

УДК 617-089.844

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ В ОНКОЛОГИИ

В.Ю. Ивашков, С.В. Сопромадзе, Р.М. Доколин, Ю.В. Алымов, В.А. Соболевский
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

Ключевые слова: гипербарическая оксигенация, реконструктивная хирургия, заживление ран

Известно, что злокачественные новообразования ведут к развитию кислородной недостаточности тканей или прямо связаны с острой или хронической гипоксией, которая существенно влияет на рост опухоли и процесс метастазирования. Поскольку кислород необходим для всех основных процессов, участвующих в заживлении ран, в том числе устойчивость к инфекции, активации фибробластов, отложение коллагена, ангиогенез и эпителизации, предполагалось, что гипербарическая оксигенация (ГБО) способствует росту злокачественных опухолей. Таким образом, на протяжении многих десятилетий основное внимание ученых было направлено на то, чтобы выяснить достоверность этого предположения. В начале 2000-х годов Feldmeier, Daruwalla и соавт. провели обзор литературы по поводу применения ГБО в онкологии. Авторы выяснили, что ГБО не способствует росту опухоли и ГБО у больных с злокачественными опухолями является безопасным. В данной статье рассмотрен вопрос использования ГБО в комплексном лечении онкологических пациентов, изложена история изучения данной проблемы. А также приведены результаты собственного исследования: применение ГБО для лечения осложнений после реконструктивных операций в онкологии.

Введение. Известно, что злокачественные новообразования ведут к развитию кислородной недостаточности тканей или прямо связаны с острой или хронической гипоксией. У пациентов со злокачественными новообразованиями гипоксия может наступить по различным причинам — это и нарушение проходимости сосудов, кровоснабжающих орган (атеросклероз, воспаление, отек и пр.), и анемия. Возникая первично или вторично, гипоксия приводит к каскаду реакций, усугубляющих течение основного заболевания, что еще больше утяжеляет кислородную недостаточность. Хроническая гипоксия может существенно влиять на рост опухоли и процесс метастазирования [2].

Гипербарическая оксигенация (*греч.* hyper — сверх, над + *baros* — тяжесть + *лат.* oxygenium — кислород) — лечение кислородом под повышенным давлением (синонимы: оксиперотерапия, оксигенобаротерапия, гипербароксия, гипербарооксигенотерапия, гипербарическая терапия и др.). История гипербарической оксигенации (ГБО) практически

начинается со второй половины XX века, хотя экспериментальное и клиническое изучение эффекта сжатого воздуха широко проводилось уже в XIX веке. В 1662 г. первая барокамера была создана британским врачом Henshaw. В 1878 г. Поль Берт, французский физиолог, обнаружил связь между декомпрессионной болезнью и пузырьками азота. В 1930-е годы военные начали испытывать использование гипербарической оксигенации для лечения глубоководных дайверов с декомпрессионной болезнью. В 1955 г. врач Черчилль Дэвис исследовал использование гипероксии (избыток кислорода в системе), чтобы увеличить эффективность излучения, используемого для онкологических больных. В 1976 г. разработан комитет по надзору за использованием гипербарической кислородной терапии. UHMS (Undersea & Hyperbaric Medical Society) является международной некоммерческой организацией, в которой состоит более 2400 членов из более чем 50 стран мира. UHMS является основным источником научной информации для дайвинга и гипербарической медицины во всем мире [6–8]. С 1962 г. в СССР разрабатывается метод гипербарической оксигенации, который применяется в предоперационной подготовке больных и в практике интенсивной терапии у послеоперационных

Адрес для корреспонденции

В.Ю. Ивашков
E-mail: vladimir_ivashkov@mail.ru

больных — при гипоксии мозга, печени, почек, воздушной эмболии. Баротерапия эффективно применялась при лечении анаэробной инфекции. Введение в эксплуатацию крупнейшего в мире комплекса гипербарической оксигенации в Институте клинической и экспериментальной хирургии МЗ СССР (Б.В. Петровский, С.Н. Ефун) в значительной степени расширило возможности для проведения исследований в этой области. В СССР начиная с 1975 г. ГБО введена в клиническую практику как самостоятельный лечебный метод [12].

