

I. ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В РЕАНИМАЦИИ И ТЕРАПИИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ И КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Г.Г. РОГАЦКИЙ¹, И.С. СТАМБЛЕР², О.А. ЛЕВИНА³

¹ Факультет наук о жизни им. Мины и Эверарда Гудман, центр исследований мозга им. Лесли и Сюзан Гонда.

Университет Бар-Илан, Рамат-Ган, Израиль

² Отдел науки, технологии и общества, Университет Бар-Илан, Рамат-Ган, Израиль

³ О.А. Левина. Отделение гипербарической оксигенации НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Москва

1. АННОТАЦИЯ

Гипербарическая оксигенация (ГБО) завоевывает все большее признание в качестве универсального лечебного метода. В данной статье рассматривается применение ГБО в реанимации и терапии пожилых пациентов с церебральными и кардиореспираторными нарушениями, как при острых так и хронических заболеваниях. Подчеркивается жизненно важная роль правильной дозировки ГБО-терапии для обеспечения как эффективности, так и безопасности лечения. Мы считаем, что в острых стадиях повреждений мозга, а также

острой сердечно-сосудистой и/или легочной недостаточности, адекватная доза гипербарического кислорода является важнейшим условием для достижения максимального терапевтического эффекта в связи с мощными антигипоксическими возможностями этого метода. В отличие от этого, при хроническом течении таких нарушений, возрастает важность безопасной дозы для предупреждения кислородной интоксикации. Принимая во внимание долгосрочные эффекты терапии, дальнейшие корректировки дозы должны быть

проведены для людей пожилого возраста по сравнению с более молодыми пациентами. Рассмотрены некоторые возможные геропротекторные механизмы действия ГБО, возможно идентичные с другими геропротекторными средствами.

2. ВВЕДЕНИЕ: ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В КАЧЕСТВЕ ПРИОРИТЕТНОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ В РЕАНИМАЦИИ

Гипербарическая оксигенация (завоевывает все большее признание в качестве универсального терапевтического метода. Начиная с 1960-х годов, список показаний к ГБО расширяется. Так с 2016 года, Обществом Подводной и Гипербарической медицины (UHMS), указывается ГБО как метод лечения при 14 различных заболеваниях и синдромах с различной этиологией и патогенезом, таких, как отравления угарным газом, тяжелая форма анемии, краш-повреждения, компартмент-синдром и другие острые ишемии травматического генеза (1). На протяжении всех этих лет, многочисленные лабораторные исследования и клинические наблюдения, пытаются расширить список показаний, которые должны включать использование ГБО для борьбы с болезнями и расстройствами жизненно важных органов, в частности, у пациентов пожилого возраста. Применение гипербарического кислорода на фоне острой ишемии, геморрагического и травматического повреж-

дения головного мозга отмечено в большинстве перспективных исследований. Так в начале 1960-1970-х годов, были опубликованы первые результаты клинического наблюдения ГБО-терапии (ГБОТ) у больных с острой церебральной ишемией (2-5). Оценка влияния гипербарической оксигенации в этих работах была основана на неврологических и электроэнцефалографических (ЭЭГ) наблюдениях. Несмотря на разнообразие течения и тяжести ишемического инсульта, авторы отмечают общее положительное влияние ГБОТ на состояние пациентов. Однако, было отмечено, что скорость и полнота устранения признаков инсульта у разных пациентов была различной.

Значительный вклад в разработку проблемы был сделан в 1970-1980-х гг. специалистами института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в Москве. Их исследованиями было проанализировано наибольшее количество наблюдений (ГБОТ была включена в комплексное лечение 124 пациентам, перенесшим инсульт). Эти наблюдения подтвердили позитивные результаты исследований, проведенных ранее (6). Кроме того, исследователи этого института пришли к ряду важных выводов относительно влияния ГБО на прогрессирование острого инсульта. В частности, они обнаружили, что у пациентов, которые перенесли острую ишемию и прошли ГБОТ, была резко снижена частота типичных осложнений, таких как вторичный инсульт, пневмония, отек легких, декомпенсация сердеч-

ной деятельности. В результате такого положительного терапевтического эффекта уровень летальности среди пациентов, получавших ГБОТ, был снижен в 2,4 раза по сравнению с контрольной группой (6).

Далее важным событием в гипербарической оксигенотерапии в начале 1990-х годов стало внедрение новых технологий для мониторинга кровотока и обмена веществ головного мозга при инсульте. Клиника D-r Neubauer впервые показала наличие ишемии головного мозга, зоны пенумбры и реперфузии после ГБОТ, используя однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) (7, 8). Использование этой технологии создало реальную объективную основу для оценки восстановления кровотока и обмена веществ в ишемических очагах головного мозга, непосредственно во время курса ГБО. В этой клинике было пролечено более 350 пациентов (в возрасте от 3 до 93 лет), с тяжелыми нарушениями головного мозга в результате ишемического, геморрагического инсультов, черепно-мозговой травмы и гипоксической энцефалопатии (9). Несмотря на установленный «безнадежный прогноз», позднее начало лечения ГБО (от 6 месяцев до 14 лет) после произошедшего инсульта, продемонстрировало себя в качестве безопасной и эффективной терапии.

Таким образом, к концу 90-х годов в клинических центрах, имевших многолетний опыт применения ГБО терапии при повреждениях мозга,

был получен принципиально положительный ответ на вопрос о потенциальных возможностях использования ГБО терапии при указанных выше состояниях. Однако, несмотря на четко проявляющуюся тенденцию к восстановлению перфузии и метаболизма мозга в условиях применения ГБО терапии, отмечалась также и значительная вариабельность в скорости восстановления регистрируемых показателей у разных пациентов. Не останавливаясь здесь на частных особенностях, способных оказывать влияние на излечимость возникших нарушений (таких, как объём очага повреждения мозга, возраст пациента, физическое состояние и пр.), отметим, что одной из важнейших «организационных» причин такой вариабельности авторы считают большой «разброс» во временных интервалах, от момента начала повреждения мозга до момента начала ГБО терапии (6, 9).

Другой важной причиной неоднозначности и вариабельности терапевтических результатов, по нашему мнению, могло быть отсутствие стратегии дозирования ГБОТ, по крайней мере у рассматриваемой категории пациентов. В частности, до начала 2000-х, в специальной литературе нет данных о правильном расчете доз и единиц ГБО у пациентов с острым ишемическим инсультом (ОИИ). Соответственно, нет данных о зависимости результатов лечения инсульта от дозы применяемого гипербарического кислорода. Нами ретроспективно были проанализиро-

ваны данные клинических наблюдений у 265 пациентов с острым ишемическим инсультом, получавших ГБОТ в различных медицинских центрах (Rogatsky и соавт., 2003) (10). На основании опубликованных данных, впервые представилась возможность измерить дозу ГБОТ (D_{hbot}), которая рассчитывалась как произведение pO_2 внутри барокамеры (АТА), длительности однократного сеанса (часы) и количества сеансов. Эффективность ГБО (E_{fhbot}) оценивалась процентным соотношением числа пациентов, у которых наблюдалось четко выраженное клиническое улучшение неврологического статуса во время курса ГБОТ, к общему числу пациентов, получавших ГБОТ. Было проведено сравнение уровня эффективности метода в каждом исследовании с соответствующим значением дозы ГБО. Сопоставление данных демонстрировало тенденцию к более высокой эффективности при увеличении средней суммарной дозы ГБОТ. Коэффициенты корреляции между этими параметрами были достаточно высокими ($r=0,92$). Максимально возможное значение эффективности ГБО составляет 100%, что соответствует среднему, но не ниже 30 единиц ($ATA \cdot h \cdot n$). Эти данные предполагают, что использование оптимальных суммарных доз ГБО может обеспечить максимально возможный терапевтический эффект при лечении пациентов от острого ишемического инсульта.

