



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto,
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Kotryna Elzė Kuliešiūtė, VI kursas, 9 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Žaizdų gijimas aukštikalnėse: hipoksijos įtaka ir valdymo strategijos turistams bei
alpinistams**

**Wound Healing at High Altitudes: The Role of Hypoxia and Management Strategies for
Tourists and Mountaineers**

Darbo vadovas

Dr. Bronius Buckus

Klinikos vadovas

Prof. habil. dr. Kęstutis Strupas

Vilnius, 2026

kotryna.kuliesiute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1.	SANTRUMPOS.....	3
2.	SANTRAUKA.....	4
3.	SUMMARY	5
4.	ĮVADAS.....	6
5.	METODAI	6
6.	REZULTATAI	7
6.1.	Žaizdų tipai	7
6.1.1	Ūminės mechaninės žaizdos	8
6.1.2	Chirurginės žaizdos	9
6.1.3	Nudegimai	9
6.1.4	Lėtiniai spaudimo sukelti pažeidimai	9
6.1.5	Veninės opos	10
6.1.6	Arterinės arba išeminės opos	10
6.1.7	Diabetinės pėdos	10
6.1.8	Sudėtingos žaizdos su mišria etiologija	10
6.1.9	Funkcinė klasifikacija pagal audinių netekimą ir užterštumą.....	11
6.2.	Žaizdų gijimo fiziologija.....	12
6.2.1	Įprasti gijimo etapai	12
6.2.2	Pagrindiniai dalyviai: fibroblastai, keratinocitai, angiogenezė, kolageno sintezė .	13
6.2.3	O ₂ poreikis žaizdų gijimo procese	14
6.3.	Hipoksija aukštikalnėse: fiziologiniai pokyčiai	14
6.3.1	Hipobarinės hipoksijos apibrėžimas	15
6.3.2	Fiziologinė organizmo reakcija.....	15
6.3.3	Ląstelių prisitaikymas	16
6.3.4	UV spinduliuotės įtaka ląstelių pažeidimui ir oksidaciniam stresui	16
6.3.5	Žemos temperatūros poveikis mikrocirkuliacijai ir gijimo procesams	16
6.3.6	Dehidratacijos reikšmė audinių metabolizmui ir gijimui.....	17
6.4.	Hipoksijos poveikis žaizdų gijimui.....	18
6.4.1	Klinikiniai ir eksperimentiniai tyrimai.....	18
6.4.2	Hipoksijos įtaka: uždegiminės fazės pailgėjimas, angiogenezės ir kolageno sintezės sutrikimas, infekcijų rizika.	19
6.4.3	Membranų biocheminių pokyčių ir žaizdų ląstelių funkcijos sąsaja.	21
6.5.	Membranos klampumas	23
6.5.1	Membranos klampumas fibroblastuose normoksijos ir hipoksijos sąlygomis	23
6.5.2	Membranos klampumas pakitusiose ląstelėse normoksijos ir hipoksijos sąlygomis	23
6.6.	Žaizdų gydymo ir valdymo strategijos aukštikalnėse	24
6.6.1	Deguonies terapija (sisteminė ir vietinė)	25
6.6.2	Farmakologinės priemonės: augimo faktoriai, antioksidantai, antiseptikai, antibiotikai.	27
6.6.3	Specializuoti tvarsčiai ir barjerinės medžiagos	29
6.6.4	Mitybos, hidratacijos ir prevencijos svarba	31
6.6.5	Aklimatizacijos ir ekspedicijų planavimo įtaka	32

6.7.	Praktinės rekomendacijos turistams ir alpinistams	34
6.7.1.	Žaizdų prevencija aukštikalnėse	34
6.7.2.	Rizikos veiksnių įvertinimas prieš kelionę	34
6.7.3.	Pirmosios pagalbos rinkinio sudėtis aukštikalnių sąlygomis	34
6.7.4.	Žaizdos įvertinimas ir diagnostika ekspedicijos metu	35
6.7.5.	Pirminis žaizdos gydymas ribotų išteklių sąlygomis	36
6.7.6.	Hipoksijos poveikio mažinimas žaizdų gijimui	36
6.7.7.	Infekcijų prevencija ir ankstyvas atpažinimas	36
6.7.8.	Sprendimas tęsti žygį ar nutraukti ekspediciją.....	37
6.7.9.	Medicininės pagalbos prieinamumo vertinimas	37
6.7.10.	Rekomendacijos skirtingiems žaizdų tipams	37
6.7.11.	Praktinis veiksmų algoritmas alpinistams ir turistams.....	37
6.7.12.	Edukacija ir pasirengimas prieš ekspediciją	38
7.	DISKUSIJA	38
8.	IŠVADOS.....	41
9.	PADĖKA.....	42
10.	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	42

1. SANTRUMPOS

ATP - adenoizino trifosfatas

ECM - ekstraląstelinis matriksas (angl. *extracellular matrix*)

