

У
Д

ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ КАК ОДИН ИЗ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Михалёва А.Ю.¹, Болевич С.Б.¹, Величко Э.В.¹, Болевич С.С.¹, Яковлевич В.^{1,2}

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, e-mail:

Крагуевацкиј универзитет, Крагуевац, Србија

В связи с растущей заболеваемостью и распространенностью достигаемых эпидемических порогов сахарный диабет до сих пор представляется серьезной проблемой общественного здравоохранения. Одним из видов лечения сахарного диабета является гипербарическая оксигенация, которая используется при лечении многих заболеваний, включая отравление угарным газом, различные патологии инфекционного и травматического генеза, а также эффективно применяется при заживлении ран, в том числе у диабетиков. Прогрессивное развитие гипербарической медицины расширяет показания к ее применению. Целью данного литературного обзора является анализ современных данных, отражающих влияние гипербарической оксигенации на лечение пациентов с сахарным диабетом и его осложнениями. Из 1645 публикаций в данном направлении, представленных в поисковых системах и электронных библиотеках для научных статей: «Академия Google», MDPI, Medline, PubMed, ResearchGate, SpringerLink и в этом литературном обзоре. Основным критерием выбора статей было описание в данных источниках исследования СД и его осложнений и изменений в организме при применении гипербарической оксигенации на животных и человеке. Включенные в обзор исследования описывают достоинства и различия в реакции органов и систем пациентов на лечение гипербарической оксигенацией в зависимости от того, является ли сахарный диабет инсулинозависимым или нет. Применение гипербарической оксигенации у больных сахарным диабетом повышает чувствительность тканей к инсулину и выживаемость клеток в условиях гипоксии, ингибирует апоптоз β -клеток поджелудочной железы, улучшает регулирование уровня гликемии. На основании проведенного анализа научной литературы, освещающей тему данного обзора, показано, что гипербарическая оксигенотерапия является необходимым дополнительным методом лечения больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: гипербарическая оксигенация, сахарный диабет, лечение диабета.

HYPERBARIC OXYGENATION AS ONE OF THE METHODS OF TREATMENT OF DIABETES MELLITUS AND ITS COMPLICATIONS

Mikhaleva A.Yu.¹, Bolevich S.B.¹, Velichko E.V.¹, Bolevich S.S.¹, Jakovljevic V.^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, e-mail: stasy29051994@mail.ru;

²University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Due to the increasing incidence and prevalence reaching epidemic thresholds, diabetes mellitus is still a serious public health problem. One of the treatments for diabetes mellitus is hyperbaric oxygenation, which is used in the treatment of many diseases, including carbon monoxide poisoning, various pathologies of infectious and traumatic genesis, and is also effectively used in wound healing, including in diabetics. Progressive development of hyperbaric medicine expands the indications for its application. The purpose of this literature review is to analyse the current data reflecting the effect of hyperbaric oxygenation on the treatment of patients with diabetes mellitus and its complications. From 1645 publications in this direction, presented in search engines and digital libraries for scientific articles: Google Academy, MDPI, Medline, PubMed, ResearchGate, SpringerLink and CYBERLENINKA for the last 15 years, 136 articles were selected for analysis, 50 of which are mentioned in this literature review. The main criteria for the selection of articles were scientific papers that were conducted towards the research of DM and its complications and body changes when hyperbaric oxygenation was applied on animals and humans. The studies included in the review manifest the merits and differences in the response of organs and systems of patients to hyperbaric oxygenation treatment depending on whether diabetes mellitus is insulin-dependent or not. The use of hyperbaric oxygenation in patients with diabetes mellitus increases tissue sensitivity to insulin and cell survival under hypoxia, inhibits apoptosis of pancreatic β -cells, improves glycemic regulation. Based on the analysis of scientific literature covering the topic of this review, it is shown that hyperbaric oxygen therapy is a necessary additional method of treatment of patients with diabetes mellitus.

Keywords: hyperbaric oxygenation, diabetes mellitus, diabetes treatment.

Введение

В последние десятилетия отмечается стремительный рост больных, страдающих сахарным диабетом (СД). Учитывая, что нарушение толерантности к глюкозе зарегистрировано в мире у 541 миллиона человек, в любой момент эта категория пациентов может резко изменить различные статистические показатели по СД. Согласно последним данным, каждые 5 секунд умирает один диабетический больной. За последние 15 лет мировые расходы на здравоохранение из-за СД составили не менее 966 миллиардов долларов США, что эквивалентно увеличению затрат на данный сектор на 316% [1]. Продолжается поиск новых решений в терапии СД, которые помимо своей эффективности будут также экономически выгодными и для системы здравоохранения, и для самих пациентов.

Целью данного литературного обзора является анализ современных данных, отражающих влияние гипербарической оксигенации на лечение пациентов с сахарным диабетом и его осложнениями.