После публикации этой работы, более 10 лет назад, ее содержание

привлекло значительное внимание специалистов в разных странах, в том числе ведущих специалистов США и Европы (11-14). Однако, насколько нам известно, обсуждение и практическое использование нашей идеи об использовании и оптимизации дозы ГБО в лечении острого ишемического инсульта, имеет место только в Китае (15) и Тайване (16). Это вполне объяснимо, учитывая тот факт, что практическое использование ГБО на фоне острого инсульта официально рекомендовано национальной медицинской ассоциацией Китая, Тайваня, а также России (в отличие от списка показаний включенных в США Обществом Подводной и Гипербарической Медицины). В результате, в настоящее время, в вышеперечисленных странах сотни пациентов получили своевременную и высокоэффективную ГБОТ при остром ишемическом инсульте. Анализ специальной литературы, изданной в этих странах, показал, что в последнее десятилетие, наилучшие результаты эффективности ГБО (в пределах 80-96%) были получены именно при условиях, которые были продемонстрированы в нашей работе в 2003 году, определившей оптимальную высокую общую дозу ГБО не менее 30-60 вышеупомянутых единиц измерения (см. данные в (15)). По нашим данным, за это десятилетие больше не было работ, опубликованных в «Западной» литературе, чтобы экспериментально подтвердить или отвергнуть идею эффективности ГБОТ в зависимости от дозы при остром ишемическом инсульте.

Известно, что успешно начатые клинические исследования ГБОТ при остром ишемическом инсульте, были практически приостановлены в США и ЕС. Причина этого может быть связана с неоднозначностью и изменчивостью терапевтических результатов при весьма острых и часто критических клинических состояниях в отсутствии четкой регламентации дозирования лечения. Это, возможно, способствовало более активному участию пионеров и поклонников ГБО терапии, использующих метод при хронических, а не острых, повреждениях мозга, в том числе долгосрочных, с тяжелыми последствиями ишемического и геморрагического инсультов и черепно-мозговых травм у пациентов, которые не получили своевременный и адекватный курс ГБО на ранних стадиях заболевания (9, 17-19).

Напротив, в России в этот период и до сих пор активно исследуют возможности более широкого и интенсивного применения ГБО при вышеуказанных заболеваниях, в острой стадии (20-22). В этих публикациях обобщены данные об использовании ГБОТ у больных с острой церебральной патологией, находящиеся в нейро-реанимации. Анализ результатов у 750 пациентов после раннего хирургического лечения интракраниальных аневризм, внутричерепных кровоизлияний, черепно-мозговых травм, а также при опухолях головного мозга, продемонстрировал целесообразность, безопасность и эффективность приме-

нения ГБО у данной категории пациентов. Исследования показали, главным образом, новые подходы к использованию гипербарической оксигенации и эффективность применения ГБО при вышеуказанных состояниях для самых тяжелых пациентов, требующих респираторной поддержки. Была разработана методика проведения ГБО при искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Сообщалось, что раннее включение ГБОТ в комбинированное лечение таких пациентов способствует более быстрому восстановлению жизненно важных функций, способно предотвратить осложнения в раннем реанимационном периоде и ускорить регресс неврологической симптоматики. Принципиально важным компонентом этой лечебной стратегии является мониторинг газового состава артериальной крови, скорость мозгового кровотока и внутричерепного давления (ВЧД) (20-22).

Эффективность ГБО-терапии при острых повреждениях головного мозга была показана при черепно-мозговой травме (ЧМТ). Исследования по использованию ГБО-терапии при ЧМТ в течение многих лет проводились Rockswold и соавт. (23-26). В настоящее время эта группа исследователей, видимо, имеет наибольший опыт использования ГБО в раннем периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. Они пришли к выводу, что гипербарический кислород в сочетании с нормобарическим существенно улучшает окислительный метаболизм в относительно не-

поврежденном участке мозга и в прилегающей к очагу поражения ткани, снижает внутричерепную гипертензию и приводит к улучшению показателей биомаркеров токсичности кислорода в головном мозге. Отмечалось значительное снижение смертности и улучшение благоприятного исхода по шкале исходов Glazgo (26). Другие авторы пришли к аналогичным выводам о положительном влиянии ГБО в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (27, 28). Их опыт показывает, что точное и грамотное использование современного оборудования ГБО-терапии может дать высокоэффективные результаты у пациентов с наиболее тяжелыми острыми заболеваниями и повреждениями головного мозга.

Тем не менее, как указано выше, есть еще существенные недостатки в развитии научной стратегии для применения ГБО на фоне острой церебральной патологии, особенно у пожилых людей. Вопрос о терапевтической дозировке ГБО, несомненно, является стратегическим, так же, как и при дозировании любых других лекарств или терапевтических вмешательствах. Мы считаем, что во многих случаях, уменьшая кислородную «нагрузку», одновременно успешно решая задачу минимизации риска токсичности кислорода, терапия, тем не менее, может быть недостаточно эффективна в плане борьбы с гипоксией и ее последствиями. Кроме того, не во всех случаях осуществляется мониторинг кислорода

и уровень CO_2 в артериальной крови (PaO_2 и PaCO_2). Подобный мониторинг необходим для контроля поддержания адекватного газового обмена в легких, с регулируемыми параметрами вентиляции и контролируемой концентрацией кислорода. Эти недостатки, особенно недостаточная оценка оптимальной дозы, с отсутствием дифференциации для конкретных условий или возрастных групп, могут негативно повлиять на результаты лечения у самых тяжелых больных, особенно пожилого возраста. Мы считаем, что в таких случаях научно обоснованные и индивидуально регулируемые терапевтические дозы ГБО могли бы еще больше улучшить прогноз не только выживаемости тяжелых больных, но также снизить риск и степень инвалидизации у этой массовой группы пациентов.

3. ПРИМЕНЕНИЕ ГБО В ЛЕЧЕНИИ ВОЗРАСТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Вопрос дозирования ГБО-терапии имеет решающее значение также для лечения пациентов с хроническими формами поражений головного мозга (18). Однако, в острой стадии повреждения мозга, адекватная доза гипербарического кислорода – это самое важное условие для получения максимального лечебного эффекта из-за мощного антигипоксического потенциала этого метода. Напротив, при хроническом течении повреждений головного мозга, тра-

диционно сильный акцент делается на комфортную дозировку для предотвращения интоксикации кислородом из-за необходимости многократного длительного применения. В то же время, диапазон доз кислорода может очень сильно варьироваться (18). Однако в последнее время больше внимания уделяется дифференцированным терапевтическим эффектам конкретных дозировок при хронических состояниях, хотя была отмечена высокая сложность и неоднозначность эффектов дозы в отношении к конкретным условиям и действию молекулярных механизмов (19).

Удивительно, что в недавно опубликованной работе из Sagol Центра Исследований Гипербарической Медицины (Израиль) отмечается, что острая интоксикация кислородом при ГБО у пациентов с хроническими формами повреждения головного мозга встречается очень редко и по их данным составляет 1:62614 (29). Кроме того, анализируя результаты своих исследований за последние годы (всего 2324 пациентов), авторы подчеркивают, что «строгие протоколы лечения, включая обследование до курса ГБОТ и мониторинг во время сеансов, являются важным условием для усиления безопасности пациента». По мнению авторов, при соблюдении этих условий гипербарическая кислородная терапия в настоящее время может рассматриваться как одна из самых безопасных медицинских процедур. В очень короткий период исследований (2010-2014 гг.), группа показала не только

эффективность ГБО-терапии в отсроченных стадиях ишемического и травматического повреждения мозга, но также представила патофизиологические доказательства анатомического, функционального и метаболического восстановления или «омоложения» мозга с помощью ГБО (30-32). Однако, на наш взгляд, результаты, которые были получены группой, не только не преуменьшают, а наоборот, подчеркивают необходимость расширения ГБО исследований, также в острых стадиях повреждения мозга. Мы считаем, что по-прежнему высокий уровень инвалидизации, заболеваемости и смертности, в частности, в связи с острым ишемическим инсультом, оправдывает такую необходимость.

