет [14].

Диагноз баротравмы внутреннего уха подтверждают выраженное головокружение в ближайшем анамнезе, интенсивный звон в ушах, ощущение заложенности в ушах, нейросенсорная тугоухость, тошнота и рвота, положительная проба Ромберга и нистагм. Хотя обычно баротравма развивается внезапно, клинические признаки могут появиться через несколько часов — если свищ небольшой. Развитие клинических признаков сопровождается воздействием давления и персистирует до возврата к атмосферному давлению. Дальнейшего гипербарического воздействия следует избегать до полного клинического восстановления: если применение ГБО жизненно важно, во избежание усугубления поражения следует подумать о миринготомии.

Дифференциальный диагноз между баротравмой внутреннего уха и его декомпрессионной болезнью не всегда очевиден. Время развития симптомов (например, компрессия); характеристики погружения (например, скорость всплытия, декомпрессия с пропусками, гелиевые смеси); затруднения при продувке ушей, исходно существовавшие заболевания носа/синусов/внутреннего уха; сопутствующая баротравма внутреннего уха и отсутствие других симптомов декомпрессионной болезни могут подсказать тот или иной диагноз[15]. В основе лечения постельный режим с возвышенным головным концом кровати для снижения внутримозгового давления. Пациенту необходимо выполнить аудиограмму, электронистагмограмму и полное оториноларингологическое и неврологическое обследование. Симптоматика часто разрешается спонтанно в течение 2–3 дней и о хирургическом вмешательстве следует думать только при разрывах круглого и овальных отверстий, когда есть замедление восстановления, а тем более прогрессирующее ухудшение функции [16, 17].

2.3. Баротравма наружного уха

Когда наружный слуховой канал — длиной обычно 3,5 и шириной 1 см — блокирован (например, воздушной или серной пробкой), возможна баротравма канала или БП, так как отсутствует возможность выровнять наружное и внутреннее давление. Обычно наружное ухо наполнено водой или воздухом под давлением окружающей среды. При блокированном канале изменения давления при погружении и всплытии могут стать причиной повреждения эпителиального слоя канала и БП с отеком, кровоизлияниями и, редко, перфорацией БП. К другим возможным причинам относятся инфекции наружного уха, экзостозы, инородные тела и плотно прилегающие неопреновые капюшоны дайверских комбинезонов. Продувка ушей усиливает боль, а умеренное кондуктивное снижение слуха и головокружение могут сохраняться до снятия давления. При отоскопии определяется отечность слухового канала с выбухающими кровоизлияниями, кровотечение возможно, но не характерно. Для дайвинга эта проблема относительно типична — но не для гипербарической медицины.

2.4. Баротравма параназальных синусов

Это повреждение связано с неадекватным выравниванием объемов газа в полостях синусов и происходит тогда, когда есть обструкция соустья с неадекватным газообменом между полостью носа и синусами. Причинами такой обструкции могут быть слизь, полипы носа, инородные тела, деформации структур носа или опухолевые образования. При наличии этих условий возможна баротравма синусов при погружении (сжатие синуса) или всплытии (реверсия сжатия синуса) — лобные и верхнечелюстные синусы страдают особенно часто.

При обструкции синуса во время погружения (это наиболее часто встречающийся сценарий баротравмы синуса), вдвое чаще, чем во время всплытия [18], гидростатическое давление передается через тело и, так как оно выше давления в пространстве, заполненном газом, развивается относительный газовый феномен с дилатацией кровеносных сосудов, возможно с разрывом и кровоизлияниями и даже формированием гематомы в полости синуса [19]. Основной симптом — боль, которая может персистировать в течение нескольких часов, часто в сочетании с кровянистыми выделениями из носа. При сжатии лобных или верхнечелюстных синусов возможны парестезия лба и щек соответственно, вследствие сдавления ветвей пятой пары черепных нервов [20]. При баротравме сфеноидального синуса боль может иррадиировать в затылок.

Либо как функция давления, либо вследствие усиленного применения приема Вальсальвы избыточное давление в полости синуса при переломе черепа или инфраорбитальной пластины может привести к миграции воздуха с вовлечением глаза и, редко, формированием пневмоцефалии[21, 22]. Есть единичные сообщения о развитии менингита и потере зрения[23, 24]. И в этом случае отсутствуют сообщения о развитии этих тяжелых осложнений во время ГБО-терапии.

3. Баротравма легких

Баротравма легких возникает в результате их перерастяжения в ответ на уменьшение давления окружающей среды, а также при вдыхании из источника сжатого воздуха[27]. Недалеко от поверхности разницы давления в 0,12 атмосферы (90 мм рт. ст.) достаточно, чтобы вызвать чрезмерные масштабы развития баротравмы[14, 29]. Таким же образом избыточное давление в легких на 95—110 см водн. ст. (70—80 мм рт. ст.) инициирует их повреждение[34]. Может начаться интра- и экстравазальная миграция внутрилегочного газа с различными потенциальными осложнениями, такими как сердечно-сосудистый коллапс вследствие снижения венозного возврата, артериальная газовая эмболия и пневмоторакс[33].

За счет давления газ может оказывать местное действие или вызывать эмболию церебральных и коронарных артерий, т. е. наиболее опасные осложнения.

Обычно альвеолярный газ пассивно выходит за счет собственного расширения во время декомпрессии, а эффекты скрыты за динамикой нормальной вентиляции. Однако, если возникает обструкция вследствие закрытия голосовой щели или бронхоспазма, становится возможным увеличение внутрилегочного давления до уровня, за которым развивается баротравма. Она может быть очевидной — при скоплении газа в паренхиме (интерстициальная эмфизема) или прорыве газа в плевральную полость с формированием *пневмоторакса*; в средостение (*пневмомедиастинум*); в перикард (*пневмоперикард*); в брюшную полость (*пневмоперитонеум*) или подкожные ткани шеи (*подкожная эмфизема*); все эти процессы могут оказывать давление на окружающие структуры, способное нарушить их функцию[14].

Наличие клинически значимого пневмомедиастинума или пневмоперикарда может привести к тампонаде сердца; в этом случае требуется немедленное устранение давления во избежание сердечно-дыхательной недостаточности. Пневмоперитонеум осложняет баротравму редко. Наличие *подкожной эмфиземы* шеи может не иметь какого-либо клинического значения, кроме указания на причинное поражение легких. Если не нарушена проходимость дыхательных путей и кровообращение, это состояние можно лечить консервативно 100%-ным нормобарическим кислородом. Хирургическая эмфизема может осложнять 25% случаев возникновения простых пневмотораксов [14]. Как таковой пневмоторакс относительно редкое осложнение, обнаруживаемое приблизительно в 10% случаев баротравмы легких [27].

Риск баротравмы легких и ее последствий во время декомпрессии может повысить следующие патологические состояния: спонтанный пневмоторакс в прошлом, легочные кисты, тупая травма грудной клетки, субплевральные кисты, фиброз легких и хроническая обструктивная болезнь легких с задержкой воздуха. Многие из этих состояний невозможно исключить при помощи только рентгенографии грудной клетки. При соответствующем подозрении планирующему погружение или пациенту, нуждающемуся в ГБО, рекомендуется проведение КТ с высоким разреше-

нием. Повышенный остаточный объем во время плетизмографического тестирования функции легких может быть результативной промежуточной оценкой, способствующей дальнейшему поиску.

Хроническая обструктивная болезнь легких в ее различных формах представляет собой дополнительный риск баротравмы легких. Бронхоспазм, вызванный стрессом или вдыханием холодного воздуха, может привести к задержке последнего с перерастяжением проксимальных артерий и обструкцией, ведущей к попаданию газа в легочные капилляры[32].

Есть риск возникновения баротравмы легких и у пациентов на ИВЛ в гипербарических условиях, особенно в фазе декомпрессии, если положительное давление превышает 40 см водн. ст.[14]. Ранее существовавший пневмоторакс может стать напряженным, так как при декомпрессии газ расширяется. Следствием тампонады сердца и/или легких может стать сердечная и дыхательная недостаточность.

По этой причине в многоместной барокамере пневмоторакс необходимо дренировать до декомпрессии. Если он диагностирован при водолазных погружениях уже во время декомпрессии, дальнейшее всплытие надо остановить до решения проблемы. В одноместной барокамере декомпрессия плевральной полости невыполнима и необходимо выполнить все возможное для исключения пневмоторакса в ситуациях, когда он потенциально возможен, до начала сеанса ГБО. При самом плохом варианте развития событий, когда пневмоторакс обнаружен во время декомпрессии в одноместной барокамере, декомпрессию следует остановить на давлении, при котором сердечно-легочная функция еще адекватна, а в это время приготовить все необходимое для быстрого дренирования пневмоторакса, с привлечением наиболее опытного в этой области специалиста. Далее следует быстро выполнить декомпрессию и дренировать пневмоторакс немедленно после извлечения пациента из барокамеры. У пострадавших при водолазных погружениях, при которых быстрая декомпрессия может быть губительной, необходимо решение на основе соотношения риска и пользы — тогда вышеупомянутый подход окажется эффективным.

Клиническая картина баротравмы легких по тяжести бывает различной. Она может проявляться лишь умеренными признаками перерастяжения: диспноэ, тахипное с сухим кашлем, боль в грудной клетке и сдавление за грудиной.

В случае разрыва альвеол, в дополнение к упомянутым могут появиться следующие признаки: внезапное диспноэ и тахипное, кровохарканье, асимметричное дыхание, ослабление или исчезновение дыхательных шумов, гиперрезонанс, цианоз, аритмия, геморрагический отек легких и сердечно-легочная недостаточность. Рентгенография грудной клетки принципиально важна для выявления интраторакального или перикардиального скопления газа.

Дифференциальный диагноз между баротравмой легких и ДКБ может быть непростым. Некоторые отличия имеют скорость развития симптоматики и обстоятельства гипербарического ведения.

Ведение, в зависимости от тяжести, включает:

1) 100%-й O_2 через ороназальную маску;
2) экстренное дренирование напряженного пневмоторакса введением внутривенной канюли большого диаметра во втором межреберье по среднеключичной линии;
3) окончательное лечение пневмо- или гемоторакса состоящее из дренирования на уровне 4—5 межреберья. Если ГБО необходима, однонаправленный клапан Геймлиха подключают к дренажной системе. Если в рекомпрессии необходимости нет, подойдет и постоянный водный замок;
4) дренирование перикарда при газовой тампонаде через иглу пунктированием из-под мечевидного отростка грудины в направлении на нижний угол левой лопатки[14].

В случае баротравмы легких соотношение риск—польза ГБО следует тщательно взвесить. При отсутствии каких-либо признаков декомпрессионной болезни баротравма легких обычно не требует рекомпрессии, за исключением случаев тяжелого распространения газа в грудной полости и области шеи или когда средства наружной декомпрессии недоступны. Даже при этом компрессия имеет единственную цель — устранение симптомов расширения, и рекомпрессия не превышает всего нескольких метров в большинстве случаев. Это сделает дальнейшее ведение и извлечение из барокамеры менее сложным.

Избыточное давление в легких — наиболее частая причина возникновения *артериальной газовой эмболии*. Она относительно типична при дайвинге (приблизительно 10% происшествий) и очень редка в практике гипербарической медицины. В последнем случае причинами могут быть слишком быстрая декомпрессия и ИВЛ с высоким положительным давлением.

Причиной парадоксальной эмболии может стать поступление газа из венозного русла в артериальное через легочные сосуды или ранее существовавшее у пациента открытое овальное отверстие.

Баротравму легких с газовой эмболией всегда следует заподозрить при повреждениях во время дайвинга, хотя она относительно редка и обычно развивается очень быстро. Артериальные газовые эмболы предсказуемо попадают в мозговой кровоток, где имеют тенденцию закупоривать артерии диаметром менее 200 мкм, вызывая ишемический или эмболический инсульт. Однако могут страдать и другие зоны, особенно коронарные артерии или другие системы органов. За исключением внезапной остановки сердца вследствие аритмии, эти влияния протекают более доброкачественно[14, 34].

Венозные газовые эмболы обычно фильтруются в легочных капиллярах. Однако либо вследствие своей многочисленности, либо через артериовенозные анастомозы пузырьки могут преодолевать легочный барьер, и попадать в центральное кровообращение. Бронходилататоры и некоторые антагонисты кальция расширяют легочные капилляры и снижают эффективность легочного фильтра.

Газовые пузырьки действуют так же, как и другие эмболические феномены в том, что вызывают синтез простагландинов и активируют тромбо-

циты с инициацией различных белковых каскадов в плазме, что ведет к тромбозам, воспалению и даже диссеминированному внутрисосудистому свертыванию с повышением продукции свободных радикалов и повреждением эндотелия сосудов.

Это же происходит и в мозге, с сосудистыми изменениями, ишемией—реперфузией и нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера с переходом в отек мозга и повышением внутричерепного давления (ВЧД).

Признаки и симптомы газовой эмболии зависят от количества эмболизирующего газа, локализации зоны поражения и одновременного наличия суперсатурации инертным газом. Признаки и симптомы появляются во время или вскоре после декомпрессии. Это состояние может стать причиной внезапной смерти с остановкой дыхания или сердца, требующих СЛР и развернутой реанимации. Хорошо, что оно встречается редко (4–5% случаев), так как у большинства таких пациентов реанимация оказывается безуспешной [27, 30]. Во многих зонах острая церебральная артериальная газовая эмболия приводит к инсульту зачастую с потерей сознания, ступором, поведенческими нарушениями, головокружением, судорогами, головной болью, гемипарезом и нарушениями чувствительности.

Это состояние необходимо рассматривать как по-настоящему неотложное, а пациента необходимо транспортировать в учреждение, где возможно провести рекомпрессию как можно скорее. Чтобы защитить дыхательные пути пациента, его следует держать в положении на боку, за исключением первичного осмотра, проведения СЛР или если пациент интубирован. Необходимо поддерживать дыхание и кровообращение, установить внутривенный доступ, начать введение изотонических, не содержащих глюкозу/декстрозу растворов. Гипотонических и содержащих глюкозу растворов следует избегать, так как они могут усиливать отек мозга. Предпочтительны растворы кристаллоидов или коллоидов. Стероиды в основном не рекомендуются, но в некоторых случаях могут быть эффективны. Таким же образом введение лидокаина может дать некоторые преимущества в лечении, в частности у недиабетиков и когда рекомпрессия может происходить длительнее[26, 31]. Немедленно следует назначить 100%-ный нормобарический кислород [25].

Появление неврологических признаков при подозрении на артериальную газовую эмболию является показанием к ГБО, чем скорее начнется процедура, тем лучше. На первых стадиях артериальной газовой эмболии она оказывает в основном механическое действие. Немедленное применение ГБО сжимает пузырьки азота (воздуха) и ускоряет их выведение — что и необходимо. Однако после некоторого латентного периода последствия ишемии провоспалительного и прокоагуляционного эффекта пузырьков запускают лавину вторичных эффектов, при которых лечение давлением эффективно лишь отчасти. ГБО может ослабить некоторые последствия инсульта, такие как ишемия, воспаление и отек, но очевидно, что предупреждение этих эффектов предпочтительнее. Выбор рекомпрессионной терапии, таким образом, определяется длительностью латентного периода

и тяжестью клинической манифестации к моменту начала лечения. На начальных стадиях, когда влияние пузырьков доминирует, давление — единственное и наиболее эффективное средство. Для таких случаев в прошлом рекомендовали схемы с высоким давлением, на воздухе или газовых смесях, хотя Европейский консенсус относит их доказанность к уровню С — «на усмотрение». Через какое-то время значения давления, казавшиеся эффективным средством гипероксигенации, перестали казаться столь очевидными. Более того, соображения безопасности и логики ведения нестабильного пациента при высоком давлении препятствуют использованию глубоких режимов или на газовых смесях (например, гелиокс или нитрокс), когда значения неопределенны и когда учреждение не оснащено в достаточной степени для выполнения процедуры и лечения потенциальных осложнений.

ГБО следует проводить один или два раза в день — в зависимости от тяжести — до тех пор, пока не будет достигнуто клиническое плато. Интегрированная и постоянная реабилитация очень важна, так как у этих пациентов, поскольку они молоды, прогноз значительно лучше, чем у пожилых пациентов с инсультом.

По рекомендации жюри 7-й Консенсусной конференции по гипербарической медицине, «*гипербарическая оксигенация настоятельно рекомендуется при любых симптомах воздушной эмболии*». Минимальное лечебное давление должно быть не ниже 3 ата (Рекомендация 1 типа, уровень С) [28].

4. Другие виды баротравмы

4.1. Бародонтальгия

Для баротравмы зубов и десен характерны боль или повреждение во время изменения давления окружающей среды. Механизм может быть связан с расширением газа, замкнутого в полости под коронкой зуба с активацией болевых рецепторов, стимуляцией нервного окончания при хроническом воспалении пульпы, или стимуляцией болевых рецепторов верхнечелюстных синусов[35, 36]. Как правило, существует какой-либо патологический фактор, объясняющий происходящее: протезирование зубов в анамнезе, остаточные кисты зубов, кариес и периапикальная инфекция[37, 38]. Возможна тяжелая пульсирующая боль одного или нескольких зубов. Поражение верхних зубов можно спутать с баротравмой верхнечелюстных синусов. Для ведения уже возникших и предупреждения развития дальнейших осложнений необходимы анальгетики и лечение причинной патологии с пломбированием полостей и обработкой канала. В практике гипербарической медицины такие случаи исключительны.

4.2. Баротравма желудочно-кишечного тракта и глаз

Проглатывание избыточного количества газа (так называемая аэрофагия) в условиях повышенного давления может стать причиной баротравмы желудочно-кишечного тракта во время декомпрессии. Это редко встреча-

ющееся осложнение может развиться из-за расширения газа в желудке и кишечнике, сопровождается вздутием живота и спастическими болями. В экстремальных случаях это приводит к разрывам с развитием острого перитонита и пневмоперитонеума, требующих неотложного хирургического вмешательства [39, 40].

Известно, что у людей, перенесших офтальмологические операции, в передней камере и полостях стекловидного тела содержится воздух. Изменяющееся давление может влиять на этот воздух с развитием баротравмы, включая кровоизлияния в сетчатку, радужную оболочку и стекловидное тело и, возможно, коллапса глазного яблока[41]. ГБО следует применять осторожно, под наблюдением консультанта офтальмолога и отложить погружения до тех пор, пока не будут исключены осложнения на зрительную функцию. В этом контексте необходимо учесть также дополнительный дизбарический эффект лицевой маски.

Следует также учесть все другие известные патологические состояния, при которых возможны скопления воздуха в полостях и пространствах.

5. Профилактика

Для предупреждения баротравмы пациентов, нуждающихся в ГБО, необходимо тщательно клинически обследовать. Для выявления любого болезненного состояния и минимизации риска лечения необходимо скрининговое отоларингологическое, пульмонологическое, сердечно-сосудистое, неврологическое и, при необходимости, другое обследование. Иногда, при очень тяжелом состоянии пациента, определение соотношения риск-польза может быть очень сложным. В таких случаях опыт других коллег особенно ценен.

Тщательный сбор анамнеза, рентгенография грудной клетки и отоскопия являются обязательными компонентами обследования. При любых сомнениях в эластичности и функции БП следует стандартно применять тимпанометрию. Миринготомию или установку вентилирующей трубки следует выполнять во всех случаях, когда не удается выровнять давление в среднем ухе. Весь медицинский и парамедицинский персонал гипербарического учреждения должен пройти обучение и тренировку по быстрой идентификации признаков развития баротравмы. Компрессию и декомпрессию следует выполнять медленно, тщательно контролируя. При выявлении соответствующих симптомов в фазе компрессии последнюю необходимо остановить, затем давление слегка повысить до точки прекращения боли. Для разрешения проблемы можно попытаться выровнять давление и снять отечность, но в большинстве случаев как гипербарическое лечение, так и компрессию придется отменить ради медицинского вмешательства (миринготомия или тимпаностомия) или оставить до самостоятельного разрешения (дайверы).

Меры профилактики баротравмы среднего и внутреннего уха должны быть известны всем лицам, участвующим в проведении гипербарического лечения: по возможности избегать лечения при выраженной заложеннос-

ти носа, инфекциях верхних дыхательных путей; если есть выбор, то положение пациента сидя для проведения процедур предпочтительнее положения лежа; разумное применение назальных или системных противоотечных средств; скорость компрессии и декомпрессии должна быть адекватно медленной; пациента следует обучить и следить за применением различных способов выравнивания давления: имитация сглатывания и зевания; методики Frenzel и Toynbee; при сокращении мягкого неба и применении приема Вальсальвы соблюдать осторожно и избегать чрезмерных усилий на глубине[2, 14].

Особую проблему представляют пациенты в состоянии комы. Некоторые авторы предлагают рутинно выполнять миринготомию всем интубированным и неконтактным пациентам, особенно нейрохирургическим, у которых боль может привести к повышению внутричерепного давления [42, 43]. Хотя 25% центров в США выполняют интубированным пациентам миринготомию, действующих стандартов профилактики баротравмы среднего и внутреннего уха перед ГБО в литературе нет [44]. Учитывая низкую частоту возникновения серьезной баротравмы, многие авторитеты не рекомендуют выполнять миринготомию у этой группы пациентов рутинно[45, 46]. В Европе эта практика не принята. Представляется, что у коматозных пациентов расслабление мышц евстахиевой трубы позволит легче выровнять давление в среднем ухе[47]. Тщательный контроль, медленная компрессия и внимательное наблюдение медицинского персонала многоместной барокамеры принципиально важны для снижения риска баротравмы.

Список литературы

1. Aviation otorhinolaryngology, JAA Manual of Civil Aviation Medicine, 2005: 1-26.
2. Hunter SE, Farmer JC. Ear and sinus problems in diving. In: *Bove and Davis' diving medicine*, 4th ed., Bove AA, ed., Saunders, London, 2004; 431-459.
3. Keller AP. A study of the relationship of air pressures to myringopuncture. *Laryngoscope*, 1958, 68: 2015-2029.
4. Edmonds C, Freeman P, Thomas R et al. Otological aspects of diving, Australian Medical, Sydney, 1973.
5. Lundgren CEG. Alternobaric vertigo-a diving hazard, *Br Med J*, 1965; 2: 511-513.
6. Barotrauma. In: *Allied guide to diving medical disorders*, NATO-MAS, 2000; 3-1-3-36.
7. Tjernstrom O, On alternobaric vertigo: Experimental studies. *Fovarsmedicin*. 1973; 9: 410-415.
8. Molvaer OL, Alternobaric facial palsy, *Med Aeronaut Spat Med Subaquat Hyperbar*, 1979; 18: 249-250.
9. Becker GD. Recurrent alternobaric facial paralysis resulting from scuba diving. *Laryngoscope*, 1983; 93: 596-598.
10. Bennet D, Liske E. Transient facial paralysis during ascent to altitude. *Neurology*, 1967; 17: 194-198.
11. Goldman RW. Pneumocephalus as a consequence of barotrauma. *JAMA*, 1986; 255: 3154-3156.
12. Edmonds C, Freeman P, Tonkin J. Fistula of the round window in diving. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngo*l, 1974; 78: 444-447.
13. Poisot D. Accidents barotraumatiques en caisson hyperbare. In: *Oxygenotherapie hiperbare et reanimation*, Wattel F, Mathieu D, eds, Masson, Paris, 1990; 216-224.

14. Hamilton-Farrel M, Bhattacharyya A. Barotrauma. Injury, Int. *J Injured*, 2004; 35: 359-370.
15. Farmer JC, Otologic and paranasal sinus problems in diving, In: *The physiology and medicine of diving,* 4th ed, Bennett PB, Elliott DH, eds., WB Saunders, London, 1998: 294.
16. Goodhill V. Sudden deafness and round window rupture. *Laryngoscope*, 1971; 81: 1462-1474.
17. Shupak A, Doweck I, Greenberg E, Gordon CR, Spitzer O, Melamed Y et al. Diving-related inner ear injuries. *Laryngoscope*, 1991; 101: 173-179.
18. Fagan P, Mckenzie B, Edmonds C. Sinus barotrauma in divers. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1977; 86: 61-64.
19. Segev Y, Landsberg R, Fliss DM. MR Imaging appearance of frontal sinus barotrauma, A case report. *Am J Neuroradiol*, 2003; 24: 346-347.
20. Eidsvik S, Molvaer OI, Facial baroparesis, a report of five cases. *Undersea Biomed Res*, 1985; 12: 459-463.
21. Goldmann RW. Pneumocephalus as a consequence of barotrauma. *JAMA*, 1986; 255: 3154-3156.
22. Vasquez VR, Cruz JJG, Traba LT, Mesa BVB. Neumoencefalo secundario a barotrauma durante el buceo. *Rev Cubana Med Milit*, 2003; 32: 57-62.
23. Bellini MJ. Blindness in a diver following sinus barotrauma. *J Laryngol Otol*, 1987; 101: 386-389.
24. Parrel GJ, Becker GD. Neurological consequences of scuba diving with chronic sinusitis. *Laryngoscope*, 2000; 110: 1358-1360.
25. Jain KK. Indications, contraindications, and complications of HBO therapy, In: *Textbook of hyperbaric medicine*, 4th Jain KK, ed., Hogrefe and Herbre Publishers, 2004: 73-78.
26. Cramer FS. Air embolism, In: *Hyperbaric surgery-Perioperative care*, Bakker DJ, Cramer FS, eds, Best Publisher Comp, Flagstaff, USA, 2002: 23-35.
27. Neuman TS. Pulmonary barotraumas, In: *Bove and Davis' diving medicine,* 4th ed., AA Bove, ed., Saunders, London, 2004: 185-194.
28. Recommendations of the jury, 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine, European Committee for Hyperbaric Medicine, Lille, 2004.
29. Carpenter CR. Recurrent pulmonary barotrauma in scuba diving and the risk of future hyperbaric exposures: a case report. *Under Hyper Med*, 1997; 24: 209-213.
30. Neuman TS. Arterial gas embolism and decompression sickness. *News Physiol Sei*, 2002, 17: 77-81.
31. Moon RE. Gas embolism, In: *Handbook on hyperbaric medicine*, Oriani G, Marroni A, Wattel F, eds., Springer, Italy, 1996: 229-248.
32. Tetzlaff K, Reuter M, Leplow B, Heller M, Bettinghausen E. Risk factors for pulmonary barotrauma in divers. *Chest*, 1997; 112: 654-659.
33. Muth CM, Radermacher P, Shank ES. When HBO meets the ICU: Intensive care patients in the hyperbaric environment, In: *Hyperbaric surgery-Perioperative care*, Bakker DJ, Cramer FS, eds., Best Publisher Comp, Flagstaff, USA, 2002: 11-157.
34. Bove AA. Medical disorders related to diving. *J Intensive Care Med*, 2002; 17: 75-86.
35. Kollmann W. Incidence and possible causes of dental pain during simulated high altitude flights. *J Endod*, 1993; 19: 154-159.
36. Goethe WH, Bater H, Laban C. Barodontalgia and barotrauma in the human teeth: findings in navy divers, frogmen and submariners of the Federal Republic of Germany. *Mil Med*, 1989; 154: 491-495.
37. Rauch JW. Barodontalgia-dental pain related to ambient pressure change. *Gen Dent*, 1985; 33: 313-315.
38. Robichaud R, McNally ME, Barodontalgia as a differential diagnosis: Symptoms and findings. *J Can Dent Assoc*, 2005; 71: 39-42.
39. Molenat FA, Boussuges AH. Rupture of the stomach complicating diving accidents. *Undersea Hyperbaric Med*, 1995; 22: 87-96.
40. Petri NM, Petri LV, Aras N, Druzijanic N. Gastric rupture in a diver due to rapid ascent, A case report. *Croatian Medical Journal*, 2002; 43: 42-44.
41. Butler FK, Diving and hyperbaric ophthalmology. *Surv Ophthalmol*, 1995; 39: 347-366.
42. Kidder TM. Myringotomy, In: *Hyperbaric Medicine Practice*, 2nd ed., Kindwall EP, Whelan HT, eds., Best Publishing Comp, Flagstaff, 1999: 355-364.