Материалы и методы исследования

К анализу были выбраны статьи, опубликованные за последние 15 лет ведущими мировыми учеными, представленные в поисковых системах и электронных библиотеках для научных статей: «Академия Google», MDPI, Medline, PubMed, ResearchGate, SpringerLink и не соответствовали критериям поиска, к анализу были приняты 136 опубликованных исследований, 50 из которых упоминаются в данном литературном обзоре. Основным критерием выбора статей было описание в данных работах исследования СД и его осложнений и изменений в организме при применении гипербарической оксигенации на животных и человеке.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Сахарный диабет

1.1 Этиология и эпидемиология сахарного диабета

СД характеризуется как хроническое заболевание, связанное с нарушением обмена веществ, которое со временем приводит к серьезному поражению сердца, сосудов, почек, глаз и нервов [2, 3, 4]. По данным International Diabetes Federation, во всем мире на 2021 год зарегистрированы 537 миллионов человек, страдающих СД [1].

Сахарный диабет 1-го и 2-го типов (СД1 и СД2) – весьма гетерогенные заболевания, при которых клиническая картина и течение болезни могут существенно различаться [2]. Так, например, дети с СД1 обычно имеют характерные симптомы полиурии/полидипсии, и примерно у 1/3 из них встречается диабетический кетоацидоз [5]. Однако начало СД1 у взрослых может быть более вариабельным: у них могут отсутствовать классические

симптомы, наблюдаемые у детей, и встречается временная ремиссия болезни [5, 6]. Как при СД1, так и при СД2 различные генетические факторы и факторы окружающей среды могут приводить к прогрессирующей утрате β -клеток поджелудочной железы и/или нарушению их функций, что клинически проявляется гипергликемией. При возникновении гипергликемии у пациентов со всеми формами СД существует риск развития одних и тех же осложнений на фоне длительной спонтанной компенсации, хотя темпы их прогрессирования могут различаться [7].

1.2 Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете

Известно, что СД приводит к серьезным осложнениям, которые по вовлеченности сосудов в патологический процесс можно разделить на микроангиопатии (диабетическая ретинопатия, нефропатия и невропатии) и макроангиопатии, при которых повреждаются крупные кровеносные сосуды.

Многолетние исследования выделяют сердечную недостаточность как одно из наиболее частых (в 50% случаев) сопутствующих заболеваний у больных с СД. Клинические исследования показали, что годовая смертность после установления диагноза составляет 30–40%, а пятилетняя смертность – 40–60%, при этом наиболее частыми причинами смерти являются рефрактерная сердечная недостаточность и желудочковые аритмии [8]. Среди больных с СД и сердечной недостаточностью пациенты с сохраненной фракцией выброса (ФВ) и со сниженной ФВ присутствуют в одинаковом количестве [9]. Влияние СД на сердечную недостаточность обусловлено выраженностью нарушений обмена веществ и может наблюдаться даже при нарушении толерантности к глюкозе. Сам метод лечения больного с СД и сердечной недостаточностью требует одновременного лечения как гипергликемии, так и сердечной недостаточности [10].

Артериальная гипертензия и СД2 являются очень частыми сопутствующими заболеваниями. Артериальная гипертензия встречается в два раза чаще у больных с СД, чем у лиц без него. Кроме того, пациенты с гипертензией часто демонстрируют резистентность к инсулину и имеют более высокий риск развития СД, чем люди с нормальным давлением. Диабет и гипертензия тесно связаны из-за сходных факторов риска, таких как наличие эндотелиальной дисфункции, быстрая вовлеченность сосудов в воспалительные процессы, ремоделирование артерий, развитие атеросклероза, дислипидемии и ожирения. Общие механизмы развития патологии, такие как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, формирующиеся окислительный стресс, воспаление и активация иммунной системы, способствуют установлению тесной связи между СД и гипертензией. Кроме того, повреждение сосудов и эндотелиальная дисфункция усиливаются при существовании СД и артериальной гипертензии одновременно [11].

Влияние гипогликемических препаратов на артериальное давление служит очень важным клиническим фактором. Тиазолидиндионы, которые являются агонистами PPAR- γ рецепторов (гамма-рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом, также известные как глитазоны), показали нейтральное или небольшое положительное влияние на нормализацию артериального давления [12]. Недостаточно ясно, насколько фармакологическая коррекция уровня гликемии снижает частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний и существует ли вероятность того, что побочные эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы по крайней мере некоторых гипогликемических средств могут уравновесить или даже обратить вспять показатель соотношения пользы/риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, возникающих под контролем уровня глюкозы крови [13].

1.3 Терапия сахарного диабета

Первый и основной шаг в начале терапии СД включает изменение привычек и образа жизни, которые в первую очередь связаны с неправильным питанием, контроль массы тела и повышение физической активности [14]. Следующим шагом в терапевтическом подходе является назначение лекарственной терапии. Медикаментозная терапия включает индивидуальное и последовательное введение фармакологических средств.