Основываясь на многолетнем опыте, использования гипербарической оксигенации при острых, хронических заболеваниях, а также травмах головного мозга, R.A. Neubauer и P.G. Narch предложили применять ГБОТ для достижения геропротекторных эффектов (33, 34). Оптимальные режимы и дозы кислорода являются необходимым условием для успеха такого применения. Предполагаемые омолаживающие свойства гипербарического кислорода можно рассматривать как результат общего защитного эффекта на организм человека, улучшающего его энергетический обмен.

Такой защитный эффект ГБО при различных стрессах был описан F. Imperatores с соавт. на группе экспериментальных животных (35-37).

Авторы представили доказательства защитного и профилактического эффекта ГБО у крыс при циркуляторном шоке, вызванным с помощью инъекций зимозана. При использовании ГБО повышалась выживаемость особей и уменьшалось воспаление брюшины. ГБОТ (2 АТА) также предотвращала полиорганную недостаточность, в том числе повреждение легких, печени и тонкого кишечника после применения интраперитонеального стимулирования зимозаном. Эти результаты, по сути, подтверждают наши более ранние данные, касающиеся защитных эффектов ГБО при развитии острой дыхательной дисфункции у крыс в результате внутрилегочной инъекции олеиновой кислоты. В экспериментальной группе, проведение только одного сеанса ГБО значительно уменьшало интенсивность распространения артериальной гипоксемии и уровень смертности по сравнению с контрольной группой (38).

Тем не менее, общие защитные и/или геропротекторные механизмы действия ГБО, если такие действительно существуют, еще предстоит выяснить. Вопрос дозировок также может иметь решающее значение для определения механизма действия ГБО при вышеуказанных эффектах. Предположительно, высокие дозы гипербарического кислорода должны были бы индуцировать окислительный стресс, с продуцированием высокой концентрации реактивных форм кислорода (ROS), которые больше полувека считались одной из

основных причин молекулярного повреждения при старении (39). Действительно, оксидативное повреждение наблюдается при ГБОТ среди прочих эффектов, потенциально способствуя развитию катаракты (40). Однако важно также учесть, что некоторые уровни ROS могут стимулировать регенерацию тканей (41). Также, в определенных дозах ГБО способна продуцировать усиливающие эффекты гормезиса, которые могут фактически повышать антиоксидантную защиту путем стимуляции антиоксидантных защитных механизмов (42). Предполагается, что защитные эффекты ГБО активизируются путем усиления экспрессии белков теплового шока (43) и мобилизации стволовых клеток (44). Также, хроническое системное воспаление долгое время считалось одной из основных причин возрастных патологических изменений (45). Соответственно, снижение чрезмерного нейро-воспаления являлось популярной целью лечения (46). Обычно сообщается, что ГБОТ обладает противовоспалительным эффектом, что является одним из основных механизмов лечения, как при хронических так и при острых возрастных состояниях (например, острого ишемического инсульта – ОИИ) (47). Тем не менее, возрастает понимание того, что провоспалительные эффекты могут быть необходимы для регенерации тканей, в том числе нейрорегенерации (48).

В целом, роль ГБО в регенерации, в частности ангиогенеза, через

стимуляцию различных факторов роста тканей, остается неопределенной. Некоторые исследования связывают терапевтический эффект ГБО с гормезисным механизмом стимуляции ангиогенеза, как было показано в микрососудистой эндотелиальной клеточной культуре (42). Тем не менее, существует утверждение об определенном антиангиогенном эффекте, например, посредством ингибирования гипоксии-индуцируемого фактора (HIF-1) и сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), нейтрофил-инфильтрации и матриксметаллопротеиназы MMP-2 и MMP-9, которые ускоряют ангиогенез. Путем ингибирования данных ангиогенных факторов, как полагают, ГБОТ подавляет образование морщин (49). Специфические эффекты и энергетические потребности в различных тканях могут играть решающую дифференцирующую роль. Таким образом, терапевтический эффект ГБО может осложняться не только неопределенностью общей дозировки для разных людей и состояний, но и неопределенностью дозировки для разных тканей.

В тесной связи с гормезисом, ГБОТ, возможно, оказывает защитное противоишемическое действие через ишемическое прекондиционирование. То есть, благодаря применению определенной суб-пороговой дозировки ГБОТ, возникает переходящая, сублетальная ишемия, способная вызвать толерантность к последующей, более тяжелой ишемии (47). Этот механизм открывает возможно-

сти использования ГБО в качестве превентивной терапии для пациентов пожилого возраста. Некоторые механизмы прекондиционирования связывались с усилением экспрессии защитных энзимов таких как Sirtuins (50), усиление активности MAPK, аутофагии (51) и ингибирование mTOR(52). Таким образом, механизмы прекондиционирования с использованием ГБОТ возможно имеют сходство с применением других геропротекторных средств (например, таких как сиртуин-стимулирующие или mTOR ингибирующие препараты (53, 54)), стимулирующие энергетический метаболизм, но потенциально с меньшим фармакогенным побочным эффектом. Тем не менее, такая возможность все же потребует обширных исследований, требующих очень внимательного рассмотрения дозировок.

Другим осложняющим фактором геропротекторного потенциала может быть механизм эффективности ГБО-терапии, связанный с краткосрочными и долгосрочными воздействиями. В любых гипотетических «эффектах анти-старения» возможна опасность кратковременной пользы, за которой следуют отдаленные пагубные последствия (55). Очевидно, чтобы их исключить, необходимы долгосрочные наблюдения. К сожалению, в целом, существует дефицит таких исследований практически для любого использования ГБО-терапии. В частности, серия Cochrane систематических обзоров по применению ГБО при остром коронарном синд-

роме (56), хронических ранах (57), а также в качестве дополнительной терапии при травматических повреждениях головного мозга (58) пришли к почти единому выводу о наличии весомых доказательств краткосрочной пользы, в то время как отдаленные положительные эффекты не доказаны. Предложения по доработке, в этих обзорах также довольно однородны, подчеркивая необходимость более точной количественной оценки, персонализации и долгосрочной оценки результатов лечения: «Соответственно обосновано проведение испытаний, с применением тщательной методологии определения пациентов (если таковые имеются), для которых можно ожидать получения наибольшего лечебного эффекта от ГБОТ» (56). Настоящий обзор поддерживает эти рекомендации.

Краткосрочные и долгосрочные эффекты могут быть непосредственно связаны с механизмами действия ГБОТ. Так, исследование лейкоцитов у водолазов, подвергшихся интенсивному окислительному стрессу под воздействием ГБО привел к первоначальному удлинению теломер (что может быть истолковано как увеличение клеточного регенеративного потенциала), за которым, однако, последовало уменьшение длины теломер (потенциальный признак ускоренного старения). Авторы обобщают это явление для старения тканей и всего организма и «подчеркивают важность долгосрочного наблюдения за лицами, подвергшимися воздействию избыточного гиперба-

рического окислительного стресса» (59). Действительно, существует необходимость системной, долгосрочной оценки влияния кислородной терапии на целостный организм на протяжении всей жизни, с моделированием расходов энергетических ресурсов. Такие модели в настоящее время только зарождаются (60). Тем не менее, эти сложности не дают повода для сокращения исследований ГБО, а скорее наоборот требуют их интенсификации, ввиду очевидной пользы для большого числа пациентов в определенных состояниях. Исследования необходимо активизировать для улучшения понимания данных условий, в частности дозировки. В этом случае как никогда подходит крылатое выражение – «Мы делаем это, не потому, что это легко, а потому что трудно».

4. ВОЗДЕЙСТВИЕ ГБО НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ И ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМЫ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Рассматривая вопрос об использовании ГБОТ против старения или для общего улучшения здоровья пожилых людей, можно предположить, что одной из главных проблем при применении ГБО для таких целей может быть опасность токсического воздействия избыточного кислорода на мозг и легкие (61). Другой, не менее важной (возможно даже более важной) проблемой в таких случаях является общее сни-

жение адаптивных возможностей, которое усугубляется с возрастом. Такое ослабление адаптационного потенциала с возрастом сопровождается увеличением риска кардиореспираторных и злокачественных заболеваний (62). Из-за этих и других возможных заболеваний и повреждений, связанных со старением (инфекции, травмы и т.д.), необходимые агрессивные диагностические и лечебные мероприятия (включая хирургические вмешательства, химиотерапию и радиотерапию) могут становиться дополнительными факторами стресса для пожилых пациентов. В некоторых подобных случаях, такая стрессовая нагрузка может привести к тяжелым осложнениям в кардио-респираторной системе (пневмония, отек легких, синдром острой дыхательной недостаточности и т.д.). Известно, например, что смертность от острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в США достаточно высока – около 3-5 на 100000 человек (63). Кроме того, риск этого осложнения со смертельным исходом у пожилых пациентов значительно выше (64-66).