HIF-1 α - hipoksijos indukuojamas faktorius-1 alfa

VEGF - kraujagyslių endotelio augimo faktorius (angl. *vascular endothelial growth factor*)

PDGF - trombocitų kilmės augimo faktorius (angl. *platelet-derived growth factor*)

TGF- β - transformuojantis augimo faktorius beta (angl. *transforming growth factor-beta*)

ROS - reaktyviosios deguonies formos (angl. *reactive oxygen species*)

IL-6 - interleukinas-6

TNF- α - naviko nekrozės faktorius alfa (angl. *tumor necrosis factor alpha*)

MMP-9 - matrikso metaloproteinazė-9

UV - ultravioletinė spinduliuotė

UVA - ultravioletiniai A spinduliai

UVB - ultravioletiniai B spinduliai

O₂ - deguonis

HBOT - hiperbarinė deguonies terapija (angl. *Hyperbaric Oxygen Therapy*)

HAPE - aukštumų plaučių edema (angl. *High-Altitude Pulmonary Edema*)

HACE – aukštumų smegenų edema (angl. *high-altitude cerebral edema*)

TPP – trombocitais praturtinta plazma

PHMB - poliheksametilenų biguanidas

2,3-DPG - 2,3-difosfogliceratas

NF- κ B - branduolinis faktorius kappa B (angl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cell*)

MAPK - mitogenais aktyvuojama baltymų kinazė

2. SANTRAUKA

Įvadas. Dėl sparčiai populiarėjančio kalnų turizmo ir alpinizmo didesnis skaičius žmonių, keliauja į aukštikalnes. Tačiau dideliame aukštyje (virš 2,5 km) hipoksija, sumažėjęs atmosferos slėgis, žema temperatūra ir UV spinduliuotė lėtina žaizdų gijimą ir didina komplikacijų riziką. Turistai ir alpinistai dažnai patiria mechanines, termines žaizdas, kurios dėl sumažėjusios kraujotakos ir imuninio atsako gyja lėčiau nei jūros lygyje. Šis tyrimas nagrinėja žaizdų gijimo fiziologinius pokyčius dideliame aukštyje ir veiksmingiausias žaizdų priežiūros strategijas.

Metodai. Atlikta išsami pastarųjų metų (2015–2026) mokslinės literatūros apžvalga, naudojant pagrindines medicinos duomenų bazes (PubMed, Web of Science, Google Scholar, Embase). Paieškai buvo naudojami šie MeSH terminai įvairiose kombinacijose: „wound healing“, „hypoxia“, „high-altitude“. Tolesnei analizei buvo atrinkti tik originalūs straipsniai, publikuoti anglų kalba.

Rezultatai. Atlikta mokslinės literatūros analizė atskleidžia, kad hipoksija yra svarbus veiksnys, lemiantis sutrikusį žaizdų gijimą aukštikalnėse. Nustatyta, kad sumažėjęs deguonies dalinis slėgis trikdo pagrindinius gijimo mechanizmus – pailgina uždegiminę fazę, slopina angiogenezę, mažina kolageno sintezę ir silpnina imuninį atsaką. Taip pat nustatyta, kad hipoksija keičia ląstelių metabolizmą bei membranos biofizines savybes, įskaitant membranos klampumą, kas gali turėti įtakos ląstelių signalizacijai, migracijai ir vaistų penetracijai. Aukštikalnių sąlygomis šie procesai dar labiau komplikuojami dėl papildomų veiksnių - šalčio, UV spinduliuotės ir dehidratacijos. Praktiniu požiūriu nustatyta, kad žaizdų valdymas tokiomis sąlygomis turi būti orientuotas į paprastas, patikimas ir minimalios intervencijos strategijas.

Išvados. Hipoksija reikšmingai keičia žaizdų gijimo eigą tiek sisteminiu, tiek ląsteliniu lygmeniu. Efektyvus žaizdų gydymas aukštikalnėse reikalauja ne tik standartinių gydymo principų, bet ir jų adaptavimo ekstremalioms aplinkos sąlygoms. Membranos biofizinių savybių, ypač klampumo, pokyčiai gali būti svarbus papildomas mechanizmas, paaiškinantis ląstelių atsaką į hipoksiją bei galimus gydymo efektyvumo skirtumus.

Raktažodžiai. hipoksija, žaizdų gijimas, aukštikalnės, membranos klampumas, audinių regeneracija

3. SUMMARY

Background. The rapidly growing popularity of mountain tourism and mountaineering is leading to an increasing number of people traveling to high-altitude regions. However, at high altitudes (above 2,500 m), hypoxia, reduced atmospheric pressure, low temperatures, and UV radiation slow wound healing and increase the risk of complications. Tourists and mountaineers often sustain mechanical and thermal wounds, which heal more slowly at high altitudes than at sea level due to reduced blood flow and immune response. This study examines the physiological changes in wound healing at high altitudes and the most effective wound care strategies.