Основным методом лечения СД1, возникающего в результате абсолютной недостаточности инсулина, остается введение инсулина. При лечении СД2, когда пероральные гипогликемические препараты не регулируют уровни глюкозы и HbA1c (гликированного гемоглобина, или гликогемоглобина (A1c)), инсулин можно использовать в качестве монотерапии или вместе с пероральными гипогликемическими средствами [15].

Гипербарическая оксигенация

Определение и физиологические принципы гипербарической оксигенации

Современная эра гипербарической медицины началась в 1937 году, когда Benhke и Shaw впервые успешно применили гипербарический кислород для лечения декомпрессионной болезни [16]. Одним из видов лечения сахарного диабета является гипербарическая оксигенация (ГБО), которая используется при лечении многих заболеваний, включая отравление угарным газом, различные патологии инфекционного и травматического генеза, а также эффективно применяется при заживлении ран, в том числе у диабетиков. Таким образом, прогресс гипербарической медицины увеличивается, как и показания к применению ГБО [17].

Гипербарическая оксигенация – лечебно-диагностический метод, при котором больной в специализированных условиях дышит 100% чистым кислородом под давлением выше атмосферного. На практике рутинное использование давления менее 1,5 абсолютных атмосфер (АТА) (152 кПа) встречается крайне редко. Общие протоколы лечения включают воздействие

на пациента 2,0–2,8 АТА (203–284 кПа) в течение 60–120 минут один или два раза в день, что представляет собой диапазон, в котором риск побочных эффектов сводится к минимальному на фоне достижения терапевтического эффекта [14, 18].

Эффекты применения ГБО основаны на газовых законах, а также на физиологических и биохимических эффектах гипероксии [19, 20].

Транспорт кислорода с кровью реализуется двумя путями: посредством клеток эритроцитов, в которых он химически связан с гемоглобином, и плазмы, где он находится в растворенном состоянии. Терапевтические принципы ГБО основаны на вытеснении пузырьков газа из плазмы и увеличении парциального давления кислорода в альвеолах, что приводит к соответствующему увеличению количества растворенного кислорода, транспортируемого через кровь, обеспечивая дополнительную оксигенацию ишемизированной ткани. Таким образом, транспорт кислорода через кровь обеспечивает клеточное дыхание и поддерживает синтез аденозинтрифосфата (АТФ) в ишемизированной механической, возникающий в результате повышенного давления, а другой, более значительный, проявляется изменением уровня работы физиологических систем организма

За последние два десятилетия была выяснена биохимическая основа применения ГБО, основным механизмом которой является контролируемое образование активных форм кислорода [22, 23, 24], и было доказано, что и азота тоже [24, 25, 26]. Это приводит к увеличению образования различных факторов роста и их рецепторов, мобилизации стволовых клеток / клеток-предшественников в костном мозге, изменению функции интегрин (в виде снижения адгезии нейтрофильных лейкоцитов) и изменению синтеза моноцитами хемокинов, а также гемоксигеназы-1, белков теплового шока и факторов, индуцируемых гипоксией, которые уменьшают воспаление. Таким образом, ГБО помогает при лечении воспаления и ишемии, характерных для хронических ран [17, 23].

Показания к применению гипербарической оксигенации

ГБО используется для лечения различных заболеваний и синдромов с разнообразной этиологией и патогенезом, таких как отравление угарным газом, газовая эмболия, газовая гангрена, декомпрессионная болезнь, диабетическая стопа, диабетическая ретинопатия, нефропатия, анемия, внутричерепной абсцесс, остеомиелит, ожог, некротические инфекции мягких тканей, хронические лучевые поражения, тяжелые множественные травмы с ишемией, кожные трансплантаты, и для улучшения заживления ран [23].

Уровни кислорода сверх физиологических вызывают различные терапевтические, а иногда и токсические эффекты. Потенциальные терапевтические эффекты можно разделить на

три большие группы: эффекты гидростатического давления и удаление инертных газов из тканей, фармакологические эффекты очень высокого давления кислорода в артериальной крови и оксигенация дисфункциональных гипоксических тканей [18].

Преимущества применения ГБО по сравнению с абсорбцией атмосферного кислорода выражаются в улучшенной эффективности диффузии кислорода через альвеолярный барьер, более высоком содержании физически растворенного кислорода в крови и увеличении дистанции диффузии кислорода. Эти свойства удовлетворяют потребности аэробного метаболизма в участках тела с гипоперфузией крови [27].

В зависимости от патологии заболевания существует несколько протоколов лечения ГБО. Лечение диабетических ран обычно длится 30–40 дней при давлении 2,0–2,4 АТА (20), в то время как при инсульте в нескольких исследованиях осуществляли лечение в течение 2 месяцев по 5 дней в неделю под давлением 2 АТА [28, 29].