Нормальная физиология. Газообмен между газовой смесью альвеол и кровью легочных капилляров на альвеолокапиллярной мембране происходит под действием концентрационного градиента каждого из газов путем диффузии. Кислород и диоксид углерода диффундируют растворенными в фосфолипидах сурфактантной системы. Различия в парциальных давлениях O_2 и CO_2 в альвеолярной газовой смеси и напряжений этих газов в венозной крови легочных капилляров при фиксированной толщине аэрогематического барьера (5 мкм) и площади поверхности альвеол ($70-80\text{ м}^2$) обуславливают массоперенос кислорода в кровь, а диоксида углерода в альвеолы. Изменяющаяся вместе с давлением плотность различных газов по воздухоносным путям имеет решающее значение в конвекции и изменении характера внешнего дыхания организма [5]. При увеличении плотности газовой смеси дыхание становится редким и глубоким. Повышение атмосферного давления (гипербария) приводит к увеличению сопротивления дыханию и снижению резервов вентиляции легких. Это связано с переходом ламинарного движения воздуха в трахеобронхиальном дереве в турбулентное. Вследствие уменьшения альвеолокапиллярного обмена кислорода увеличивается парциальное давление диоксида углерода в альвеолах и напряжение в крови. Уменьшение жизненной емкости и вентиляции легких сопровождается увеличением их кровенаполнения и снижением чувствительности хеморецепторов к гиперкапнии. Суммарный эффект их действия на организм определяется многими факторами: парциальными давлениями газов в смеси, ее плотностью, различиями коэффициентов диффузии вдыхаемых газов. Они активируют адаптационно-приспособительные реакции организма, направленные на восстановление тканевого дыхания в условиях измененной газовой среды. Наряду с повышением атмосферного давления воздуха (гипербаротерапия) в лечебной практике сегодня широко применяют газовые смеси с измененным парциальным давлением различных компонентов воздуха, чаще всего кислорода (нормоксическая, гипербаротерапия или нормоксическая баротерапия) [1].

ГБО сопровождается возникновением как прямых, связанных с повышенной концентрацией

кислорода в тканях, так и косвенных эффектов, обусловленных действием избыточной оксигенации рефлекторным путем через различные рецепторные образования. При ГБО умеренно усиливается перекисное окисление липидов, сопровождающееся компенсаторным увеличением мощности всех звеньев антиоксидантной системы. Одним из конкретных механизмов, посредством которых ГБО может оказывать терапевтический эффект, является активация окислительного фосфорилирования и усиление энергообразования в ткани. Гипербарический кислород, активируя транспорт электронов от субстрата к кислороду, способен оказывать влияние на сопряжение реакции на разных ферментативных путях регуляции метаболических процессов, совершающихся в мембранах, митохондриях, цитоплазме, рибосомах и т. д. ГБО стимулирует биосинтетические, репаративные и регенераторные процессы в различных тканях. Регенераторные процессы под влиянием ГБО активируются в тканях головного мозга, скелетных мышцах, костной ткани и др. [1, 3, 4, 13].

Основными лечебными эффектами ГБО считаются: адаптационный, метаболический, детоксикационный, бактерицидный, иммуномодулирующий, актопротекторный, репаративно-регенеративный и вазопрессорный.

Дозирование процедур ГБО осуществляют по парциальному давлению кислорода в барокамере, скорости компрессии и декомпрессии и продолжительности воздействия. Общая продолжительность проводимых ежедневно процедур ГБО составляет 45–60 мин, курс лечения состоит из 6–10 процедур. При анаэробных инфекциях продолжительность проводимых до 3 раз в сутки процедур составляет 60–90 мин. Продолжительность ежедневно проводимых процедур оксигенотерапии — 60–120 мин с 1–3 5-минутными перерывами. Курс лечения включает 15–20 воздействий. Повторный курс ГБО проводят через 2–3 мес.

ГБО используется в самых различных областях медицины. Наиболее часто ее применяют при следующих заболеваниях и патологических состояниях: облитерирующие заболевания сосудов конечностей, заболевания и повреждения опорно-двигательного аппарата, длительно не заживающие раны, трофические язвы, ожоги, анаэробная инфекция, отравления, газовая гангрена и эмболия, диабетическая ретинопатия [1, 3, 4, 7, 9].