Основной целью настоящего обзора является исследование возможности использования ГБОТ для облегчения критических состояний у лиц пожилого возраста, вызванных тяжелыми заболеваниями, нарушениями функции головного мозга и кардио-респираторной системы. Поэтому важно рассмотреть морфофункциональные особенности кардиореспираторной системы у данной

категории пациентов. Некоторые кардио-респираторные параметры могут служить хорошими маркерами старения. Возможно, такие маркеры могут оказаться клинически ценными и удобными для интерпретации практикующих врачей, наряду со многими «биомаркерами старения» на основе преимущественно молекулярно-биологических, например, генетических, эпигенетических и других комплексных возрастных изменений, которые в настоящее время исследуются (67, 68). Кардиореспираторные параметры, обычно применяемые в чрезвычайных ситуациях и интенсивной терапии, могут быть подходящими кандидатами как биомаркеры старения, поскольку они доказали свою полезность в реальном времени, как показатели жизнеспособности и энергии организма. Часто, в общей оценке болезненного состояния, уровень энергии в пожилом возрасте оценивают просто, задавая вопрос: «чувствуете ли Вы, что полны энергии?» (69). Однако возможны более объективные оценки энергетического уровня стареющего организма такие, как спирометрия, оксиметрия, гемодинамика, электрохимические и спектроскопические измерения метаболизма (70), а также другие структурные и функциональные параметры кардиореспираторной системы, которые могут обеспечить более адекватные показания для лечения.

В частности, старение характеризуется целым рядом изменений в правом желудочке и сосудистой си-

стеме легких (71). Давление в легочной артерии и рост сосудистого сопротивления при старении наблюдаются, в основном потому, что с возрастом происходит увеличение артериальной ригидности легочных сосудов (72, 73). УЗИ показало снижение раннего диастолического наполнения и скорости движения миокарда правого и левого желудочков (74). Также, старение характеризуется снижением сократимости и релаксации левого желудочка, а также ухудшением систолической и диастолической функций правого желудочка (75). Другим маркером старения является снижение скорости сократительной функции миокарда и раннего диастолического наполнения в левом желудочке (76). Анатомические и физиологические эффекты старения в легких у пожилых похожи на последствия мягко протекающей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Старение приводит к прогрессивному ухудшению функций легких, включая снижение их жизненной емкости и увеличение остаточного объема. Как правило, это приводит к коллапсу дыхательных путей во время выдоха. Все компоненты дыхательного мертвого пространства увеличены. Вдыхаемый газ плохо смешан. Вентиляция недостаточно соответствует перфузии. Наблюдается снижение легочной диффузии и усиление работы дыхания (77). Интеграция и развитие различных функциональных нарушений кардиореспираторной системы при старении, приводят к

прогрессивным нарушениям систолической и диастолической функции миокарда. Это сопровождается постепенным ухудшением газообмена легких, а в самых тяжелых случаях происходит постепенное снижение концентрации кислорода в артериальной крови, что в свою очередь может усугубить дисфункцию миокарда (78). Все патологические изменения в кардиореспираторной системе в целом проявляются в уменьшении максимального потребления кислорода (Vo_{2max}), которое считается одним из наиболее информативных параметров для оценки биологического возраста (79-81). Данный тип физиологических параметров старения (81), ориентирующийся на изменение энергетического обмена, может дополнять различные другие молекулярные маркеры старения.

Подобные характеристики особенно важны при рассмотрении возможности использования ГБО для реабилитации пожилых людей (33, 34). В частности, ограничение максимального потребления кислорода может иметь прямые последствия на эффективность ГБО-терапии. Очевидно, крайне важно знать последствия ГБО-терапии на структуру и функцию кардиореспираторной системы у данной категории пациентов. К сожалению, этот вопрос до сих пор не решен должным образом. До сих пор, хронологический и физиологический возраст едва ли рассматривались как самостоятельный или дифференцирующий фактор диагноза и лечения.

Имеющиеся в литературе данные, характеризующие «возрастные» состояния, не согласованы и часто даже противоречивы. Было показано, что при использовании ГБО у 52 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца после 12-15 сеансов, значительно снизилась частота возникновения стенокардии и даже прекратились ее проявления, удалось существенно облегчить симптомы сердечной недостаточности, улучшить сократимость миокарда (82, 84). Метод также был использован у 31 пациента с пароксизмальной тахикардией на фоне ишемической болезни сердца. По сообщениям авторов, благодаря проводимой ГБО терапии, частота и продолжительность пароксизмов была снижена до длительной ремиссии (83), отмечалось уменьшение количества экстрасистол.

В то же время, литература включает в себя указания о возникновении побочных эффектов, таких как отек легких при использовании ГБО на фоне хронической ишемической болезни сердца. В частности, были сообщения о 3 случаях отека легких, связанных с ГБО. Все три пациента были преклонного возраста (одному – 50+ и двоим – 75+), у 2 пациентов имелись незаживающие раны стопы и у одной пациентки – груди после радиотерапии грудной клетки в связи с карциномой молочной железы (85). Все 3 пациента страдали ишемической болезнью сердца, что сопровождалось снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка

(ЛЖ). Авторы рекомендовали осторожность при использовании ГБО у больных со снижением фракции сердечного выброса на фоне сердечной недостаточности. В еще одном случае, у пациента 80 лет с ишемической кардиомиопатией был зарегистрирован острый отек легких (фракция выброса 25%), инсулин-независимый сахарный диабет и заболевание периферических сосудов – что послужило показанием для ГБО-терапии. Пациент не имел явных признаков сердечной недостаточности до ГБОТ (86). Однако его предрасположенность к гипоксии, по мнению авторов, могла быть фактором риска возникновения острого отека легких во время ГБОТ. В другом сообщении, вопреки ранее описанным случаям ГБОТ-индуцированного отека легких, авторы описали развитие отека легкого, вызванного ГБОТ, у пациента с умеренной диастолической дисфункцией при нормальной фракции выброса. По мнению авторов, в этом случае, возможный механизм вызванного ГБОТ отека легких может объясняться такими явлениями как увеличение постнагрузки ЛЖ, повышение уровня заполнения давления ЛЖ, увеличение окислительного стресса миокарда, повышение проницаемости легочного капилляра или индуцирование кислородной токсичности легких. Авторы рекомендуют проявлять осторожность при использовании ГБО для лечения пациентов с низким сердечным выбросом или диастолической дисфункцией (87).

Мы считаем, что одним из основных факторов снижения риска возникновения и развития отека легких, в условиях ГБО, должна быть оптимизация режима и дозировки гипербарического кислорода, используемого в каждом конкретном случае. Анализ литературы и наш опыт привели нас к гипотезе, что при острой и тяжелой гипоксии, возникающей у пациентов с тяжелыми заболеваниями и травмами головного мозга, а также кардиореспираторной системы, толерантность к гипербарическому кислороду, по-видимому, намного выше, чем у пациентов с ухудшением в тех же органах, но в хронической «стабильной» стадии этих заболеваний. Эта гипотеза, очевидно, нуждается в проверке. Однако в наших наблюдениях ежедневные сеансы (с курсом до 2 недель) ГБО терапии в условиях реанимации у 8 пациентов с травмой грудной клетки, мы никогда не сталкивались ни с одним случаем возникновения и развития кислородной токсичности или острого отека легких, вызванного ГБО. Кроме того, применение ГБО терапии предотвратило развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у наиболее тяжелых пациентов с травмой грудной клетки (88) (подробнее см. ниже).