.3. Противопоказания к применению гипербарической оксигенации

Абсолютным противопоказанием для лечения гипербарическим кислородом является нелеченый пневмоторакс. У больного после лечения пневмоторакса необходимо оценить соотношение риска и пользы применения ГБО с учетом всех показаний. Противопоказаниями для лечения ГБО также являются нелеченая гипертензия, СД при уровне глюкозы >300 или <100, застойная сердечная недостаточность с ФВ менее 35%, клаустрофобия, инфекция верхних дыхательных путей на момент лечения, высокая температура, наличие кардиостимулятора, недавняя операция на глазах или грудной клетке, наличие хронического обструктивного бронхита (ХОБЛ) или астмы, а также неснятые контактные линзы [30].

.4. Побочные эффекты гипербарической оксигенации

На сегодняшний день ГБО остается одним из самых безопасных, активно применяемых методов лечения [31, 32]. Однако ГБО может вызвать отравление кислородом, сопровождающееся чаще всего поражением ЦНС, артериальной газовой эмболией и баротравмой легких [33, 34]. При применении клинических протоколов лечения и классических протоколов используемого давления (2–3 АТА) возникновение кислородной токсичности фиксируется относительно редко [31].

Побочные эффекты, связанные с повышенным атмосферным давлением и/или повышенной концентрацией кислорода, включают избыточное образование активных форм кислорода в тканях и органах. Применение гипербарической терапии связано с риском развития миопии и катаракты [35, 36, 37]. В исследовании, проведенном на морских свинках, многократное воздействие гипербарического кислорода в общей сложности до 100 сеансов в течение восьми месяцев вызывало катаракту. Было доказано, что ГБО вызывает истощение восстановленного глутатиона в ядре хрусталика, опосредует окислительные изменения в

ядерных белках, ядерное рассеивание света и миопический сдвиг силы хрусталика, что имитирует изменения, которые часто предшествуют развитию катаракты у людей [36]. ГБО оказывает противоположное воздействие на геометрию хрусталика и градиентный показатель преломления по сравнению с таковым после индуцированного убаином ингибирования системы микроциркуляции. В отличие от вызванных убаином изменений геометрии хрусталика и увеличения градиентного показателя преломления и миопического сдвига, воздействие ГБО существенно не изменяет геометрию хрусталика, однако значительно уменьшает величину градиентного показателя преломления, что приводит к уменьшению мощности хрусталика и гипероптического сдвигу в общей оптике бычьего хрусталика [37].

ГБО увеличивает количество воспалительных клеток у мышей [38]. Также такая терапия вызывает избыточное образование активных форм кислорода у крыс и людей [39, 40, многих заболеваний и их осложнений. Образование свободных радикалов и повышенный уровень окислительного стресса связаны с катарактой, ретинопатией, атеросклерозом, инфарктом миокарда, гипертонией, СД, почечной недостаточностью и уремией [42, 43, 44].

Кислородная терапия, включающая более 40% кислорода, независимо от давления показала негативные эффекты у крыс, например повреждение эритроцитов активными формами кислорода и снижение его количества, связанного с гемоглобином [45]. Воздействие мягкого гипербарического кислорода при низкой концентрации кислорода (35–40% кислорода) у крыс и людей не приводит к повышению уровня окислительного стресса [46, 47].

Потенциально нежелательный эффект применения ГБО при лечении хронической ишемической болезни, особенно у пациентов с СД, – это отек легких и смерть. В исследовании, проведенном К. Canarlan-Demir и соавторами, которые изучали сердечно-сосудистые эффекты ГБО терапии у пациентов с СД, при анализе результатов ЭКГ в конце проведения сеанса гипербарической оксигенации были выявлены статистически значимое увеличение показателей QTc и дисперсии QTc ($p < 0,001$ и $p=0,02$ соответственно), а также статистически значимое повышение уровня тропонина I, хотя статистически значимого изменения уровня Pro-BNP отмечено не было ($p=0,009$, $p=0,3$ соответственно). Таким образом, авторы резюмировали, что кратковременное воздействие ГБО терапии приводит к статистически значимым изменениям тропонина I, QT и QTc у пациентов с СД, что требует ее применения в этой когорте больных под контролем таких параметров измерений [48].

Возникновение острого отека легких, например, было зафиксировано у 80-летнего больного с ишемической кардиомиопатией (ФВ была 25%), инсулиннезависимым СД и заболеваниями периферических сосудов, из-за чего ему и была назначена ГБО-терапия. До лечения ГБО у пациента явных признаков сердечной недостаточности не было. Однако авторы

считают, что общая предрасположенность больного к гипоксии может быть фактором риска развития острого отека легких после выполнения ГБО [49]. Ранее уже были описаны случаи отека легких, вызванного ГБО, например у одного больного с умеренной диастолической дисфункцией и нормальной ФВ [50].

Считается, что одним из основных факторов снижения риска возникновения и развития отека легких, обусловленного ГБО, должна стать оптимизация режима и дозировки применяемой ГБО в каждом отдельном случае.