Возможные осложнения. При продолжительном действии кислорода развивается кислородное отравление, проявляющееся функциональными и структурными нарушениями в различных органах и системах. Современные конструкции барокамер позволяют полностью исключить подобные осложнения. Абсолютных противопоказаний для ГБО нет. Относительными противопоказаниями являются:

наличие в анамнезе эпилепсии (или каких-либо других судорожных припадков); наличие полостей (каверны, абсцессы) в легких; тяжелые формы артериальной гипертензии; нарушение проходимости слуховых труб и каналов, соединяющих придаточные пазухи носа с внешней средой (полипы и воспалительные процессы в носоглотке, в среднем ухе, придаточных пазухах носа, аномалии развития и т. п.); клаустрофобия.

Поскольку кислород необходим для всех основных процессов, участвующих в заживлении ран, в том числе устойчивости к инфекции, активации фибробластов, отложении коллагена, ангиогенезе и эпителизации [14], предполагалось, что ГБО способствует росту злокачественных опухолей. Таким образом, на протяжении многих десятилетий основное внимание ученых было направлено на то, чтобы выяснить достоверность этого предположения. В начале 2000-х годов Feldmeier и соавт. [15] и Daruwalla и соавт. [16] провели обзор литературы по поводу применения ГБО в онкологии. В обзоры включены как экспериментальные, так и клинические исследования с использованием ГБО при различных видах рака и без дополнительной терапии, и результаты показали разнообразные ответы. Тем не менее авторы выяснили, что ГБО не способствовала росту опухоли, а также то, что применение ГБО у больных со злокачественными опухолями считали безопасным.

Существует множество исследований по изучению влияния ГБО на нормальные ткани и раны. Но реакция клеток злокачественных опухолей может отличаться от ответа на ГБО нормальных тканей [7].

ГБО и ангиогенез

Ангиогенез является одним из ключевых факторов для роста опухоли и метастазирования. Поскольку ГБО способствует клеточной пролиферации и росту сосудов в нормальной ткани и ране (хотя механизмы до конца не изучены), предполагалось, что ГБО также будет влиять на ангиогенез в злокачественных опухолях. В противоположность тому, что ожидалось, при обзоре литературы ГБО не вызвало антиангиогенный эффект в двух моделях опухолей молочных желез [12, 14, 16] и модели глиомы [12]. В своем обзоре Feldmeier и соавт. [15] подробно изучали кислород и опухолевый ангиогенез, особенно разницу между раковой тканью и раной, и пришли к выводу, что ГБО недостаточно для усиления ангиогенеза опухоли.

Только одно исследование было проведено в течение последних лет, где ГБО изучена в сочетании с лучевой терапией экспериментальной карциномы области головы и шеи у мышей [14]. Исследователи обнаружили, что, несмотря на ГБО, снижающую гипоксическое состояние опухоли, она не оказывает никакого влияния на рост опухоли, ни в одиночку,

ни в комбинации с лучевой терапией [10]. Кроме того, не найдены доказательства усиления ангиогенеза в опухолях после лечения ГБО. Беннет и соавт. [15] рассмотрели эффект сочетания ГБО с лучевой терапией. Несмотря на это, исследования показали положительные результаты на местном контроле опухоли. На сегодняшний день не удалось доказать, что ГБО стимулирует рост опухоли. Тем не менее последние исследования показали, что ГБО может ингибировать рост злокачественных опухолей (некоторые типы рака, такие как рак молочной железы). С другой стороны, рак шейки матки и мочевого пузыря резистентны ГБО. Исследование *in vitro* подтвердило, что существуют расхождения в долях роста между различными линиями раковых клеток после воздействия гипероксии [10]. Таким образом, это подтверждает необходимость проведения рандомизированных исследований в качестве автономного лечения или в сочетании с другими видами терапии для определенных типов или подтипов рака.

Наблюдаемое разнообразие ответов на ГБО можно объяснить как различиями в типах рака, так и большим разнообразием в протоколах лечения ГБО. Таким образом, различия в ответе на кислород между различными типами рака не должны приводить к исключению ГБО как формы лечения рака или в составе комплексной адъювантной терапии для отдельных видов рака.

Исследование проводилось на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина в отделении реконструктивной и пластической онкохирургии.