43. Rockswold GL, Ford SE, Anderson DC, Bergman TA, Sherman RE. Results of a prospective randomised trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. *J Neurosurg*, 1992; 76: 929-934.
44. Capes JP, Tomaszewski C. Prophylaxis against middle ear barotrauma in hyperbaric oxygen therapy centers. *Am J Emerg Med*, 1996; 14: 645-648.
45. Sloan EP, Murphy DG, Hart R et al. Complications and protocol considerations in carbon monoxide-poisoned patients who require hyperbaric oxygen therapy: Report from a ten year experience. *Ann Emerg Med*, 1989; 18: 629-634.
46. Kidder TM, Myringotomy, In: *Hyperbaric medicine practice*, Kindwall EP, ed., Best publishing, Flagstaff, AZ, 1994: 278-284.
47. Grandjean B. Accidents barotraumatiques en caisson hyperbare, In: *Traite de medicine hyperbare*, Wattel F, Mathieu D, eds, Ellipses, Paris, 2002: 620-626.

3.7.2. Токсичность кислорода

Н. Биттерман, Х. Биттерман

Technion-Israel Institute of Technology, Haifa 32000, Israel

Краткое содержание: в этой главе освещены наши представления о наиболее значительных проявлениях токсичности кислорода; клинические черты, описание и частота развития симптоматики, механизмы причинного окислительного поражения; связь времени-длительности, определяющая безопасные границы, факторы риска, ведущие к усилению токсичности, и стратегии защиты.
Ключевые слова: гипербарический кислород, гипероксия, свободные кислородные радикалы, оксид азота, диффузное повреждение альвеол, легочная функция, жизненная емкость, объем диффузии, латентный период, абсорбционные ателектазы, острый трахеобронхит, ОРДС, устойчивость к кислороду, токсичность кислорода для ЦНС, эпилепсия, дайвинг, большой приступ, генерализованные судороги, антиоксиданты, токсичность кислорода для глаз, миопия, катаракта, туннельное зрение.

Все есть яд, и нет ничего без яда.
Лишь доза делает снадобье либо лекарством, либо ядом.
Филипп Аврелий Парацельс (1493–1541)

Более двухсот лет назад Пристли предвидел открытие токсической природы кислорода, сказав «поскольку свеча сгорает в дефлогистированном воздухе быстрее, чем в обычном, мы можем, так сказать, прожить слишком быстро, и животворная сила истощится слишком быстро в этом чистом виде воздуха. Моралист, по крайней мере, мог бы сказать, что воздух, которым нас дарует природа, хорош настолько, насколько мы этого заслуживаем».

Настороженность относительно токсичности кислорода достигла максимума по мере расширения применения кислорода под высоким давлением в медицине, накопления опыта в области гипербарической медицины, а также военного и профессионального дайвинга. К наиболее драматическим проявлениям действия ГБО относятся токсическое действие кислорода на легкие (эффект Лорейн Смит), токсическое действие кислорода на ЦНС (эффект Поля Бера) и токсическое действие кислорода на зрение. Токсическое действие кислорода можно обнаружить почти во всех органах и тканях, и срок поражения всех органов и тканей организма — это только вопрос времени.

В последующих главах будут изложены наши сегодняшние представления о наиболее значительных проявлениях токсичности кислорода; клинические черты — описания и частота развития симптоматики, механизмах причинного оксидативного поражения; связи время—длительность

определяющей безопасные границы, факторах риска, ведущих к усилению токсичности, и стратегиях защиты.

1. Токсичность кислорода для легких

На легкие высокое напряжение кислорода действует как ни на какой другой орган. При воздействии кислорода окружающей среды с давлением около 0,1 MPa (1 ата) легкие являются первым органом, болезненно реагирующим на токсическое действие кислорода. Большая часть доступной в настоящее время информации о токсическом действии кислорода на легкие получена из исследований на здоровых животных и людях. Довольно мало информации о влиянии гипероксии на животных с экспериментально моделированной патологией и больных людей.

1.1. Механизм токсичности кислорода

Токсичность кислорода в основном рассматривается как результат формирования свободных кислородных радикалов (СКР) в количествах, которые имеющиеся в тканях антиоксиданты нейтрализовать уже не способны. Молекулярный кислород сам по себе не токсичен и лишь умеренно активен. Однако после химической редукции последовательным добавлением электронов он формирует высокоактивные СКР. Основными источниками повышенной продукции СКР под действием гипероксии служат цепочка митохондриального транспорта электронов и система транспорта связанных с цитохромом P450 электронов эндоплазматического ретикулюма. К другим возможным клеточным источникам реактивных кислородных метаболитов во время гипероксии относятся микросомы, пероксисомы, мембранные и цитозолевые оксидазы, ксантиноксидаза, метаболизм арахидоновой кислоты, а также аутоокисление железа, гемоглобина, миоглобина, катехоламинов и разных коэнзимов[1–4].

К первичным механизмам защиты клетки от кислородных радикалов относятся ферменты, которые катализируют их удаление, называемые супероксиддисмутазами (цитоплазматическая CuZnSOD и митохондриальная MnSOD), каталаза и компоненты глутатионового редокс-цикла (глутатион, глутатион-пероксидаза и глутатион-редуктаза). Антиоксиданты, не относящиеся к ферментам, такие как витамин Е, витамин С, бета-каротин, мочевая кислота и несколько других агентов также выводят СКР, редуцируя их до менее токсичных субстанций[2, 5, 6].

Появление оксида азота (NO) становится дополнительным возможным медиатором токсического эффекта кислорода[7]. Имеющиеся в настоящее время данные дают основание полагать, что гипероксия повышает продукцию NO тканями[8–10]. И оксид азота, и кислород являются гидрофобными газами, накапливающимися на мембранах клеток, где они могут взаимодействовать, продуцируя мощный окислитель пероксинитрит ($ONOO^-$)[11, 12]. Реакции между NO, пероксинитритом и различными клеточными компонентами генерируют ряд потенциально токсических промежуточных веществ, способных опосредовать, по крайней мере, некото-

рые из известных эффектов гипероксии. Более того, было продемонстрировано, что ингибирование синтазы оксида азота (NOS) защищает ЦНС от токсического действия кислорода [9, 13]. Точные механизмы, по которым система NO вносит вклад в патофизиологию токсичности кислорода, механизм защитного эффекта ингибирования NOS от токсического действия кислорода на ЦНС и очевидно парадоксальный защитный эффект ингалируемого NO ЦНС от токсического действия кислорода на легкие[14] еще предстоит уточнить.

Повреждающее действие СКР оказывает в основном на три клеточных компонента: нуклеиновые кислоты, протеины и липиды мембран. ДНК повреждается в результате индуцированных СКР модификаций оснований нуклеиновых кислот и разрушения цепочек[15, 16]. Последствия этих модификаций и активации механизмов их восстановления для клеточных функций рассмотрены в других разделах этой книги.

Протеины являются еще одной мишенью повреждающего действия свободных радикалов. Их подверженность реакциям со свободными радикалами зависит от уровня их ненасыщенности и содержания в них сульфгидрильных групп (SH). Взаимодействие протеинов с СКР может, таким образом, привести к сульфгидрильному окислению протеинов, структурным изменениям и перекомпоновкам звеньев цепочки. Эти нарушения могут привести к инактивации фермента, модификации мембранных рецепторов и ионных каналов и повредить протеины, связанные с мембраной, модификацией окружающей их липидной среды — следствием перекисного окисления липидов. Повреждение протеинов свободными радикалами протеолитические системы клетки распознают как ненормальное. Когда такое повреждение происходит на наружной поверхности мембраны, оно может активировать иммунный ответ и индуцировать более замедленное повреждение[17, 18].

Повреждение липидов — еще одна основная черта повреждающего действия свободных радикалов. СКР вступают в реакцию с полиненасыщенными жирными кислотами клеточной мембраны, генерируя липидные перекислы и перекисные радикалы. Процесс усиливает присутствие ионов металлов, и он может стать аутокаталитическим. Перекисное окисление кислот клеточной мембраны неблагоприятно действует на ее проницаемость, микровязкость и деформируемость, а также на транспорт ионов и активность ферментов [2]. Перекисное окисление липидов было продемонстрировано во время гипероксии в ЦНС, легких и печени[3].

Хотя механизмы свободнорадикального повреждения большого числа клеточных систем уже неплохо изучены, существует большой пробел в нашем понимании промежуточных стадий патофизиологических каскадов, которые следуют за такими реакциями и приводят к нарушениям функций клеток. Потенциальная связь между СКР и последующим функциональным дефицитом (например, эндотелиальная метаболическая дисфункция легких и повышение проницаемости эндотелия) и клиническими феноменами (например, воспалительная реакция в легких), обусловленными токсичностью кислорода, еще менее понятны.

1.2. Морфологические изменения при токсическом воздействии кислорода на легкие

Морфологические изменения, происходящие в легких в ответ на вдыхание кислорода с высоким парциальным давлением, впервые описал J. Lorraine Smith в 1897–1899 гг.[19, 20] как «кислородную пневмонию». Его прозорливое наблюдение того, что в наше время называют экссудативной фазой токсического воздействия кислорода на легкие, позднее было расширено и верифицировано на различных видах животных и у людей [21–24]. В наше время твердо установлено, что воздействие среды с повышенным парциальным давлением кислорода вызывает нарушения на всем протяжении дыхательных путей, включая эпителий, микроциркуляцию, альвеолярные перегородки и плевральную полость. Типична патологическая и клиническая картина диффузного альвеолярного повреждения (DAD) и/или некротизирующего бронхита (бронхиолита) в период от 3 дней до одной недели постоянного воздействия кислорода под давлением 0,08–0,1 MPa (0,8–1,0 ата) или быстрее при более высоком парциальном давлении, в результате прямого токсического действия кислорода на легкие.

1.2.1. Фаза острой экссудации

Патология токсичности кислорода неспецифична и в основном характеризуется теми же признаками, которые можно наблюдать при DAD другой этиологии (токсины, другие ингалянты, фармпрепараты, радиация, множество причин ОРДС, включая травму, сепсис и шок). Для воздействия летальной дозы кислорода (например, 100% O_2 при 0,1 MPa) характерна фаза инициации («латентная»), при которой никаких значительных морфологических изменений не выявляется. Вскоре за этим наступает фаза острой экссудации-воспаления. Эндотелий в легочных капиллярах и венулах представляет собой наиболее чувствительный тип клеток, первым реагирующий на токсическое действие кислорода. Самые ранние изменения в фазе острой экссудации включают эндотелиальные клетки микрососудов и сопровождаются секвестрацией тромбоцитов, а позднее нейтрофилов в микрососудах легких, повышением проницаемости капилляров и накоплением интерстициального отека. Нейтрофилы мигрируют в интерстициальное пространство, где усиливают и без того активный воспалительный ответ. При чистой легочной токсичности кислорода нейтрофилы не накапливаются в альвеолярных пространствах в большом количестве. Деструкция эндотелия легочных капилляров с заметным снижением общей массы эндотелиальных клеток и общей площади поверхности капилляров указывают на значительное повреждение большей части русла легочных капилляров[21, 22].

При длительном воздействии гипероксии деструктивная фаза прогрессирует и характеризуется интерстициальным, интраальвеолярным и перибронхиальным отеком, интраальвеолярными кровоизлияниями, отложением фибрина, формированием гиалиновых мембран, деструкцией и слущиванием клеток, выстилающих альвеолы I типа с обнажением мембран

основания альвеол и формированием гиалиновых мембран. Гиалиновые мембраны при токсическом воздействии кислорода покрывают терминальные альвеолы и воздушные пространства целиком или частично. Они возникают в результате экстравазации протеинов плазмы и некроза компонентов терминальных дыхательных путей и альвеол. Они содержат локальные обломки клеток, но их фундаментальные компоненты, по-видимому, полимеризуются нерастворимой формой фибрина. У людей и животных сопутствующая гиперплазия эпителиальных клеток II типа, которые в конечном итоге замещают эпителиальные клетки, выстилающие альвеолы, также появляется в фазе острой экссудации. Часто оказывается вовлечена поверхность плевры — наблюдается скопление жидкости в плевральных полостях[23–26].

1.2.2. Фаза пролиферации

Заживление фазы острой экссудации называется фазой пролиферации. Эта стадия вызванного кислородом DAD становится частично совпадающим продолжением, для которого характерны пролиферация альвеолярных эпителиальных клеток II типа и фибробластов. Клетки II типа покрывают десквамированные альвеолярные мембраны и могут позднее дифференцироваться в клетки I типа. Пролиферация фибробластов может индуцировать интерстициальный фиброз с экстенсивным отложением коллагена. Другой важный компонент этой фазы — регенерация капилляров. В эпителии терминальных бронхиол первичной репаративной реакцией становится пролиферация нереснитчатых секреторных клеток (Clara)[21–24].

Следует подчеркнуть, что гипероксия повреждает также и трахеобронхиальное дерево. Описаны набухание эпителия, дегенерация и десквамация, сопровождающиеся перибронхиальным отеком и экссудацией полиморфноядерных лейкоцитов и фибрина в бронхиальные стенки и/или просвет. Клетки Clara вовлечены в эти процессы так же, как и обычные эпителиальные клетки бронхиол. Наличие такого индуцированного гипероксией бронхита/бронхиолита характерно у детенышей животных и у людей. Трахея изучена менее других структур, но создается впечатление, что ее поверхность восприимчива к тем же воздействиям кислорода, что и слизистая бронхов[22].

Для воздействия кислорода в сублетальных дозах также характерна патологическая «латентная» стадия, во время которой происходят значительные биохимические и функциональные нарушения в легких, однако каких-либо вещественных и очевидных изменений не выявляется. Такое сублетальное воздействие затягивает и затеняет характерные изменения с меньшей секвестрацией тромбоцитов и лейкоцитов, притупляет воспалительный ответ и существенно снижает потери эндотелиальных клеток капилляров. Пролиферативная реакция при воздействии сублетальных доз кислорода включает все отделы альвеолярной перегородки, начиная близко к моменту деструкции эндотелия легочных капилляров, и сопровождается отложением коллагена и интерстициальным фиброзом[22–24].

Глубокое некротизирующее влияние вызванного кислородом DAD на альвеолы и бронхиолы, а также патологические изменения, происходящие во время длительного воздействия сублетальных доз кислорода, наряду с деструкцией сегментов альвеолярной перегородки и увеличением воздушных пространств может в конечном итоге привести к эмфиземе с разрывом альвеол и формированию булл, обычно в сочетании с увеличением количества бокаловидных клеток и усилением секреции мокроты. При макроскопическом исследовании легкие переразду ты, бледны и обильно покрыты буллами — клиникоморфологическое сочетание, напоминающее бронхолегочную дисплазию у маленьких детей[22].

Анализ данных аутопсий людей, умерших после гипероксического лечения, затруднен наличием основного заболевания, ради которого это лечение и было предпринято. Однако патологические признаки, описанные для токсического воздействия кислорода на легкие, удивительно похожи на то, что находят в хорошо контролируемых экспериментальных условиях у лабораторных животных[22–24].

1.3. Влияние гипероксии на функцию легких

Нарушение функции легких происходит при воздействии кислорода, превышающего порог парциального давления 0,05–0,06 MPa (0,5–0,6 ата). Выше этого порога природа и скорость развития физиологических или клинических проявлений зависят от дозы кислорода (парциального давления и длительности воздействия) и индивидуальной чувствительности[7]. Большая часть доступных данных о влиянии гипероксии на функцию легких содержится в исследованиях, выполненных у здоровых людей под действием кислорода с парциальным давлением до 0,35 MPa [27, 28]. Данные о пациентах, уже имевших заболевание легких, противоречивы. В целом, показатели механической функции нарушаются раньше и заметнее, чем газообмен. Длительное воздействие кислорода с высоким парциальным давлением в конечном итоге нарушает все функциональные легочные показатели.

Острое прогрессирующее снижение жизненной емкости легких хорошо доказано, последовательно манифестирует на ранних стадиях токсического действия кислорода и обычно усиливается позднее. На ранних стадиях боль в грудной клетке и за грудиной ограничивают вдох и снижают жизненную емкость. Позднее появляются абсорбционные ателектазы, возникает отек легких, воспаление и повышенное напряжение поверхности альвеол интенсифицирует коллапс альвеол и мелких дыхательных путей, снижая эластичность, уменьшая дыхательный объем и общую емкость вдоха, повышая остаточный объем и функциональную остаточную емкость легких и еще больше уменьшая жизненную емкость легких[7, 27–29].

Данные о влиянии гипероксии на экспираторную функцию легких у людей непоследовательны, некоторые исследования показывают отсутствие изменений сопротивления дыхательных путей и скоростей потока выдоха, другие сообщают о снижении объема форсированного выдоха за 1 с (FEV1) и максимальной средней скорости потока выдоха ($FEF_{25–75}$) при

давлении между 0,2–0,3 МРа [7]. Длительное воздействие токсических уровней кислорода, в конце концов, приводит к значительной обструкции дыхательных путей, которая, по крайней мере, отчасти участвует в формировании отека легких [7, 29].

Гипероксия уменьшает легочную диффузию сначала в результате повреждения эндотелия, деструкции альвеолярных капилляров и отека легких. Позднее дополнительное повышение диффузионного барьера вследствие отека легких, формирования гиалиновых мембран и пролиферации клеток эндотелия и, наконец, интерстициальный фиброз приводят к снижению общей диффузионной способности легких. Следует подчеркнуть, что измерение раннего снижения диффузионной способности легких для CO (DLCO) может быть замаскировано тем, что очень высокие концентрации кислорода могут конкурентно ингибировать связь CO с гемоглобином и таким образом влиять на результаты измерения [29]. Более того, несмотря на последовательное снижение диффузионной способности для CO, альвеолярно-артериальная разница по кислороду вырастает только после длительной гипероксии и экстремальная гипоксемия определенно является поздним феноменом[7].

Статическая и динамическая эластичность легких при гипероксии уменьшается. Сначала снижение связано с абсорбционными ателектазами и легко обратимо при помощи глубокого вдоха или перераздувания легких. Дальнейшее снижение в основном вторично повышению поверхностного эластического отката, и для восстановления в этой ситуации может потребоваться длительный период времени. Заметный интерстициальный фиброз в конечном итоге вызывает необратимые изменения механических свойств легких[7, 29].

Конечный результат индуцированного кислородом ухудшения функции легких — прогрессирующее ухудшение вентиляционно-перфузионного соотношения, кульминацией которого становится повышение внутрилегочного шунтирования. В финальной стадии это приводит к снижению содержания кислорода в артериальной крови.

Исследования у здоровых людей обрисовывают кинетику отравления кислородом легких в диапазоне полезных давлений кислорода, используемых в дайвинге или гипербарической терапии. На рис. 3.7.2–1 представлена скорость развития легочной симптоматики и уменьшение жизненной емкости во время длительного воздействия кислорода при 0,15–0,3 МРа.

Как можно видеть на рисунке, для каждого давления кислорода снижение жизненной емкости начинается до появления симптоматики и становится значительным, когда симптоматика все еще умеренная. Скорость развития симптоматики прогрессивно нарастает при высоких уровнях вдыхаемого кислорода, но для этого показателя характерны значительные индивидуальные различия между испытуемыми. Восстановление после токсического воздействия кислорода определяется сложным сочетанием различных процессов реверсии, протекающих с разной скоростью, генерирующих патофизиологические каскады и клинические проявления токсичности. Было найдено, что скорость восстановления жизненной емкос-

ти в основном совпадает со скоростью ее снижения во время воздействия кислорода и определяется значимостью снижения[28].

Изменение диффузионной способности легких для CO (DLCO) считается чувствительным индексом полноты восстановления после токсического воздействия кислорода. Восстановление происходит медленно и может растянуться на несколько месяцев[7].

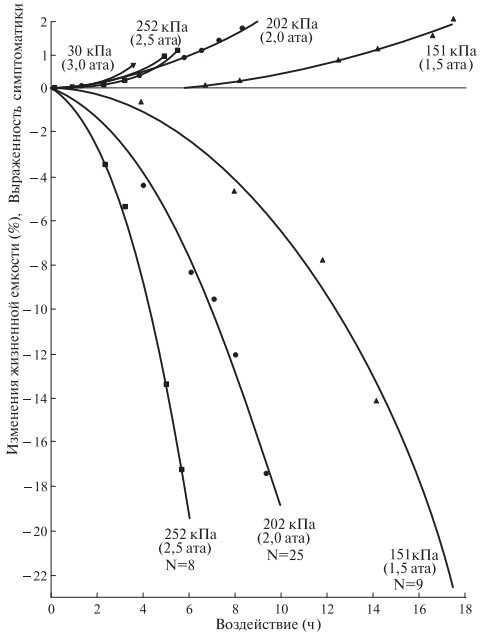


Рис. 3.7.2–1. Скорости развития легочной симптоматики и медленного снижения жизненной емкости во время длительного воздействия ГБО. По данным Clark et al.[28]

1.4. Клинические черты

1.4.1. Латентный период

Как упоминалось выше, для воздействия токсических уровней кислорода вначале характерен период, во время которого каких-либо клинических проявлений токсичности не выявляется — так называемый «латентный период». Длительность этого «молчащего» клинического интервала обратно пропорциональна уровню вдыхаемого кислорода[30]. Хотя активность механизма клеточной токсичности во время этого периода очевидна, восстановление из бессимптомного периода происходит быстро и обычно серьезных последствий не остается. Соотношение между давлением вдыхаемого кислорода и сроком, необходимым для появления симптомов токсичности, описывается гиперболой. На рис. 3.7.2–2 представлена серия гипербол, показывающая соотношение давления и длительности воздействия для уменьшения жизненной емкости легких и для появления судорог, что иллюстрирует длительность латентного периода при различных давлениях кислорода.

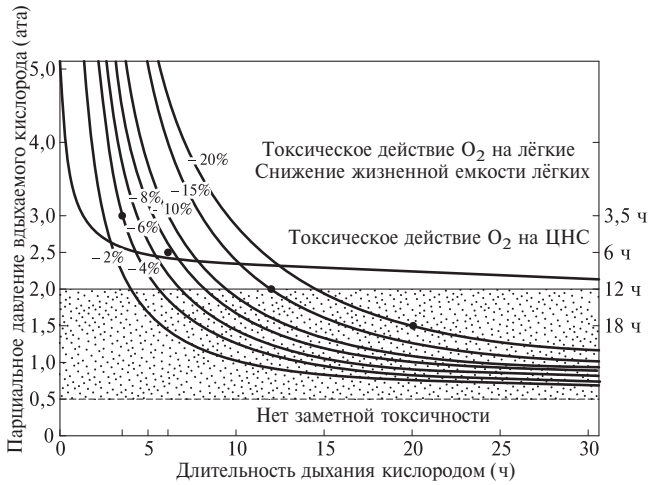


Рис. 3.7.2–2. Кривые переносимости легкими и ЦНС нормальных субъектов длительного воздействия ГБО. По данным Lambertsen с соавт.[115]

1.4.2. Абсорбционные ателектазы

При дыхании кислородом абсорбционные ателектазы могут возникать в легких при низком вентиляционно-перфузионном соотношении. В таких зонах скорость абсорбции кислорода из альвеолы в кровь может превышать скорость повторного наполнения этой альвеолы вдыхаемым газом, что ведет к потере объема альвеолы (усиливаемой отсутствием в альвеоле азота). Физиологическая значимость этого феномена повышена шунтированием венозной крови. В отличие от других клинических проявлений токсического воздействия кислорода на легкие, которые бывают функцией вдыхаемого pO_2, это потенциальное осложнение воздействия кислорода происходит как функция фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2). Абсорбционные ателектазы обычно не достигают клинически значимой выраженности у здоровых в остальном людей. Однако это может накладываться на проявление токсического воздействия кислорода на легкие и усугублять клинические последствия за счет усиления шунтирования и гипоксемии[31].

1.4.3. Острый трахеобронхит

Острый трахеобронхит — это самый ранний клинический синдром, являющийся результатом токсического воздействия кислорода на систему дыхания. Он не развивается у людей, дышащих кислородом с парциальным давлением ниже 0,5 ата. У здоровых людей при дыхании более чем 95%-м кислородом при 0,1 MPa (1 ата) клинические признаки трахеобронхита появляются после латентного периода от 4 до 22 ч и могут выявиться даже через 3 часа при дыхании кислородом 0,3 MPa (3 ата)[27, 32]. Трахеобронхит может начаться с ощущения умеренного першения, позднее появляется загрудинный дистресс (обычно описываемый как стеснение при глубоком вдохе) и боль на вдохе, которая может сопровождаться кашлем, дисском-

фортом в ушах, усталостью и, в более тяжелых случаях, постоянным чувством жжения за грудиной. В трахее может скапливаться вязкая мокрота. При спирометрии выявляется снижение жизненной емкости (как результат боли при вдохе и/или абсорбционных ателектазов).

По прекращении гипероксического воздействия симптоматика стихает в течение нескольких часов и полностью исчезает в течение нескольких дней[27, 32, 33]. Выраженные структурные изменения верхних дыхательных путей совпадают с трахеобронхитом (гиперемия, отек и набухание слизистых оболочек верхних дыхательных путей), их можно было прямо видеть у здоровых людей после 6 ч воздействия 90–95%-ным O_2 при 0,1 MPa. Трахеобронхит нарушает функцию реснитчатого эпителия и может, таким образом, нарушить скорость выведения мокроты, что предрасполагает к инфицированию дыхательных путей[34, 35]. Ключевое значение этого относительно доброкачественного респираторного расстройства в том, что за относительно короткий период времени она может перерасти в полномасштабную дыхательную недостаточность.

1.4.4. Острый респираторный дистресс-синдром

Клиническая симптоматика и лабораторные данные индуцированного кислородом DAD не слишком отличаются от ОРДС другой этиологии. Одышка, постепенно нарастающая до тяжело затрудненного дыхания с влажными пузырчатыми хрипами и бронхиальным звуком, которые определяются сначала в задних базальных отделах легких, потом распространяются на все легочные поля — клинические признаки острой экссудативной фазы легочной токсичности кислорода. Развитие дыхательной недостаточности обычно сопровождают выделение пенистой геморрагической мокроты и участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. Типичная рентгенологическая картина начинается с небольших билатеральных уплотнений легочной ткани. В тяжелых случаях они сливаются и распространяются на все легочные поля. Вовлечение паренхимы обычно сопровождается плевральным выпотом. Рентгенологическое восстановление замедлено и во многих случаях остается неполным[29]. Восстановление после острого воздействия токсичного кислорода на легкие или длительного воздействия кислорода в сублетальных концентрациях, как это бывает при длительной гипероксической механической вентиляции, может завершиться хроническим заболеванием легких, для которого характерны заметный остаточный фиброз легких и эмфизема с тахипное и прогрессирующая гипоксемия[29, 36]. Относительный вклад гипероксии, основного клинического состояния и механической вентиляции в возникновение хронического фиброза легких и эмфиземы у взрослых людей все еще нуждается в уточнении.