.5. Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой группу наиболее важных хронических заболеваний во всем мире и служат ведущей причиной внезапной смерти. Основными заболеваниями, связанными с ССЗ, являются: хроническая сердечная недостаточность, гипертония и заболевания коронарных артерий (например, атеросклероз). Хотя эти заболевания теперь можно лечить с помощью различных препаратов, долгосрочный прогноз и контроль осложнений все еще находятся на очень низком уровне. Принимая во внимание, что в популяции растет число пациентов, часто получающих неадекватную терапию, существует сильный стимул для поиска новых методов лечения, которые были бы более эффективными, а также облегчали бы симптомы или, что еще лучше, предотвращали бы возникновение ССЗ. ГБО получает все большее признание в качестве универсального терапевтического подхода [50].

3. Гипербарическая оксигенация и сахарный диабет

Показания и преимущества использования ГБО при таких состояниях, как декомпрессионная болезнь, и в качестве вспомогательной терапии при заживлении ран и язв при СД2 уже хорошо известны. Учитывая тот факт, что нарушение кислородного баланса плазмы крови играет важную роль в патогенезе СД, а инсулинотерапия не всегда приводит к адекватному суточному гликемическому контролю, для замедления возникновения и развития сосудистых осложнений у больных СД необходима адъювантная терапия, такая как ГБО. ГБО благотворно влияет на лечение многочисленных ишемических состояний, сопровождающих СД, таких как церебральная ишемия, заболевание периферических артерий, гангренозные раны (диабетическая стопа), ишемическое реперфузионное повреждение органов, окклюзия центральной артерии сетчатки и другие сосудистые осложнения [32, 35].

В одном исследовании изучалось, является ли улучшение периферической чувствительности к инсулину характерным для пациентов с СД2 или может быть и у людей без него во время проведения терапии ГБО [49, 50]. В исследование были включены пациенты мужского пола 40–80 лет с диагнозом СД2 с ожирением, а также больные без СД и без ожирения, перенесшие ГБО с признаками диабетической язвы, остеорадионекроза и лучевого

проктита. Все больные получали инсулинотерапию, трое дополнительно получали пероральные гипогликемические препараты. Было показано улучшение периферической чувствительности к инсулину на фоне ГБО, которое наступало быстро (после трех процедур) и сохранялось даже до тридцатой процедуры. Во время лечения ГБО кислород доставляется в высокой концентрации под повышенным давлением, и наблюдаемое повышение чувствительности к инсулину может быть связано либо с одним фактором, либо с их комбинацией. Гипербарический кислород увеличивает доставку кислорода из крови к тканям в 10 раз, поэтому предполагается, что одним из механизмов воздействия ГБО на улучшение чувствительности к инсулину является уменьшение гипоксии жировой ткани и последующего воспаления. Гипоксия жировой ткани связана с перенапряжением эндоплазматического ретикулума и развитием хронического воспаления, которое непосредственно ингибирует сигнальный каскад инсулина [47, 48, 50]. Кроме того, есть доказательства того, что уровни С-реактивного белка снижаются после проведения ГБО [50], что позволяет предположить, что хроническое воспаление можно контролировать с помощью ГБО. Как было показано в исследовании на крысах, другим возможным механизмом, с помощью которого ГБО повышает периферическую чувствительность к инсулину, является увеличение секреции адипонектина, что приводит к нормализации регулирования уровней быстрого инсулина, глюкозы плазмы крови и липопротеидов высокой плотности, ассоциированных с метаболическим синдромом и СД [45].

ГБО запускает многочисленные молекулярные механизмы в организме, что способствует положительному терапевтическому эффекту у больных с СД и сосудистыми осложнениями. В многочисленных исследованиях показано, что ГБО улучшает системный гемодинамический ответ и микроциркуляцию, ускоряет ангиогенез, стимулирует антиоксидантную защиту, усиливает пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, подавляет воспаление, оказывает антиатерогенное действие и уменьшает поверхность атеросклеротических бляшек. Повышение pO_2 , сохраняющееся в течение 4–6 часов после ГБО, обеспечивает митохондриальное дыхание и выживаемость клеток в условиях гипоксии, ингибирует апоптоз β -клеток поджелудочной железы, снижает адгезию лейкоцитов, усиливает бактерицидное действие лейкоцитов и снижает дисфункцию эндотелия, способствуя тем самым уменьшению воспаления и сопутствующих сосудистых осложнений у больных с СД

Роль оксида азота в развитии патологии при СД неоспорима, как и преимущества от применения ГБО при этом состоянии. Сосудистые осложнения при СД обусловлены в том числе аномальным синтезом NO в связи с наличием хронической гипергликемии. Однако результаты исследований влияния ГБО на синтез NO при СД противоречивы. Например, ГБО

увеличивает продукцию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), а также уровень оксида азота в ранах и стимулирует ангиогенез [47, 48]. Результаты исследований на людях указывают на ГБО-зависимое снижение синтеза оксида азота из-за регуляции индуцируемой и нейрональной синтаз оксида азота (iNOS, nNOS) и последующее уменьшение воспаления и степени атеросклеротического поражения [43, 49].