Так же Лебедевым и соавт. (6) не было отмечено токсичности кислорода при снижении легочных осложнений и летальности благодаря использованию ГБОТ при остром инсульте на большом объеме обсле-

дуемых (124 пациента). В последние годы были опубликованы дополнительные перспективные результаты использования ГБО терапии у пациентов с тяжелыми травмами головного мозга, где терапевтические эффекты были более выраженными при более тяжелых состояниях пациентов (21). В противоположность, как упоминалось выше, в наблюдениях Neubauer и группы Narch, использование гипербарического кислорода и даже воздуха через месяцы и годы после начала травмы или заболевания, требовало очень осторожного дозирования с тенденцией к снижению концентрации кислорода на каждом этапе лечения (9,18). Мы считаем, что при ГБОТ должен быть более внимательный подход к состоянию сердечно-сосудистой и дыхательной системы пациентов, особенно старшей возрастной категории. Увеличение количества исследований в этой области не только уменьшит заболеваемость и риск кислородной интоксикации, но может также открыть новые возможности для повышения эффективности ГБОТ как для профилактики, так и лечения нарушений функций жизненно важных органов.

5. ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС СИНДРОМ (ОРДС)

Принимая во внимание диагноз и улучшение кардиореспираторных функций, особый интерес представляет использование ГБО для предотвращения острых кардио-респира-

торных нарушений, приводящих к высокой смертности у пожилых людей (64-66). Улучшение кардио-респираторной функции при взрывной травме может рассматриваться как показательный случай (89, 90). В частности, в США современные инструкции Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) «для подготовки в случае массовых травм» рекомендуют использовать ГБО для «некоторых случаев повреждения легких при взрыве» (91). В качестве иллюстрации мы можем представить наши результаты использования ГБО для лечения больных с тяжелой закрытой травмой грудной клетки (88). Такие травмы являются одним из основных «поставщиков» ОРДС (92, 93) из-за появления контузии легких при тяжелой механической травме грудной клетки (94-96). После травмы были проверены основные параметры кардиореспираторной функции, такие как P_{aO_2} мм рт. ст. – парциальное давление кислорода в артериальной крови; P_{aO_2}/F_{iO_2} – соотношение парциального давления кислорода к фракции вдыхаемого кислорода; SVI мл/м² – показатель (индекс) ударного объема; CI л/мин/м² – сердечный индекс. Как показано путем ретроспективного анализа данных мониторинга, осложненная травма грудной клетки сопровождается устойчивым снижением всех этих показателей, которые являются характерными патофизиологическими признаками таких локальных травм. Позже, несмотря на использование всего со-

ответствующего комплекса интенсивной терапии, динамика этих параметров стала необратимой для группы пациентов с летальным исходом. В то же время, в излечиваемой группе, проведение комплекса мер интенсивной терапии сопровождалось прекращением негативной динамики вышеперечисленных параметров, с их последующей постепенной нормализацией.

Анализ клинических и лабораторных данных показал, что основным компонентом тяжелых патологических состояний была глубокая депрессия кардиореспираторной функции вследствие ОРДС. Это было продемонстрировано, среди прочих признаков, также и по показателям газового обмена артериальной крови. В частности, уровень P_{aO_2}/F_{iO_2} у самых тяжелых пациентов был ниже 200-250, что является общепринятым критерием для ОРДС, независимо от его этиологии (97, 98). Уровень летальности в группе пациентов с ОРДС после тяжелой тупой травмы грудной клетки, получивших традиционную терапию, составил 77%. Это соответствует уровню общей летальности при самых тяжелых формах ОРДС по данным литературы 1980-1990-х годов, и даже в более поздний период (99, 100).

Напротив, в группе пациентов с такими же травмами, которые, в дополнение к традиционной терапии, одновременно проводили курс баросеансов, несмотря на первоначальное типичное ухудшение основных параметров кардиореспиратор-

ной функции, тем не менее наблюдалось резкое замедление отрицательной динамики показателей с их последующим активным восстановлением до нормального уровня (включая наиболее информативный диагностический параметр для таких случаев – PaO_2/FiO_2). В результате использования данной терапевтической стратегии, в этой группе пациентов ранний посттравматический процесс имел вполне благоприятное течение, а также показал полное отсутствие летальности. Таким образом, было показано, что ухудшения основных параметров кардиореспираторной функции и развития ОРДС, связанные с травмой, удавалось эффективно остановить и смягчить только под действием ГБОТ, проводимой параллельно с традиционной интенсивной терапией. По нашим наблюдениям, эта терапевтическая стратегия обеспечивает нормализацию соответствующих параметров газообмена и насосной функции сердца, тем самым предотвращая летальность (88). Фактически, полученные ранее результаты подтвердили лабораторные исследования на экспериментальных моделях в острых и критических состояниях, что продемонстрировало профилактические и защитные свойства ГБО-терапии (35-38).

Динамика двух дополнительных параметров газообмена, которые обычно контролируются в артериальной крови – а именно pH и $Paco_2$ – в наших наблюдениях не была статистически значима, за исключением

тенденции к метаболическому ацидозу на первом этапе процесса у пациентов с относительно более массивными потерями крови, что, однако, восстанавливалось в первые часы после поступления в стационар. Тем не менее, рассмотрение изменения pH и CO_2 может быть целесообразно, так как это может пролить свет на возможные механизмы терапии, в отношении нормального сбалансированного соотношения O_2/CO_2 в крови и сохранения благоприятных электролитических условий для белкового гомеостаза, что может иметь особое значение для пожилых пациентов (101).

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные специальной литературы по гипербарической медицине, включая наши результаты, позволяют рекомендовать ГБО в качестве перспективного терапевтического метода конкретно для экстренной и интенсивной терапии. В частности, ГБО может играть очень важную роль в интенсивной терапии пожилых больных, т.е. пациентов со снижением адаптационных возможностей, крайне уязвимых для резких и интенсивных стресс-факторов внешней и внутренней среды. Однако применение для данной категории пациентов интенсивных, патофизиологически обоснованных медицинских технологий, в том числе ГБО, требует более активного и всестороннего исследования кардиореспираторной функции. Как показано ранее (10, 88),

контроль газового состава артериальной крови является необходимым условием проведения ГБО-терапии пациентам, особенно пожилым, находящимся в критических состояниях, с быстро развивающейся кардиореспираторной дисфункцией, независимо от причин ее возникновения.

Мы считаем, что приведенные выше данные литературы, в том числе наши результаты, свидетельствуют о том, что в настоящее время имеется достаточно положительный опыт применения ГБО при острых критических состояниях, обусловленных тяжелыми заболеваниями и повреждениями мозга. Этот опыт открывает возможности для более эффективной терапии пожилых пациентов. По крайней мере, этого опыта может быть достаточно, чтобы рекомендовать дополнительные исследования для активного и компетентного расширения ГБО-терапии как эффективного средства защиты и спасения данной категории пациентов. Представленный материал о клиническом применении ГБО в качестве эффективного средства для предотвращения и устранения ОРДС очень важен, учитывая масштабы этого явления, разнообразие причин, и по-прежнему высокий уровень летальности, особенно среди пожилых пациентов.

При рассмотрении увеличения объема исследований относительно возможностей лечения высокой концентрацией кислорода у данной категории пациентов, очень важно использовать ГБО как средство ре-

билитации для предотвращения неблагоприятных исходов, характерных для пожилых пациентов, таких как инсульт, тромбоз, инфаркт, и т.д. В конечном итоге, данные неблагоприятные исходы являются результатом дефицита доставки кислорода к жизненно важным тканям, для чего ГБО может обеспечить эффективное и своевременное решение. В будущем проблемы доставки кислорода к жизненно важным тканям могут решаться и другими способами, такими как кислородсодержащие микрочастицы (102) или фармакологические средства (53, 54). Тем не менее, на данный момент, ГБО остается одним из самых эффективных клинических способов доставки кислорода к глубоким жизненно важным тканям, и следовательно, перспективным методом лечения негативных последствий возрастных изменений. Такое применение все еще находится в начальной стадии разработки. Однако, в случае успешного развития адекватной реабилитационной терапии кислородом, это может привести к демографически значимым результатам, улучшению качества жизни быстро растущего пожилого населения.