1.5. Устойчивость к кислороду

Большая часть информации об устойчивости к кислороду впервые была получена в экспериментах на животных и основывалась на теории о том,

что кривые устойчивости к кислороду, отображающие давление и время, через которое проявляется специфическое токсическое действие кислорода, имеют форму семейства прямоугольных гипербол[37]. Позднее данные исследований у людей подтвердили сходство устойчивости и токсичности с описанными у экспериментальных животных[26, 28, 33]. Расширение базы данных, полученных в таких исследованиях, улучшило понимание пределов устойчивости в основном связанных с влиянием гипероксии на легкие. Было доказано, что среди различных индексов функции легких снижение жизненной емкости — наиболее чувствительный и стабильный индекс для мониторинга развития токсического действия кислорода на легкие, как в субклинической, так и в видимой симптоматической фазах, в клинически применяемом диапазоне давлений окружающей среды[7]. Ни один другой легочный функциональный тест не оказался столь же удовлетворительным в фазах бессимптомной и симптоматической токсичности. Жизненную емкость легко измерить как в лабораторных условиях, так и в эксперименте. По этой причине изменения жизненной емкости служат точным и надежным параметром легочной токсичности кислорода, на котором базируются современные представления об устойчивости и допустимых пределах гипероксии. На рис. 3.7.2–2 представлены кривые устойчивости легких к кислороду при длительном его воздействии у мужчин. Легочные пределы основаны на различных уровнях изменений жизненной емкости у 50% субъектов, подвергнутых воздействию. Как утверждалось ранее, из многих параметров, исследованных после прекращения токсического воздействия кислорода, диффузионная способность для CO (DLCO) оказалась наиболее чувствительным индексом восстановления от легочной токсичности кислорода [7].

Многие факторы, клиническое состояние, химические и потенциальные терапевтические препараты считались усиливающими токсичность кислорода или защищающими от нее.

В табл. 3.7.2–1 приведен неполный список веществ или состояний, усиливающих токсичность кислорода или защищающих от нее. Неоднократно было продемонстрировано, что молодые животные более устойчивы к токсическому действию кислорода на легкие, чем взрослые особи их вида. Отдаленная выживаемость у молодых животных и «спонтанная» переносимость взрослых после воздействия кислорода коррелируют с уровнями защитных ферментов в легких (например, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и G6PD) и особенно со способностью быстро повышать уровни защитных ферментов в ответ на гипероксию[38].

Воздействие сублетальных доз кислорода (80–85% в течение длительного времени или прерывистое воздействие 100% при 0,1 MPa), хроническое воздействие гипоксии, предшествующее воздействие бактериального эндотоксина или лечение в прошлом такими цитокинами, как фактор некроза опухоли α (TNFα) или интерлейкин 1 (IL-1), оказывают защитный эффект при гипероксии.

Таблица 3.7.2–1. Факторы, вещества и медикаменты, усиливающие токсичность кислорода или защищающие от нее

Факторы, защищающие от токсического воздействия кислорода на легкие	Факторы, усиливающие токсическое воздействие кислорода на легкие
• Воздействие сублетальных доз кислорода в прошлом (80–85% в течение длительного времени или прерывистое воздействие 100% при 0,1 MPa)[32, 53]	• Недоношенность[67]
• Хроническая гипоксия[54]	• Вирусная пневмония[60]
• Молодой возраст[55]	• Повышенная влажность[68]
• Удаленные надпочечники или медикаменты с адреноблокирующим действием[56]	• Лихорадка[29]
• Гипофизэктомия[57]	• Дефицит витамина Е[60]
• Тироидэктомия[58]	• Гормоны коры надпочечников и АКТГ[60]
• Гипотермия и гибернация[9]	• Адреналин и норадреналин[60]
• Витамин Е[60]	• Гербициды[69]
• Предварительное лечение интерлейкинами 1, 6 и 11[42, 61, 62]	• Гипертиреоидизм, гормоны щитовидной железы[58, 60]
• Предварительное лечение TNFα и последующее лечение антителами анти-TNFα[43]	• Диэтилдитиокарбамат (>250 мк/кг)[70]
• Эндотоксин[39]	• Дисульфирам (> 10 мг/кг)[38]
• Супероксиддисмутаза, каталаза[63, 64]	
• Глутатион[65]	
• Диэтилдитиокарбамат (250 мк/кг)[66]	
• Антитела к ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии-1)[48]	
• Илопрост (аналог простациклина)[49]	
• Сурфактант[44, 47]	
• Вдыхание оксида азота (NO)[50]	
• Экзогенное введение гемоксигеназы-1 (НО-1) генным переносом [51]	

Было доказано, что эти защитные эффекты сопровождаются запуском и повышением активности защитных антиоксидантных ферментов[38–43]. В связи с тем что в некоторых исследованиях индукция ферментов происходила по истечении времени, превышающего срок необходимый для гибели большинства контрольных животных, было высказано предположение о возможном участии других механизмов защиты. В связи с этим было продемонстрировано, что повышение уровня эндогенного сурфактанта[44] и характеристика клеточных изменений (например, утолщение межклеточного пространства и пролиферация альвеолярных клеток II типа) делают легкие более устойчивыми к токсическому воздействию кислорода[47, 48]. Относительное значение каждого из этих механизмов индукции повышения толерантности легких еще нуждается

в уточнении. В связи с этим было найдено, что экзогенное назначение сурфактанта смягчает гипероксическое повреждение легких и уменьшает летальность от дыхательной недостаточности. Было высказано предположение о том, что сурфактант оказывает защитное действие, способствуя стабильности альвеолы, выводя вырабатываемые внутри клеток кислородные радикалы и повышая содержание антиоксидантных ферментов в клетках[44, 49].

Исследования на животных постоянно пополняют список потенциальных лекарств, метаболических и пищевых факторов, нарушающих чувствительность к токсичности кислорода. К ним относятся функция щитовидной железы и надпочечников, гипотермия или гипертермия, голодание, белковое истощение, дефицит витаминов и необходимых минералов, а также изменения состава жирных кислот в диете. Предполагаемые механизмы, по которым эти факторы оказывают влияние на токсичность кислорода, включают изменения темпа метаболизма, клеточного дыхания и скорости продукции СКР (например, повышение чувствительности под действием гипертироидизма и гормонов щитовидной железы, адреналина, норадреналина и гербицидов), подавление радикалов (например, повышение толерантности при введении супероксиддисмутазы, каталазы, витаминов Е и С), усиление перекисного окисления липидов (например, под действием больших доз витамина С), и эффекты защитных ферментов (например, при дефиците селена, диете с недостаточным содержанием меди и диеты, повышающей содержание ненасыщенных жирных кислот в клеточных мембранах и усиливающее токсичность)[29, 38]. Было доказано, что вмешательства изменяющие воспалительный ответ (например, антитела к ICAM-1, аналог простациклина илопрост, вдыхание оксида азота, экзогенное введение гемоксигеназы 1 (НО-1) генным переносом), повышают устойчивость легких к токсичности кислорода[48–51]. В отличие от повышенной устойчивости в молодом возрасте недоношенность повышает чувствительность к легочной токсичности, как и дефицит витамина Е, который чаще встречается у детей, родившихся недоношенными. Картина осложняется фактом того, что вещества, защищающие в гипербарических условиях, могут быть токсичными при давлении кислорода 0,1 МРа (например, дисульфирам), и разные дозы одного и того же препарата могут оказывать полностью противоположное действие на толерантность (например, витамин С, диэтилдитиокарбамат)[38].

В целом, большой объем данных, полученных из исследований факторов, усиливающих токсичность и защищающих от нее обеспечивает нас ценной информацией о механизмах токсичности, но пока не дает эффективного, клинически значимого инструмента для профилактики или, по крайней мере, ослабления токсичности. В настоящее время повышение внимания к факторам, которые можно предотвратить или вылечить, а также осторожность при использовании гипероксии в присутствии факторов, способных усилить токсичность, могут повысить обоснованность применения гипероксии для клинических и других целей.

1.6. Количественная оценка токсического воздействия кислорода на легкие — концепция UPTD

Во многих ситуациях, в которых гипероксия используется при дайвинге и в клинической практике, протокол воздействия состоит из последовательности различных сочетаний давления и длительности воздействия (например, лечебные протоколы для декомпрессионной болезни). Риск токсичности кислорода, имеющийся при таких «нерегулярных» воздействиях, невозможно оценить при помощи стандартных кривых доза—время, основывающихся единственно на сочетаниях давление/длительность.

Концепция единицы дозы легочной токсичности (unit pulmonary toxic dose — UPTD) представляет собой попытку создать практический инструмент для расчета общего риска кислородной токсичности, присутствующего при любом протоколе воздействия. Она базируется на измерениях жизненной емкости, которая описывает скорость развития легочной интоксикации организма при давлении кислорода, превышающего 0,1 MPa. Референтным стандартом для расчета UPTD служит длительность дыхания кислородом при 0,1 MPa, выраженная в минутах (т. е. воздействие кислорода при 0,1 MPa в течение 1 мин равно 1 единице). Общее количество единиц для данного протокола воздействия исчисляется из суммы индивидуальных значений UPTD, вычисленных для каждой комбинации давления-времени на различных этапах данного протокола[52]. Общее количество UPTD, допустимое для данного протокола воздействия, зависит от показания к его применению. Доза кислорода, эквивалентная небольшому снижению жизненной емкости, будет допустима для декомпрессии дайвера, в то время как для клинической ситуации, в которой кислород может быть жизнеспасающим, будет использован расчет, позволяющий значительно большее снижение. Система UPTD широко применяется для разработки руководств по безопасному дайвингу.

Ограничения подхода UPTD обусловлены заметной индивидуальной вариабельностью чувствительности к токсичности кислорода. Более того, расчеты не учитывают периоды «восстановления» между воздействиями токсических уровней кислорода и, таким образом, слишком консервативны. С другой стороны, недостаточное представление о скоростях восстановления от токсических эффектов кислорода и особенно хронических, длительно действующих эффектов повторных воздействий до легочной интоксикации субклинической или умеренной, становится еще одним серьезным ограничением.

2. Токсичность кислорода для ЦНС

Токсическое действие кислорода на ЦНС первым описал Поль Бер (чьим именем и было названо действие) в книге «*Барометрическое давление*» (1878 г.)[71]. В этой монументальной книге (более 1000 страниц) Bert детально описал эффект воздействия повышенного давления кислорода на различные ситуации.

Токсичность кислорода для ЦНС выражена у человека при значительно бóльших давлениях кислорода, чем токсичность для легких, и является основным ограничением для применения ГБО в дайвинге и для гипербарического лечения. Большая часть имеющихся данных по токсичности кислорода для ЦНС получена из исследований здоровых людей при сухом и мокром вариантах воздействия кислорода.

2.1. Клиническая картина

Наиболее драматичным проявлением токсического действия кислорода на ЦНС являются судороги. Классическое их описание дал Lambertsen[72]:

«Обычно (но не всегда) судорогам предшествует развитие локальных мышечных подергиваний, особенно вокруг глаз, рта и в области лба. Возможно вовлечение мелких мышц рук и нескоординированная активность диафрагмы при дыхании .... В конце концов происходит внезапное распространение возбуждения и начинается ригидная «тоническая» фаза судорог .... Затем происходит сильное сокращение мышечных групп головы, шеи, туловища и конечностей, постепенно ослабевающие в течение 1 минуты».

Судороги, вызванные гипероксией, определяются и классифицируются как генерализованные, тонико-клонические (большой припадок) судороги[72]. На рис. 3.7.2–3 показана типичная электроэнцефалограмма гипероксических судорог, состоящая из пиков и разрядов из обоих полушарий, начинающихся одновременно или случайным образом в кортикальных и субкортикальных зонах[73, 74]. Считается, что вызванные гипероксией разряды обратимы, не вызывают остаточного неврологического повреждения и исчезают вместе со снижением парциального давления кислорода во вдыхаемой смеси[72].

Принято считать, что судороги, вызванные гипероксией, генерализованные, но есть несколько исследований, дающих основания предполагать наличие специфически чувствительных зон для запуска эпилептической активности. Локальная чувствительность может коррелировать с раз-

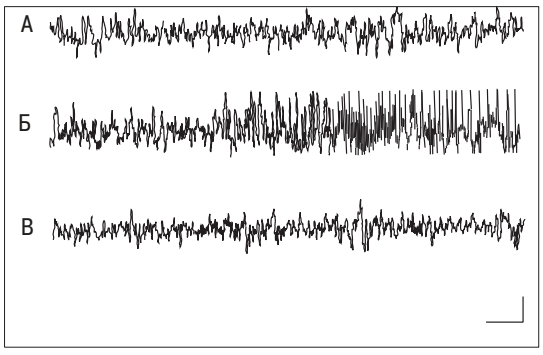


Рис. 3.7.2–3. Типичная ЭЭГ крыс, записанная при давлении кислорода 0,5 MPa. А: воздух при атмосферном давлении. Б: появляются типичные пики и волны электроразрядов при давлении кислорода 0,5 MPa. В: Возврат к атмосферному воздуху. Калибровка: 1 с/50 V. По данным Bitterman, 2000 [74]

личиями мозгового кровотока между разными зонами мозга[75–77], региональными изменениями уровней аминокислот и аммиака[78], изменениями распределения перекислов липидов[79] и локальными нарушениями распределения антиоксидантных ферментов в различных зонах мозга во время воздействия гипероксии[80].

Сообщалось о наблюдении ранних аномальных изменений электрической активности коры при воздействии гипероксии за несколько минут до развития полного электрического разряда[81, 82]. К сожалению, несмотря на активные исследования, все еще определена в режиме реального времени предсудорожная активность ЭЭГ, которую можно было бы использовать как ранний индикатор токсического действия кислорода на ЦНС[7, 83–85]. Такой показатель был бы полезным инструментом для своевременного прогнозирования скорого развития кислородной интоксикации у дайверов или пациентов ГБО.

В литературе есть данные о нескольких крупномасштабных исследованиях у людей с клинической симптоматики кислородной интоксикации ЦНС[86–91]. Перечень симптомов, описанных в этих исследованиях, включает симптомы как возможные, так и определенные; к вероятным относятся малые симптомы, такие как тошнота, головокружение, ощущение дискамфорта, головная боль, дезориентация и тревожность. К определенным симптомам относятся смазанное зрение, туннельное зрение, звон в ушах, нарушения дыхания, подергивания глаз, губ, рта и лба, развитие судорог. Симптомокомплекс не постоянен, и типичной постепенной последовательности развития малых симптомов перед появлением полного комплекса судорог, что могло бы служить предупреждением — нет. Несмотря на длительный опыт с эпизодами кислородной токсичности как в эксперименте, так и при несчастных случаях, консенсуса по поводу частоты проявления различных симптомов нет.

В табл. 3.7.2–2 собраны симптомы токсического действия кислорода, наблюдавшиеся при почти 550 случаях воздействия ГБО на человека (данные взяты из работ Donald, 1947 г. [87], Leitch 1984 г.[88], и трех серий экспериментов, выполненных Butler и Thalmann[89–91]). Симптомы токсического действия кислорода на ЦНС представлены в порядке уменьшения частоты их развития. Как можно видеть из таблицы, частота появления симптомов в разных сериях не постоянна и различается даже между исследованиями, выполненными в одном экспериментальном учреждении (например,[89–91]). Эта вариабельность симптоматики отражает влияние и значимость факторов окружающей среды на особенностях развития кислородной токсичности ЦНС.

Таблица 3.7.2–2. Симптомы токсического действия кислорода на ЦНС, представленные в порядке уменьшения частоты их развития. (По данным Donald, 1947 г.[87], Leitch 1984 г.[88], и трех серий экспериментов, выполненных Butler и Thalmann[89–91]. Из Bitterman[74])

Donald	Leitch		Butler и Thalmann	
1947 г. Судороги	1984 г. Судороги	1984 г. Головокружение	1986 г. Тошнота	1986 г. Подергивание мышц
Подергивание губ	Отсутствие сознания	Судороги	Подергивание мышц	Головокружение
Головокружение	Цианоз	Звон в ушах	Головокружение	Смазанное зрение
Тошнота	Дрожь в конечностях	Дисфория	Звон в ушах	Дисфория
Дыхательные расстройства	Головокружение	Смазанное зрение	Дисфория	Судороги
Подергивание других частей (не губ)	Дыхание с усилием	Туннельное зрение	Оглушенность	Афазия
Ощущения ненормальности	Звуковая аура	Дезориентация	Судороги	Диспноэ
Расстройства зрения	Дыхательные расстройства	Летаргия	Снижение остроты слуха	Парестезии
Галлюцинации	Тошнота	Дисфазия	Афазия	Тошнота
Парестезии	Диссоциация	Афазия	Покалывания	Шум в голове
	Апноэ	Подергивания	Онемение глаз	Нехватка воздуха
	Громкий крик/стон	Нистагм	Ощущение удушья	Покалывания
	Недомогание	Нарушения	Амнезия координации	Оглушенность
	Пульсирующая головная боль		Ригидность мышц	Ригидность мышц
	Тревожность		Снижение концентрации	Раздражимость
	Амнезия		Шум в голове	Понижение слуха
	Подергивания лица		Расстройства зрения	Повышение слуха
	Дрожание губ		Ослабление внимания	Снижение концентрации
	Дезориентация		Учащение дыхания	Туннельное зрение
N = 388	*N* = 35	*N* = 28	*N* = 33	*N* = 59

2.2. Механизмы

Хотя судороги, индуцированные гипероксией, хорошо описаны, влияние ГБО на нервные элементы понятно не вполне. Исследования на позвоночных нервах демонстрируют снижение возбудимости и блокаду проведения импульсов[92, 93], в то же время исследования воздействия ГБО на изолированную нервную систему таракана демонстрируют увеличение мембранного постоянного времени[94]. Создается впечатление, что синапти-

ческие механизмы играют важную роль в развитии судорог, индуцированных гипероксией. Среди основных электрофизиологических открытий можно перечислить усиление спонтанного выброса синаптических трансмиттеров[95] и уменьшение ингибирующей трансмиссии вместе с усилением провоцируемой возбудимости в нейромышечном соединении лобстера[96].

Известно, что ГБО неблагоприятно влияет на большую часть нейротрансмиттеров и связанных с ними ферментов: GABA, ацетилхолин, глутамин, допамин, аммоний, норадреналин и аспартат[94–104], и даже нейромодуляторы, такие как оксид азота (NO)[105].

Под действием гипероксии повреждаются также связанные с мембранами системы активного транспорта[7, 85, 98, 99, 106, 107], что влияет на нейрональную активность. Из различных исследований, выполненных на разных препаратах нерва и моделях синапса с использованием прямых физиологических и непрямых биохимических методик, следует, что гипероксия неблагоприятно влияет почти на все нервные элементы. Тем не менее первичная, основная мишень окислительного поражения, ответственного за индуцированные гипероксией судороги, все еще остается предметом поиска.

Общепризнано, что свободные кислородные радикалы (СКР), избыточно продуцируемые в ответ на гипероксию, превышают возможности нормальной антиоксидантной системы организма, что приводит к гипероксическому поражению[108].

Множество работ было выполнено по выяснению роли СКР в развитии токсического действия кислорода на ЦНС. Достойны упоминания лишь немногие результаты: усиление выработки свободных радикалов в мозге, предшествующее развитию индуцированных гипероксией судорог (продемонстрировано на экстрактах мозга)[109], повышение H_2O_2 в различных зонах мозга под действием ГБО [80, 110, 111], и рост уровней свободных радикалов в крови людей под действием гипероксии (изучено с применением ESR)[112]. Тем не менее последние исследования, выполненные на животных в сознании с установленными микродиализными датчиками, не смогли выявить какого-либо повышения гидроксильных радикалов под действием ГБО перед развитием судорог или во время них[113]. В настоящее время имеющиеся экспериментальные данные не позволяют нам решить, являются СКР первичной причиной судорожной активности, индуцированной гипероксией через прямое влияние на жизненно важные нейрональные элементы (такие как мембраны, трансмиттеры и рецепторы), или наоборот, ROS действует на нейрональные элементы опосредованно, через вторичные мессенджеры, такие как небольшие неорганические молекулы или протеины, вызывая эпилептическую активность. Можно надеяться, что точный механизм будет установлен в ближайшем будущем.

Исследование целостности гематоэнцефалического барьера с использованием пероксидазы хрена в качестве цитохимического маркера у крыс с хронически имплантированным ЭЭГ показало, что токсическое действие кислорода на ЦНС, на ранних его стадиях (начало электроразрядов), не связано с нарушением проницаемости микрососудов мозга[114].

2.3. Кривые доза–реакция

Взаимоотношения между парциальным давлением вдыхаемого кислорода (в сухой барокамере) и временем до появления симптомов токсического действия кислорода на легкие или ЦНС (судороги) представлено в классической работе Lambertsen с коллегами из университета Пенсильвании (рис. 3.7.2–2).

На рис. 3.7.2–4 представлены лимиты глубина—время для мокрого (погружение) дайвинга на кислороде[90], с установкой нижнего лимита приблизительно на 15 м от уровня моря (50 футов от уровня моря, 0,25 MPa абсолютного давления) на период 10 мин, и позволяющего безопасно продлевать погружение на кислороде приблизительно до 4 ч на относительно небольших глубинах около 7 м (20 футов от уровня моря, 0,17 MPa абсолютного давления) (порог глубины).

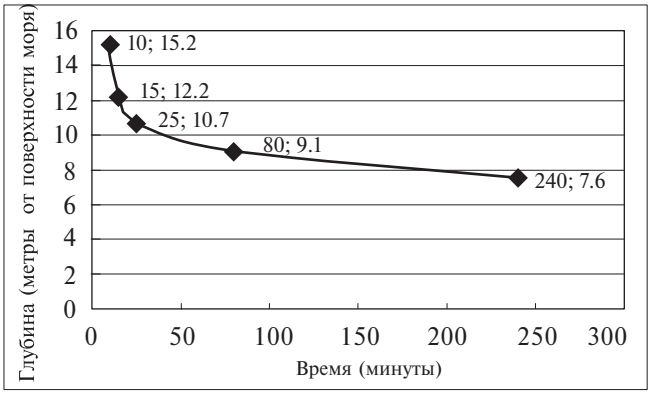


Рис. 3.7.2–4. Лимиты глубина–время для дайвинга на кислороде. Из Butler & Thalmann, 1986 г.[90]

2.3.1. Случаи индуцированных гипероксией судорог при лечении ГБО

В отличие от хорошо контролируемого и методологически продуманного расчета мокрого и сухого лимитов воздействия ГБО при дайвинге лимиты для безопасного применения кислорода в клинических условиях были собраны из различных ретроспективных исследований и сообщений о клинических случаях, рассматривавших случаи токсического действия кислорода на ЦНС, случавшихся у пациентов во время лечения. В табл. 3.7.2–3 суммированы основные сообщения о случаях индуцированных гипероксией судорог при лечении ГБО и расчетные частоты судорог.

Таблица 3.7.2–3. Основные сообщения о случаях токсического действия кислорода на ЦНС при лечении ГБО (по данным Hampton и Atic, 2003 [122]).

Сообщение	Давление O_2	Проведено сеансов пациентам	Судороги	Частота судорог
Hart и Strauss, 1987 г.[116]	0,2–0,3 MPa ОМ	3,160	44	1:12,253
Davis и др., 1988 г[117]	0,24 MPa			1:7,692
Davis, 1988 г.[118]	0,24 MPa	52,758	5	1:7,692
Welslau и Almeling, 1996 г.[119]	0,24–0,3 MPa	107,264	16	1:6,704
Hampton и др., 1996 г.*[120]	2,45 MPa 0,28 MPa 0,30 MPa K	300 300 300	1 9 6	1:300 1:33,3 1:50
Plafki и др., 2000 г.[121]	0,24–0,25 MPa	37,611	4	1:2,844
Hampton и Atic, 2003 г.[122]	0,236 MPa	20,328	6	1: 3,388
Smerz 2004 ** 2004 г.[123]	0,24–0,29 MPa	2,166	45 (5 судороги)	1:48 (1:433)
Yildiz и др., 2004 г.[124]	0,24 MPa K	80,679	2	1:40,339
Yildiz и др., 2004 г.[125]	0,23 MPa M, K	36,500	3	1:12,166

M = маска, K = капюшон, ОМ = одноместная. *Отравление CO, **Лечение дизбаризма

Видны значительные различия между исследованиями, рассматривающими судороги, индуцированные гипероксией. Трудно сопоставимы исследования, использовавшие разные протоколы воздействия (давления кислорода, воздушные перерывы, длительность воздействия и число сеансов), различные методы доставки кислорода (капюшон, маска, одноместная барокамера), изменчивость настроек барокамеры (удаление двуокиси углерода, резистентность оборудования) и различные показания/состояние пациента (включая медикаментозную терапию, курение и т. д.). Каждый из этих факторов может вносить вклад в значительный разброс частоты судорог. Недавно эта тема была обсуждена на минифоруме[126].

2.4. Факторы риска

Различные факторы внешней среды и человека могут изменять чувствительность ЦНС к токсичности кислорода, таким образом укорачивая длительность латентного периода и понижая порог давления для развития судорог.

Наиболее драматическое повышение токсичности кислорода наблюдается под действием повышенной концентрации двуокиси углерода во вдыхаемой смеси[2, 7, 85, 87, 127–131]. Повышение CO_2 — типичная ситуация при дайвинге с кислородом по закрытому контуру и в клинических условиях. Гиперкапния у пациентов часто бывает следствием гиповентиляции, хронической обструктивной болезни легких, действия анальгетиков или наркотиков, анестезии, задержки CO_2 и таких лекарств, как ингибиторы карбоангидразы.

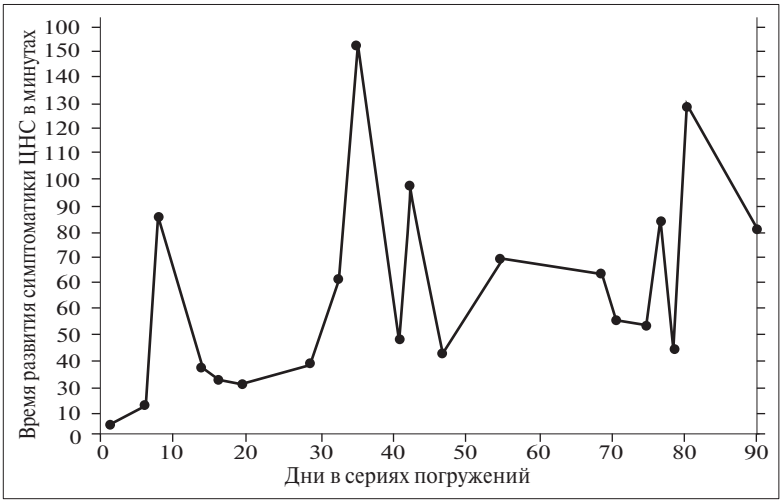


Рис. 3.7.2–5. Ежедневная вариабельность длительности развития неврологической симптоматики у одного и того же дайвера. Из Donald, 1947[87]

Воздействие ГБО в условиях погружения в воду повышает чувствительность ЦНС к токсичности кислорода, по сравнению с сухой гипербарической камерой при одинаковом парциальном давлении кислорода во вдыхаемой смеси[72, 87]. Физическая активность (упражнения) — еще один мощный фактор, драматически укорачивающий латентный период развития индуцированных гипероксией судорог[72, 87, 128]. Латентный период появления электрических разрядов на ЭЭГ значительно короче в темноте, чем на свету[132], что дает основание думать о значении зрительного сигнала в модуляции чувствительности ЦНС к токсичности кислорода. Риск токсического действия кислорода на ЦНС определяется не только парциальным давлением вдыхаемого кислорода, но и относительно небольшим парциальным давлением инертных газов, усиливающим его[133]. Повышение чувствительности, обусловленное инертными газами, можно объяснить вовлечением продукции свободных радикалов[134]. Сердечный ритм[135], различные лекарства, возраст[136], пол[137], межличностные отношения и ежедневные колебания состояния могут вносить вклад в широкий спектр физиологических вариантов чувствительности к кислородной токсичности для ЦНС. На рис. 3.7.2–5 представлены данные уникального исследования, выполненного Donald около 50 лет назад[87], в котором он подвергал одного дайвера 20 раз в течение 3 месяцев воздействию одного и того же профиля ГБО до появления симптомов токсического действия кислорода[87]. На рисунке можно видеть значительные ежедневные отличия длительности развития симптоматики, что дает основания предполагать отсутствие фиксированного персонального порога устойчивости к токсическому действию кислорода, что подтверждается неэффективностью использования кислородного теста в качестве скринингового инструмента для отбора дайверов.