Ежегодно в нашем отделении выполняются до 200 реконструктивных операций. За последние 10 лет выполнено 1300 реконструктивных операций. Из них 40% — реконструкции молочной железы, 25% — нижних конечностей, 25% — верхних конечностей (в том числе пересадка васкуляризированных лимфатических узлов для лечения лимфатического отека [19]). Реконструктивные операции в челюстно-лицевой области — 10%. Из них 270 — реконструкции местными тканями, 30 — микрохирургические реконструкции нижней челюсти.

Замещение дефектов челюстно-лицевой локализации является важным этапом в реабилитации пациентов из-за связанных с ними функциональных и эстетических проблем [17]. При этом скорость восстановления функции жевания и речи имеет ключевое значение. Гипербарическая оксигенация в дополнение к основному лечению обширных костных и мягкотканых дефектов улучшает остеогенез и способствует увеличению скорости заживления ран в различных областях [10].

Наиболее часто встречающиеся осложнения реконструктивных операций: краевые некрозы лоскута, свищи, инфекции п/о раны [18, 20].

Наибольшее количество осложнений на-

блюдалось при реконструкции молочной железы TRAM-лоскутом (27,3%). Наиболее частыми осложнениями применения перемещенного TRAM-лоскута считают его краевые некрозы — 17,6–44%, грыжи передней брюшной стенки — 3,8–16% [3]. Инфекционные осложнения реконструкций местными тканями встречаются в 18–20% случаев [11] (схема 1).

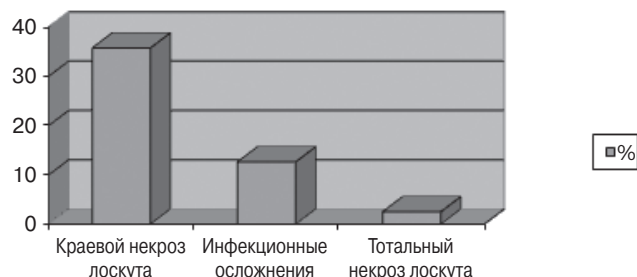


Схема 1. Статистика осложнений реконструктивных операций аутологическими тканями

Материалы и методы. Для проведения ГБО в нашем отделении использовалась кислородная барокамера Охусис 4500. За счет увеличенных внутренних габаритных размеров камера Охусис 4500 отличается повышенной комфортностью для пациента. В сочетании с большими смотровыми окнами это способствует более быстрой адаптации пациента к условиям замкнутого пространства. Давление в камерах регулируется при помощи двойного клапана сброса давления. Имеется также клапан аварийного сброса давления. Для возможности вызова врача пациентом камеры снабжены кнопкой экстренного вызова.

ГБО проводилось при давлении 1,5 атм и экспозиции 20 мин. Общая продолжительность проводимых ежедневно процедур ГБО составляла 20 мин, курс лечения — 10–20 процедур. При анаэробных инфекциях продолжительность проводимых до 2 раз в сутки процедур составляла 60 мин (3 пациента).

В ходе нашего исследования такое осложнение, как развитие кислородного отравления, не наблюдалось.

Клинический случай № 1

Пациентка Л., 78 лет.

Диагноз: рак левой молочной железы T4N3M0 IIIc стадия. Состояние после комплексного лечения в 2010–2012 гг. Прогрессирование в 2012 г. (mts в кости, легкие, рецидив в п/о рубце). Состояние в процессе комбинированного лечения. Постлучевой некроз IV, V ребер. Состояние после резекции IV, V ребер без закрытия дефекта в 2014 г. Рецидив в области послеоперационного рубца, распад опухоли.

Местный статус. На передней грудной стенке слева в области п/о рубца от 2-го межреберья до проекции левой реберной дуги определялся язвенный дефект размерами 20×15 см, дно которого образуют плевра и перикард (рост *Pseudomonas aeruginosa*) (рис. 1).

Операция: иссечение рецидива опухоли в тканях передней грудной стенки с замещением дефекта ректоабдоминальным лоскутом (рис. 2).