После того как было отмечено положительное влияние ГБО на реактивность изолированного венстрикуло-аортального соединения (фиброзного кольца клапана аорты) на ангиотензин-(1-7) у здоровых крыс [41], было обнаружено, что эпоксиэйкозатриеновые кислоты (EETs) играют важную роль в этом процессе, и эффект был протестирован на крысах со стрептозотоцин-индуцированным СД1 [42]. Это исследование подчеркивает, что расслабление аорты на воздействие ангиотензина-(1-7) было значительно выше у крыс с СД1, получавших ГБО, по сравнению с контрольными крысами только с СД1, в то время как проведение ГБО существенно не влияло на сокращение аорты на влияние ангиотензина II. В механизме этой модуляции существенную роль играют EETs, а также одним из возможных механизмов является увеличение экспрессии некоторых изоформ фермента CYP (изофермент семейства цитохрома P450). Точнее, облегченный вазодилататорный эффект ANG-(1-7), вызванный терапией ГБО, может быть частично обусловлен повышенной экспрессией мРНК CYP2J3, а также экспрессией белка эпоксигеназы CYP2C11, или может возникать в результате повышенной чувствительности сосудов к EETs. ГБО значительно увеличивает сосудистый ответ на ANG-(1-7) у крыс с СД1, что потенциально может объяснить некоторые из наблюдаемых преимуществ ГБО при патологических состояниях, таких как, например, хроническая язва при СД. При этом концентрация ангиотензина (1-7) в сыворотке существенно не изменилась, а изменения сосудистой реактивности после ГБО не были следствием возможных изменений артериального давления, окислительного стресса или уровня ANG-(1-7) в крови [41]. Также интересно, что та же группа исследователей пришла к аналогичным выводам относительно исследования активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) после лечения ГБО, а именно, что активность АПФ в сыворотке повышалась после лечения ГБО у здоровых крыс, но не у крыс с СД [43].

Недавние исследования указывают на важность своевременного выявления синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT) – хорошо известного фактора, как играющего важную роль в развитии злокачественных аритмий и летального исхода [44], так и существенного параметра смертности у пациентов с СД. СУИ QT чаще встречается у пациентов с СД, чем у пациентов без него [45, 46]. Так, K. Canarlan-Demir и соавторы (2023), которые исследовали влияние ГБО на сердечно-сосудистую систему, в том числе на дисперсию интервала QT как меру неоднородности восстановления возбудимости, показали, что это также считается

предиктором развития сердечной дисфункции, в том числе злокачественных аритмий, особенно у больных с СД [48].

Одна из новых концепций сердечной дисфункции при СД предполагает, что вначале возникает диастолическая дисфункция миокарда, а затем систолическая, независимо от других факторов, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и иные, что существенно влияет на заболеваемость и смертность больных с СД. Диастолическая дисфункция считается ранним предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с СД, учитывая, что ее можно наблюдать, несмотря на адекватный метаболический контроль [50].

Заключение

ГБО-терапия является необходимым дополнительным методом лечения больных с СД. Многочисленные проведенные исследования уже выявили достоинства и различия в реакции органов и систем пациентов на лечение ГБО в зависимости от того, является ли СД инсулинозависимым или нет. Неоспоримым является факт, что применение ГБО у больных с СД повышает чувствительность тканей к инсулину и выживаемость клеток в условиях гипоксии, ингибирует апоптоз β -клеток поджелудочной железы, улучшает регулирование уровня гликемии. Однако не все механизмы еще понятны, требуется дальнейшее изучение.

ГБО восстанавливает системный гемодинамический ответ и микроциркуляцию за счет улучшения индуцированной ацетилхолином вазорелаксации через NO-сигнальный путь, ускоряет ангиогенез, стимулирует антиоксидантную защиту, усиливает пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, подавляет воспаление, оказывает антиатерогенное действие и уменьшает поверхность атеросклеротических бляшек. Таким образом, применение ГБО, особенно у больных с СД, помогает не только при заживлении различных ран, но и в лечении многих других осложнений СД.

Хотя ГБО используется для лечения различных заболеваний, нельзя забывать о ее потенциальных побочных эффектах, таких как окислительный стресс и токсичность кислорода. С одной стороны, повышенное образование активных форм кислорода желательно, поскольку оно индуцирует синтез нескольких факторов роста: фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и ангиопоэтина (Ang) 1 и 2; и рекрутирует стволовые клетки из костного мозга, ответственные за неоваскуляризацию. С другой стороны, усиление окислительного стресса связано с гипергликемией, развитием и прогрессированием осложнений СД. Это состояние может привести к перекисному окислению липидов в мембранах мышечных клеток, что способствует развитию резистентности к инсулину. СД сам по себе вызывает окислительный стресс, и продолжительное воздействие ГБО может усугубить этот стресс, тем самым ускоряя прогрессирование заболевания. Однако

комплексных исследований, оценивающих такие токсические эффекты при СД, не проводилось.