2.5. Защита

Перемежающиеся воздействия дыханием в условиях ГБО с воздушными перерывами при том же самом давлении представляет собой технический подход к повышению общего времени воздействия гипероксии[7, 85]. Эту процедуру рутинно применяют в клинических условиях с разными протоколами и разной частотой и длительностью воздушных перерывов.

На экспериментальных животных были испытаны различные фармакологические подходы к замедлению развития индуцированных гипероксией судорог.

1. Модуляция мозгового кровообращения. Воздействие гипероксии ведет к вазоконстрикции сосудов мозга и снижению мозгового кровотока[72, 75, 76], за которым следует вазодилатация. Было высказано предположение, что переломная точка вазоконстрикции совпадает с развитием индуцированных гипероксией судорог[75]. Таким образом, любой фармакологический препарат, вызывающий вазоконстрикцию сосудов мозга, потенциально может защищать или, по крайней мере, отдалять во времени развитие судорог. Кофеин, хорошо известный вазоконстриктор, содержащийся в чае, кофе, шоколаде и коле, при введении в физиологических концентрациях существенно удлиняет срок развития индуцированных гипероксией судорог дозозависимым образом[138]. Два ингибитора синтазы оксида азота, L-NAME и 7-нитроиндазол (7-NI), значительно удлиняют латентный период развития судорог как на воздействие ГБО, так и на смесь гиперкапнии/гипероксии[13, 139, 140], что подтверждает участие пути L-аргинин-NO в патофизиологии индуцированных гипероксией судорог.
2. Модуляция нейрональной активности. Несколько противоэпилептических препаратов были изучены на основании клинической манифестации гипероксических судорог. Значительное удлинение латентного периода развития судорог было найдено при использования карбамазепина (Тегретол)[141]. Наиболее обещающим протектором оказался вигабатрин (гамма-винил-GABA), необратимый ингибитор трансаминазы GABA. Он эффективно защищает от гипероксических судорог дозозависимым образом на длительные сроки — 24 ч и более после однократного приема препарата[142].
3. Усиление антиоксидантного состояния. Обширное исследование было посвящено выяснению препарата, который защищал бы от оксидативного стресса, помогал бы его избегать и повышал потенциал по нейтрализации и выведению СКР.

Результаты, однако, до сих пор не слишком обещающие, и литература полна противоречивых сообщений о потенциале различных антиоксидантов по защите от токсического действия кислорода на ЦНС. Например, два наиболее изученных антиоксидантных фермента — супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза, по мнению Puglia и Loeb[143] и согласных с ними Block с соавторами,[144] обладают защитным действием, однако подтвердить это пока не удалось. Захваченные лизосомами, эти антиоксиданты инги-

бируют судороги, индуцированные гипероксией[145]. Не было найдено защиты у трансгенных животных с избыточно выраженной супероксиддисмутазой,[146] и не было эффекта у оглушенных животных в отношении легочной токсичности кислорода[147]. Harabin с соавторами[148] показали отсутствие корреляции между симптомами токсичности кислорода и уровнями антиоксидантных ферментов при прерывистом воздействии ГБО.

Не удалось доказать защитное действие от гипероксических судорог и хелаторов ионов металлов (таких как дефероксамин)[149]. Протестированные различные скавенджеры СКР, естественные и синтетические антиоксиданты показали разные уровни защиты в экспериментах на животных[149–154]. СКР «Траппер» из нитроксидной стабильной радикальной группы (ТЕМПО или ТЕМПОЛ) были эффективны для предупреждения токсического действия кислорода на ЦНС и коррелировали с их липофильными свойствами[152, 153].

Было продемонстрировано, что после недельного употребления с пищей бета-каротина естественного происхождения (Dunaliella bardawil) он оказался среди наиболее эффективных антиоксидантов[154]. Недостаток свидетельств выдающейся защиты антиоксидантов от токсического действия кислорода на ЦНС был подтвержден в недавно опубликованной обзорной статье двух пионеров в области СКР: «Вскоре многим исследователям стало ясно, что свободные радикалы не вызывали усиления болезни и не были «чайной ложкой» супероксиддисмутазы или витаминов, собирающихся их модифицировать, но сами лечили их» [155].

Лишение пищи и воды перед воздействием ГБО значительно удлиняло латентный период перед развитием индуцированных гипероксией судорог дозозависимым образом[156].

Большинство этих препаратов еще не прошли тестирование на людях и, таким образом, не могут быть рекомендованы для применения при дайвинге на кислороде и лечении ГБО.

3. Токсическое действие кислорода на зрение

Воздействие ГБО приводит к физиологическим и патологическим проявлениям со стороны системы зрения. К физиологическим эффектам относятся констрикция сосудов сетчатки и сужение периферических полей зрения, которое наступает немедленно при начале воздействия ГБО и прекращается по возвращении к нормальному атмосферному давлению[157]. Патологические эффекты необратимы и проявляются гистологическими, биохимическими и физиологическими изменениями. Большинство патологических изменений зрения наблюдались на животных и культурах клеток, но очень редко у людей, вероятно, потому, что параметры воздействия в последнем случае (давления и длительность) были намного ниже, чем в экспериментах у животных[157].

3.1. Влияние ГБО на периферическое зрение (однократное воздействие)

Дыхание кислородом при высоком давлении вызывает вазоконстрикцию сосудов сетчатки и сужение периферических полей зрения. Первые наблюдения были сделаны Behnke с соавторами (1936 г.) [158] у здоровых лиц, подвергнутых постоянному воздействию кислорода при 0,3 МРа в течение 3,5 ч. Были документированы прогрессирующая потеря периферического зрения, почти до точки полной слепоты и ослабление остроты зрения. Зрительный эффект, известный как «тоннельное зрение», был обратим, и восстановление наступало менее чем за час после прекращения ГБО. Почти через 50 лет после этого первичного исследования серия более совершенных экспериментов была выполнена в Пенсильвании под общим названием «Прогностические исследования V» [7]. Здоровых добровольцев помещали в среды с различным давлением кислорода, от 0,15 до 0,3 МРа, и оценивали специфическую органную толерантность, включая зрение. Во время и после дыхания кислородом наблюдались значительные изменения периферических полей зрения, что видно на рис. 3.7.2–6. Сужение полей зрения, возможно, было следствием индуцированной гипероксией вазоконстрикции сосудов сетчатки[157, 159].

Однократное воздействие ГБО не нарушало адаптацию к темноте, что было показано на 5 здоровых субъектах, подвергнутых 0,2–0,3 МРа в течение 20 мин[160], и у 13 субъектов, подвергнутых 0,22 МРа в течение 65 мин[161]. Кроме того, Kent [162] показал снижение стержневой чувствительности, связанной с дыханием кислородом при 0,28 МРа в течение 20 мин у двух исследуемых из четырех.

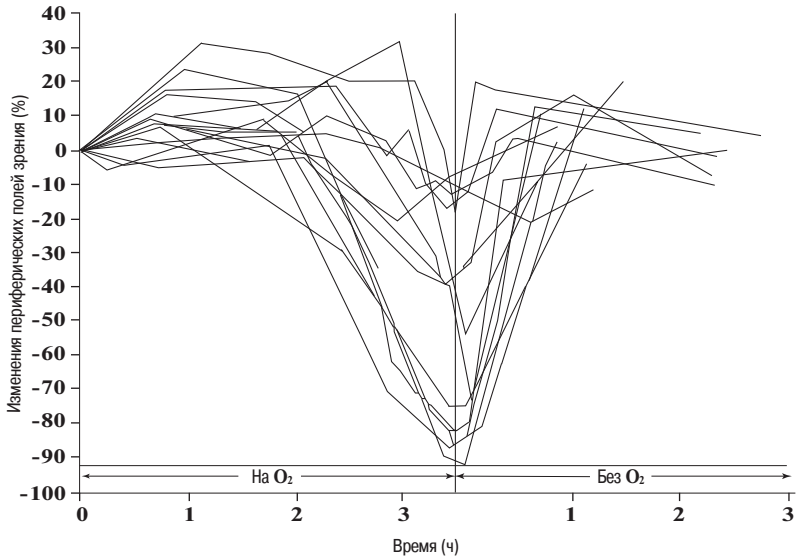


Рис. 3.7.2–6. Изменения периферических полей зрения у мужчин во время и после пребывания в кислороде при 3,0 ата. По данным Lambertsen с соавторами[115]

В исследованиях на животных были выявлены различные патологические изменения, включая ферментные расстройства, гибель зрительных клеток, отслойку сетчатки, формирование цитоидных тел и ретролентальную фиброплазию[157, 163, 164]. Животных подвергали действию высокого давления длительнее, чем людей и, таким образом, эти результаты в основном не имеют отношения к широко применяемым протоколам лечения ГБО или дайвингу. Более того, однократные воздействия ГБО выполняли главным образом на здоровых людях и животных.

3.2. Влияние ГБО на функцию зрения (повторные воздействия)

Симптомы дисфункции зрения при дайвинге встречаются редко[165]. В клиническом случае Butler с соавторами в 1999 г. описали временный миопический сдвиг до −1,5D у дайвера, использовавшего подводный дыхательный аппарат с газовой смесью по закрытому контуру, отрегулированный на подачу кислородно-азотной смеси с постоянным парциальным давлением 1,5 ата[166]. Симптомы смазанного зрения на дальнее расстояние с интактной остротой зрения вблизи появились через 18 дней после погружений и прогрессивно ухудшались в течение нескольких следующих дней. Дайвер провел под водой в целом 84,8 ч со средним временем погружения 4,04 ч каждый день, делая около трех погружений в день на глубину в среднем 21,3 м. Восстановление зрения завершилось через месяц после прекращения погружений. Опубликованных сообщений о развитии у дайверов катаракты нет.

В нескольких сообщениях описаны зрительные проявления у пациентов, повторно получавших лечение ГБО. В табл. 3.7.2–4 суммированы основные сообщения, документирующие изменение зрения у пациентов. Не каждое сообщение содержит полную информацию, особенно не хватает детальной информации о показаниях к лечению и критериях исключения. Как можно видеть из табл. 3.7.2–3, есть разница между протоколами ГБО в параметрах давления, длительности экспозиции, числа сеансов и методик подачи кислорода (маска, капюшон, одноместная барокамера). Пациенты получали лечение по разным показания, которые могли иметь разные побочные эффекты и потенциально изменять зрение. Таким образом, трудно использовать результаты имеющихся исследований для выработки заключения о безопасных пределах, и создавать кривые доза—реакция для зрительной токсичности и процессов восстановления.

Evanger с соавторами[172] показал, что миопический сдвиг после лечения ГБО был более выражен при использовании капюшона по сравнению с ороназальной маской, что согласуется с прежними находками[173]. Это объяснили тем, что напряжение кислорода в тканях стекловидного тела и хрусталика значительно выше, когда воздействию высокого давления кислорода подвергаются одновременно и поверхность роговицы и артериальная кровь[173].

Таблица 3.7.2—4. Основные сообщения о влиянии лечебных протоколов ГБО на зрение. М — маска, К — капюшон, ОМ — одноместная.

	O_2 давление, метод	**Длительность (мин)**	**Общее время/ число сеансов**	**Число субъектов/ возраст (лет)**	**Изменения зрения**	**Катаракта**
Anderson и Farmer, 1978 [167]	0,2 MPa, K	120	80 ч/ 40 сеансов	*n* = 10 51–69	Преходящая миопия — 1,6D (–0,5–2,5D)	(–)
Lyne, 1978 [168]	0,25 MPa, ОМ	120	4–52 недели	*n* = 26 36–80	Преходящая миопия –0,5–5,5D (18/26)	(–)
Palmquist с соавт., 1984 [169]	0,2–0,25 MPa, ОМ	65	850–150 сеансов	*n* = 25 23–68	–3,0D (25/25)	(+) 7/25
Ross., 1996 [170]	0,2 MPa, ОМ	120	20 сеансов	*n* = 8 31–68	Преходящая миопия (8/2)	(–)
Fledelius с соавт., 2002 [171]	0,25 MPa, М	95	30 сеансов	*n* = 17 24–72	Преходящая миопия 0,5D после 20 сеансов	(–)
Evanger с соавт., 2004 [172]	0,24 MPa, М + К	90	21 сеанс	20 маска 12 капюшон	Преходящая миопия –0,5D, М –1,0–0,5, К	(–)
Onoo с соавт., 2005 [174]	0,13–0,15 MPa, М 4–5 MPa (давление)	60–120	34–64 сеансов	*n* = 12 22–57	Преходящая миопия	(–)

Недавно поступило сообщение, описывающее преходящую миопию у рабочих пневматического кессона, состояние которых похоже на состояние пациентов, получающих лечение в барокамере[174]. Рабочие находились под действием кислорода с парциальным давлением 0,13–0, 15 MPa (общее давление составляло 0,4–0,5 MPa).

Возможно, что эпизоды преходящих миопических сдвигов, наблюдаемые при лечении ГБО, имеют место чаще, чем об этом сообщается в литературе, из-за преходящей их природы и отсутствия настороженности у пациентов. Кроме того, есть несколько сообщений об улучшенной преходящей пресбиопии во время лечения ГБО[175]. Несколько исследований дали основания полагать, что у более молодых пациентов тенденция к рефрактерным изменениям менее выражена, чем в старшей возрастной группе[168, 176], хотя другим исследователям корреляцию с возрастом найти не удалось[169].

Palmquist с соавторами в 1984 г.[169] сообщили о формировании катаракты у пациентов, проходивших длительные курсы ГБО с ежедневными сеансами под давлением 0,2–0,25 MPa на кислороде (всего 300–850 ч). С другой стороны, опыт различных гипербарических центров указывает на то, что новые катаракты не возникают, если количество сеансов не выходит за пределы 20—50, обычно применяемые при большинстве хронических болезненных состояний[171, 175–177].

Исследования на животных, препаратах *in vitro* и хрусталике в культуре органов подтверждают окислительное повреждение хрусталика как базовый механизм катарактогенного эффекта[163, 177–179]. Лечение культурированных хрусталиков быка ГБО продемонстрировало значительный токсический эффект, включая прозрачность, ферментную активность и структурные изменения. Эффекты имели тенденцию к кумуляции в зависимости от давления кислорода[179].

Список литературы

1. Gerschman R. Biological effects of oxygen. In: *Oxygen in the Animal Organism*, Dickens F, ed., Macmillan, New York, 1964: 475-494.
2. Freeman BA, and Crapo JD. Biology of disease: Free radicals and tissue injury. *Lab Invest*, 1982; 47: 412-426.
3. Jamieson D. Oxygen toxicity and reactive oxygen metabolites in mammals. *Free Radie Biol Med,* 1989; 7: 87-108.
4. Fridovich I. Superoxide anion radical (O_2^-) Superoxide dismutases, and related matters. *J Biol Chem,* 1997; 272: 18515-18517.
5. Fridovich I, and Freeman B. Antioxidant defenses in the lung. *Ann Rev Physiol,* 1986; 48: 693-702.
6. Heffner JE, and Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense, state of the Art. *Am Rev Respir Dis*, 1989; 140: 531-554.
7. Clark JM, and Thorn SR. Oxygen under pressure. In: *Physiology and Medicine of Diving*, Brubakk AO, and Neuman TS, eds., Sounders, Edinburgh, London, New York, 2003: 358-418.
8. Zhang YY, Xu AM, Noman M, Walsh M, Keaney JF Jr, and Loscalzo J. Nitrosation of tryptophan residue(s) in serum albumin and model dipeptide. *J Biol Chem*, 1996; 271: 14271-14279.
9. Oury TD, Ho YS, Piantadosi CA, and Crapo JD. Extracellular Superoxide dismutase, nitric oxide and central nervous system O_2 toxicity, USA. *Proc Natl Acad Sci*, 1992; 89: 9715-9719.

10. Demchenko IT, Boso AE, O'Neill TJ, Bennett PB, and Piantadosi CA. Nitric oxide and cerebral blood flow responses to hyperbaric oxygen, *J Appl Physiol*, 2000; 88: 1381-1389.
11. Liu X, Miller MJS, Joshi MS et al. Accelerated reaction of nitric oxide with O_2 within the hydrophobic interior of biological membranes, *Proc Natl Acad Sci.* USA, 1998; 95: 2175-2179.
12. Beckman JS, and Koppenol WH. Nitric oxide, Superoxide, and peroxinitrite: The good, the bad, and the ugly, *Am J Physiol*, 1996; 271: C1424-C1437.
13. Bitterman N, and Bitterman H, 1-Arginine-NO pathway and CNS oxygen toxicity. *J Appl Physiol*, 84: 1633-1638.
14. Nelin LD, Welty SE, Morrisey JF, Gotyaco C, and Dawson CA. Nitric oxide increases the survival of rats with a high oxygen exposure. *Pediatr Res*, 1998; 43: 727-732.
15. Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB J*, 1987; 1: 358-364.
16. Schraufstatter LU, Hinshaw DB, Hyslop PA, Spragg, RG, and Cochrane CG. Oxidant injury of cells. DNA strand-breaks activate polyadenosine diphosphate-ribose polymerase and lead to depletion of nicotinamide adenine dinucleotide. *J Clni Invest*, 1986; 77: 1312-1320.
17. Slater TF. Free radical mechanisms in tissue injury. *Bichem J,* 1984; 222: 1-15.
18. Davies KJA, Lin SW, and Pacifici RE. Protein damage and degradation by oxygen radicals. *Biol Chem*, 1987; 262: 9914-9920.
19. Smith JL. The influence of pathological conditions on active absorption of oxygen by the lung. *J Physiol*, 1897; 22: 307-308.
20. Smith JL. The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed. *J Physiol*, 1899; 24: 19-35.
21. Crapo JD. Morphologic changes in pulmonary oxygen toxicity. *Ann Rev Physiol*, 1986; 48: 721-731.
22. Balentine JD. Pathology of Oxygen Toxicity, Academic, New York, 1982: 82-148.
23. Gould VE, Tosco R, Wheelis RF, Gould NS, and Kapanci Y. Oxygen pneumonitis in man: Ultrastructural observations on the development of alveolar lesions. *Lab Invest*, 1972; 26: 499-508.
24. Katzenstein AL, Bloor CM, and Leibow AA. Diffuse alveolar damage — the role of oxygen, shock and related factors. *Am J Pathol*, 1976; 85: 210-29.
25. Kapanci Y, Tosco R, Eggermann J, and Gould VE. Oxygen pneumonitis in man: light and electron-microscopic morphometric studies. *Chest*, 1972; 62: 162-9.
26. Nash G, Blennerhassett JB, and Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation, *N Engl J Med*, 1967; 276: 368-74.
27. Clark JM, and Lambertsen CJ. Rate of development of pulmonary oxygen toxicity in man during oxygen breathing at 2.0 ATA. *J Appl Physiol*, 1971; 30: 739-752.
28. Clark JM, Lambertsen CJ, Gelfand R, Flores ND, Pisarello JB, Rossman MD, and Elias JA. Effects of prolonged oxygen exposure at 1.5, 2.0, or 2.5 ATA on pulmonary function in men (Predictive Studies V). *J Appl Physiol*, 1999; 86: 243-259.
29. Huber GL, and Drath DB. Pulmonary Oxygen Toxicity. In: *Oxygen and Living Processes*, Gilbert DL, ed., Springer-Verlag, New York, 1981: 273-342.
30. Lembertsen CJ. Effects of hyperoxia on organs and their tissues. In: *Lung Biology in Health and Disease*. Vol. 8, Lenfant C, ed., Marcel Dekker, New York, 1978: 239-303.
31. Fisher AB. Oxygen therapy, side effects and toxicity. *Am Rev Respir Dis*, 1980; 122: 61-69.
32. Clark JM, and Lambertsen CJ. Pulmonary oxygen toxicity: a review. *Parmacol Rev*, 1971; 23: 37-133.
33. Clark JM, Jackson RM, Lambertsen CJ et al. Pulmonary function in men after oxygen breathing at 3.0 ATA for 3.5 h. *J Appl Physiol*, 1991; 71: 878-885.
34. Comroe JH, Dripps RD, Dumke PR, and Deming M. The effect of inhalation of high concentrations of oxygen for 24 hours on normal men at sea level and at a simulated altitude of 18,000. *JAMA*, 1945; 128: 710-717.
35. Sakner MA, Landa J, Hirsch J, and Zapata A. Pulmonary effects of oxygen breathing: a 6-hour study in normal men. *Ann Intern Med*, 1975; 82: 40-43.
36. Small A. New perspectives on hyperoxic pulmonary toxicity - a review. *Undersea Biomed Res*, 1984; 11: 1-24.
37. Dickens F. The toxic effects of oxygen on nervous tissue. In: *Neurochemistry*, Elliott KAC, Pasge IH, Quastel JH, eds., Springfield, III: Thomas, 1962: 851-869.
38. Deneke SM, and Fanburg BL. Normobaric oxygen toxicity of the lung. *New Eng J Med*, 1980; 303: 76-86.

39. Frank L, Roberts RJ. Oxygen toxicity: Protection of the lung by bacterial lypopolysaccharide (endotoxin). *Toxicol Appl Pharmacol*, 1979; 50: 371-380.
40. Heffner JE, and Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense, state of the art. *Am Rev Respir Dis*, 1989; 140: 531-554.
41. White CW, Ghezzi P, McMahon S, Dinarello CA, and Repine JE. Cytokines increase rat lung antioxidant enzymes during exposure to hyperoxia. *J Appl Physiol*, 1989; 66: 1003-1007.
42. Tsan MF, Lee CY, White JE. Interleukin 1 protects rats against oxygen toxicity. *J Appl Physiol*, 1991; 71: 688-697.
43. Jensen JC et al. Role of tumor necrosis factor in oxygen toxicity. *J Appl Physiol*, 1992; 72: 1902-1907.
44. Matalon S, Baker RR, and Engstrom PC. Mechanisms and modifications of hyperoxic injury to the mammalian pulmonary surfactant system. In: *Clinical Aspects of* O_2 *Transport and Tissue Oxygenation*, Reinhart K, Eyrich K, eds., Springer-Verlag, New York, 1989: 115-132.
45. Massaro D, and Massaro GD. Biochemical and anatomical adaptation of the lung to oxygen-induced injury. *Fed Proc*, 1978; 37: 2485-2488.
46. Crapo JD, Marsh-Salin J, Ingram P, and Pratt PC. Tolerance and cross tolerance using NO_2 and O_2, II. Pulmonary morphology and morphometry. *J Appl Physiol*; 1978; 44: 370-379.
47. Matalon S, Holm BA, Baker RR, Whitfield MK, and Freeman BA. Characterization of anti-oxidant activities of pulmonary surfactant mixtures. *Biochim Biophys Acta,* 1990; 1035: 121-127.
48. Wenger CD, Wolyniec WW, La Plante AM, Marschman K, Lubbe K, Haynes N, Rothlein R, and Letts LG. Intercellular adhesion molecule-1 contributes to pulmonary oxygen toxicity in mice: Role of leukocytes revised. *Lung*, 1992; 170: 267-279.
49. Holtzman RB, Adler L, and Hegeman JR. Evaluation of prostacyclin analogue in prevention of pulmonary oxygen toxicity, Prostag. Leukot. Essent. *Fatty Acids*, 1992; 46: 307-310.
50. Nelin LD, Welty SE, Morrisey JF, Goutaco C, and Dawson CA. Nitric oxide increases the survival of rats with high oxygen exposure. *Pediatr Res*, 1998; 43: 727-732.
51. Otterbein LE, Kolls JK, Mantell LL, Cook JL, Alam J, and Choi AM. Exogenous administration of hemeoxygenase-1 by gene transfer provides protection against hyperoxia-induced lung injury. *J Clin Invest*, 1999; 103: 1047-1054.
52. Bardin H, and Lambertsen CJ. A quantitative method for calculating pulmonary toxicity: Use of the 'unit pulmonary toxicity dose' (UPTD), Institute for Environmental Medicine Report. Philadelphia: University of Pennsylvania, 1970.
53. Crapo JD, and Tierney DF. Superoxide dismutase and pulmonary oxygen toxicity. *Am J Physiol*, 1974; 226: 1401-1407.
54. Brauer RW, Parrish DE, Way RD, Pratt RD, and Pessoti RL. Protection by altitude acclimatization against lung damage from exposure to oxygen at 825 mmHg. *J Appl Physiol*, 1970; 28: 474-481.
55. Frank L, Buche, JR, and Roberts RJ. Oxygen toxicity in neonatal and adult animals of various species. *J Appl Physiol*, 1978; 45: 699-704.
56. Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, Price WE, and Fenn WO. Effects of autonomie drugs and adrenal glands on oxygen poisoning. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1955; 88: 617-621.
57. Bean JW, and Johnson PC. Influence of hypophysis on pulmonary injury induced by exposure to oxygen at high pressure and by pneumococcus. *Am J Physiol*, 1952; 171: 451-458.
58. Grossman MS, and Pernod KE. The thyroid and high oxygen poisoning in rats. *Am J Physiol*, 1949; 156: 182-184.
59. Grossman MS, and Pernod KE. Relationship of hypothermia to high oxygen poisoning. *Am J Physiol*, 1949; 156: 177-181.
60. Tierney DF, Ayers L, and Kasuyama RS. Altered sensitivity to oxygen toxicity. *Am Rev Respir Dis*, 1977; 115: 59-65.
61. Ward NS, Waxman AB, Homer RJ, Mantell LL, Einarsson O, Du Y, and Elias JA.Interleukin-6-induced protection in hyperoxic acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000; 22: 535-542.
62. Waxman AB, Einarsson O, Seres T, Knickelbein RG, Warshaw JB, Johnston R, Homer RJ, and Elia, JA. Targeted lung expression of unterleukin-11 enhances murine tolerance to 100% oxygen and diminishes hyperoxia-induced DNA fragmentation. *Clin Invest*, 1998; 101: 1970-1982.
63. Tang G, White HE, Gordon RH, Lumb PD, and Tsan MF, Polyethylene glycol-cojugated Superoxide dismutase protects rats against oxygen toxicity. *J Appl Physiol,* 1993; 74: 1425-1431.