Рис. 1. До операции

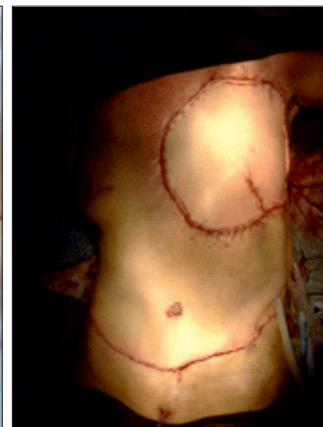


Рис. 2. После операции

На 6-й день послеоперационного периода отмечалось появление свищевое отверстие у медиального края лоскута с диастазом 2 см с необильным гнойным отделяемым (рис. 3). Взят посев. Выявлен рост *Pseudomonas aeruginosa*. Пациентка была консультирована бактериологом, назначена терапия: Эдицин 2 г×2 р/д в/в, Цефтазидим 2 г×2 р/д в/в. На 14-е сутки после операции отмечена гипертермия до 38 °С, лихорадка. По данным рентгенографии и КТ легких, имеются признаки скопления жидкости в правой плевральной полости, подозрение на эмпиему плевры. Получала антибактериальную терапию (Имипенем + Циластатин 1 г×4 р/д в/в кап., Эдицин 4 г×2 р/д в/в кап.). Проводились курсы 2 раза в день ГБО при давлении 1,5 атм и экспозиции 60 мин.

Спустя 5 дней после начала лечения лихорадки и гипертермии не отмечается. По данным рентгенографии легких, имеется резко положительная динамика, жидкость и газ в плевральных полостях не определялись. Свищевое отверстие зажило вторичным натяжением через 10 дней (рис. 4).



Рис. 3. Свищевое отверстие



Рис. 4. Состояние при выписке

Клинический случай № 2

Пациентка А., 46 лет.

Диагноз: рак правой молочной железы T2N0M0, стадия Па. Состояние после комплексного лечения в 2004–2010 гг. Постмастэктомический синдром. Лимфатический отек левой верхней конечности ISL II б.

Операция: отсроченная реконструкции правой молочной железы TRAM-лоскутом, трансплантация паховых лимфатических узлов в правую аксиллярную область.

В послеоперационном периоде отмечался краевой некроз TRAM-лоскута. Пациентке также прово-

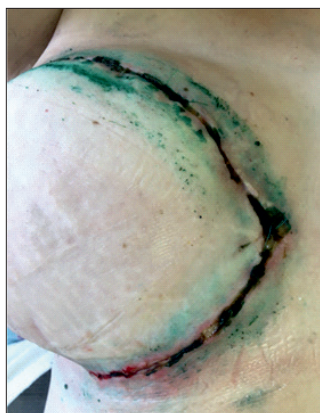


Рис. 5. 5-е сутки после операции



Рис. 6. Через месяц после операции (краевой некроз лоскута)



Рис. 7. 5-е сутки после операции



Рис. 8, 9. Через месяц после операции (краевой некроз лоскута)



дились курсы ГБО 1 раз в сутки при давлении 1,5 атм и экспозиции 20 мин. Рана зажила вторичным натяжением, иссечение некроза не потребовалось (рис. 5, 6–9).