Результаты исследований довольно разнородны, и в каждом случае необходимо определять, какая группа пациентов с СД и его осложнениями может получить наибольшую пользу от применения ГБО-терапии.

Список литературы

1. I
а. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of M
б. Lehrke M., Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure // The American Journal of Medicine. 2017. Vol. 130. 6S. P. S40-S50. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.04.010.
в. Диабет. 2023. [Электронный ресурс]. URL:<https://www.who.int/ru/news-room/fact->
г.
д. Humphreys A., Bravis V., Kaur A., Walkey H.C., Godsland I.F., Misra S., Johnston D.G., Oliver N.S. Individual and diabetes presentation characteristics associated with partial remission status in children and adults evaluated up to 12 months following diagnosis of type 1 diabetes: An ADDRESS-2 (After Diagnosis Diabetes Research Support System-2) study analysis // Diabetes R
е. Thomas N.J., Lynam A.L., Hill A.V., Weedon M.N., Shields B.M., Oram R.A., McDonald F.J., Hattersley A.T., Jones A.G. Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30
ж.
з. S
и. Groenewegen A., Rutten F.H., Mosterd A., Hoes A.W. Epidemiology of heart failure // E
й. Tsao C.W., Lyass A., Enserro D., Larson M.G., Ho J.E., Kizer J.R., Gottdiener J.S., Psaty B.M., Vasan R.S. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure
к.
л. Bahtiyar G., Gutterman D., Lebovitz H. Heart Failure: a Major Cardiovascular Complication
м.
н. Petrie J.R., Guzik T.J., Touyz R.M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms // Canadian Journal of Cardiology. 2018. Vol. 34. Is. 5. P.
о.
п. Alvarez C.A., Lingvay I., Vuylsteke V., Koffarnus R.L., McGuire D.K. Cardiovascular Risk
р.
с.
т.

tes Mellitus: Complication of the Disease or of Antihyperglycemic Medications // Clinical
P

h3. Gore M.O., McGuire D.K. Drugs for type 2 diabetes mellitus: the imperative for
a

h4. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in diabetes – 2017 // Diabetes
fi

h5. Kirby J.P., Snyder J., Schuerer D.J.E., Peters J.S., Bochicchio G.V. Essentials of Hyperbaric
D

h6. Sethuraman K.N., Smolin R., Henry S. Is There a Place for Hyperbaric Oxygen Therapy? //
A

h7. Bennett M.H., Mitchell S.J. Emerging indications for hyperbaric oxygen //Current Opinion in
A

h8. Fu Q., Duan R., Sun Y., Li Q. Hyperbaric oxygen therapy for healthy aging: From mechanisms
th

h9. Jones M.W., Brett K., Han N., Cooper J.S., Wyatt H.A. Hyperbaric Physics. // StatPearls
Internet]. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448104/> (дата
обращения: 15.05.2024).

h0. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic
B

h1. Thom S.R. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy // Plastic and Reconstructive
Surgery. 2011. Vol. 127. Suppl. 1. P. 131S-141S. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181f8e2bf.

h2. Fife C.E., Eckert K.A., Carter M.J. An Update on the Appropriate Role for Hyperbaric
Oxygen: Indications and Evidence // Plastic and Reconstructive Surgery. 2016 Sep. Vol. 138. 3 Suppl.
P. 107S-116S. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002714.

h3. Woo J., Min J.H., Lee Y.H., Roh H.T. Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Inflammation,
Oxidative/Antioxidant Balance, and Muscle Damage after Acute Exercise in Normobaric, Normoxic
and Hypobaric, Hypoxic Environments: A Pilot Study // International Journal of Environmental
R

h4. O

h5. Schottlender N., Gottfried I., Ashery U. Hyperbaric Oxygen Treatment: Effects on
M

h6. Paganini M., Bosco G., Perozzo F.A.G., Kohlscheen E., Sonda R., Bassetto F., Garetto G.,
Campaorsi E.M., Thom S.R. The Role of Hyperbaric Oxygen Treatment for COVID-19: A Review //