64. Walther FJ, Nunez FL, David-Cu R, and Hill KE. Mitigation of pulmonary oxygen toxicity in rats by intratracheal instillation of polyethylene glycol-conjugated antioxidant enzymes. *Pediatr Res*, 1993; 33: 332-335.
65. Brown LA, Perez JA, Harris FL, and Clark RH. Glutathione supplements protect preterm rabbits from oxidative lung injury. *Am J Physiol*, 1996; 270: L446-L451.
66. Deneke SM, and Fanburg BL. Involvement of glutathione enzymes in O_2 tolerance development by diethyldithiocarbamate. *Biochem Pharmacol*, 1980; 71: 1367-1373.
67. Phillip AG. Oxygen plus pressure plus time: the etiology of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr*, 1975; 55: 44-50.
68. Lin Y, and Jamieson D. Effect of humidity on hyperoxic toxicity, *J Appl Physiol*, 1993; 75: 1980-1983.
69. Fisher HK, Clements JA, and Wright RR. Enhancement of oxygen toxicity by the herbicide Paraquat. *Am Rev Respir Dis*, 1974; 107: 246-252.
70. Frank L, Wood DL, and Roberts RJ. Effect of diethyldithiocarbamate on oxygen toxicity and lung enzyme activity in immature and adult rats. *Biochem Pharmacol,* 1978; 27: 251-254.
71. Bert P. Barometric pressure: research in experimental physiology, Paris 1878. Translated by M.A. Hitchcock and F.A. Hitchcock, Columbus, Ohio: College Book CO, 1943.
72. Lambertsen CJ. Effects of oxygen at high partial pressure. In: *Handbook of Physiology. Respiration*, Fenn WO, and Rahn H, eds., Bethesda, MD. *Am Physiol Soc*, 1965; 3(2): 1027-1046.
73. Harel D, Kerem D, and Lavy S. The influence of high oxygen pressure on the electrical activity of the brain, *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1969; 26: 310-317.
74. Bitterman N. CNS oxygen toxicity. *Undersea Hyperbar Med*, 2004; 31: 63-72.
75. Torbati D, Parolla D, and Lavy S. Blood flow in rat brain during exposure to high oxygen pressure. *Aviat Space Environ Med*, 1978; 49: 963-967.
76. Bergo GW, and Tyssebotn I.Cerebral blood flow distribution during exposure to 5 bar oxygen in awake rats. *Undersea Biomed Res*, 1992; 19: 339-354.
77. Demchenko IT, Boso AE, Oneill TJ, Bennett PB, and Piantadosi CA. Nitric oxide and cerebral blood flow responses in hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol*, 2000; 88: 1381-1389.
78. Mialon P, Gibey R, Bigot JC, Barthelemy L. Changes in striatal and cortical amino acid and ammonia levels of rat brain after one hyperbaric oxygen-induced seizure. *Aviat Space Environ Med,* 1992; 63: 287-291.
79. Noda Y, McGreer PL, and McGreer EG. Lipid peroxide distribution in brain and the effect of hyperbaric oxygen. *J Neurochem*, 1983; 40: 1329-1332.
80. Piantadosi CA, and Tatro LG. Regional H_2O_2 concentration in rat brain after hyperoxic convulsions. *J Appl Physiol*, 1990; 69: 1761-1766.
81. Raday-Bitterman N, Conforti N, Harel D, and Lavy S. Analysis of preseizure EEG changes in rats during hyperbaric oxygenation. *Exp Neurol*, 1975; 46: 9-19.
82. Torbati D, Simon AJ, and Ranade A. Frequency analysis of EEG in rats during the preconvulsive period of O_2 poisoning. *Aviat Space Environ Med*, 1981; 52: 598-603.
83. Visser GH, Van Hulst RA, Wieneke GH, and Van Huffelen AC. The contribution of conventional and quantitative electroencephalography during monitoring of exposure to hyperbaric oxygen. *Undersea Hyperb Med*, 1996; 23: 91-98.
84. Geva AB, and Kerem DH. Forecasting generalized epileptic seizure from the EEG signal by wavelet analysis and dynamic unsupervised fuzzy clustering. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1998; 45: 1205-1216.
85. Clark JM. Oxygen toxicity. In: *The physiology and medicine of diving*, Bennett PB, and Elliott DH, eds., Saunders, London, 1993: 121-169.
86. Donald KW. Oxygen poisoning in man. *Brit Med J*, 1947; 1: 667-717.
87. Donald KW. Oxygen and the Diver. The SPA Ltd, Harley Swan, UK, 1992.
88. Leitch DR. Cerebral oxygen toxicity during immersion and surface supported diving. *MM TECH Memo* 12/84, 1984.
89. Butler FK, and Thalmann ED. CNS oxygen toxicity in closed-circuit scuba diving. In: *Proc Eighth Symp Underwater Physiol*, Bachrach AJ, and Matzen MM, eds. Undersea Medical Society, Bethesda, MD, 1984: 15-30.
90. Butler FK, and Thalmann ED. Central nervous system oxygen toxicity in closed circuit scuba divers II. *Undersea Biomed Res*, 1986; 13: 193-223.

91. Butler FK. Central nervous system oxygen toxicity in closed circuit scuba divers III, US Navy Experimental Diving Unit Report No. 5-86, 1986.
92. Cymerman A, and Gottlieb SF. Effects of increased oxygen tensions on bioelectric properties of frog sciatic nerve. *Aerosp Med*, 1970; 41: 36-39.
93. Perot PL, and Stein SN. Conduction block in mammalian nerve produced by oxygen at high pressure. *Am J Physiol*, 1959; 197: 1243-1246.
94. Bitterman N, and Grossman Y. Increased axonal excitability during exposure to hyperbaric oxygen. *Can J Physiol Pharmacol*, 1987; 65: 2044-2047.
95. Colton JS, and Colton CA. Effect of oxygen at high pressure on spontaneous transmitter release. *Am J Physiol*, 1978; 238: C233-C237.
96. Colton JS, and Colton CA. The action of oxygen and oxygen at high pressures on inhibitory transmission. *Brain Res*, 1986; 364: 151-158.
97. Tunnicliff G, Urton M, and Wood JD. Susceptibility of chick brain L-glutamic acid decaboxylase and other neurotransmitter enzymes to hyperbaric oxygen in vitro. *Biochem Pharmacol,* 1973; 22: 501-505.
98. Wood JD, Watson WJ, and Murray GW. Correlation between decrease in brain y-aminobutyric acid levels and susceptibility to convulsions induced by hyperbaric oxygen. *J Neurochem,* 1969; 16: 281-287.
99. Zirkle LG, Mengel CE, Horton BD, and Duffy EJ. Studies of oxygen toxicity in the central nervous system. *Aerosp Med,* 1965; 36: 1027-1032.
100. Davis HC, and Davis RE. Biochemical aspects of oxygen poisoning. In: *Handbook of Physiology. Respiration*, Fenn WO, and Rahn H, eds. Bethesda, MD. *Am Physiol Soc*, 1965; 3(2), 1047-1058.
101. Haugaard N. Cellular mechanisms of oxygen toxicity. *Physiol Rev*, 1968; 48: 311-373.
102. Fisher DB, and Kaufman S. The inhibition of phenylalanine and tyrosine hydoxylases by high oxygen levels. *J Neurochemistry,* 1972; 19: 1359-1365.
103. Mialon P et al. Amino acids and ammonia in the cerebral cortex, the corpus striatum and the brain stem of the mouse prior to the onset and after a seizure induced by hyperbaric oxygen. *Brain Res*, 1995; 676: 352-357.
104. Huggins AK, and Nelson DR. The effects of hyperbaric oxygenation on the levels of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline, dopamine and free amino acids in whole mouse brain. *J Neurochem*, 1975; 25: 117-121.
105. Demchenko IT, Boso AE, Whorton AR, and Piantadosi CA. Nitric oxide production is enhanced in rat brain before oxygen-induced convulsions. *Brain Res*, 2001; 917: 253-261.
106. Gottlieb SF, and Cymerman A. Effects of increased oxygen tension on sodium active transport through frog skin. *Aerosp Med*, 1970; 41: 661-665.
107. Kovachich GB, Mishra OP, and Clark JM. Depression of cortical Na, K-ATPase activity on rats exposed to hyperbaric oxygen. *Brain Res*, 1981; 206: 229-232.
108. Gershman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, and Fenn WO. Oxygen poisoning and X-irradiation: A mechanism in common. *Science*, 1954; 119: 623-626.
109. Torbati D, Church DF, Keller JM, and Pryor WA. Free radical generation in the brain precedes hyperbaric oxygen induced convulsions. *Free Radical Biol Med*, 1992; 13: 101-106.
110. Jerrett SA, Jefferson D, and Mengel CE. Seizures, H_2O_2 formation and lipid peroxides in brain during exposures to oxygen under high pressure. *Aerosp Med*, 1973; 44: 40-44.
111. Yusa T, Beckman JS, Crapo JD, and Freeman BA. Hyperoxia increase H_2O_2 production by brain in vivo. *J Appl Physiol*, 1987; 63: 353-358.
112. Narkowicz CK, Vial JH, and McCartney PW. Hyperbaric oxygen therapy increase free radical levels in the blood of human. *Free Radie Res Commun*, 1993; 19: 71-80.
113. Amiridze N, Dang Y, and Brown OR. Hydroxyl radicals detected via brain microdialysis in rats breathing air and during hyperbaric oxygen convulsions. *Redox Rep*, 1999; 4: 165-170.
114. Gross B, Bitterman N, Levanon D, Nir I, and Harel D. Horseradish peroxidase as a marker of Blood-Brain Barrier integrity in oxygen toxicity in the central nervous system. *Exptl Neurol,* 1986; 93: 471-480.
115. Lambertsen CJ, Clark JM, Gelfand R et al. Definition of tolerance to continuous hyperoxia in man: an abstract report of predictive studies V. In: Bove AA, Bachrach AJ, and Greenbaum LJ, eds., *Proc 9' International Symposium on Underwater and Hyperbaric Physiology, Undersea and Hyperbaric Society*, Bethesda, MD, 1987: 717-735.

116. Hart GB, and Strauss MB. Central nervous oxygen toxicity in a clinical setting. In: *Proc 9' International Symposium on Underwater and Hyperbaric Physiology. Undersea and Hyperbaric Society*. Bove AA, Bachrach AJ, and Greenbaum LJ, eds. Bethesda, MD, 1987: 695-699.
117. Davis JC, Dunn JM, and Heimbach RD. Hyperbaric Medicine: patient selection, treatment procedures, and side-effects. In: *Problem wounds: The role of oxygen*. Davis JC, and Hunt TK, eds., Elsevier, New York, 1988: 225-235.
118. Davis JC. Hyperbaric oxygen therapy. *J Intensive Care Med*, 1989; 4: 55-57.
119. Welslau W, and Almeling M. Incidence of oxygen intoxication to the central nervous system in hyperbaric oxygen therapy. In: *Proc. of the Intl Joint Meeting on hyperbaric and underwater medicine*. Marroni A, Oriani G, and Wattle F, eds. EUBS Milan, 1996: 211-216.
120. Hampson NB, Simonson SG, Kramer CC, and Piantadosi CA. Central nervous system oxygen toxicity during hyperbaric treatment of patients with carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperbaric Med*, 1996; 23: 215-219.
121. Plafki C, Peters P, Almeling M, Welslau W, and Busch R. Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Avait Space Environ Med*, 2000; 71: 119-124.
122. Hampton N, and Atik D. Central nervous system oxygen toxicity during routine oxygen therapy. *Undersea Hyperbaric Med*, 2003; 30: 147-153.
123. Smerz RW. Incidence of oxygen toxicity during the treatment of dysbarism. *Undersea Hyperbaric Med*, 2004; 31: 199-202.
124. Yildiz S, Aktas S, Cimsit M, Ay H, and Togrol E. Seizure incidence in 80000 patient treatments with hyperbaric oxygen. *Avait Space Environ Med*, 2004; 75: 992-994.
125. Yildiz S, Ay H, and Qyrdedi T. Central nervous system toxicity during routine hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperbaric Med*, 2004; 31: 189-190.
126. Piantadosi CA. A mini-forum on air breaks and O_2 toxicity in clinical HBO_2 therapy. *Undersea Hyperbaric Med*, 2004; 31: 185-202.
127. Clark JM. Effects of acute and chronic hypercapnia on oxygen tolerance in rats. *J Appl Physiol*: *Resp Environ Exercise Physiol*, 1981; 50: 1036-1044.
128. Kaffka M, Bitterman N, and Kerem D. The enhancement of oxygen toxicity by exercise & CO_2: An animal model. In: *Abstracts of the XII Meeting of the European Undersea Biomedical Society*, Rotterdam, Holland, August, 1986: 27-30.
129. Arieli R, and Ertracht O. Latency to CNS oxygen toxicity in rats as a function of pCO_2 and pO_2. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1999; 80: 598-603.
130. Bitterman N, and Bitterman H. CNS oxygen toxicity: Diverse protection of antiepileptic and vasoactive agents during exposure to HBO or HBO+CO_2. *Undersea Hyperb Med*, 26(Suppl), 1999: 39.
131. Arieli R, Rashkovan G, Moskovitz Y, and Ertracht O. OCO_2 threshold for CNS oxygen toxicity in rats in the low range of hyperbaric pO_2. *J Appl Physiol*, 2001; 91: 1582-1587.
132. Bitterman N, Melamed Y, and Perlman I. CNS Oxygen toxicity in the rat: The role of ambient illumination. *Undersea Biomed Res*, 1986; 13: 19-25.
133. Bitterman N, Laor A, and Melamed Y. CNS oxygen toxicity in gas mixture breathing. *Undersea Biomed Res*, 1987; 14: 477-483.
134. Thom SR. Inert gas enhancement of Superoxide radical production. *Arch Biochem Biophys.* 1992; 295: 391-396.
135. Hof DG, Dexter JD, and Mengel CE. Effect of circadian rhythm on CNS oxygen toxicity. *Aerospace Med*, 1971; 42: 1293-1296.
136. Torley LW, and Weiss HS. Effect of age and magnesium ions on oxygen toxicity in the neonate chicken. *Undersea Biomed Res*, 1975; 2: 223-227.
137. Troy SS, and Ford DH. Hormonal protection of rats breathing oxygen at high pressure. *Acta Neurol Scand*, 1972; 48: 231-242.
138. Bitterman N, and Schaal S. Caffeine attenuates CNS oxygen toxicity in rats. *Brain Res*, 1995; 696: 250-253.
139. Zhang J, Su Y, Oury TD, and Piantadosi A. Cerebral amino acid, norepinephrine, and nitric oxide metabolism in CNS oxygen toxicit. *Brain Res*, 1993; 606: 56-62.
140. Chavko M, Auker CR, and McCarron RM. Relationship between protein nitration and oxidation and development of hyperoxic seizures. *Nitric Oxide*, 2003; 9: 18-23.

141. Reshef A, Bitterman N, and Kerem D. The effect of Carbamazepine and Ethosuximide on hyperoxic seizures. *Epilepsy Res*, 1991; 8: 117-121.
142. Tzuk-Shina T, Bitterman N, and Harel D. The effect of Vigabatrin on central nervous system oxygen toxicity in rats. *Euro J Pharmacol*, 1991; 202: 171-175.
143. Puglia CD, and Loeb GA. Influence of rat brain Superoxide dismutase inhibition by diethydithiocarbamate upon the rate of development of central nervous system oxygen toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol,* 1884; 75: 258-264.
144. Block ER. Effect of Superoxide dismutase and succinate on the development of hyperbaric oxygen toxicity. *Aviat Space Environ Med*, 1977; 48: 645-648.
145. Yusa T, Crapo JD, and Freeman BA. Liposome-mediated augmentation of brain SOD and catalase inhibits CNS oxygen toxicity. *J Appl Physiol*, 1984; 57: 1674-1681.
146. Oury TD, Ho YS, Piantadosi CA, and Crapo JD. Extracellular Superoxide dismutase, nitric oxide, and central nervous system in oxygen toxicity. *Proc Natl Acad Sci*, 1992; 89: 9715-9719.
147. Tsan MF, White JE, Caska B, Epstein CJ, and Lee CY. Susceptibility oh heterozygous MnSOD gene-knockout mice to oxygen toxicity. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1998; 19: 114-120.
148. Harabin AL, Survanshi SS, Weathersby PK, Hays JR, and Homer LD. The modulation of oxygen toxicity by intermittent exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1988; 93: 298-311.
149. Lin Y, and Jamieson D. Effects of antioxidants on oxygen in vivo and lipid peroxidation in vitro. *Pharmacol Toxicol*, 1992; 70: 271-277.
150. Boadi WY, Thaire L, Kerem D, and Yannai S. Effects of dietary supplementation with vitamin E, riboflavin and selenium on central nervous system oxygen toxicity. *Pharmacol Toxicol*, 1991; 68: 77-82.
151. Jamieson D, and Van den Brenk HAS. The effect of antioxidants on high pressure oxygen toxicity. *Biochem Pharmacol*, 1964; 13: 159-164.
152. Bitterman N, and Samuni A. Nitroxide stable radicals protect against hyperoxic induced seizures in rats. *Undersea Hyperbaric Me,* 1995; 22(Suppl): 47.
153. Bitterman N, and Samuni A. Albumin conjugated nitroxide protects against CNS oxygen toxicity in rats. In: *Proceedings of the Annual Meeting of the E.U.B.S. on Diving and Hyperbaric Medicine*, Stockholm, Sweden, 1998 August 12-15.
154. Bitterman N, Melamed Y, and Ben-Amotz A. Beta-carotene and CNS oxygen toxicity. *J Appl Physiol*, 1994; 76: 073-1076.
155. Gutteridge JM, and Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sei*, 2000; 899: 136-147.
156. Bitterman N, Skapa E, and Gutterman A. Starvation and dehydration attenuate CNS oxygen toxicity in rats. *Brain Res*, 1997; 761: 146-150.
157. Nichols CW, and Lambertsen CJ. Effect of high oxygen pressure on the eye. *NEJM*, 1969; 28: 25-30.
158. Behnke AR, Forbess HS, and Motley EP. Circulatory and visual effects of oxygen at 3 Atmoshere pressure. *Amer J Physiol*, 1936; 114: 436-442.
159. Anderson B, Saltzman HA, and Frayser R. Changes in arterial pCO_2 and arterial vessel size with oxygen breathing. *Invest Opthalmol*, 1967; 6: 416-419.
160. Elsas FJ, Anderson B, and Lefler WH. Hyperbaric oxygen and dark adaptation in man. *Aeropsace Med*, 1968; 39: 970-971.
161. Bitterman N, Itzhaki A, Perlman I, and Beiran I. The effect of hyperbaric oxygen on dark adaptation curve in humans. *Undersea Hyperb Med*, 2001; 28(Suppl): 55.
162. Kent PR. Oxygen breathing effect upon night vision thresholds, OS Navy Submarine Medical Center Report, 1966: 469.
163. Margolis G, and Brown IW. Hyperbaric oxygenation: The eye as a limiting factor, Science, 1966; 151: 466-468.
164. Balentine JD. The eye. In: *Pathology of oxygen toxicity*, Balentine Academic Press, New York, London, 1982: 149-171.
165. Butler FK. Diving and hyperbaric ophthalmology. *Surv Ophthalmol*, 1995; 39: 347-366.
166. Butler FK, White E, and Twa M. Hyperoxic myopia in closed-circuit mixed-gas scuba diver. *Undersea Hyper Med*, 1999; 26: 41-45.
167. Anderson B, and Farmer JC. Hyperoxic myopia. *Trans Am Ophthalnol Soc*, 1978; 76: 116-124.
168. Lyne AJ. Ocular effects of hyperbaric oxygen. *Trans Ophthal Soc UK,* 1978; 98: 66-68.

169. Palmquist BM, Philipson BO, and Barr PO. Nuclear cataract and myopia during hyperbaric oxygen therapy. *Br J Ophthalmol*, 1984; 68: 113-117.
170. Ross ME, Yolton DP, Yolton RL, and Hyde KD. Myopia associated with hyperbaric therapy. *Optom Vis Sei*, 1996; 73: 487-494
171. Fledelius HC, Jansen EC, and Thorn J. Refractive change during hyperbaric oxygen therapy. A clinical trail including ultrasound oculometry. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 2002; 80: 188-190.
172. Evanger K, Haugen OH, Irgens A, Aanderud L, and Thorson E. Ocular refractive changes in patients receiving hyperbaric oxygen administered by oronasal mask or hood. *Acta Ophthalmologica Scan*, 2004; 82: 449-453.
173. Anderson B, and Shelton DL. Axial length in hyperoxic myopia. In: *9th International Symposium on Underwater and Hyperbaric Physiology*. Bove AA, Bachrach AJ, and Greenbaum LJ, eds., Undersea and Hyperbaric Medical Society, Bethesda, MD, 1987.
174. Onoo A, Kiyosawa M, Takase H, and Mano Y. Development of myopia as a hazard for workers in pneumatic workers. *Br J Ophthalmol*, 2002; 86: 1274-1277.
175. Kindwall E. Contraindications and side effects to hyperbaric oxygen treatment. In: *Hyperbaric Medicine Practice*. Kindwall EP, and Whelan HT, eds. Best Publishing Company, 1999: 83-98.
176. Kindwall EP. Contraindications and side effects to hyperbaric oxygen treatment. In: *Hyperbaric Medicine Practice*. Kindwall EP, ed. Best Publishing Co., Flagstaff, AZ, 1994: 45-46.
177. Bantseev V, Oriowo OM, Giblin FJ, Leverenz VR, Trevithick JR, and Sivak JG. Effect of hyperbaric oxygen on guinea pig lens optical quality and on the refractive state of the eye. *Exptl Eye Res*, 2004; 78: 925-931.
178. Clark J, and Whelan. Oxygen toxicity. In: *Hyperbaric Medicine Practice*, Kindwell EP, and Whelan HT, eds. Best Publishing Company, 1999: 69-83.
179. Schaal S, Beiran I, Rubinstein I, Miller B, and Dovrat A. Lenticular oxygen toxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003; 44: 3476-3484.

3.8. Организация гипербарической медицины в Европе

Д. Беккер[1], А. Маррони[2], Д. Матьё[3]

[1]President of the European Committee for Hyperbaric Medicine.
[2]President and Medical Director, DAN Europe Foundation.
[3]President of the Management committee, action COST B14

Краткое содержание: в организации ГБО в Европе участвуют независимые организации: ECHM, Европейский колледж баромедицины (ECB), Европейское общество подводной и баромедицины (EUBS), группа европейских специалистов — участников акции U.E. COST B 14, Европейская технологическая комиссия по дайвингу (EDTC), и, с недавнего времени, Европейская баромедицинская ассоциация медсестер, операторов и техников (EBASS). И наконец, Европейский фонд DAN — по вопросам безопасности и медицинского обеспечения дайвинга.
Ключевые слова: образование, стандарты ГБО, медицинский менеджмент, процедуры ГБО.

1. Введение

Прошло 25 лет после учреждения Европейского общества подводной и баромедицины, 15 лет после создания Европейской комиссии по гипербарической медицине и 10 лет после первого выхода в свет (Springer, 1996 г.) Европейского руководства по гипербарической медицине (под редакцией Oriani, Marroni, Wattel). За этот период в Европе и Европейском сообществе гипербарической медицины произошло много позитивных перемен.

Были продемонстрированы выдающиеся способности к координации и достижению консенсуса, преодолению противоречий, реальное продвижение действий Европейского союза и перспективное планирование, во всяком случае в такой специфической области, как гипербарическая медицина.

Необходимо отметить, что все это было достигнуто в значительной степени благодаря постоянным и успешным действиям Европейской комиссии по гипербарической медицине, проявившей множество различных успешных инициатив.

Через десять лет после выхода первого Европейского руководства и проведения Первой Европейской консенсусной конференции, организованной в Лилле ECHM, пришло время создания нового европейского руководства по гипербарической медицине, которое должно включать переработанное старое издание и отражать современное состояние гипербари-

ческой науки, а также сообщения об успехах, достигнутых в Европе с 1994 г. и внесших огромный вклад в развитие гипербарической медицины в полномасштабную и высокоспециализированную дисциплину, которой она сегодня является.

В этом проекте участвовали серьезные и независимые организации: ECHM, Европейский колледж баромедицины (ECB), Европейское общество подводной и баромедицины (EUBS), группа европейских специалистов участников акции U.E. COST B 14, Европейская технологическая комиссия по дайвингу (EDTC), и, с недавнего времени, Европейская баромедицинская ассоциация медсестер, операторов и техников (EBASS). Наконец, Европейский фонд DAN, внесший весомый вклад в развитие вопросов безопасности и медицинского обеспечения дайвинга.

2. Европейская комиссия по гипербарической медицине (ECHM)

Европейская комиссия по гипербарической медицине за последние десять лет стала ведущей организацией, определяющей общее направление в практике и руководствах по гипербарической медицине не только Европы, но и за ее пределами. Для деятельности ECHM, с момента ее основания, характерен прагматичный и прямой подход ко многим проблемам, связанным с развитием гипербарической медицины в многогранной и многоязычной, а также чрезвычайно разнообразной реальности, какой является Европа.

Это было сделано благодаря энтузиазму и преданности небольшой группы людей, представлявших гипербарические учреждения из многих стран Европы, экспертов по клиническим и академическим проблемам в своих странах, действовавших как признанные специалисты самостоятельно, так и в качестве представителей национальных научных обществ. За последние 15 лет Европейское гипербарическое сообщество, при координации Европейской комиссии по гипербарической медицине, сплоченно и эффективно работало над выработкой оптимальных стандартов практики в высокоспециальной области медицины.

Результаты деятельности ECHM за этот период заметны: 7 Европейских консенсусных конференций, 3 тематических семинара, 2 отчета ECHM, которые все в настоящее время опубликованы в специальных изданиях.

ECPM была основана в 1989 г. после неформального дружеского общения нескольких лиц, занимавшихся проблемами дайвинга и гипербарической медицины, с общим видением необходимости основания комиссии для улучшения уровня качества и представительности гипербарической медицины в Европе.

Все президенты национальных и международных обществ гипербарической или подводной медицины в Европе ex-officio были приглашены в качестве членов комиссии. Для европейских стран, не имеющих официальных научных органов гипербарической медицины, приглашение к участию получили ведущие специалисты в этой области.

Были представлены все страны западной и восточной Европы, включая Турцию, Исландию, Кипр и Мальту.

Были определены следующие цели и задачи комиссии.

- *Изучение и определение типичных показаний к лечению ГБО, исследовательских и лечебных протоколов, типичных стандартов лечебных и технических процедур, оборудования и персонала, а также экономических критериев.*
- *Работа в качестве представительного органа в системе управления здравоохранением Европы.*
- *Способствование дальнейшему сотрудничеству существующих научных организаций в области гипербарической или подводной медицины*

Эффективному сотрудничеству ECHM с рядом научных медицинских или технических организаций особенно помогали Европейское подводное и баромедицинское общество (EUBS), медицинская подкомиссия Европейской технической комиссии по дайвингу (EDTC), Европейский DAN. Официально ECHM была представлена Генеральной дирекцией по здравоохранению и безопасности и Генеральной дирекцией по науке, исследованиям и развитию Европейского сообщества в Брюсселе.

Но наиболее важной задачей Комиссии была выработка европейских стандартов для практики гипербарической медицины в отношении показаний, ведения пациента и обеспечения качества, контроля за оборудованием и качеством, политики в отношении персонала и обучения, а также исследований.

Все это было успешно достигнуто с организацией 7-й Европейской консенсусной конференции по гипербарической медицине, осветившей разные, в том числе острые, темы плюс ряд специальных круглых столов и семинаров.

2.1. История ECHM

После учреждения ECHM ее деятельность была постоянной и исключительно продуктивной.

В качестве членов комиссии были приглашены все президенты национальных и международных обществ гипербарической или подводной медицины в Европе ex-officio. Для европейских стран, не имеющих официальных научных органов гипербарической медицины, приглашение к участию получили ведущие специалисты в этой области. В ECHM представлены все страны западной и восточной Европы, включая Турцию, Исландию, Кипр и Мальту. Общество подводной и гипербарической медицины (UHMS, США) и Международный конгресс по гипербарической медицине (ICHM) также были приглашены назначить представителей и поддерживать связь с ECHM, для обеспечения максимального международного сотрудничества.

С тех пор основными действиями Комиссии были и остаются определение европейских стандартов применения гипербарической медицины в отношении показаний, ведения пациента и обеспечения качества, контроля за оборудованием и качеством, политики в отношении персонала и обучения, а также исследований.