Следует еще раз подчеркнуть, что вопрос об эффективности применения ГБО против острой патологии головного мозга и заболеваний жизненно важных органов грудной клетки (например, острый ишемический инсульт, ОРДС и др.) все еще дискутируется. Видимо, необходимым условием решения этого спора и

достижения эффективной ГБО терапии, станет возможность правильно дозировать ГБО терапию, что потребует получения и анализа дополнительных данных об эффектах различных дозировок при конкретных патологических состояниях. Без таких данных окончательные выводы относительно показаний или противопоказаний к ГБО не могут быть достоверны. Кроме того, должно быть проведено больше исследований по анализу эффективности лечения у пожилых людей по сравнению с молодыми пациентами, чьи терапевтические режимы и результаты могут отличаться. Эти различия почти не рассматривались в литературе. Краткосрочные и долгосрочные последствия лечения также нуждаются в более тщательном изучении, принимая во внимание целостный «жизненный цикл». Нужно также иметь в виду, что существует разница между применением ГБО в острых состояниях, при хроническом течении тех же заболеваний, и как мера профилактики. Схемы, дозы, токсичность и другие факторы рис-

ка в таких условиях могут отличаться, и эти различия потребуют дальнейшего изучения. В частности, ГБОТ может быть одной из приоритетных мер реанимации для людей, находящихся в критических состояниях, имеющих острую потребность в кислороде. С другой стороны, в случаях лечения хронических заболеваний и профилактических курсов ГБО, с большой осторожностью следует проводить сеансы, чтобы избежать возможности отравления кислородом или нарушения метаболического баланса. В будущем необходимо будет уточнить дозировки и схемы баротерапии в соответствии с конкретным применением. Обязательным условием для таких исследований должно стать использование передовых высокоточных технологий, позволяющих мониторировать анатомические и функциональные изменения нарушений жизненно важных органов и динамики газового состава крови в режиме реального времени. Хочется надеяться, что такая персонализация и точность ГБО-терапии будут достигнуты в будущем.

Список литературы

1. Undersea and Hyperbaric Medicine Society (UHMS) Indications for Hyperbaric Oxygen Therapy. <https://www.uhms.org/resources/hbo-indications.html>
2. A Heyman, HA Saltzman, RE Whalen: The use of hyperbaric oxygenation in the treatment of cerebral ischemia and infarction. *Circulation* 33(5 Suppl), 20-27 (1966).
3. KH Holbach, HW Wassmann, KL Hohelъchter: Reversibility of the chronic post-stroke state. *Stroke* 7(3), 296-300 (1976).
4. KH Holbach, H Wassman: Neurological and EEG analytical finding in the treatment of cerebral infarction with repetitive hyperbaric oxygenation. In: *Proceedings of the Sixth International Congress on Hyperbaric Medicine. Aberdeen, Scotland, Aberdeen University Press (1977), pp. 205-210.*
5. RA Neubauer, E End: Hyperbaric oxygenation as an adjunct therapy in strokes due to thrombosis. A review of 122 patients. *Stroke* 11(3), 297-300 (1980).
6. VV Lebedev, IuV Isakov, SV Pravdenkova: Effect of hyperbaric oxygenation on the clinical course and complications of the acute period of ischemic strokes. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko, May-Jun (3), 37-42 (1983) (Russian).*
7. RA Neubauer, SF Gottlieb, RL Kagan: Enhancing "idling" neurons. *Lancet* 335(8688), 542 (1990).
8. RA Neubauer, SF Gottlieb, A Jr Miale: Identification of hypometabolic areas in the brain using brain imaging and hyperbaric oxygen. *Clin Nucl Med* 17(6), 477-481 (1992).
9. RA Neubauer, V Neubauer, F Gerstenbrand: Late treatment of severe brain injury with hyperbaric oxygenation. *J Am Phys Surg* 10(2), 58-59 (2005).
10. GG Rogatsky, EG Shifrin, A Mayevsky: Optimal dosing as a necessary condition for the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: a critical review. *Neurol Res* 25(1), 95-98 (2003).
11. GB Hart, MB Strauss: Hyperbaric oxygen therapy. *Stroke* 34(9), e153-155 (2003).
12. D Mathieu, ed. *Handbook on hyperbaric medicine. Berlin, Springer, 131 (2006).*
13. KK Jain, ed. *Textbook of hyperbaric medicine. Boston MA, Hogrefe Publishing, 557 (2009).*
14. A Richard. Neubauer Research Institute. www.ranri.org/resources.html

15. Tan Jiewen, Long Yiang, Song Panpan: *The optimal therapeutic dose of hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke*. *Chin J Rehab Med* 28(10), 934-938 (2013).
16. CH Chen, SY Chen, V Wang, CC Chen, KC Wang, CH Chen, YC Liu, KC Lu, PK Yip, WY Ma, CC Liu: *Effects of repetitive hyperbaric oxygen treatment in patients with acute cerebral infarction: a pilot study*. *ScientificWorldJournal* 2012, 694703 (2012).
17. RA Neubauer, SF Gottlieb, NH Pevsner: *Hyperbaric oxygen for treatment of closed head injury*. *South Med J* 87(9), 933-936 (1994).
18. PG Harch: *The dosage of hyperbaric oxygen in chronic brain injury*. In: *Proceedings of the 2nd International Symposium on Hyperbaric Oxygenation in Cerebral Palsy and the Brain-injured Child*. Flagstaff AZ, Best Publishing, 31-56 (2002).
19. PG Harch: *Hyperbaric oxygen in chronic traumatic brain injury: oxygen, pressure, and gene therapy*. *Med Gas Res* 5, 9 (2015).
20. MV Romasenko, OA Levina, VV Krylov: *Neuroprotective effect of hyperbaric oxygenation in acute cerebral ischemia*. In: *Molecular, cellular and integrative basis of health and therapy*. Belgrade, Serbian Physiological Society 65 (2005).
21. OA Levina, MV Romasenko, VV Krylov, SS Petrikov, MM Goldin, AK Evseev: *Hyperbaric oxygenation against acute diseases and injuries of the brain. New possibilities, New solutions*. *Russ J Neurosurg* 4, 9-15 (2014).
22. Aleshchenko EI, Romasenko MV, Petrikov SS, Levina OA, Krylov VV: *Hyperbaric oxygenation influence on intracranial pressure in patents with intracranial hemorrhage receiving mechanical ventilation*. *Anesteziol Reanimatol*, 2011 Jul-Aug (4), 55-8 (2011) (Russian).
23. GL Rockswold, SE Ford, DC Anderson, TA Bergman, RE Sherman: *Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen*. *J Neurosurg* 76(6), 929-934 (1992).
24. SB Rockswold, GL Rockswold, JM Vargo, CA Erickson, RL Sutton, TA Bergman, MH Biro: *Effects of hyperbaric oxygenation therapy on cerebral metabolism and intracranial pressure in severely brain injured patients*. *J Neurosurg* 94(3), 403-411 (2001).
25. SB Rockswold, GL Rockswold, DA Zaun, X Zhang, CE Cerre, TA Bergman, J Lin: *A prospective, randomized clinical trial to compare the effect of hyperbaric to normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, and oxygen toxicity in severe traumatic brain injury*. *J Neurosurg* 112(5), 1080-1094 (2010).