Methods. A comprehensive review of the scientific literature from recent years (2015–2026) was conducted using major medical databases (*PubMed, Web of Science, Google Scholar, Embase*). The following MeSH terms were used in various combinations for the search: “wound healing,” “hypoxia,” “high-altitude”. Only original articles published in English were selected for further analysis.

Results. An analysis of the scientific literature reveals that hypoxia is one of the important factors contributing to impaired wound healing at high altitudes. It has been established that reduced partial pressure of oxygen disrupts key healing mechanisms - prolonging the inflammatory phase, inhibiting angiogenesis, reducing collagen synthesis, and weakening the immune response. It has also been established that hypoxia alters cellular metabolism and the biophysical properties of cell membranes, including membrane viscosity, which may affect cellular signaling, migration, and drug penetration. Under high-altitude conditions, these processes are further complicated by additional factors - cold, UV radiation, and dehydration. From a practical standpoint, it has been established that wound management under such conditions should focus on simple, reliable, and minimally invasive strategies.

Conclusion. Hypoxia significantly alters the course of wound healing at both the systemic and cellular levels. Effective wound treatment at high altitudes requires not only standard treatment principles but also their adaptation to extreme environmental conditions. Changes in the biophysical properties of membranes, particularly viscosity, may be an important additional mechanism explaining the cellular response to hypoxia and potential differences in treatment efficacy.

Keywords. hypoxia, wound healing, high altitudes, membrane viscosity, tissue regeneration

4. ĮVADAS

Darbo tikslas: Išanalizuoti ir įvertinti aplinkos veiksnius, darančius neigiamą įtaką žaizdų gijimui dideliame aukštyje, apibendrinti veiksmingiausias žaizdų priežiūros strategijas ir parengti praktines rekomendacijas jų valdymui kalnų turizmo ir alpinizmo kontekste.

Uždaviniai:

- 1) Išanalizuoti žaizdų tipus bei gijimo fiziologiją normoksinėmis (jūros lygio) sąlygomis, apžvelgiant pagrindinius gijimo etapus bei deguonies vaidmenį regeneracijos procese;
- 2) Įvertinti hipoksijos ir kitų aukštikalnių aplinkos veiksnių (hipobarija, UV spinduliuotė, žema temperatūra, dehidratacija) poveikį žaizdų gijimo mechanizmams, remiantis naujausia mokslinė literatūrine analize;
- 3) Aptarti biofizikinius pokyčius ląstelės membranoje hipoksijos sąlygomis;
- 4) Apibendrinti ir įvertinti žaizdų gydymo bei priežiūros strategijas, taikomas dideliame aukštyje;
- 5) Parengti praktines rekomendacijas žaizdų prevencijai, diagnostikai ir gydymui turistams ir alpinistams, atsižvelgiant į realias aukštikalnių sąlygas ir galimą medicininės pagalbos prieinamumą.