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о достоверном увеличении скорости заживления ран у всех пациентов, получающих лечение ГБО, что сокращает количество дополнительных хирургических вмешательств и сроки госпитализации. Полученные данные позволяют рекомендовать включить ГБО в состав комплексного лечения пациентов после реконструктивных операций в онкологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пономаренко Г.Н. Кислородные барокамеры в клинической практике: Методические рекомендации. СПб., 2015, с. 6–14.
2. Чиссов В.И. Онкология: национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008, с. 491.
3. Desola J. Bases y fundamento terapeutico la oxigenoterapia hiperbarica. CRIS – Unitat de Teraputica Hiperbarica Publicado en JANO/Medicina Volumen LIV, 1260, 5-11 de junio de 1998.
4. Araújo F.M., Kondo R.K., Minelli L. et. el. Pyoderma gangrenosum: skin grafting and hyperbaric oxygen as adjuvants in the treatment of a deep and extensive ulcer. An. Bras. Dermatol. 2013 Nov-Dec, v. 88(6 Suppl 1), p. 176–178.
5. Eskes A., Lucas C., Ubbink D.T. et al. Hyperbaric oxygen therapy for treating acute surgical and traumatic wounds. Cochrane Database Syst. Rev. 2013 Dec.
6. Gevorgyan A., Wong K., Poon I. et. al. Osteoradionecrosis of the mandible: a case series at a single institution. J. Otolaryngol. Head Neck. Surg. 2013, v. 11, p. 42–46.
7. Moen I., Linda E., Stuhr B. Hyperbaric oxygen therapy and cancer – a review. Target. Oncol. 2012, v. 7 (4), p. 233–242.
8. Liu J., Yang J., Li Z. et al. Hyperbaric oxygen preconditioning promotes neovascularization of transplanted skin flaps in rats. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2014, v. 7 (4), p. 4734–4744.
9. Oliveira M.T., Rocha F.S., de Paulo L.F. et al. The approach of ameloblastoma of the mandible: a case treated by hyperbaric oxygen therapy and bone graft reconstruction. Oral Maxillofac Surg. 2013, v. 17 (4), p. 311–314.
10. Jagsi R., Jiang J., Momoh A. et al. Complications After Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction for Breast Cancer: A Claims-Based Analysis Ann. Surg. 2016, v. 263 (2), p. 219–227.
11. Зикирходжаев А.Д., Ефанов В.В., Усов Ф.Н., Исмаилова М.М. Осложнения отсроченных реконструктивно-пластических операций после радикальной мастэктомии. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015, № 2, с. 31–34.
12. Лисицын Ю.П. История медицины. 2008, с. 67–80.
13. Godman C.A., Joshi R., Giardina C., Perdrizet G., Hightower L.E. Hyperbaric oxygen treatment induces antioxidant gene expression. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2010, v. 1197, p. 178–183.
14. Feldmeier J., Carl U., Hartmann K., Sminia P. Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? Undersea Hyperb. Med. 2003, v. 30, p. 1–18.
15. Daruwalla J., Christophi C. Hyperbaric oxygen therapy for malignancy: a review. World J. Surg. 2006, v. 30, p. 2112–2131.

16. Hopf H.W., Rollins M.D. Wounds: an overview of the role of oxygen. *Antioxid Redox Signal*. 2007, v. 9, p. 1183-1192.
17. Диков Ю.Ю., Соболевский В.А., Кропотов М.А., Ивашков В.Ю. Применение трехмерного моделирования и 3D-печати при реконструкции нижней челюсти. *Опухоли головы и шеи*. 2015, № 1, с. 20-24.
18. Ивашков В.Ю., Соболевский В.А. Клинический случай лечения длительной лимфорреи, возникшей после радикальной мастэктомии. *Поволжский онкологический вестник*. 2015, № 3, с. 20-23.
19. Ивашков В.Ю. Пересадка васкуляризированных лимфатических узлов в лечении лимфатического отека руки. *Анатомическое исследование пахового лимфатического лоскута. Методика двойного контрастирования лимфоузлов. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2016, № 2, с. 61-67.
20. Оганесян К.Р. Сравнительная оценка реконструктивно-пластических операций при раке молочной железы. *Дис. канд. мед. наук. М.*, 2005, 164 с.

Статья поступила 03.02.2017 г., принята к печати 20.03.2017 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

APPLICATION OF HYPERBARIC OXYGENATION IN THE TREATMENT OF COMPLICATIONS AFTER RECONSTRUCTIVE SURGERY IN ONCOLOGY

Ivashkov V.U., Sopromadze S.V., Dokolin R.M., Alimov Ju.V., Sobolevsky V.A.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: oxygen therapy, reconstructive surgery, wound healing

It is known that malignancies lead to the development of tissue hypoxia, or directly related to the acute or chronic hypoxia, which significantly affects the process of tumor growth and metastasis. Since oxygen is necessary for all the major processes involved in wound healing, including resistance to infection, activation of fibroblasts, collagen deposition, angiogenesis and epithelialization, suggested that hyperbaric oxygen therapy (HBOT) promotes the growth of malignant tumors. Thus, for many decades, the focus of researchers was intended to ascertain the validity of this assumption. In the early 2000s Feldmeier, Daruwalla et al. Conducted a literature review about the use of HBOT in oncology. Both authors found that HBO does not promote tumor growth and HBO in patients with malignant tumors is safe. In this article the question of the use of hyperbaric oxygen therapy in treatment of cancer patients, the study of the history of this problem. As well as the results of his own research: the use of HBOT for the treatment of complications after reconstructive operations in oncology.