26. SB Rockswold, GL Rockswold, DA Zaun, J Lin: *A prospective, randomized Phase II clinical trial to evaluate the effect of combined hyperbaric and normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, oxygen toxicity, and clinical outcome in severe traumatic brain injury. J Neurosurg 118(3), 1317-1328 (2013).*
27. MH Sukoff: *Effects of hyperbaric oxygenation. J Neurosurg 95(3), 544-346 (2001).*
28. T Sahni, M Jain, R Prasad, SK Sogani, VP Singh: *Use of hyperbaric oxygen in traumatic brain injury: retrospective analysis of data of 20 patients treated at a tertiary care centre. Br J Neurosurg 26(2), 202-207 (2012).*
29. A Hadanny, O Meir, Y Bechor, G Fishlev, J Bergan, S Efrati: *Seizures during hyperbaric oxygen therapy: retrospective analysis of 62,614 treatment sessions. Undersea Hyperb Med 43(1), 21-28 (2016).*
30. A Hadanny, S Efrati: *The efficacy and safety of hyperbaric oxygen therapy in traumatic brain injury. Expert Rev Neurother 16(4), 359-360 (2016).*
31. S Efrati, E Ben-Jacob: *Reflections on the neurotherapeutic effects of hyperbaric oxygen. Expert Rev Neurother 14(3), 233-236 (2014).*
32. S Efrati, G Fishlev, Y Bechor, O Volkov, J Bergan, K Kliakhandler, I Kamiager, N Gal, M Friedman, E Ben-Jacob, H Golan: *Hyperbaric oxygen induces late neuroplasticity in post stroke patients – randomized, prospective trial. PLoS One 8(1), e53716 (2013).*
33. RA Neubauer, PI Yutsis: *New frontiers: Anti-aging properties of hyperbaric oxygen therapy. Townsend Letter Doctors Patients 192, 68-69 (1999).*
34. PG Harch, V McCullough. *The oxygen revolution. New York, Hatherleigh Press (2010).*
35. C Luongo, F Imperatore, S Cuzzocrea, A Filippelli, MA Scafuro, G Mangoni, F Portolano, F Rossi: *Effects of hyperbaric oxygen exposure on a zymosan-induced shock model. Crit Care Med 26(12), 1972-1976 (1998).*
36. S Cuzzocrea, F Imperatore, G Costantino, C Luongo, E Mazzon, MA Scafuro, G Mangoni, AP Caputi, F Rossi, A Filippelli: *Role of hyperbaric oxygen exposure in reduction of lipid peroxidation and in multiple organ failure induced by zymosan administration in the rat. Shock 13(3), 197-203 (2000).*
37. F Imperatore, S Cuzzocrea, C Luongo, G Liguori, A Scafuro, A De Angelis, F Rossi, AP Caputi, A Filippelli: *Hyperbaric oxygen therapy prevents vascular derangement during zymosan-induced multiple-organ-failure syndrome. Intensive Care Med 30(6), 1175-1181 (2004).*

38. GG Rogatski, MB Vanshten, TV Sevost'ianova: Use of hyperbaric oxygenation to correct an acute experimental respiratory insufficiency syndrome. *Biull Eksp Biol Med* 105(4), 410-411 (1988) (Russian).
39. T Finkel, NJ Holbrook: Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 408(6809), 239-247 (2000).
40. Y Zhang, S Ouyang, L Zhang, X Tang, Z Song, P Liu: Oxygen-induced changes in mitochondrial DNA and DNA repair enzymes in aging rat lens. *Mech Ageing Dev* 131(11-12), 666-673 (2010).
41. C Gauron, C Rampon, M Bouzaffour, E Ipendey, J Teillon, M Volovitch, S Vriz: Sustained production of ROS triggers compensatory proliferation and is required for regeneration to proceed. *Sci Rep* 3, 2084 (2013).
42. CA Godman, R Joshi, C Giardina, G Perdrizet, LE Hightower: Hyperbaric oxygen treatment induces antioxidant gene expression. *Ann NY Acad Sci* 1197, 178-183 (2010).
43. JZ Yogaratnam, G Laden, L Guvendik, M Cowen, A Cale, S Griffin: Can hyperbaric oxygen be used as adjunctive heart failure therapy through the induction of endogenous heat shock proteins? *Adv Ther* 24(1), 106-118 (2007).
44. SR Thom, VM Bhopale, OC Velazquez, LJ Goldstein, LH Thom, DG Buerk: Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290(4), H1378-1386 (2006).
45. C Franceschi, J Campisi: Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69 Suppl 1, S4-9 (2014).
46. J Jordan, T Segura, D Brea, MF Galindo, J Castillo: Inflammation as therapeutic objective in stroke. *Curr Pharm Des* 14, 3549-3564 (2008).
47. Z Ding, WC Tong, XX Lu, HP Peng: Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: a review. *Interv Neurol* 2(4), 201-211 (2014).
48. M Karin, H Clevers: Reparative inflammation takes charge of tissue regeneration. *Nature* 529(7586), 307-315 (2016).
49. B Asadamongkol, JH Zhang: The development of hyperbaric oxygen therapy for skin rejuvenation and treatment of photoaging. *Med Gas Res* 4(1), 7 (2014).
50. W Yan, Z Fang, Q Yang, H Dong, Y Lu, C Lei, L Xiong: SirTI mediates hyperbaric oxygen preconditioning-induced ischemic tolerance in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 33(3), 396-406 (2013).
51. XQ Liu, R Sheng, ZH Qin: The neuroprotective mechanism of brain ischemic preconditioning. *Acta Pharmacol Sin* 30(8), 1071-1080 (2009).

52. *MV Blagosklonny: Hormesis does not make sense except in the light of TOR-driven aging. Aging (Albany NY) 3(11), 1051-1062 (2011).*
53. *VD Longo, A Antebi, A Bartke, N Barzilai, HM Brown-Borg, C Caruso, TJ Curiel, R de Cabo, C Franceschi, D Gems, DK Ingram, TE Johnson, BK Kennedy, C Kenyon, S Klein, JJ Kopchick, G Lepperdinger, F Madeo, MG Mirisola, JR Mitchell, G Passarino, KL Rudolph, JM Sedivy, GS Shadel, DA Sinclair, SR Spindler, Y Suh, J Vijg, M Vinciguerra, L Fontana: Interventions to slow aging in humans: Are we ready? Aging Cell 14(4), 497-510 (2015).*
54. *I Stambler: Stop Aging Disease! ICAD 2014. Aging Dis, 6(2), 76-94 (2015).*
55. *S Milman, G Atzmon, DM Huffman, J Wan, JP Crandall, P Cohen, N Barzilai: Low insulin-like growth factor-1 level predicts survival in humans with exceptional longevity. Aging Cell 13(4), 769-771 (2014).*
56. *MH Bennett, JP Lehm, N Jepson: Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2015(7), CD004818 (2015).*
57. *P Kranke, MH Bennett, M Martyn-St James, A Schnabel, SE Debus, S Weibel: Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. Cochrane Database Syst Rev 2015(6), CD004123 (2015).*
58. *MH Bennett, B Trytko, B Jonker: Hyperbaric oxygen therapy for the adjunctive treatment of traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev 2012(12), CD004609 (2012).*
59. *LI Shlush, KL Skorecki, S Itzkovitz, S Yehezkel, Y Segev, H Shachar, R Berkovitz, Y Adir, I Vulto, PM Lansdorp, S Selig: Telomere elongation followed by telomere length reduction, in leukocytes from divers exposed to intense oxidative stress – implications for tissue and organismal aging. Mech Ageing Dev 132(3), 123-130 (2011).*
60. *VN Novoseltsev, J Novoseltseva, AI Yashin: A homeostatic model of oxidative damage explains paradoxes observed in earlier aging experiments: a fusion and extension of older theories of aging. Biogerontology 2(2), 127-138 (2001).*
61. *SG Jenkinson: Oxygen toxicity. New Horiz 1(4), 504-511 (1993).*
62. *K Jin, JW Simpkins, X Ji, M Leis, I Stambler: The critical need to promote research of aging and aging-related diseases to improve health and longevity of the elderly population. Aging Dis 6(1), 1-5 (2015).*
63. *SE Cochi, JA Kempker, S Annangi, MR Kramer, GS Martin: Mortality trends of acute respiratory distress syndrome in the United States from 1999-2013. Ann Am Thorac Soc 13(10), 1742-1751 (2016).*
64. *GD Rubenfeld, E Caldwell, E Peabody, J Weaver, DP Martin, M Neff, EJ Stern, LD Hudson: Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med 353(16), 1685-1693 (2005).*