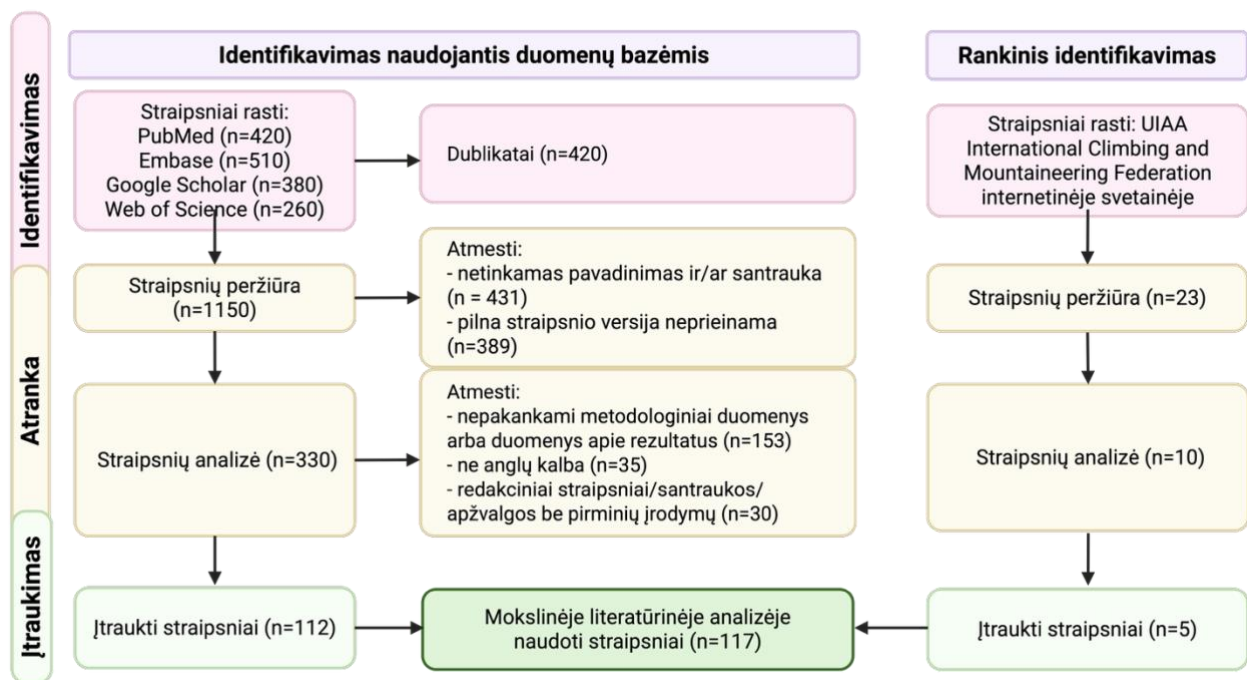
5. METODAI

Šiame tyrime taikomas naratyvinės apžvalgos metodas, siekiant kritiškai įvertinti hipoksijos poveikį žaizdų gijimui ląsteliniu lygmeniu. Dėmesys sutelkiamas į svarbiausius molekulinis pokyčius bei siekiama parengti efektyvias žaizdų valdymo strategijas turistams ir alpinistams aukštikalnėse.

Siekiant užtikrinti aktualią ir naujausią informaciją bei apimti reikšmingus šios srities pasiekimus, buvo įtraukti 2015–2026 m. publikuoti straipsniai. Literatūros analizė buvo atlikta naudojant pagrindines mokslines duomenų bazines, įskaitant *PubMed*, *Web of Science*, *Google Scholar* ir *Embase*. Paieškai naudoti šie MeSH terminai įvairiose kombinacijose: „*hypoxia*“, „*wound healing*“, „*high-altitude*“, „*membrane viscosity*“. Analizei buvo atrinkti originalūs straipsniai, publikuoti anglų kalba. Papildoma kontekstinė literatūra gauta iš *PubMed*, *BioMed Central*, *Elsevier*, *Springer Nature*, *MDPI* ir *International Climbing and Mountaineering*

Federation (UIAA) duomenų bazių. Visos apžvalgoje pateiktos iliustracijos sukurtos naudojant *BioRender.com* (Torontas, Kanada).

Rengiant darbą dirbtinio intelekto įrankiai buvo naudoti vertimo, kalbos redagavimo, sakinių formuluočių tikslinimo ir teksto sklandumo gerinimo tikslais. Tyrimo turinys, duomenų analizė ir išvados parengti savarankiškai.



Pav. 1. Straipsnių atrankos schema

6. REZULTATAI

6.1. Žaizdų tipai

Žaizda - tai normalios odos anatominės vientisumo ir fiziologinės funkcijos sutrikimas, o gilesnių sužalojimų atveju - ir po ja esančių minkštųjų audinių, fascijos, raumenų, sausgyslių ar kaulų pažeidimas. Patologiniu požiūriu žaizdas naudingiausia klasifikuoti pagal laiką, sužalojimo mechanizmą, gylį ir audinių netekimą, užterštumo laipsnį bei pagrindinius etiopatogenetinius faktorius. Ši daugiamatė klasifikacija yra priimtinesnė už aprašomąją terminologiją, nes žaizdos elgsena, infekcijos rizika, gijimo eiga ir gydymo reikalavimai labiau priklauso nuo mechanizmo ir organizmo būklės, o ne vien nuo paviršiaus išvaizdos (1–3).

Plačiausias mokslinis skirtumas yra tarp ūminių ir lėtinių žaizdų. Ūminės žaizdos paprastai atsiranda po traumos, operacijos ar terminio sužalojimo ir vystosi per kanonines hemostazės,

uždegimo, proliferacijos ir remodeliacijos fazes tvarkinga laiko seka. Priešingai, lėtinės žaizdos šių fazių nepereina ir paprastai neužgyja dėl ilgalaikio uždegimo, mikrobų apkrovos, sutrikusios perfuzijos, pasikartojančių traumų, medžiagų apykaitos sutrikimų arba šių veiksnių derinio (1,3).

6.1.1 Ūminės mechaninės žaizdos

Ūminės mechaninės žaizdos susidaro dėl kinetinės energijos perdavimo į audinius. Keletas klasikinių potipių:

- 1) Pjautinės žaizdos susidaro dėl aštrių daiktų ir pasižymi aiškiais kraštais, palyginti ribotu audinių nekrozės plotu, gydant nedelsiant, paprastai būna mažesnė mikrobiologinė tarša. Kadangi audinių sluoksniai yra aiškiai atskirti, o ne sutraiškyti, šios žaizdos dažnai gija įprasta tvarka, jei jos tinkamai gydomos (3);
- 2) Plėstinės žaizdos atsiranda dėl traukiančių jėgų. Jų kraštai yra nelygūs, gali būti susidariusios audinių atplaišos, o aplinkinių minkštųjų audinių pažeidimas paprastai yra didesnis nei pjautinių žaizdų atveju. Didesnis mechaninis pažeidimas padidina negyvybingų audinių ir užteršimo tikimybę (3);
- 3) Nubrozdinimai yra paviršinės žaizdos, atsirandančios dėl trinties, kurioms būdingas epidermio praradimas ir įvairus odos pažeidimas. Nors dažnai jos yra negilios, jos gali būti skausmingos ir labai jautrios užteršimui dėl plačiai atidengtos paviršiaus dalies (3);
- 4) Durtinės žaizdos yra siauros, gilios, padarytos smailiais daiktais. Jų išorinė įėjimo anga gali atrodyti apgaulingai maža, nepaisant didelio gylio. Šios žaizdos yra svarbios klinikinės reikšmės, nes dažnai kyla problemų dėl likusių svetimkūnių, įneštų bakterijų ir paslėptų sausgyslių, sąnarių ar gilesnių struktūrų pažeidimų (3);
- 5) Traiškytinės traumos atsiranda dėl ilgalaikės arba intensyvios spaudimo jėgos ir iš pradžių gali pasireikšti tik nedideliu paviršinių audinių pažeidimu. Nepaisant to, kad išoriškai žaizda dažnai atrodo nežymi, po ja jau gali būti susidarę dideli giluminiai audinių pažeidimai, edema, išemija ir vėlesnė audinių nekrozė. Neatitikimas tarp paviršinių požymių ir vidinių pažeidimų masto dažnai apsunkina ankstyvą klinikinį įvertinimą ir gydymą. Be to, šie sužalojimai yra susiję su ypač didele vėluojančios audinių demarkacijos, antrinės infekcijos ir progresuojančio žaizdos pablogėjimo rizika (3);

- 6) Kąstinė žaizda visada yra infekuotas pažeidimas (pvz., pasiutligės, sifilio sukėlėjais), atsiradęs įkandus gyvūnui arba žmogui (3).

6.1.2. Chirurginės žaizdos

Chirurginės žaizdos yra specifinė ūmių žaizdų grupė, kuri susidaro kontroliuojamomis sąlygomis. Jų klasifikacija turi tiek biologinę, tiek prognostinę reikšmę. Klinikinėje praktikoje chirurginės žaizdos paprastai skirstomos pagal užterštumo laipsnį į švarias, švarias-užterštas, užterštas ir nešvarias/infekuotas žaizdas, nes mikrobu poveikio laipsnis stipriai įtakoja chirurginės vietos infekcijos ir vėlesnio gijimo sutrikimų riziką (4). Nors chirurginiu būdu sukurtos žaizdos dažnai yra idealios pirminiam užsiuvimui, jų gijimą gali sutrikdyti išemija, per didelė įtampa, hematoma, seroma arba infekcija (3,4).

6.1.3. Nudegimai

Nudegimų žaizdos atsiranda dėl terminio, cheminio, elektrinio ar radiacinio sužalojimo ir dažniausiai klasifikuojamos pagal gylį. Paviršiniai nudegimai apsiriboja epidermiu, dalinio storio nudegimai pereina į dermos dalį, o visos storio nudegimai sunaikina visą dermą ir dažnai reikalauja chirurginės rekonstrukcijos, nes savaiminė reepitelizacija yra ribota arba jos visai nėra. Nudegimų žaizdos iš esmės skiriasi nuo daugelio trauminių žaizdų, nes joms būdinga dinamiška pažeidimo zona, progresuojanti mikrovaskulinė disfunkcija, didelis skysčių netekimas dėl garavimo ir ypač sudėtinga uždegiminė aplinka (5). Be to, gilesni nudegimai laikui bėgant gali pasikeisti, jei pablogėja kraujotaka, todėl būtina nuolat pakartotinai vertinti jų būklę (5).

6.1.4. Lėtiniai spaudimo sukelti pažeidimai

Spaudimo sukelti pažeidimai atsiranda dėl ilgalaikio spaudimo arba spaudimo kartu su šlyties jėga, paprastai ant kaulinių iškyšulių arba po mediciniais prietaisais. Tai nėra vien paviršiniai pažeidimai, o išemijos-reperfuzijos bei deformacijos pažeidimai, kurie gali susidaryti gilesniuose audiniuose, kol tampa matomi paviršiuje. Klinikiniai simptomai svyruoja nuo eritemos iki visos audinio storio praradimo ir neklasifikuojamos nekrozės. Pažengus ligai, gali atsirasti fascijos, raumenų ar kaulų atidengimas (6). Todėl spaudimo sužalojimus geriausia suprasti kaip mechaniniu būdu sukeltas lėtines žaizdas, kuriose sąveikauja audinių deformacija, sutrikusi perfuzija, limfinės sistemos pažeidimai, drėgmė ir vietiniai mikrobiologiniai veiksniai (6).