R

M

A

V

R

27. Hadanny A., Rittblat M., Bitterman M., May-Raz I., Suzin G., Boussi-Gross R., Zemel Y., Bechor Y., Catalogna M., Efrati S. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions of p
28. Efrati S., Fishlev G., Bechor Y., Volkov O., Bergan J., Kliakhandler K., Kamiager I., Gal N., Friedman M., Ben-Jacob E., Golan H. Hyperbaric oxygen induces late neuroplasticity in post stroke p
29. G
30. Heyboer M. 3rd, Sharma D., Santiago W., McCulloch N. Hyperbaric Oxygen Therapy: Side E
31. Li X., Lu L., Min Y., Fu X., Guo K., Yang W., Li H., Xu H., Guo H., Huang Z. Efficacy and safety of hyperbaric oxygen therapy in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis BMC Neurology. 2024. Vol. 24. Is. 1. P. 55. DOI: 10.1186/s12883-024-03555-w.
32. Rivalland G., Mitchell S.J., van Schalkwyk J.M. Pulmonary barotrauma and cerebral arterial E
33. Hadanny A., Meir O., Bechor Y., Fishlev G., Bergan J., Efrati S. Seizures during hyperbaric Oxygen therapy: retrospective analysis of 62,614 treatment sessions // Undersea and Hyperbaric Medicine. 2016. Vol. 43. Is. 1. P. 21-28.
34. M
35. Giblin F.J., Anderson D.M.G., Han J., Rose K.L., Wang Z., Schey K.L. Acceleration of age-induced proteolysis in the guinea pig lens nucleus by in vivo exposure to hyperbaric oxygen: A mass h
36. Lim J.C., Grey A.C., Vaghefi E., Nye-Wood M.G., Donaldson P.J. Hyperbaric oxygen as a DobrzyńskaW., SieskiewiczM., ZawadzkaI., DmuchańskaD.A., Wojewodzka-ZelezniakowiczM.,
37. Thom S.R., Bhopale V.M., Yang M. Microparticle-induced vascular injury in mice following decompression is inhibited by hyperbaric oxygen: effects on microparticles and interleukin-1 β // p
38. Gunes A.E., Gozeneli O., Akal A.A., Guldur M.E., Savik E. Reduction of side effects of Hyperbaric oxygen therapy with thymoquinone treatment in rats // Undersea and Hyperbaric M
39. Hinojo C.M., Ciarlone G.E., D'Agostino D.P., Dean J.B. Exogenous ketone salts inhibit superoxide production in the rat caudal solitary complex during exposure to normobaric and p
p
p
p
p

40. Camporesi E.M., Bosco G. Mechanisms of action of hyperbaric oxygen therapy // Undersea and Hyperbaric Medicine. 2014. Vol. 41. Is. 3. P. 247-252.
41. Zheng D., Liu J., Piao H., Zhu Z., Wei R., Liu K. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: Focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis // Frontiers in Immunology. 2022. Vol. 13.
42. Hasheminasabgorji E., Jha J.C. Dyslipidemia, Diabetes and Atherosclerosis: Role of Oxidative Stress // Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2022. Vol. 9.
43. Aranda-Rivera A.K., Cruz-Gregorio A., Aparicio-Trejo O.E., Pedraza-Chaverri J. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2018. Vol. 43. Is. 1. P. 1-10.
44. Nagatomo F., Fujino H., Kondo H., Ishihara A. Oxygen concentration-dependent oxidative stress in rats with type II collagen-induced arthritis // Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2010. Vol. 10. Is. 1. P. 7-13. DOI: 10.1007/s10238-009-0064-y.
45. Nagatomo F., Gu N., Fujino H., Okiura T., Morimatsu F., Takeda I., Ishihara A. Effects of exposure to hyperbaric oxygen on oxidative stress in rats with type II collagen-induced arthritis // Clinical and Experimental Medicine. 2010. Vol. 10. Is. 1. P. 7-13. DOI: 10.1007/s10238-009-0064-y.
46. Canarslan-Demir K., Ozgok-Kangal K., Saatci-Yasar A., Akif Erdol M., Koc B. Analysis of the cardiovascular effects of hyperbaric oxygen therapy in diabetic patients // Undersea and Hyperbaric Medicine. 2018. Vol. 45. Is. 1. P. 1-10.
47. Obiagwu C., Paul V., Chadha S., Hollander G., Shani J. Acute pulmonary edema secondary to hyperbaric oxygen therapy // Undersea and Hyperbaric Medicine. 2018. Vol. 45. Is. 1. P. 1-10.
48. Leelasinjaroen P., Saad N., Manatsathit W., Inegbenebor E., Ventimiglia W. Pulmonary edema secondary to hyperbaric oxygen therapy // Undersea and Hyperbaric Medicine. 2018. Vol. 45. Is. 1. P. 1-10.
49. Piché M.E., Poirier P., Lemieux I., Després J.P. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update // Progress in Cardiovascular Medicine. 2018. Vol. 22. Is. 1. P. 1-10.
50. Slater T., Abshire M., Davidson P. Assessment of breathlessness: A critical dimension of identifying cardiovascular disease // Australian Nursing and Midwifery Journal. 2018. Vol. 25. Is. 9. P. 36-39.

U
T
S
R
Q
P
O
N
M
L
K
J
I
H
G
F
E
D
C
B
A