Первичный проект документа был подготовлен на основе синтеза существующих международных показаний к ГБО.

Документ под названием «Европейские Стандарты для гипербарической медицины» состоял из следующих разделов:

I. Показания
II. Ведение пациента
III. Безопасное и эффективное использование барокамер и медицинского оборудования в гипербарических условиях
IV. Политика в отношении персонала и обучения
V. Исследовательский раздел редакторов

Для оценки предложенных Европейских стандартов гипербарической медицины и достижения консенсуса в медицинском сообществе ECHM организовала ***Первую Европейскую консенсусную конференцию по гипербарической медицине.***

Более 350 специалистов из 21 страны приняли участие в конференции, которая состоялась в сентябре 1994 г. в Медицинском университете Лилля, Франция. Международное жюри: E. Camporesi, Нью-Йорк (США), A. Gasparetto, Рим (Италия), M. Goulon, Париж (Франция), Lj. Greenbaum, Бетесда (США), E. P. Kindwall, Милуоки (США), M. Lamy, Льеж (Бельгия), D. Linnarson, Стокгольм (Швеция), JM. Mantz, Страсбург (Франция), C. Perret, Лозанна (Швейцария), Президент Жюри P. Pietropaoli, Анкона (Италия), H. Takahashi, Нагоя (Япония). Конференция состояла из 62 секционных заседаний экспертов и 6 последующих опросов, после обсуждения каждого из которых обсуждались вопросы во время монотематических круглых столов.

- *Каким должно быть лечение декомпрессионной болезни?*
- *Что относится к острым показаниям к ГБО?*
- *Какие хронические заболевания нуждаются во вспомогательном применении лечения гипербарическим кислородом?*
- *Каковы требования к конструкции и безопасности барокамер, а также медицинского оборудования, используемого в гипербарических условиях?*
- *Какими должны быть первичная подготовка и дальнейшее обучение в клинической гипербарической медицине?*
- *Какие исследования ожидаются и планируются в ближайшие пять лет?*

Принимая во внимание разнообразие природы различных состояний, подпадающих под определение «декомпрессионная болезнь», и особенное их значение в связи с развитием любительского дайвинга, ECHM организовала 2-ю Европейскую консенсусную конференцию в Марселе в мае 1996 г., посвященную «лечению декомпрессионных происшествий в любительском дайвинге» с целью рассмотреть решения Европейской консенсусной конференции в отношении первой помощи и лечебных процедур.

Далее, принимая во внимание факт того, что ГБО представляет собой важную вспомогательную часть комплексного лечения, требующего муль-

тидисциплинарного подхода, и с целью информирования и заверения заинтересованных специалистов, а также к максимальной пользе пациентов, ECHM запустила серию профилированных консенсусных конференций.

3-я Европейская консенсусная конференция (Милан, сентябрь 1996 г.) была посвящена роли ГБО при острой скелетно-мышечной травме.

4-я Европейская консенсусная конференция (Лондон, декабрь 1998 г.) была посвящена применению ГБО при диабетической стопе.

5-я Европейская консенсусная конференция (Лиссабон, октябрь 2001 г.) была посвящена роли ГБО при лучевых некрозах.

6-я Европейская консенсусная конференция (Женева, октябрь 2003 г.) была посвящена проблемам, связанным с дайвингом, и предупреждению дизбарических повреждений при дайвинге и работах под давлением.

И наконец, через 10 лет после первой, ECHM организовала 7-ю Европейскую консенсусную конференцию (Лилль, декабрь 2004 г.), которая снова была сфокусирована на показаниях, лечебных протоколах, ведении пациента и проблемах безопасности в практике гипербарической медицины.

Последняя конференция также совпала с заключительной встречей Акции COST B14 Европейского союза, другим замечательным достижением тех же самых научных и академических групп (и отдельных лиц), которые составляют ECHM.

За 15 лет своего существования и деятельности ECHM также организовала ряд специализированных семинаров, имевших целью подготовить основу для обсуждения будущих консенсусных конференций и/или специальных оперативных руководств. Были организованы три семинара:

I. Лечение ран, безопасность и экономическая эффективность ГБО (Белград, май 1998 г.)
II. Новые методы тушения пожаров в барокамерах — теория и жизненно важные тесты (Любек, 1999 г.)
III. Новые показания к ГБО (Мальта, сентябрь 2000 г.)

2.2. Структура ECHM

Члены Европейской комиссии по гипербарической медицине (ECHM) — это частные лица, являющиеся либо членами существующих в их странах обществ по гипербарической медицине и дайвингу с правами Президента, либо специалистами в области баромедицины, проявляющими активность в своих странах.

ECHM управляется *советом представителей ECHM*, состоящим из лиц являющихся членами существующих в представляемых странах обществ по гипербарической медицине и дайвингу.

Члены основатели ECHM являются постоянными представителями *совета представителей ECHM*. Любое решение СП должно быть одобрено по меньшей мере двумя третями профессионально активных членов основателей.

Лица, служащие президентами обществ по гипербарической медицине и дайвингу в представляемых ими странах, приглашают достойных ученых баромедиков и клиницистов баллотироваться и избираться большинством голосов Исполнительного совета ECHM или Совета представителей ECHM. Предыдущие президенты ECHM являются ее членами и составляют *Коллегию советников ECHM*.

Совет представителей ECHM номинируется членами ECHM и избирает Исполнительный совет ECHM. Исполнительный совет состоит из 9–12 членов, которые служат в течение 4-летнего срока, обновляется на половину каждые 2 года без ограничения по перевыборам. Минимальное число стран членов ECHM, представленных в Исполнительном совете, должно быть не менее 1/2 + 1 членов ИС. Первыми промежуточными членами Исполнительного Совета ECHM являются ныне действующие члены Исполнительного комитета ECHM, имеющие задачу за период 2 года применять ныне существующие варианты регуляции ECHM и подготовить правила и процедуры голосования и организовать следующую общую конференцию ECHM и выборы.

Кандидата на пост президента ECHM номинируют члены Исполнительного совета, а выбирает/ратифицирует Совет представителей. Срок службы президента — 2 года и он может быть переизбран только еще на один срок.

Президент ECHM является председателем Исполнительного совета.

Всех приглашенных членов ECHM номинируют члены ECHM, одобряет Совет представителей ECHM, приглашает Исполнительный совет в лице председателя и президент ECHM.

По необходимости Исполнительный совет периодически призывает к номинации новых служащих и членов ECHM.

2.3. Текущие акции ECHM

До настоящего времени успешно выполнены 4 акции.

1. Определены европейские стандарты показаний к ГБО
2. Разработаны рекомендации ECHM по безопасности в многоместных медицинских гипербарических камерах.
3. Предложения по политике в области постоянного обучения и подготовки персонала, которые должен использовать Европейский колледж баромедицины (ECBM), созданы в 1999 г., совместно с Европейским Dan-фондом при поддержке университета Мальты, и содержат следующие принципы: общая программа обучения, общий факультет, региональная организация теоретического обучения, практические тренировки в согласованных центрах, согласованное и взаимное признание результата финального экзамена, общая система степеней.
4. Создание исследовательской сети за счет включения ГБО в программу COST B14 Европейского союза.

Материалы всех проведенных ECHM консенсусных конференций и круглых столов, практические рекомендации по безопасности в ГБО и

обучающие программы опубликованы «in extenso» в «Сборнике ECHM», тома I и II, издательством Best Publishing Co. и содержат все акции ECHM вплоть до конференции в сентябре 2004 г. в Лилле.

3. Европейский колледж баромедицины (ECB)

После 2003 г. деятельность ECHM продолжалась, была выдвинута масса инициатив, среди которых важно упомянуть создание сателлитного органа, Европейского колледжа баромедицины, задача которого быть Европейским аккредитационным органом для обучения гипербарической медицине и дайвингу на основе набора стандартов, введенных ECHM.

В 2004 г. эта акция была введена официально и одобрена Европейским сообществом гипербарической медицины на 7-й консенсусной конференции, которая проводилась снова в Лилле, через 10 лет после первой, «исторической» в 1994 г. и совпавшей с завершением Акции COST D-14 Европейского союза, целью которой была гармонизация исследований гипербарической медицины и обучение ей в Европе.

3.1. Суть и цели ECB

Европейский колледж баромедицины — это специальная медицинская организация, созданная для установления и поддержки взаимного признания квалификаций в области гипербарической медицины и дайвинга между академическими и подготовительными институтами Европы.

Он претендует на превращение в аккредитационный орган по баромедицине в Европейском союзе.

ECB был инициативой ряда ведущих специалистов и академиков по гипербарической медицине и дайвингу, которые вместе с Европейской комиссией по гипербарической медицине (ECHM) и Европейской сетью по повышению бдительности дайверов (DAN Европы), организовали структуры, необходимые для существования и функционирования Колледжа.

В Европе это было результатом инициатив в конце девяностых годов, ответивших на растущую потребность улучшения практической баромедицины посредством формального и стандартизированного обучения и специализации и необходимости гармонизировать сертификацию в этой области для лучшего информирования потребителей.

Целями ECB являются улучшение и развитие:

1) качества здравоохранения, доступности специальных знаний и опыта баромедицины благу пациентов, а также дайверов — любителей и профессионалов;
2) качества общей практики в гипербарической медицине и дайвинге через контакт обучаемых и врачей общей практики с регистрированными специалистами;
3) качества службы обществу, а также защиты общества от неквалифицированных «специалистов»;
4) профессиональной удовлетворенности квалифицированных практиков в баромедицине;

5) структуры заботы о здоровье пациентов, которым может потребоваться гипербарическое лечение, таким образом улучшая восприятие и понимание работников здравоохранения и менеджеров (включая военных и администраторов коммерческих центров по лечению дайверов), медиками-практиками других специальностей и заинтересованных в страховании здоровья;
6) медицинской поддержки дайверской деятельности, в частности лечение профессиональных заболеваний дайверов-профессионалов и включая происшествия при некомпрессионном дайвинге;
7) обеспечения экспертных рекомендаций по физиологическим и медицинским аспектам всех категорий дайвинга, которые могут потребоваться работодателям, военным и полицейским подразделениям дайверов, коммерческим водолазным компаниям и их клиентам, дайверам ученым и археологам, другим профессиональным дайверским органам и агентствам по подготовке дайверов любителей;
8) качество медицинского персонала гипербарических клиник, связанных с индустрией дайвинга;
9) дальнейшее развитие баромедицины как специальности.

Первыми целями ECB являются продвижение баромедицины в Европе и повышение компетенции работающих в этой области, посредством:

1) разработки руководств в сотрудничестве с ECHM и Европейской технологической комиссией по дайвингу (EDTC) для последипломного образования и подготовки предварительно необходимых, чтобы стать специалистом по дайвингу и лечению гипербарическим кислородом или по обоим этим аспектам баромедицины вместе;
2) проверки знаний и утверждение медиков-практиков как специалистов по баромедицине для улучшения обслуживания пациентов, работников здравоохранения, дайверов профессионалов и любителей, индустрии дайвинга и общества в целом;
3) стимуляции исследователей и других лиц, способных внести вклад в знания о патогенезе, диагностике, лечении, предупреждении и контролю заболеваний, на которые баромедицина может воздействовать, здоровье и безопасность здоровых лиц, подвергшихся воздействию гипербарической среды, и способствовать общению и распространению этих знаний.

4. Акция COST B14

Логичным и эффективным следствием действий ECHM и ее контакта с руководством здравоохранения Европейского союза стало начало специфической, спонсируемой и координированной ЕС акции, имеющей целью гармонизацию исследований, практики и обучения в гипербарической медицине в европейских странах, а также странах зоны европейского сотрудничества.

Основной целью акции было улучшение знаний, необходимых для рационального применения ГБО терапии, до уровня, делающего возможным создание специфических руководств по применению и развитию

клинических центров ГБО и обеспечению научно обоснованных рекомендаций по лечению различных заболеваний и состояний методом ГБО.

Акция COST B14 проводилась тремя рабочими группами.

1. «Информационная сеть», состоящая из веб-сайта в Интернете, позволяющего легко находить информацию, участвовать в групповых дискуссиях и получать консультации по библиографической базе данных касающихся ГБО.
2. «Руководящий документ по исследованиям», классифицирующий критерии качества, желательные для любого нового и разрабатываемого проекта по ГБО, базирующийся на анализе имеющихся данных исследований и научных данных.
3. «Доклад об исследовательских приоритетах», определяющий зоны, срочно нуждающиеся в дальнейшей кларификации, которая будет служить основой для направления клинических и экспериментальных исследований.

После выполнения этих задач рабочая группа инициировала работу пяти специальных исследовательских подгрупп, каждая из которых начала заниматься одной из следующих тем:

1) внезапная глухота;
2) некроз головки бедренной кости;
3) онкология;
4) диабетическая стопа;
5) технические аспекты ГБО, впоследствии названные «Аспекты безопасности в ГБО». Подгруппа выработала документ «Европейский код надлежащей практики для лечения гипербарическим кислородом», который был циркулярно распространен и стал справочным стандартом в большинстве стран Европы и мира.

По завершению акции COST B14 было начато обсуждение будущего сотрудничества в области ГБО. Было поднято два основных вопроса: образование и применение ГБО пациентам отделений интенсивной терапии. Для продолжения обсуждения были созданы еще две новые рабочие группы: первая — «Образование» с проектом Европейской образовательной сети по гипербарической медицине, и вторая — «ГБО и интенсивная терапия» с исследовательским проектом по спецификации физиологических и патофизиологических реакций на ГБО у пациентов отделений интенсивной терапии.

«Рабочая группа по обучению и подготовке» основывала свою работу на стандартах по обучению ECHM/EDTC и выработала документ, определяющий уровень обучения и подготовки с целью достижения целевого уровня компетенции, а равно и модульного учебного плана для курсов обучения. Назначение кредитов для каждого модуля делает возможным взаимное признание дипломов по всей Европе, а также возможность для студентов пройти обучение и подготовку в разных учреждениях.

«ГБО и интенсивная терапия» исследовала проблемы, связанные с ведением пациентов в критических состояниях во время ГБО для определения приоритета необходимых действий. Были выявлены два основных действия: наличие медицинских устройств, которые необходимы для ис-

пользования внутри барокамеры, и частота происшествий/несчастных случаев имевших место в клинической практике.

В отношении первой проблемы была предложена сеть для координации действий, способных оказать давление на производителей для расширения маркировки CE гипербарических камер и учреждений.

В отношении второй проблемы, анализ риска, выполненный рабочей группой «технические аспекты» был адаптирован и расширен на условия интенсивной терапии, и был использован обзор инцидентов, произошедших во время ГБО в привязке к уровню необходимого лечения (интенсивная терапия или нет).

5. EUBS

За последние 25 лет EUBS представляло собой место научных встреч Европейского сообщества по дайвингу и гипербарической медицине. Хотя его деятельность заключалась главным образом в организации ежегодной научной конференции, в большей степени, чем определения стандартов для дайвинга и исследований/практики в гипербарической медицине, роль EUBS была важной, так как оно представляло собой «общий дом», в котором большинство ключевых игроков могли встретиться и обменяться мнениями, и это на самом деле было местом, где зародилась идея, которая впоследствии дала жизнь первой конференции и созданию ECHM.

6. EDTC

Эта комиссия эффективно работает уже более 30 лет и разработала очень важные справочные документы и руководства по безопасности и технологии подводных профессиональных работ, которые были официально приняты в большей части органов здравоохранения и безопасности ЕС и стали типичными справочными стандартами для подводных работ в Европе. В EDTC есть подкомиссия по медицинским аспектам профессионального дайвинга, включая и вопросы стандартов любительского дайвинга и связанные с медицинским образованием. С начала 1990-х годов эта подкомиссия эффективно работала с ECHM и благодаря сотрудничеству были разработаны ныне существующие образовательные стандарты для дайвинга и гипербарической медицины в системе последипломного обучения, которые составляют основу Образовательного проекта примененного Образовательной рабочей группой акции COST 14B и операционного направления Европейского колледжа баромедицины для Европейских аккредитационных курсов по дайвингу и гипербарической медицине.

7. EBASS

EBASS (Европейская баромедицинская ассоциация для медсестер, операторов и техников) начала деятельность с подготовки и планирования конференции, состоявшейся во время ежегодной конференции EUBS в Брюгге (Бельгия) в 2002 г. и была официально основана на следующей ежегод-

ной конференции EUBS в Копенгагене в 2003 г.

Основная цель ассоциации — способствовать координации и кооперации между медсестрами, операторами и техниками, работающими в европейских баромедицинских центрах, с особым вниманием к:

- созданию рабочих и учебных групп;
- развитию межпрофессионального общения;
- совершенствованию обучающих программ по темам баромедицины;
- представлению своих членов в баромедицинских ассоциациях;
- проведению исследований в области баромедицины;
- развитию международных программ по обмену баромедицинским персоналом;
- организации конференций, как самостоятельных, так и совместно с другими организациями;
- публикации технических и научных статей связанных с баромедициной.

Важная акция была проведена EBASS в рамках акции COST 14B особенно в отношении безопасному ведению гипербарических камер и обучению гипербарических медсестер и техников.

8. Европейский фонд DAN

Европейский DAN является международным некоммерческим фондом, основная миссия которого кроме медицинской поддержки дайверов по всему миру — поощрение медицинских исследований в области дайвинга и обучение по безопасному дайвингу по всему миру.

В этом качестве DAN участвует, вместе с ECHM, в основании ECB, для которого он до сих пор является единственным финансовым спонсором. Многие исследовательские протоколы, выполненные Европейским DAN в области любительского дайвинга, и их результаты, стали типичными справочными для исследователей и врачей, работающих в области безопасности любительского дайвинга и медицины, и были включены в документы, принятые ECHM во время ее консенсусных конференций в 1994, 1996 и 2003 годах.

9. Заключение

Развитие гипербарической медицины в Европе, описанное в этой книге, представляет замечательные результаты уникально широкого международного сотрудничества; оно отражает истинный дух непредвзятого, зоркого, учитывающего широкий спектр мнений международного научного сотрудничества уникальных многонациональных групп пламенно преданных делу людей, которые со временем стали близкими друзьями, а не только коллегами.

3.9. Исследования в гипербарической медицине

П. Джермонпре[1], Д. Матьё[2]

[1] Centre for Hyperbaric Oxygen Therapy, Military Hospital, Brussels, Belgium.

[2] Service d'Urgence Respiratoire, de Reanimation Medicale et de Medecine Hyperbare, Hôpital A. Calmette, Centre Hospitalier Regional et Universitaire, Lille, France

Краткое содержание: лечение гипербарическим кислородом в медицине человека появилось относительно недавно, и во многих аспектах «не доказано», так как основывается на исследованиях, выполненных в лабораториях и на животных. Данная глава содержит обзор последних достижений исследовательских усилий, предпринятых Европейским гипербарическим «сообществом», работающим в направлении основной цели: выдержать испытание доказательной медициной. При ограниченных финансовых и человеческих ресурсах, тем более следует уделять больше внимания научно обоснованному обучению и подготовке гипербарического персонала.

Ключевые слова: исследование, доказательная медицина, рандомизированное клиническое исследование, исследования качества, акция COST B14, портал сайта в Интернете, обучение и подготовка, консенсусная конференция, Европейская комиссия по гипербарической медицине.

1. Введение

Клиницисты, работающие с гипербарической оксигенацией (ГБО), хорошо осведомлены о потенциальном положительном эффекте, которое это лечение может оказать при различных заболеваниях. Список «принятых» показаний к ГБО терапии был опубликован национальными и международными научными обществами по гипербарической медицине (ECHM[1], UHMS[2]), одобрен (нередко частично) органами социальной защиты или государственными структурами[3] и регулярно пересматривается.

Для многих заболеваний традиционное лечение невозможно или неудовлетворительно, что усиливает внешнее давление на клиницистов, работающих в ГБО, позволить или «попробовать» лечение гипербарическим кислородом даже при отсутствии внятного, научного обоснования его возможной эффективности.

Однако сегодня даже для очень небольшого количества «принятых» показаний к ГБО в медицинской литературе существуют убедительные научные доказательства. Хотя эта ситуация постепенно улучшается, многие критики все еще рассматривают ГБО как лечение «экспериментальное», «ожидающее оценки».

Ключевую роль в проведении исследований, необходимых для изменения такого положения, играют сами специалисты ГБО, так как интерес стимулировать исследования гипербарического кислорода со стороны крупных производителей оборудования или фармакологических компаний весьма мал или отсутствует вообще.

2. Цели и задачи исследований в ГБО

В 1994 г., в заключении первой Европейской консенсусной конференции по гипербарической медицине несколько рекомендаций жюри касались исследований в гипербарической медицине[1].

Вопрос 6: какие исследования ожидаются и планируются в течение ближайших 5 лет?

- Настоятельно рекомендуется качественное исследование протоколов лечения для повышения и усиления доверия к гипербарической оксигенации (Рекомендация I типа).
- Настоятельно рекомендуется, чтобы доктора, работающие в гипербарических центрах, получали подготовку по методикам базовых и клинических исследований (Рекомендация I типа).
- Настоятельно рекомендуется объединение гипербарических учреждений и специалистов в мультидисциплинарные группы (Рекомендация I типа).
- Настоятельно рекомендуется применение политики обмена персоналом и информацией между гипербарическими учреждениями (Рекомендация I типа).
- Настоятельно рекомендуется применение сети мультицентровых клинических исследований (Рекомендация I типа).
- Настоятельно рекомендуется создание структуры информации и координации (Рекомендация I типа).
- Настоятельно рекомендуется учреждение справочных (референтных) Центров, равно как и Европейской комиссии по исследованиям и этике в рамках Европейской комиссии по гипербарической медицине (Рекомендация I типа).

Реализация этих рекомендаций предполагает необходимость создания Европейской комиссии по исследованиям и этике, равно как и координационной и информационной структуры со следующими первичными целями:

- Основание директории центров и групп, занимающихся исследованиями в гипербарической медицине.
- Основание сети консультантов (эпидемиологов, методистов, инженеров и т. д.).
- Организация семинаров и круглых столов, посвященных клинической исследовательской подготовке.
- Координация справочных (референтных) центров после одобрения Европейской комиссией по исследованиям и этике (EERC)
- Мониторинг и поддержка достижения поставленных целей, определенных EERC.

В 2002 г. был выполнен очередной анализ состояния исследовательской работы в гипербарической медицине, продолжающий анализ литературы, выполненный в 1994 г.[4], и было рекомендовано направить исследовательские усилия по четырем основным направлениям[5].

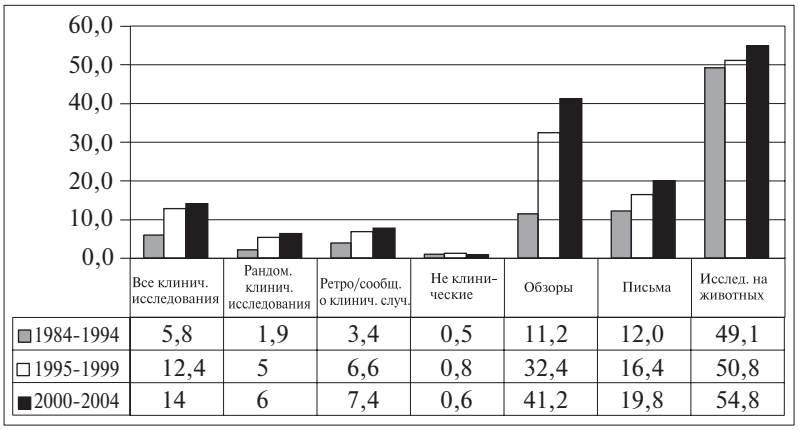
1. Определение точной патофизиологической основы гипербарической оксигенации (ГБО).
2. Легализация методов, позволяющих оценить влияние ГБО на пациентов.
3. Оценка клинической эффективности ГБО.
4. Оценка качества и целесообразности включения ГБО в общее лечение пациента.

Хотя в идеальных условиях последовательность этих последних рекомендаций должна следовать логике эволюции от «идеи» к «доказательству», на практике этого не происходит никогда; вместо этого несколько исследовательских усилий выполняются одновременно, в случайном порядке, разрозненными группами исследователей. Это неизбежно в большинстве областей науки, и должно быть принято в такой широко разбросанной специальности как ГБО.

3. Прогресс и достижения в исследованиях ГБО за последние 10 лет

С момента выпуска первых рекомендаций прошло 10 лет. Хотя в цели этой главы не входит представление полного и исчерпывающего обзора всех предпринятых действий, были сделаны следующие наблюдения:

3.1. Сводка публикаций о применении гипербарического кислорода



	Все клинич. исследования	Рандом. клинич. исследования	Ретро/сообщ. о клинич. случ.	Не клинические	Обзоры	Письма	Исслед. на животных
1984-1994	5,8	1,9	3,4	0,5	11,2	12,0	49,1
1995-1999	12,4	5	6,6	0,8	32,4	16,4	50,8
2000-2004	14	6	7,4	0,6	41,2	19,8	54,8

Рис. 3.9–1. Ежегодное число научных публикаций по лечению гипербарическим кислородом (Обзор Мидлайн со 2 октября 2000–2004 г. Числа экстраполированы из первых 6 месяцев)

В медицинских исследованиях закрепилась тенденция к «доказательному» подходу, и исследования гипербарической медицины должны отвечать этим требованиям, чтобы быть в целом принятыми медицинским сообществом серьезно[6]. Количество рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ), опубликованных в международной рецензируемой медицинской литературе, было описано несколькими авторами[5–8] и будет обобщено и коротко обсуждено ниже. Эти трудности, скорее всего, и являются причиной того факта, что когда РКИ появляются, они не обладают оптимальным качеством либо по виду исследования, либо по количеству наблюдений[9–11].

Золотым стандартом проведения клинического исследования является рандомизированное контролируемое клиническое исследование; однако в случае, если этот тип исследования недоступен, другие типы исследования могут обеспечить разумный уровень научного доказательства, при условии что они достаточного качества и размера.

Уровни публикаций ретроспективных клинических исследований по ГБО-терапии с 1994 г. постоянно возрастают. Их количество не так велико, как можно было бы ожидать — действительно, оно лишь немногим выше количества опубликованных РКИ, хотя на связанных с ГБО конференциях их значительно больше. Это отражает понятные трудности выдерживать ретроспективные исследования на уровне, приемлемом для публикации. Причины, делающие этот тип исследования менее «публикуемым», — фрагментарность и нестандартизированный сбор данных. Это может быть вызвано экономическими и практическими причинами (невозможность получить полный набор лабораторных и визуализирующих данных по каждому, проходившему лечение пациенту до, во время и после завершения курса ГБО), вариабельностью лечебных протоколов (как гипербарические, так и терапевтические/хирургические протоколы лечения любого заболевания могут значительно различаться в разных центрах ГБО и даже в одном ГБО центре, что затрудняет сравнение пациентов) и недостаточностью контрольных групп пациентов.

Два других типа научных публикаций, сообщение о клинических случаях и обзоры, получили большее распространение, приблизительно на 200% за годы после 1994 г. и, похоже, стабилизируются на этом уровне. Хотя этот вид сообщений хорошо привлекает внимание к эффективности ГБО при определенных показаниях и может дать информацию о «новых» показаниях, следует помнить, что он обеспечивает далекие от убедительности данные об эффективности ГБО. Это самый простой и быстрый вид научной публикации, но для большей пользы медицинского сообщества ГБО в целом его развитие определенно не следует стимулировать в большей степени, чем проспективные и ретроспективные клинические исследования.