6.1.5. Veninės opos

Veninės kojų opos yra tipiškos apatinių galūnių lėtinės žaizdos, kurias sukelia lėtinis veninis nepakankamumas ir ambulatorinė veninė hipertenzija. Jos paprastai yra blauzdos srityje, ypač prie vidinės kulkšnies. Jų patogenezę sudaro veninis refliuksas arba obstrukcija, kapiliarinė hipertenzija, leukocitų aktyvacija, nuolatinis uždegimas ir sutrikęs audinių aprūpinimas deguonimi. Šios žaizdos dažnai sukelia didelį eksudato susidarymą ir dažnai pasikartoja, jei hemodinamikos sutrikimas nėra ištaisytas arba tinkamai kontroliuojamas (4). Šios opos nėra įprasti odos pažeidimai, bet lėtinio mikrocirkuliacijos nepakankamumo ir uždegiminės disreguliacijos pasireiškimai (4).

6.1.6. Arterinės arba išeminės opos

Arterinės opos, dar vadinamos išeminėmis opomis, atsiranda, kai audinių kraujotaka yra nepakankama gyvybingumui palaikyti, dažniausiai dėl periferinės arterinės ligos. Jos dažnai yra skausmingos, ypač naktį arba pakėlus galūnę, ir paprastai atsiranda distaliau, pavyzdžiui, ant pirštų, kulnų ar spaudimo taškų. Palyginti su veninėmis opomis, jos dažniausiai atrodo gilesnės, ribotų kraštų, tarsi išmuštų opų vaizdas. Taip pat turi mažiau eksudato, aplinkinė oda yra šaltesnė, o granuliacija vėluoja dėl kritinio deguonies trūkumo (4). Pagrindinė biologinė arterinių opų problema yra nepakankamas makrovaskulinis ir mikrovaskulinis kraujo srautas; atitinkamai, ilgalaikis gijimas yra ribotas, jei kraujotaka nėra atkurta (4).

6.1.7. Diabetinės pėdos

Šios opos yra sudėtingos lėtinės žaizdos, kurios paprastai atsiranda dėl periferinės neuropatijos, nenormalaus pėdos apkrovimo, pėdos deformacijos, pasikartojančių nepastebėtų traumų, infekcijos ir dažnai periferinės arterijų ligos. Biologiškai jos skiriasi nuo paprastų trauminių opų, nes neuropatija sumažina apsauginį jautrumą, autonominių prakaitavimą ir normalų apkrovos perskirstymą, taip skatindama pasikartojantį audinių irimą. Todėl šiuolaikinėje literatūroje apie diabetinę pėdą šios opos traktuojamos kaip sindrominis reiškinys, o ne kaip izoliuoti odos defektai (7,8). Apkrovos mažinimas yra pagrindinis jų klasifikavimo ir gydymo aspektas, nes mechaninis stresas yra pagrindinė priežastis, lemianti opas, ypač neuropatinės pėdos žaizdų atveju (8).

6.1.8. Sudėtingos žaizdos su mišria etiologija

Daugelis kliniškai svarbių žaizdų yra mišrios etiologijos, pavyzdžiui, neuro-išeminės diabeto opos, veninės opos su pridėtine arterine liga arba spaudimo sužalojimai, komplikuoti

infekcija ir nepakankama mityba. Tokios žaizdos negali būti aiškiai priskirtos vienai kategorijai, nes jų biologiją lemia keli kartu egzistuojantys sutrikimai. Dėl šios priežasties šiuolaikinė žaizdų mokslo sritis vis labiau akcentuoja etiologinę ir mechaninę klasifikaciją, o ne izoliuotą vizualų aprašymą (1,4,7).

6.1.9. Funkcinė klasifikacija pagal audinių netekimą ir užterštumą

Nepriklausomai nuo priežasties, žaizdas taip pat galima apibūdinti pagal gylį ir užterštumo laipsnį. Paviršinės žaizdos apsiriboja epidermiu arba paviršine derma; dalinio storio žaizdos siekia giliau į dermą; visos storio žaizdos prasiskverbia per visą dermą ir gali atidengti poodinį audinį, fasciją, sausgysles, raumenis arba kaulus. Be to, žaizdos gali būti sterilios, kolonizuotos, kritiškai kolonizuotos, užterštos arba akivaizdžiai infekuotos, o šis mikrobiologinis užterštumas turi didelę įtaką uždegimui ir gijimo nesėkmei (2,3). Šie apibūdinimai nepakeičia etiologinės diagnozės, tačiau suteikia esminės biologinės informacijos, susijusios su prognoze ir gydymo pasirinkimu (2,3).