65. MR Suchyta, TP Clemmer, CG Elliott, JF Jr Orme, AH Morris, J Jacobson, R Menlove: Increased mortality of older patients with acute respiratory distress syndrome. *Chest* 111(5), 1334-1339 (1997).
66. SR Eachempati, LJ Hydo, J Shou, PS Barie: Outcomes of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in elderly patients. *J Trauma* 63(2), 344-350 (2007).
67. RN Butler, R Sprott, H Warner, J Bland, R Feuers, M Forster, H Fillit, SM Harman, M Hewitt, M Hyman, K Johnson, E Kligman, G McClearn, J Nelson, A Richardson, W Sonntag, R Weindruch, N Wolf: Biomarkers of aging: from primitive organisms to humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59(6), B560-567 (2004).
68. T Craig, C Smelick, R Tacutu, D Wuttke, SH Wood, H Stanley, G Janssens, E Savitskaya, A Moskalev, R Arking, JP de Magalhães: The Digital Ageing Atlas: integrating the diversity of age-related changes into a unified resource. *Nucleic Acids Res* 43(Database issue), D873-878 (2015).
69. KE Ensrud, SK Ewing, PM Cawthon, HA Fink, BC Taylor, JA Cauley, TT Dam, LM Marshall, ES Orwoll, SR Cummings, Osteoporotic Fractures in Men Research Group: A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *J Am Geriatr Soc* 57(3), 492-498 (2009).
70. T Manor, E Barbiro-Michaely, G Rogatsky, A Mayevsky: Real-time multi-site multi-parametric monitoring of rat brain subjected to traumatic brain injury. *Neurol Res* 30(10), 1075-1083 (2008).
71. F Haddad, SA Hunt, DN Rosenthal, DJ Murphy: Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 117(11), 1436-1448 (2008).
72. WR Jr Davidson, EC Fee: Influence of aging on pulmonary hemodynamics in a population free of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 65(22), 1454-1458 (1990).
73. JC Dib, E Abergel, C Rovani, H Raffoul, B Diebold: The age of the patient should be taken into account when interpreting Doppler assessed pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr* 10(1), 72-73 (1997).
74. AL Klein, LK Hatle, DJ Burstow, CP Taliercio, JB Seward, RA Kyle, KR Bailey, MA Gertz, AJ Tajik: Comprehensive Doppler assessment of right ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 15(1), 99-108 (1990).
75. RS Martin, JP Farrah, MC Chang: Effect of aging on cardiac function plus monitoring and support. *Surg Clin North Am* 95(1), 23-35 (2015).

76. JB Strait, EG Lakatta: *Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. Heart Fail Clin* 8(1), 143-164 (2012).
77. RJ Shephard: *Aging, respiratory function and exercise. J Aging Phys Activ* 1(1), 59-83 (1993).
78. MC Lewis: *Physiologic changes in the elderly respiratory system. American Geriatrics Society http://www.americangeriatrics.org/gsr/anesthesiology/physiologic_changes.pdf*
79. W Dean: *Biologic aging measurement: its rationale, history, and current status. In: Balin AK, ed. Human biologic age determination. Boca Raton FL, CRC Press (1994), pp. 3-14.*
80. WM 4th Bortz, WM 2nd Bortz: *How fast do we age? Exercise performance over time as a biomarker. J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 51(5), M223-225 (1996).
81. JH van Beek, TB Kirkwood, JB Bassingthwaite: *Understanding the physiology of the ageing individual: computational modelling of changes in metabolism and endurance. Interface Focus* 6(2), 20150079 (2016).
82. AS Smetnev, SN Efuni, VV Rodionov, LD Ashurova, IS Aslibekian: *Hyperbaric oxygenation in the overall therapy of chronic ischemic heart disease. Kardiologiya* 19(11), 41-46 (1979) (Russian).
83. IuV Isakov, AP Golikov, EZ Ustinova, NG Tret'iakova: *Hyperbaric oxygenation in the combined treatment of paroxysmal tachyarrhythmias in ischemic heart disease. Kardiologiya* 21(4), 42-45 (1981) (Russian).
84. VA Eroshina, VS Gasilin, VN Goliakov, AN Vakhlakov: *Effect of hyperbaric oxygenation on the indicators of the functional status of the myocardium in patients with ischemic heart disease. Kardiologiya* 26(10), 61-65 (1986) (Russian).
85. LK Weaver, S Churchill: *Pulmonary edema associated with hyperbaric oxygen therapy. Chest* 120(4), 1407-1409 (2001).
86. C Obiagwu, V Paul, S Chadha, G Hollander, J Shani: *Acute pulmonary edema secondary to hyperbaric oxygen therapy. Oxf Med Case Reports* 2015(2), 183-184 (2015).
87. P Leelasinjaroen, N Saad, W Manatsathit, E Inegbenebor, W Ventimiglia: *Pulmonary edema induced by hyperbaric oxygen therapy. Chest* 146(4), 456A (2014).
88. GG Rogatsky, A Mayevsky: *The life-saving effect of hyperbaric oxygenation during early-phase severe blunt chest injuries. Undersea Hyperb Med* 34(2), 75-81 (2007).
89. EG Damon, RK Jones: *Hyperbaric medicine in the treatment of thoracic trauma. Physiologist* 14, 127 (1971).

90. D Weiler-Ravell, R Adatto, JB Borman: Blast injury of the chest. A review of the problem and its treatment. *Isr J Med Sci* 11(2-3), 268-274 (1975).
91. US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Explosions and Blast injuries: A primer for Clinicians. <http://www.cdc.gov/masstrauma/preparedness/primer.pdf>. Accessed December 1, 2016.
92. RD Becher, AL Colonna, TM Enniss, AA Weaver, DK Crane, RS Martin, NT Mowery, PR Miller, JD Stitzel, JJ Hoth: An innovative approach to predict the development of adult respiratory distress syndrome in patients with blunt trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 73(5), 1229-1235 (2012).
93. A Daurat, I Millet, JP Roustan, C Maury, P Taourel, S Jaber, X Capdevila, J Charbit: Thoracic Trauma Severity score on admission allows to determine the risk of delayed ARDS in trauma patients with pulmonary contusion. *Injury* 47(1), 147-153 (2016).
94. AD Boyd, LR Glassman: Trauma to the lung. *Chest Surg Clin N Am* 7(2), 263-284 (1997)
95. SM Cohn, JJ Dubose: Pulmonary contusion: an update on recent advances in clinical management. *World J Surg* 34(8), 1959-1970 (2010).
96. JF Bilello, JW Davis, KM Cagle, KL Kaups: Predicting extubation failure in blunt trauma patients with pulmonary contusion. *J Trauma Acute Care Surg* 75(2), 229-233 (2013).
97. CM Hendrickson, S Dobbins, BJ Redick, MD Greenberg, CS Calfee, MJ Cohen: Misclassification of acute respiratory distress syndrome after traumatic injury: The cost of less rigorous approaches. *J Trauma Acute Care Surg* 79(3), 417-424 (2015).
98. M Vakili, S Shirani, O Paknejad, F Yousefshahi: Acute Respiratory Distress Syndrome diagnosis after coronary artery bypass: comparison between diagnostic criteria and clinical picture. *Acta Med Iran* 53(1), 51-56 (2015).
99. SH Norwood, JM Civetta: The adult respiratory syndrome. *Surg Gynecol Obstet*, 161(5), 497-508 (1985).
100. C Li, D Yun: Improvement effect of early goal-directed therapy on the prognosis in patients with septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 27(11), 899-905 (2015).
101. K Muradian: «Pull and push back» concepts of longevity and life span extension. *Biogerontology* 14(6), 687-691 (2013).
102. JN Kheir, LA Scharp, MA Borden, EJ Swanson, A Loxley, JH Reese, KJ Black, LA Velazquez, LM Thomson, BK Walsh, KE Mullen, DA Graham, MW Lawlor, C Brugnara, DC Bell, FX Jr McGowan: Oxygen gas-filled microparticles provide intravenous oxygen delivery. *Sci Transl Med* 4(140), 140ra88 (2012).