Отмечается заметная стабильность количества фундаментальных научных исследовательских публикаций и экспериментальных исследований на животных в области ГБО-терапии. Так как лишь немногие из этих базовых исследований могут быть использованы для обоснования клиниче-

ского применения ГБО, между клиническими ГБО-центрами и институтами/центрами, занимающимися фундаментальными исследованиями, по-видимому, существует значительный разрыв.

3.2. Семинары и консенсусные конференции

Европейская комиссия по гипербарической медицине (ECHM) выполнила последовательную и хорошо сориентированную работу по организации на регулярной основе семинаров и консенсусных конференций[12], и организационные усилия в этом направлении не следует недооценивать. Эти конференции и семинары призваны суммировать новую и старую информацию, таким образом, формируя опорные точки в растущем потоке доказательств. Они также служат оценке накапливаемых жюри свидетельств, делая их приемлемыми для не баротерапевтического медицинского сообщества[8, 13].

3.3. Мультицентровая координация исследований

В декабре 1998 г. Европейский совет финансировал и запустил программу COST (европейская координация в области научных и технических исследований) Акция 14B «Гипербарическая оксигенотерапия». Цели и задачи акции были определены как «... совершенствование знаний, необходимых для рационального применения гипербарической оксигенотерапии (ГБО) до уровня, позволяющего создать специальные руководства для внедрения и развития клинических центров ГБО и выработки научно обоснованных рекомендаций для лечения при помощи ГБО различных заболеваний и состояний».

В конце июня 1999 г. 15 европейских стран уже подписали Меморандум о понимании; наконец, 19 стран (включая Израиль и Кипр) приняли участи в конференциях и рабочих группах Акции COST B14.

Используя постепенный подход, были реализованы важные цели этой Акции COST.

- Создание европейского веб-сайта по ГБО-терапии (www.oxynet.org), который служит «сайтом-порталом» и представляет объективную информацию по ГБО, а также служит средством контакта между европейскими центрами ГБО и Акцией COST B14.
- Публикация «Руководства по качеству исследований», в котором перечислены минимальные требования к критериям качества исследований ГБО. Это краткий документ, который также опубликован на веб-сайте Oxynet, обращает внимание к нескольким трудным вопросам исследований в ГБО, таких как вариабельность давлений подаваемого кислорода и систем, и необходимость (или нет) «ослепления» пациентов в отношении назначаемого им лечения. Более того, документ подчеркивает важность того, чтобы центры ГБО были способны обеспечить оптимальное «традиционное лечение», помимо ГБО-терапии.

- Публикация документа Анализ риска в ГБО-терапии, который служит основой работы специальной рабочей группы «Безопасность», в рамках той же Акции COST B14.
- Публикация «Европейского кода надлежащей практики по ГБО-терапии» рабочей группой «Безопасность», который охватывает безопасность пациента, персонала, третьих лиц и инфраструктуры, включая организацию учреждения, обучение персонала, стандартные и экстренные процедуры.
- Инициация ряда рандомизированных клинических исследований ГБО-терапии, которые были реально проведены и включали пациентов, помогли начать дискуссию в медицинском ГБО-сообществе и продемонстрировали практические трудности в организации, менеджменте и последующем анализе таких мультицентровых исследований.

3.4. Обучение и подготовка

Существующие ресурсы по обучению и исследованиям за последние 10 лет оставались стабильными.

- Получение университетского уровня подготовки доступно лишь в некоторых странах. Учебный план такой программы готовит к ведению некоторых форм научной работы, но сам по себе не обеспечивает подготовку или обучение по проведению научных исследований.
- На уровне национальных научных обществ по дайвингу и гипербарической медицине, курсы и подготовка (в основном дайвинг) по медицине организованы на регулярной основе. Их координируют либо централизованно, либо «референтная программа обучения» обеспечивает основу для аккредитации.
- В ограниченном масштабе исследовательские усилия стимулируются стипендиями и премиями национальных научных обществ по дайвингу и гипербарической медицине.

В 2001 г. был открыт Европейский колледж баромедицины (ECB) с целью создать Европейский обучающий орган, следующий общим принципам применения типичных учебных планов, общих факультетов, региональных организаций теории обучения, практической подготовки в практических центрах, согласование и взаимное признание результатов экзаменов, общей системе степеней. Этот ECB был концептуализирован и основан, и были назначены его первые сотрудники и члены.

В рамках Акции COST B14, была организована рабочая группа «Обучение», которая в тесном сотрудничестве с ECHM и EDTC (Европейская техническая комиссия по дайвингу), предложит Европейскую обучающую программу для дайвинга и гипербарических врачей.

Программа COST, обеспечивая возможности для основания «Кратковременной научной миссии» (STSM), позволяет производить обмен молодыми специалистами между центрами ГБО и исследовательскими организациями. В настоящее время такого обмена в процессе реализации Акции COST B14 не происходило.

4. Факторы, снижающие вероятность проведения/участия в исследованиях ГБО

Как можно видеть, в осуществлении многих рекомендаций достигнут прогресс. Однако создается впечатление, что только частично достигнуто увеличение числа научных публикаций, отвечающих требованиям доказательной медицины. В исследованиях гипербарической медицины попрежнему трудно достигнуть цели. Рассмотрим причины этого.

Немногие клиницисты в ГБО рассматривают себя как исследователей — по разным причинам. Чаще всего это недостаток кадров; общепризнано, что большинство лечебных учреждений ГБО в лучшем случае удовлетворительно укомплектованы персоналом только для дневной работы. В большинстве европейских стран курс лечения ГБО оплачивается неудовлетворительно; в связи с этим клиницисты ГБО нередко имеют другую, основную, специальность.

Внутригоспитальных финансовых ресурсов недостаточно для найма дополнительных обученных медсестер или помощников для организации и проведения исследовательских проектов. Активные и занимающие много времени исследования требуют внешнего финансирования[14].

Исследовательские институты и исследовательские отделы университетов имеют несколько меньше проблем в получении финансирования для своих, основанных на опытах с животными и базовых исследовательских проектов, так как необходимость получения финансирования является неотъемлемой частью их основной деятельности. Однако экономические ограничения и «ориентированная на результат» политика правительства являются причинами определенного сокращения доступных правительственных фондов для базовых исследований и вынуждают обращаться за финансированием к частным спонсорским фондам[15]. Это неизбежно несет риск того, что если исследование не выглядит экономически выгодным или не обещает стать таким в будущем, проект легко закрывают[16].

Основные механизмы, описанные в исследованиях на животных и в фундаментальных работах, нелегко экстраполировать на ситуацию с человеком, в которой играют роль много других факторов (не всегда вполне понятных). Таким образом, трудно определить, насколько наблюдаемый эффект или механизм имеет значение для клинической ситуации при лечении патологии человека[17]. Эти наблюдения необходимо верифицировать в соответствующих клинических исследованиях — что возвращает нас к исходной точке.

Недостаточная стандартизация гипербарического, а также «классического» терапевтического и хирургического лечения заболеваний была упомянута выше. Для того чтобы сделать ГБО приемлемой в качестве вспомогательного лечения данного заболевания, необходимо оценить дополнительные преимущества, которые даст ГБО, будучи добавлена к «классическому» лечению этого заболевания. «Классическое» лечение должно быть выбрано так, чтобы этот выбор соответствовал понятию

«лучшее из доступного» для данного заболевания. Такое лечение нуждается в высокой стандартизации, если проводится в мультицентровом исследовании[18].

До некоторой степени беспокоит тот факт, что лечение ГБО само по себе недостаточно стандартизировано и оценено[19]. Различие лечебного давления, применение воздушных перерывов разной длительности, общая длительность сеанса, применяемые методы (тип камеры — одно- или многоместная, тип дыхательной системы — маска или шлем, тип и фиксация маски, подаваемый поток и тип подающей системы — по запросу или свободным потоком), и отсутствие единообразно принятых или распространенных систем контроля за подачей кислорода (таких как чрескожное измерение давления кислорода или постоянное измерение кислорода в маске) являются причиной не только невозможности дифференцировать наблюдаемые эффекты, но и нежелательного впечатления в глазах медицинского не ГБО-сообщества по поводу того, что врачи ГБО неспособны достичь нормального взаимопонимания, как проводить сеанс ГБО [20].

Существует широкий спектр сообщений о случаях побочных эффектов ГБО, связанных с избыточной дозой кислорода (главным образом острые неврологические и подострые обратимые офтальмологические побочные эффекты гипероксии)[21, 22]. Доверие к исследовательским протоколам ГБО могло бы вырасти в результате постоянного использования какого-либо отдельно взятого протокола, даже, возможно, слегка отличающегося от «обычного».

Во время дискуссии в Рабочей группе COST B14 мы предложили «выкристаллизовать» конкретный протокол из массы привычных, назначая кислород на 70 мин при 2,5 ата (без воздушных перерывов), с предшествующей компрессией воздухом в течение 10–15 мин и декомпрессией в конце на воздухе в течение тех же 10–15 мин. Этот протокол мог бы служить для проведения унифицированного сеанса ГБО взамен всех других типов сеансов, в настоящее время применяемых в европейских центрах для «плохо заживающих ран», «внезапной глухоты», «окиси углерода», «инфекции», «диабетической стопы». К сожалению, лишь немногие центры предприняли реальные шаги по изменению своих старых подходов.

Часто приходится слышать от клиницистов ГБО, что, «поскольку это мало что меняет, мы должны определить только минимальное лечебное давление и минимальную длительность»; такое отношение можно сравнить с исследовательским протоколом, описывающим применение нового антибиотика для данной инфекции в дозе выше 20 мг в день два или три раза, орально или внутривенно. Даже если эффект стандартизации ГБО будет в основном психологическим — стоит этим заниматься.

После того как исследовательский протокол согласован и получено одобрение этического Комитета, следующим шагом должно стать включение пациентов. Последний опыт, полученный в ходе COST B14 клинических исследований, показал, что это часто не так легко, как кажется. Следует помнить, что большинство пациентов, проходящих курс ГБО, на-

правлены на него «третьей стороной» — конкретным врачом, который имел причины выбрать ГБО для данного пациента[23].

Тем не менее многие пациенты отказываются от участия, если это означает, что они могут быть рандомизированы в контрольную группу, без ГБО, из-за опасения, что стандартное лечение окажется чем-то меньшим, чем имел в виду врач, направивший их на лечение в гипербарический центр. Возможное решение может быть найдено в организации исследований с «перекрестным» протоколом, по которому пациенты будут получать ГБО независимо от группы, в которую они будут рандомизированы. Это, однако, часто слишком расширяет временные рамки либо для пациента, либо для развития патологии. Неоспоримо наблюдение, что включение в клиническое исследование ГБО проводится у менее чем 10% пригодных пациентов. Для исследовательских протоколов со строгими критериями включения, в которых число пригодных пациентов не очень высоко, это может представлять барьер, о который окончательно «спотыкается» дальнейший ход исследования[10].

Ослабление критериев включения может означать возможность включения большего числа пациентов — и может также означать, что результаты исследования будут менее очевидны или неоднозначны для интерпретации и что сам протокол исследования может быть объектом для тяжелой (и, возможно, справедливой) критики, подвергая риску продвижение публикаций в международные рецензируемые журналы. Решение упростить протокол исследования, таким образом, не должно быть поспешным, и возможные последствия необходимо сопоставить с возможными преимуществами такого решения[9].

Другой способ повысить число включаемых пациентов — это увеличить число участвующих центров ГБО. И здесь Акция COST B14 преподала нам несколько интересных уроков. Для проведения исследования в мультицентровых условиях строгое соблюдение протокола исследования необходимо пристально контролировать.

Это требует постоянного внимания ко всем аспектам протокола: включение, исключение, вариант лечения, сбор данных, последующее наблюдение. В идеальных условиях контроль должен был бы стать задачей специально обученной «медсестры-исследователя»[23]. Более того, мультицентровой подход требует возможности централизованного мониторинга для обеспечения постоянной готовности и рекрутирования пациентов, равно как и верификации должного исполнения протокола исследования[7]. Выполнение ни одного из этих условий в настоящее время не выглядит реалистичным.

И наконец, в условиях доказательной медицины клинические исследования в области ГБО вынуждены осуществлять оценку экономической эффективности ГБО [5, 6]. Таким образом, в высшей степени желательно, чтобы все клинические исследовательские протоколы обеспечивали пространство для сбора как осложнений и побочных эффектов лечения ГБО, так и дополнительных финансовых расходов, связанных с лечением. Исследования экономической эффективности, опубликованные к настояще-

му времени, определяющие стоимость лечения, грубо сопряжены с «затратами на ГБО, понесенными пациентом». Эти средства не всегда отражают «реальную» цену лечения ГБО. Необходимы усилия по сбору данных о финансовых расходах на «классическое терапевтическое/хирургическое» лечение изучаемой патологии[5].

5. Обсуждение

Трудности, возникающие при проведении исследований, никоим образом не являются специфическими только для лечения гипербарическим кислородом. Во многих областях медицины исследователи сталкиваются с трудностями того же рода[14, 24], и даже хирурги страдают от административных и других препятствий в работе[25].

Эти трудности отчасти можно объяснить финансовыми проблемами:

- недостатком прямого финансирования;
- недостаточной доступностью специальных исследований ГБО в исследовательских институтах (лишь ограниченное число таких институтов реально выполняют исследования по ГБО);
- недостатком независимой организации координаторов исследования

Есть два пути: либо более тесное сотрудничество клинических центров ГБО с существующими исследовательскими структурами (университетскими, правительственными или частными) для достижения общих целей, либо организация специфических, профессионально занимающихся исследованиями органов (как это происходит в других специальностях, например лучевой терапии).

Однако при анализе перечисленных выше факторов становится очевидным, что врачи ГБО недостаточно подготовлены к выполнению некоторых базовых задач клинического исследования:

- формулированию гипотез;
- поиску литературы и анализу;
- ознакомлению с научными методами анализа клинических исследований;
- осведомлению о важности качества сбора данных и их анализа;
- презентации результатов исследования.

Так как исследования по влиянию ГБО на пациентов, пригодных для прохождения курса в каждом центре ГБО, необходимо проводить в мультицентровых условиях, важность обучения персонала ведению исследовательской работы становится все более очевидной[26]. В настоящий момент, таких курсов по обучению нет. Специфическая Рабочая группа COST B14 («Обучение») в тесном сотрудничестве с ECHM (Европейская комиссия по гипербарической медицине) и EDTC (Европейская техническая комиссия по дайвингу) составила проект европейских стандартов по обучению специалистов по дайвингу и гипербарической медицине; рекомендуется сделать формальные и практические исследования важной частью этой учебной программы.

6. Заключение

В течение последних 5–10 лет публиковались научные статьи о EBM-стандартах, что привело к принятию ГБО как ценного вспомогательного терапевтического лечения при ряде определенных заболеваний. По мере получения новых знаний о кислородных радикалах и их эффектах, потенциальная польза ГБО была определена при некоторых других болезненных состояниях, и ее применение получило бóльшее научное обоснование, чем раньше.

Однако абсолютное число этих публикаций все еще можно считать очень небольшое, а качество исследований нуждается в улучшении[9, 27]. В противном случае, научное доказательство экономической эффективности даже «очевидных» показаний к лечению ГБО никогда не достигнет стандартов доказательной медицины, и в связи с тем, что расходы на здравоохранение в целом имеют тенденцию к росту, это может привести к снижению случаев применения ГБО, как произошло в Германии несколько лет назад[28].

Хотя предпринятые усилия были плодотворными, заметна значительная формальность подготовки специалистов ГБО по методологии базовых и клинических исследований. Изменение такого подхода может стать ключевым фактором успеха создания специальной координационной и информационной структуры для исследований в ГБО.

Список литературы

1. Perret C. Recommendations of the Jury, in *Ist European Consensus Conference on Hyperbaric medicine,* eds F Wattel & D Mathieu. C.R.A.M., Lille, 1994: 493-504.
2. Feldmeier JJ. *Hyperbaric Oxygen Committee Report*, Undersea and Hyperbaric Medical Society, Bethesda, MD, 2003.
3. Medicare Services Assessment Committee (MSAC). *Hyperbaric Oxygen Therapy*, Canberra, AUS, 2000.
4. Schmutz J. Research in Hyperbaric Oxygen: a Medline survey on 10 years, in *Ist Consensus Conference on Hyperbaric Medicine,* eds Wattel F & Mathieu D. C.R.A.M., Lille, 1994: 413-421.
5. Mathieu D. La recherche en Medecine Hyperbare: etat actuel et perspectives, in *Traite de Medecine Hyperbare,* eds Mathieu D & Wattel F. Ellipses, Paris, 2002: 702-708.
6. Guo S, Counte MA, and Romeis JC. Hyperbaric oxygen technology: an overview of its applications, efficacy, and cost-effectiveness. *Int J Technol Assess Health Care,* 2003; 19: 339-346.
7. Wunderlich RP, Peters EJ, and Lavery LA. Systemic hyperbaric oxygen therapy: lower-extremity wound healing and the diabetic foot. *Diabetes Care,* 2000; 23: 1551-1555.
8. Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review. *Radiother Oncol,* 2004; 72: 1-13.
9. Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, and Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; CD004123.
10. Saunders PJ. Hyperbaric oxygen therapy in the management of carbon monoxide poisoning, osteoradionecrosis, burns, skin grafts, and crush injury. *Int J Technol Assess Health Care,* 2003; 19: 521-525.
11. McDonagh M, Helfand M, Carson S, and Russman BS. Hyperbaric oxygen therapy for traumatic brain injury: a systematic review of the evidence. *Arch Phys Med Rehabil,* 2004; 85: 1198-1204.
12. COST B-14 Management Committee. What is HBO Therapy? w ww.oxynet.org Accessed Oct 01, 2004.

13. Hamilton-Farrell MR. Fourth Consensus Conference of the European Committee on Hyperbaric Medicine. London, December 4-5, 1998. Hyperbaric oxygen in the management of foot lesions in diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab,* 1999; 12: 47-48.
14. Nicholson CE, Gans BM, Chang AC et al. Pediatrie critical care medicine: planning for our research future. *Pediatr Crit Care Med,* 2003; 4: 196-202.
15. APS Legislative Action Center. FY 2005 Budget Proposal Falls Short For Research. www.the-aps.org/pa/action/fy2005/FY05Budget.htm Accessed Oct 01, 2004.
16. Kelch RP. Maintaining the public trust in clinical research. *N Engl J Med,* 2002; 346: 285-287.
17. Mathieu D, and Wattel F. Future prospects in research for Hyperbaric Oxygen, in *Handbook on Hyperbaric Medicine,* edited by G Oriani, A Marroni & F Wattel. Springer, Berlin, 1996: 737-739.
18. Bakker DJ. Hyperbaric oxygen therapy and the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev,* 2000; 16 Suppl 1: S55-58.
19. Hamilton-Farrell MR. British Hyperbaric Association carbon monoxide database, 1993-96. *J Accid Emerg Med,* 1999; 16: 98-103.
20. Gabb G, and Robin ED. Hyperbaric oxygen. A therapy in search of diseases. *Chest,* 1987; 92: 1074-1082.
21. Sheridan RL, and Shank ES. Hyperbaric oxygen treatment: a brief overview of a controversial topic. *J Trauma,* 1999; 47: 426-435.
22. Tibbies PM, and Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med,* 1996; 334: 1642-1648.
23. Zannad F, and Pletan Y. [Difficulties with conducting clinical trials in France]. *Therapie,* 2001; 56: 341-347.
24. Steinman RM and I. Mellman. Immunotherapy: bewitched, bothered, and bewildered no more. *Science,* 2004; 305: 197-200.
25. Solomon MJ, and McLeod RS. Surgery and the randomised controlled trial: past, present and future. *Med J Aust,* 1998; 169: 380-383.
26. Mark AL, and Kelch RP. Clinician scientist training program: a proposal for training medical students in clinical research. *J Investig Med,* 2001; 49: 486-490.
27. Mitton C, and Hailey D. Health technology assessment and policy decisions on hyperbaric oxygen treatment. *Int J Technol Assess Health Care,* 1999; 15: 661-670.
28. Welslau W, and van Laak U. Disapproval of HBO by German Health Care System. *EJUHMl*, 2000: 22-25.

Приложение
Центры ГБО терапии в Европе

Список OXYNET

П. Джермонпре[1, 3], Я. Кот[2, 3]

[1] Centre for Hyperbaric Oxygen Therapy, Military Hospital, Brussels, Belgium.

[2] National Center for Hyperbaric Medicine, Institute of Maritime and Tropical Medicine in Gdynia, Medical University of Gdansk, Poland.

[3] On behalf of the COST Action B14 Working Group A «Oxynet» (P. Germonpre, Belgium; J. Kot, Poland; P. Muller, Germany; M. Hamilton-Farrell, United Kingdom; H. Andel, Austria)

Краткое содержание: в главе приведен список терапевтических центров гипербарической медицины, расположенных в Европе. Каждый центр был внесен в список на основании добровольного запроса о включении с верификацией членами Рабочей группы акции COST B14. Подробно база данных представлена на вебсайте Oxynet (www.oxynet.org)
Ключевые слова: лечение гипербарическим кислородом; гипербарический центр

Акция COST B14 «Лечение гипербарическим кислородом» в ее первой фазе включала работу трех рабочих групп, одна из которых имела задачу разработать инструмент использования интернет-информации и способ общения. В результате работы был создан интернет сайт по гипербарической терапии, названный «Oxynet».

Одна из важнейших частей работы этого веб-сайта — составить контактный список гипербарических центров Европы и близлежащих стран, несмотря на то, что осуществить это будет трудно. Было решено вносить в список на основании добровольного предоставления каждым центром данных с соответствующим предупреждением на странице. По условиям акции COST B14, 180 центров ГБО из 24 разных стран зарегистрировались для включения в веб-сайт. Статистика веб-сайта показывает более 1500 посещений ежемесячно и 20 000 «страниц-хитов». В декабре 2004 г. было решено, что веб-сайт Oxynet будет поддерживаться и будет присоединен к официальному веб-сайту Европейской комиссии по гипербарической медицине.

Ниже приведена обзорная таблица Центров ГБО, зарегистрированных в Европе на 20 мая 2005 г. Полную информацию, включающую детали терапевтических возможностей и все контактные данные, можно найти на веб-сайте Oxynet (www.oxynet.org).

Таблица 1. Перечень Европейских центров ГБО, зарегистрированных в базе данных Oxynet

Город/страна	Название центра	Тип камер	Базовый госпиталь
АВСТРИЯ/AUSTRIA			
Грац/Graz	Dept. for Thoracic Surgery & Hyperbaric Surgery	Multi	County Hospital, University Medical School, Graz
Вена/Wien	Hyperbarmedizin Dept.	Multi	Hyperbarmedizin Anesthesia & Intensive Care Medical University Vienna
БЕЛЬГИЯ/BELGIUM			
Аалст/Aalst	Hyperbaric Center Aalst	Multi	Onze Lieve Vrouw Ziekenhuis Aalst
Антверпен/Antwerpen	Hyperbaric Therapy Unit	Multi	AZ Stuivenberg Antwerpen
Арлон/Arlon	Service Anesthesie-Reanimation	Mono	Cliniques du Sud Luxembourg
Брюгге/Brugge	Hyperbaric Therapy Unit	Multi	AZ St.Jan Brugge
Брюссель/Brussels	Center for Hyperbaric Oxygen Therapy	Multi	Military Hospital «Queen Astrid»
Брюссель/Brussels	Centre Hyperbare	Mono	University Hospital St Pierre Brussels
Брюссель/Brussels	Hyperbaric Chamber	Mono	University Hospital V.U.B
Шарлеруа/Charleroi	Hyperbaric Chamber	Mono	University Hospital
		Multi in 2005	Charleroi
Эдегем/Edegem	Hyperbaric Medicine Unit	Multi	Universitair Ziekenhuis Antwerpen
Генк/Genk	Centrum voor Hyperbare Zuurstoftherapie ZOL	Multi	Ziekenhuis Oost-Limburg - Genk
Льеж/Liege	Hyperbaric Center	Multi	CHR La Citadelle
Льеж/Liege	Hyperbaric Chamber	Mono	University Hospital Sart Tilman Liege
Зеебрюгге/Zeebrugge	Naval Hyperbaric Medicine Center	Multi	
БОЛГАРИЯ/BULGARIA			
Варна/Varna	Hyperbaric Medical Centre	Multi	St. Marina University Hospital of Varna
ХОРВАТИЯ/CROATIA			
Пула/Pula	Poliklinika za Baromedicinu Oxy	Multi	Opca Bolnica Pula General Hospital Pula
Загреб/Zagreb	Poliklinika za Baromedicinu Oxy	Multi	KB Dubrava (Clinical Hospital Dubrava)
КИПР/CYPRUS			
Ларнака/Larnaka	Larnaka General Hospital - Hyperbaric Center	Multi	Larnaka General Hospital
ЧЕШСКАЯ РЕСПУБЛИКА/ CZECH REPUBLIC			
Хрудим/Chrudim	Pharmavit Private Sanatorium	Mono	
Гронов/Hronov	Prajzko Private Sanatorium	Mono	
Кладно/Kladno	HBOx Kladno	Multi	
Мост/Most	Ambulance Hyperbaric Oxygenotherapy	Multi	Hospital Most
Оломоуц/Olomouc	Hyperbaric Center	Mono	
Острава/Ostrava	Hospital Ostrava Fifejdy - ICU	Multi	Hospital Ostrava Fifejdy
Пльзень/Plzen	1st Medical Clinic - Hyperbaric Chamber	Multi	Faculty Hospital
Пльзень/Plzen	Dpt. of Clinical Pharmacology -Faculty Hospital	Multi	Faculty Hospital
Прага/Praha	4th Medical Clinic - Hyperbaric Chamber, General Faculty Hospital	Multi	General faculty hospital
Прага/Praha	Army Hospital ICU	Mono	Army Hospital
Прага/Praha	Hospital «Na Homolce» - ICU	Mono	Hospital «Na Homolce»
Прага/Praha	Institute of Aviation Medicine	Multi	Army Hospital
Теплице/Teplice	Hyperbaric Center	Mono	
ДАНИЯ/DENMARK			
Орхус/Aarhus C	Dept. of Anaesthesia	Mono	Kommunehospital Aarhus
Копенгаген/ Copenhagen	The Hyperbaric Oxygen Treatment Unit	Multi	Department of Anaesthesia Rigshospitalet Copenhagen University Hospital
ФИНЛЯНДИЯ/FINLAND			
Хельсинки/ Helsinki	Helsinki Ear Institute, H.E.I. Happihoitokeskus	Multi	
Хельсинки/ Helsinki	Medioxygen	Multi	
Хельсинки/ Helsinki	Research Institute of Military Med., Dept of Naval Medicine	Multi	Central Military Hospital
Турку/Turku	National HBO-Center	Multi	Turku University Hospital
Upinniemi	Gulf of Finland Naval Command	Multi	Upinniemi Garrison Hospital