Kalbant apie aukštikalnių aplinką, daugiausia dėmesio bus skiriama ūmioms trauminėms žaizdoms ir hipoksijai jautrioms lėtinėms arba sudėtingoms žaizdoms, nes būtent šios kategorijos yra aktualiausios turistams ir alpinistams. Didelio aukščio sąlygomis dažnai pasitaiko tokių sužalojimų kaip nubrozdinimai, žaizdos, durtinės žaizdos ir traiškytiniai sužalojimai, kuriuos sukelia kritimai, smūgiai į uolas ir su įranga susijusios traumos, o jų gijimui didelę įtaką daro sumažėjęs deguonies kiekis ir aplinkos veiksniai (pvz., šaltis, dehidratacija, ultravioletinė spinduliuotė) (9). Be to, ypatingas dėmesys bus skiriamas hipoksijos sutrikdytoms žaizdų gijimo būklėms, įskaitant žaizdas, kurioms būdingas uždelstas arba lėtinis gijimas, kai sumažėjęs audinių aprūpinimas deguonimi sutrikdo angiogenezę, kolageno sintezę ir imuninę funkciją (1). Nors klasikinės lėtinės žaizdos, pvz., veninės ar diabetinės opos, sveikų alpinistų tarpe pasitaiko rečiau, asmenims turintiems gretutinių ligų ar dalyvaujantiems ilgalaikėse ekspedicijose, hipobarinės hipoksijos sąlygomis gali pasitaikyti lėtinio gijimo požymiai, todėl šie mechanizmai yra labai svarbūs siekiant suprasti žaizdų progresavimą ir gydymą dideliame aukštyje (1,7).

6.2. Žaizdų gijimo fiziologija

6.2.1. Įprasti gijimo etapai

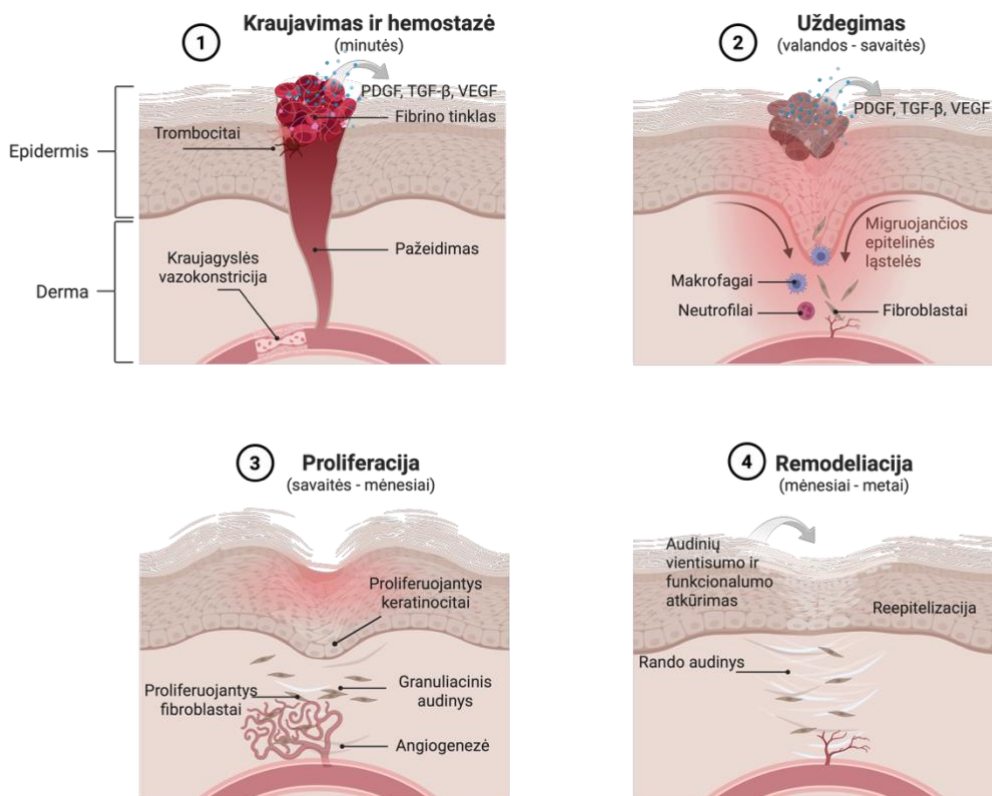
Žaizdų gijimas yra dinamiškas, daugiapakopis biologinis procesas, kuris klasikinėje schemoje skirstomas į keturis pagrindinius etapus: hemostazę, uždegimą, proliferaciją ir remodeliavimą (10,11).

Hemostazės fazėje pažeistos kraujagyslės greitai susitraukia, o trombocitai prisijungia prie pažeisto endotelio, suaktyvina krešėjimo kaskadą ir formuoja fibrino tinklą, užkertantį kelią tolesniam kraujavimui. Tuo pačiu metu trombocitai išskiria citokinus ir augimo faktorius (PDGF, TGF- β , VEGF), kurie inicijuoja gijimo procesą (10).

Uždegiminėje fazėje į žaizdą migruoja neutrofilai ir monocitai. Neutrofilai šalina bakterijas bei nekrozes ląsteles, tuo tarpu monocitai diferencijuojasi į makrofagus, kurie koordinuoja tolesnius audinių atstatymo procesus, išskiria augimo faktorius, reguliuoja uždegiminį atsaką ir skatina angiogenezę (10,11).