Город/страна	Название центра	Тип камер	Базовый госпиталь
ФРАНЦИЯ/FRANCE			
Аяччо/Ajaccio	Service de Medecine Hyperbare	Multi	Centre Hospitalier de la Misericorde
Анжер/Angers	Service de Reanimation et Medecine Hyperbare	Multi	Centre Hospitalier et Universitaire d'Angers
Бордо/Bordeaux	Unite de Medecine Hyperbare	Multi	C.H.U. Bordeaux -Groupe Hospitalier Pellegrin
Брест/Brest	Unite de Soins Hyperbares	Multi	Hopital de la Cavale Blanche, Brest, Centre Hospitalo-Universitaire
Форт де Франс — Мартиника/ Fort De France -Martinique	Service de Reanimation, des Brules et d'Oxygenotherapie Hyperbare	Multi	Centre Hospitalier Universitaire, de Fort De France
Гарш/Garches	Service de Reanimation Medicale	Multi	Hopital Raymond Poincare
Лилль/Lille	Centre Regional d'Oxygenotherapie Hyperbare	Multi	Hopital Calmette -CHRU Lille- Centre Hospitalier Regional et Universitaire
Лион/Lyon	Centre Hyperbare	Multi	Unite de Soins Intensifs Hopital Edouard Herriot
Марсель/ Marseille	Centre Hyperbare	Multi	Hopital Sainte Marguerite
Метц Арме/ Metz Armees	Service d'Oxygenotherapie Hyperbare	Multi	Hopital d'Instruction des Armees Legouest
Ницца/ Nice	Centre Hyperbare	Multi	Hopital Pasteur. CHU Nice
Папеэте/ Papeete	Service des Urgences - Smur - Evasan - Caisson - SAMU 987	Multi	Centre Hospitalier Territorial de Tahiti
Париж/Paris	Caisson Hyperbare	Multi	Centre Medico-Chirurgical de la Porte de Pantin, Paris
Париж/Paris	Hopital d' Instruction des Armees du Val de Grace	Multi	Hopital du Val de Grace, Paris
Перпиньян/ Perpignan	Centre de medicine hyperbare	Multi	Clinique Saint-Pierre, Perpignan
Реймс/Reims	Service d'Aide Medicale Urgente, Unite d'Hyperbarie Medicale	Multi	Centre Hospitalier Universitaire de Reims
Страсбург/Strasbourg	Service de Reanimation Medicale	Multi	Hopital de Hautepierre, CHU Strasbourg
Тулон/Toulon	Centre Hyperbare	Multi	Hopital Font-Pre, Centre Hospitalier Intercommunal Toulon la Seyne/ mer, (CHITS)
ГЕРМАНИЯ/GERMANY			
Аахен/Aachen	HBO-Zentrum Euregio Aachen	Multi	University Clinic / Technical University Aachen
Берлин/Berlin	Berliner Zentrum fur Uberdruck-und Tauchmedizin	Multi	VIVANTES Krankenhaus im Friedrichshain
Брауншвейг/ Braunschweig	Zentrum fur hyperbare Sauerstofftherapie Braunschweig	Multi	
Бремен/Bremen	ZETUM - Zentrum fur Tauch-und Uberdruckmedizin	Multi	
Дюссельдорф/ Duesseldorf	Sauerstoff-Therapiezentrum Duesseldorf, ORL-VITALMED GMBH & CO KG	Multi	
Дюссельдорф/ Duesseldorf	Unit of Hyperbaric Medicine, Institute Of Diagnostic Radiology	Multi	Universitatsklinikum Duesseldorf
Дуйсбург/ Duisburg	Zentrum fur Hyperbare Medizin	Multi	St. Joseph-Hospital
Франкфурт-на-Майне / Frankfurt am Main	Zentrum fur Sauerstoffuberdruck-therapie, Tauch- und Hohenmed an der Orthop. Univ. Klinik	Multi	Orthopadische Universitatsklinik Frankfurt
Фрайбург/ Freiburg im Breisgau	Druckkammerzentrum Freiburg GmbH, Freiburg im Breisgau	Multi	St. Josefskrankenhaus Freiburg
Галле/Halle	Klinik fur Anasthesiologie und Operative Intensivmedizin	Multi	Martin-Luther-Universitat Halle-Wittenberg
Гейдельберг/ Heidelberg	Druckkammerzentrum Heidelberg GmbH, Zentrum fur Tauch- und Uberdruckmedizin	Multi	St. Josefskrankenhaus Heidelberg
Йена/Jena	Hypermed - Zentrum fur Uberdruckmedizin Jena GmbH	Multi	
Кассель/Kassel	Druckkammerzentrum Kassel	Multi	Hospital Rotes-Kreuz-Krankenhaus Kassel
Киль/Kiel	Schiffahrtmedizinsches Institut der Marine, Naval Medical Insitute	Multi	University Hospital of Kiel
Крефельд/Krefeld	Sauerstoff-Therapiezentrum	Multi	

Город/страна	Название центра	Тип камер	Базовый госпиталь
Лейпциг/Leipzig	Zentrum fur Hyperbarmedizin	Multi	St. Georg Leipzig
Мангейм/annheim	HBO-Zentrum Rhein-Neckar	Multi	Diakoniekrankenhaus Mannheim
Мурнау/Murnau	Druckkammerzentrum	Multi	Berufsgenossenschaftli che Unfallkinik Murnau
Оффенбах/ Offenbach	Druckkammerzentrum Offenbach GmbH	Multi	Stadtische Kliniken Offenbach
Оснабрюк/ Osnabrueck	HBO-Center Osnabrueck, Druckkammerzentrum	Multi	Klinikum Osnabrueck / Marienhospital
Папенбург/ Papenburg	Oxymed Centre for Diving and Hyperbaric Medicine	Multi	
Рамштайн/ Ramstein	Oxymed, Privatinstitut ftir Hyperbare Medizin	Multi	German-American-Hospital
Регенсбург/ Regensburg	Institut fur Uberdruck-Medizin	Multi	Klinikum of the University of Regensburg
Штуттгарт/Stuttgart	Druckkammer Centrum Stuttgart GmbH & Co	Multi	Marienhospital Stuttgart, Katharinenhospital Stuttgart
Штуттгарт/Stuttgart	HBO-Zentrum Stuttgart	Multi	Rot-Kreuz-Krankenhaus Stuttgart
Траунштайн/ Traunstein	Druckkammerzentrum Traunstein	Multi	Kreiskrankenhaus Traunstein
ГРЕЦИЯ/GREECE			
Афины/Athens	Department of Hyperbaric Medicine	Multi	Athens Naval Hospital
Кифисия/ Kifisia	Hyperbaric Oxygen Unit, Athens University, Faculty of Nursing	Mono	'KAT' General Hospital of Kifisia, Athens
Тессалоники/ Thessaloniki	Hyperbaric Department	Multi n * i	«Saint Paul» General Hospital - Thessaloniki
ИЗРАИЛЬ/ISRAEL			
Eilat	Yosftal Hospital Hyperbaric Center	Multi	Yosftal Hospital, Eilat
Хайфа/Haifa	HBOT Center Rambam	Multi	Rambam and Elisah Hospitals, Haifa
Хайфа/Haifa	Israel Naval Medical Institute	Multi	Rambam Hospitals, Haifa
Црифин/Tzrifin	Hyperbaric Medical Center	Multi	Asaf Harofe Hospital
ИТАЛИЯ/ITALY			
Аугуста/Augusta (SR)	Centro Medicina Iperbarica, Istituto Ortopedico «Villa Salus»	Multi	
Авеллино/Avellino(AV)	Servizio di Terapia Iperbarica	Mono	Azienda Ospedaliera di Avellino
Бари/Ban	A.U.S.L. BA/4, O/C S. Paolo, Unit Operativa di Medicina Iperbarica	Multi	A.U.S.L. BA/4, O/C S. Paolo
Беневенто/ Benevento	Benevento, A.O. gaetano Rummo	Multi	Ao G. Rummo
Болонья/Bologna	Poliambulatorio Day Hospital MPM	Multi	
Больцано/Bolzano	Iperbarico di Bolzano	Multi	
Брешиа/ Brescia (BS)	Servizio OTI - Istituto Clinico Citt di Brescia	Multi	
Кальяри/Cagliari	Centro di Medicina Iperbarica«G.Boero»	Multi	Presidio Ospedale Marino
Казерта/Caserta (CE)	Azienda Ospedaliera di Caserta	Mono	Azienda Ospedaliera di Caserta
Катания/Catania (CT)	S.O.T.I.S.	Multi	
Фано/Fano (PS)	Iperbarica Adriatica	Multi	
Фара Новарезе/ Fara Novarese	Centro Iperbarico «I Cedri»	Multi	Casa di Cura I Cedri
Фиденца/Fidenza(PR)	Centro Iperbarico	Multi	Ospedale Fidenza
Фирензе/Firenze (FI)	Centro OTI «Nautilus»	Multi	
Галлиполи/Gallipoli(LE)	Centro Iperbarico	Multi	Ospedale di Gallipoli
Гацци ди Мессина/ Gazzi di Messina (ME)	Unit Operativa di Medicina Iperbarica	Multi	
Гроссето/ Grosseto(GR)	Servizio di Medicina Subacquea ed Iperbarica	Multi	P.O. Misericordia
Ла Маддалена/ La Maddalena (SS)	Ospedale La Maddalena	Multi	Ospedale La Maddalena
Ларино/ Larino (CB)	Ospedale «G. Vietri»	Multi	Ospedale «G. Vietri»
Лечче/ Lecce (LE)	Nike srl	Multi	
Лечче/ Lecce (LE)	Ospedale «V. Fazzi»	Multi	Ospedale «V. Fazzi»
Липари/ Lipari (ME)	Ospedale «S. Anna»	Multi	Ospedale «S. Anna»
Маргера/ Marghera(VE)	OTI Services	Multi	
Масса/Massa (MS)	CE.M.I.S.	Multi	
Милан/Milano	Istituto Lombardo di Medicina Iperbarica	Multi	
Неаполь/Napoli	Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon	Multi	Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon

Город/страна	Название центра	Тип камер	Базовый госпиталь
Ночера Инферьоре/ Nocera Inferiore (SA)	Ospedale «Umberto I»	Multi	Ospedale «Umberto I»
Пальми/Palmi (RC)	Ospedale Pontimalli	Multi	Ospedale Pontimalli
Партинико/ Partinico	Centro Hiperbarico, Ospedal Civico Partinico	Multi	Civoco Partinico
Пиза/Pisa	Azienda Ospedaliera Pisa	Multi	Azienda Ospedaliera Pisa
Поццуоли/ Pozzuoli (NA)	Iper srl	Multi	
Равенна/Ravenna(RA)	Centro Iperbarico srl	Multi	
Рим/Roma (RM)	Centro di Medicina Iperbarica	Multi	Istituto di Anestesia e Rianimazione-Universit «La Sapienza»
Салерно/ Salerno (SA)	Centro di Medicina Subacquea ed Iperbarica (CE.M.S.L)	Multi	
Сиракуза/Siracusa	A.O. Umberto I UOC di Anestesia Rianimazione e Medicina Iperbarica	Multi	A.O. Umberto I
Турин/Torino	Servizio di Anestesia e Rianimazione	Multi	Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista
Турин/Torino	O.T.LP.	Multi	
Торри ди Куартезоло/ Torri di Quartesolo (VI)	OTI Medicale Vicenza srl	Multi	
Виллафранка ди Верона/ Villafranca di Verona (VR)	Istituto Iperbarico SpA	Multi	
Цингония/ Zingonia (BG)	Istituto Fisiochinesiterapico	Multi	
ЛЮКСЕМБУРГ/LUXEMBURG			
Esch/Alzette	Centre national d'Oxygenotherapie hyperbare	Multi	Hopital de la Ville d'Esch-sur-Alzette
ПОЛЬША/POLAND			
Гдыня/Gdynia	National Center for Hyperbaric Medicine	Multi	Institute of Maritime and Tropical Medicine in Gdynia, Medical University of Gdansk
ПОРТУГАЛИЯ/PORTUGAL			
Лиссабон/Lisboa	Centro de Medicina Hiperbarica	Multi	Hospital da Marinha
СЛОВАКИЯ/SLOVAKIA			
Кошице/Kosice	Centrum hyperbarickej oxygenoterapie	Mono	-
СЛОВЕНИЯ/SLOVENIA			
Любляна/Ljubljana	Department of Automation, Biocybernetics and Robotics	Multi	Institute Jozef Stefan, Ljubljana
ИСПАНИЯ/SPAIN			
Аликанте/ Alicante	MEDIBAROX, Unidad de Medicina Hiperbarica	Multi	Sanatorio Perpetuo Socorro - Hospital
Барселона/ Barcelona	CRIS-UTH (Unitad de Terapeutica Hiperbarica)	Multi	Hospital Creu Roja
Кастельон/Castellon	Unidad de Terapeutica Hiperbarica	Multi	Hospital General de Castellon
Ла Лагуна/La Laguna	Hosital Universitario de Canarias	Multi	Hospital Universitario de Canarias
Маон (Менорка)/Mahon (Menorca)			
Малага/Malaga	Centro Hiperbarico	Multi	Clinica El Angel
Мурсия/Murcia	Servicio de Medicina Hiperbarica	Multi	Santo y Real Hospital de Caridad
Пальма де Майорка/ Palma de Mallorca	MEDISUB Institut de Recerca Hiperbarica	Multi	Clinica Juaneda Hospital
Сан Фернандо (Кадис) / San Fernando (Cadiz)	Diving & Hyperbaric Medical Service	Multi	Hospital General de la Defensa
Сантандер/ Santander	Unidad de Terapia Hiperbarica Valdecilla	Multi	Hospital Universitario Marques de Valdecilla
ШВЕЦИЯ/SWEDEN			
Готенбург/ Gothenburg	Department of Hyperbaric Medicine	Multi	Sahlgrenska University Hospital / East Hospita
Хельсингборг/ Helsingborg	Hyperbaric Unit, Department of Anesthesiology & Intensive Care	Multi	Helsingborg Hospital
Карлскруна/ Karlskrona	Department of Anesthesiology & Intensive Care		Blekingelans Sjukhus Karlskrona

Город/страна	Название центра	Тип камер	Базовый госпиталь
Лулео/Lule	Hyperbaric Unit, Department of Anesthesiology & Intensive Care	Multi	Sunderby Hospital
Стокгольм/ Stockholm	Department of Anaesthesiology and Intensive care - Division of Hyperbaric Medicine	Multi	Karolinska Hospital
Уддевала/Uddevalla	Uddevalla Hospital	Multi	Uddevalla Hospital
ШВЕЙЦАРИЯ/SWITZERLAND			
Базель/Basel	Druckkammerlabor Basel	Multi	Associated with Universitatsspital Basel
Женева/Geneva	Chambre Hyperbare, Division des Urgences Medicales et Chirurgicales	Multi	Geneva University Hospital
Цюрих/Zurich	Druckkammerlabor am USZ	Multi	Universitatsspital Zurich
НИДЕРЛАНДЫ/THE NETHERLANDS			
Амстердам/ Amsterdam	Hyperbaric Medicine AMC	Multi	Academic Medical Center
Ден Хеддер/ Den Helder	Diving Medical Centre, Royal Netherlands Navy	Multi	Gemini Hospital
Хогевен/ Hoogeveen	Institute for Hyperbaric Medicine, Hoogeveen	Multi	Academic Hospital Groningen - The Netherlands
Роттердам/ Rotterdam	Institute for Hyperbaric Medicine, Rotterdam	Multi	Academic Hospital Rotterdam - Erasmus MC
ТУРЦИЯ/TURKEY			
Анкара/Ankara	Ankara Hiperbarik Okisjen ve Yara Tedavi Merkezi	Multi	
Анкара/Ankara	BAROMED	Multi	Ozel Sevgi Hospital
Анкара/Ankara	GATA Department of Underwater and Hyperbaric Medicine	Mono	Gulhane Askeri Tip Akademisi
Эскишехир/ Eskisehir	Gulhane Military Medical Academy	Multi	Hava Hastanesi
Стамбул/Istanbul	Department of Underwater and Hyperbaric Medicine	Multi	GATA Haydarpasa Egitim Hastanesi
Стамбул/Istanbul	Department of Underwater and Hyperbaric Medicine, Istanbul Tip Fakultesi	Mono	Istanbul Tip Fakultesi
Стамбул/Istanbul	Hiperbarik Oksijen Tedavi Merkezi	Multi	
Стамбул/Istanbul	Hipermer HBO	Multi	
Стамбул/Istanbul	MED-OK, Hiperbaric Oksijen Tedavi Merkezi	Multi	
Стамбул/Istanbul	Oksimer HBO	Multi	
ВЕЛИКОБРИТАНИЯ/UNITED KINGDOM			
Абердин/Aberdeen	Hyperbaric Medicine Unit, Grampian University Hospitals NHS Trust	Multi	Aberdeen Royal Infirmary
Госпорт/Gosport	Hyperbaric Medicine Unit	Multi	Royal Hospital Haslar and Queen Alexandra Hospital, Cosham
Халл/Hull	North of England Medical and Hyperbaric Services (NEMHS)	Multi	East Riding Hospital, Hull
Остров Камбре, Шотландия/ Isle of Cumbrae, Scotland	Millport Hyperbaric Unit, Isle of Cumbrae	Multi	The Lady Margaret Hospital
Мэн/Isle of Man	Isle of Man Hyperbaric Facility	Multi	Nobles Isle of Man Hospital, Douglas Isle of Man
Лондон/London	London Diving Chamber	Multi	Hospital of St John and St Elizabeth
Лондон/London	London Hyperbaric Medicine	Multi	Whipps Cross NHS University Hospital
Обан/Oban	Dunstaffhage Hyperbaric Unit, Oban	Multi	Lorn and Islands District General Hospital
Плимут/Plymouth	Diving Diseases Research Centre	Multi	Plymouth Hospitals NHS Trust (Derriford)
Пул, Дорсет/ Poole, Dorset	Poole Hyperbaric Centre	Multi	Poole Hospital
Аппер Форест Вэй/ Upper Forest Way	The National Hyperbaric Unit of Wales, Seansea	Multi	
Виррал/Wirral	North West Emergency Recompression Unit (NWERU)	Multi	Murrayfield Hospital, Holmwood Drive, Wirral

Соавторы

Бартелеоми, Элайн (Barthelemy, Alain)	Centre Hyperbare, H□pital Sainte Marguerite, Marseille, France
Биакурт, Люк (Beaucourt, Luc)	Unit of Hyperbaric Medicine, Department of Emergency Medicine, University Hospital, Antwerp, Belgium
Биттерман, Наеми (N. Bittereman)	Technion-Israel Institute of Technolog, Haifa, Israel
Биттерман, Хайм (H. Bittereman)	Technion-Israel Institute of Technolog, Haifa, Israel
Було, Мари (Boulo, Marie)	Service d'Urgence Respiratoire, de R∅animation M∅dicale et de M∅decine Hyperbare, H□pital Calmette, Centre Hospitalier R∅gional et Universitaire, Lille, France
Беккер, Дирк Ян (Bakker, Dirk Jan)	Department of Surgery/Hyrepbaric Medicine, University of Amsterdam, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands
Вайнбергер, Андреас (Weinberger, Andreas)	Universit□tsklinikum der RWTH Aachen, Abteilung Augenheilkunde, Aachen, Germany
Ван дер Клай, Адриан (Van der Kleij, Adrian)	Department of Surgery/Hyperbaric Medicine, University of Amsterdam, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands
Ван Пук, Свен (Van Pouck, Sven)	Unit of Hyperbaric Medicine, Department of Emergency Medicine, University Hospital, Antwerp, Belgium
Ваттель, Фрэнсис (Wattel, Francis)	Service d'Urgence Respiratoire, de R∅animation M∅dicale et de M∅decine Hyperbare, H□pital Calmette, Centre Hospitalier et Universitaire, Lille, France
Гамильтон-Фарелл, Мартин (Hamilton-Farell, Martin)	Whipps Cross University Hospital, Leytonstone, London, United Kingdom
Гауг-Аллен, Роли (Gough-Allen, Roly)	Sea-Long Europe Medical Systems Inc, Plymouth United Kingdom
Грёгер, Михаэль (Gr□ger, Michael)	Sektion Anaesthesiologishe Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Universitatsklinikum, Ulm, Germany
Дуим, Уибрен (Duim, Wiebren)	Medical Director, Life Health Care Croup Stroke Therapy Center, Little Company of Mary Hospital, Pretoria, South Africa
Десола, Йорди (Desola, Jordi)	CRIS, Hyperbaric Therapy Unit (CRIS-UTH), Dos de maig Hospital, Barcelona, Spain
Дитри, Лючианно (Ditri, Luciano)	OTI Medicale, Vicenza, Italy
Джермонпре, Петер (Germonpre, Peter)	Centre for Hyperbaric Oxygen Therapy, Military Hospital Brussels, Belgium
Зикманн, Ульрих (Siekmann, Ullrich)	HBO-Zentrum Euregio and Universit□tsklinikum der RWTH Aachen, Abteilung An□sthesiologie, Aachen, Germany
Йоренс, Филипп (Jorens, Philippe)	Department of Intensive Care Medicine, University Hospital, Antwerp, Belgium
Кали-Корлео, Рамиро (Cali-Corleo, Ramiro)	Head of the Division of Baromedicine at the University of Malta and the Hyperbaric Unit, Malta
Кеммер, Армин (Kemmer, Ammin)	Department of Anaesthesia & Intensive Care Medicine, Centre for Hyperbaric Oxygen Therapy, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik, Murnau, Germany

Коллет, Фрэнсис (Collet, Fran□ois)	Service d'Urgence Respiratoire, de R∅animation M∅dicale et de M∅decine Hyperbare, H□pital Calmette, Centre Hospitalier R∅gional et Universitaire, Lille, France
Кот, Яцек (Kot, Jacek)	National Center for Hyperbaric Medicine, Institute of Maritime and Tropical Medicine in Gdynia, Medical University of Gdansk, Poland
Кронье, Франс (Cronje, Frans)	Medical Director, Eugene Marais Hospital Hyperbaric Oxygen Therapy Center, Pretoria, South Africa
Куртье, Элайн (Courti∅e, Alain)	Institut de M∅decine Navale du Service de Sant∅des Arm∅es, Toulon Naval, France
Лампл, Лоренс (Lampl, Lorenz)	Dept. of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Federal Armed Forces Hospital, Ulm, Germany
Лартигау, Эрик (Lartigau, Eric)	Department of Radiation Oncology, Centre O. Lambret, University of Lille, France
Линк, Жан-Кристоф (Linke, Jean-Christophe)	Service d'Urgence Respiratoire, de R∅animation M∅dicale et de M∅decine Hyperbare, H□pital Calmette, Centre Hospitalier R∅gional et Universitaire, Lille, France
Лонгобарди, Паскаль (Longobardi, Pasquale)	Medical Director, Centro Iperbarico, Ravenna, Italy
Майнтьес, Жак (Meintjes, Jack)	Medical Advisor and Senior Lecturer, Department of Community Health, Division of Occupational Health, University of Stellenbosch, South Africa
Маррони, Алессандро (Marroni, Alessandro)	President and Medical Director, DAN Europe Foundation, Roseto, Italy
Матьё, Даниэль (Mathieu, Daniel)	Service d'Urgences Respiratoire, de R∅animation M∅dicale et de M∅decine Hyperbare, H□pital Calmette, Centre Hospitalier R∅gional et Universitaire, Lille, France
Матс, Клауди (Muth, Claude)	Sektion Anaesthesiologishe Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Universitatsklinikum, Ulm, Germany
Медауи, Хуссейн (Mehdaoui, Hossein)	Criticial care and hyperbaric oxygen therapy unit, University Hospital, Fort de France, Martinique, French West India
Меламед, Йехуда (Melamed, Yehuda)	Rambam Medical Centre, Orthopedic and HBO Medical Department, Haifa, Israel
Месимерис, Теодор А. (Mesimeris, Theodore A.)	Hyperbaric Department, General Hospital St. Paul, Thessaloniki, Greece
Монтанари, Мишель (Montanari, Michele)	OTI Medicale Vicenza, Italy
Мэтью-Нольф, Моник (Mathieu-Nolf, Monique)	Centre Anti-Poison, Centre Hospitalier R∅gional et Universitaire, Lille, France
Мюллер, Петер (Muller, Peter)	London Hyperbaric Medicine, Whipps Cross University Hospital, Leytonstone, London, United Kingdom
Ниникоски, Юха (Niinikoski, Juha)	Department of Surgery, University of Turku, Turku, Finland
Пасквайер, Дэвид (Pasquier, David)	Department of Radiation Oncology, Centre O. Lambret, University of Lille, France

Радермахер, Петер (Radermacher, Peter)	Sektion Anaesthesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Universitatsklinikum, Ulm, 89073 Ulm Germany
Райс, Даниель (Reis, Daniel)	Rambam Medical Centre, Orthopedic and HBO Medical Department, Haifa, Israel
Ратценхофер-Коменда, Беатрис (Ratzenhofer-Komenda, Beatrice)	Dept. of Anaesthesiology and Intensive Care, University Medical School, Graz, Austria
Рокко, Моника (Rocco, Monica)	Centro di Medicina Iperbarica, Istiuto di Anestesia e Rianimazione, Universita «La Sapienza», Roma, Italy
Рокуе,Филип (Roque, Filipe)	Centro di Medicina Hiperbarica-Hospital da Marinha, Lisbon, Portugal
Симео, Антонио Гата (Sim^{a} o, Antonio Gata)	Centro de Medicina HiperbÆfica, Hospital da Marinha, Lisbon, Portugal
Сиско, Здзислав (Sicko, Zdzislaw)	National Center for Hyperbaric Medicine, Institute of Maritime and Tropical Medicine, Medical Univercity of Gdaæsk, Gdynia, Poland
Сминиа, Петер (Sminia, Peter)	Department Radiation Oncology, division Radiobiology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands
Смоул-Ютнер, Фрийя Мария (Smolle-Juttner, Freyja Maria	Dept. of Surgery, Division of Thoracic Surgery and Hyperbaric Medicine, University Medical School, Graz, Austria
Тиссиер, Стефани (Tissier, StØphanie)	Service d'Urgence Respiratoire, de RØanimation MØdicale et de MØdecine Hyperbare, H□pital Calmette, Centre Hospitalier RØgional et Universitaire, Lille, France
Уилслау, Вильгельм (Welslau, Wilhelm)	Gesellschaft fur Tauch- und Uberdruckmedizin [German Society for Diving and Hyperbaric Medicine], Seeboeck gasse 17, Wien, Austria
Фейвори, Рафаэль (Favory, Raphael)	Service d'Urgenc Respiratoire, de RØanimation MØdicale et de MØdicine Hyperbare, H□pital Calmette, Centre Hospitalier RØgional et Universitaire, Lille, France
Фрэй, Гюнтер (Frey, G□nter)	Dept. of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Federal Armed Forces Hospital, Ulm, Germany
Хирхольцер, Кристиан (Hierholzer, Christian)	BG Trauma Center, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik, Murnau, Germany
Хаумен, Роберт (Houman, Robert)	Centre for Hyperbaric Oxygen Therapy, Military Hospital Brussels, Belgium
Цезари, Жан-Фронсуа (Cesari, Jean-Fran□ois)	Service d'Urgence Respiratoire, de RØanimation MØdicale et de MØdicine Hyperbare, H□pital Calmette, Centre Hospitalier RØgional et Universitaire, Lille, France
Шмутц, Йорг (Schmutz, J□rg)	SUNMS, Consultant for Hyperbaric Medicine, University of Basel Basel, Switzerland
Шпайт, Гюнтер (Speit, G□nter)	Abteilung Humangenetik, Universit□tsklinikum, Ulm, Germany
Штайн, Томас (Stein, Thomas)	BG Trauma Center, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik, Murnau, Germany

Минимальные системные требования определяются соответствующими требованиями программы Adobe Reader версии не ниже 11-й для платформ Windows, Mac OS, Android, iOS, Windows Phone и BlackBerry; экран 10"

Научное электронное издание

ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Практическое руководство

Ведущий редактор *В. Гейдебрехт*
Редактор *Д. Гаврюченков*
Художник *С. Инфантэ*
Технический редактор *Е. Денюкова*
Корректор *Е. Клитина*
Компьютерная верстка: *В. Цлаф*

Подписано к использованию 25.02.16.
Формат 145×225 мм

Издательство «Лаборатория знаний»
125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3
Телефон: (499) 157-5272
e-mail: info@pilotLZ.ru, http://www.pilotLZ.ru