Proliferacijos fazėje aktyvinamos keratinocitų, fibroblastų ir endotelio ląstelių funkcijos. Šiame etape formuojasi granuliacinis audinys, vyksta reepitelizacija ir naujų kapiliarų formavimasis – angiogenezė (10,11).

Remodeliavimo fazėje vyksta kolageno persitvarkymas, fibroblastų aktyvumo mažėjimas ir kraujagyslių regresija. Susiformavęs randas turi mažesnę mechaninę atsparumą nei nepažeista oda (11).



Pav. 2. Žaizdos gijimo etapai. (1) Kraujavimas ir hemostazė; (2) Uždegimas; (3) Proliferacija; (4) Remodeliacija

6.2.2. Pagrindiniai dalyviai: fibroblastai, keratinocitai, angiogenezė, kolageno sintezė

Fibroblastai yra pagrindinės jungiamojo audinio ląstelės žaizdoje, kurios sintezuoja tarpląstelinės matricos komponentus, tokius kaip fibronektiną ir kolageną. Kai kurios fibroblastų populiacijos diferencijuojasi į miofibroblastus, kurie atsakingi už žaizdos susitraukimą (12).

Keratinocitai yra epidermio ląstelės, kurios iš žaizdos kraštų migruoja į žaizdos vidų, uždengdamos pažeistą paviršių (reepitelizacija). Šio proceso metu jie keičia savo fenotipą į judresnį, išskiria matriksą skaidančius fermentus (pvz., MMP-9), ir atnauja pamatinę membraną (13).

Angiogenezė reiškia naujų kapiliarų formavimąsi. Ji inicijuojama hipoksijos (O_2 trūkumo) sąlygomis per hipoksijos indukuojamo faktoriaus (angl. *HIF*) ir endotelio augimo faktoriaus (angl. *VEGF*) kelius. Endotelio ląstelės migruoja į žaizdos zoną ir sudaro kraujagyslių tinklą, reikalingą deguonies ir maistinių medžiagų tiekimui proliferuojančioms ląstelėms (14).

Kolageno sintezė yra būtinas komponentas tarpląstelinės matricos atkūrimui. Gijimo pradžioje dominuoja kolagenas III, kuris palaipsniui keičiamas į mechaniniu požiūriu tvirtesnę kolageną I, kad galėtų susiformuoti randinis audinys (15).

6.2.3 O₂ poreikis žaizdų gijimo procese

Degūonis yra esminis veiksnys visuose žaizdos gijimo etapuose. Jo pakankamas tiekimas būtinas:

- Ląstelių proliferacijai ir migracijai - degūonis būtinas ATP sintezei mitochondrijose, kurios palaiko keratinocitų, fibroblastų ir endotelio ląstelių funkcijas (11);
- Kolageno sintezei ir kryžminimui - šie procesai yra fermentiškai priklausomi nuo O₂ (pvz., prolihdroksilazė, lizilhidroksilazė) (16);
- Angiogenozės inicijavimui - hipoksija sukelia HIF-1 α stabilizaciją, kuri suaktyvina VEGF ir kitų angiogeninių veiksnių transkripciją (10);
- Imuninių ląstelių funkcijai - neutrofilų ROS gamyba ir makrofagų fagocitozė priklauso nuo adekvataus O₂ tiekimo (11).

Hipoksijos sąlygomis, pavyzdžiui, aukštikalnėse ar lėtinėse žaizdose, sutrinka šie procesai, todėl žaizdos gijimas sulėtėja arba tampa patologinis.

6.3. Hipoksija aukštikalnėse: fiziologiniai pokyčiai

Ekstremalios aplinkos sąlygos, tokios kaip žema temperatūra, ultravioletinė (UV) spinduliuotė ir dehidratacija, reikšmingai komplikuoja žaizdų gijimo procesus, ypač didelio aukščio sąlygomis. Esant šalčiui ir hipoksijai, organizme padidėja uždegiminių žymenų, pavyzdžiui, interleukino-6 (IL-6), kiekis, o tai skatina užsitęsusių uždegimų ir lėtiną žaizdų gijimą. Tyrimai rodo, kad aukštyje žaizdos gyja lėčiau, jų plotas išlieka didesnis, padidėja neutrofilų kiekis, o tai gali lemti audinių pažeidimus dėl oksidacinio streso ir proteazių poveikio (17). UV spinduliuotė, kuri sustiprėja aukštikalnėse, papildomai pažeidžia odą, skatindama epidermio hiperplaziją, sukelia oksidacinį stresą ir uždegimą, o tai trukdo reepitelizacijai bei granuliacinio audinio formavimuisi. Be to, dehidratacija mažina audinių perfuziją ir deguonies tiekimą, o tai svarbu fibroblastų funkcijai ir kolageno sintezei - esminiams gijimo komponentams (18). Bendrai šių veiksnių sinergija daro žaizdas imlesnes infekcijoms, sulėtina uždegiminės fazės perėjimą į proliferacinę, skatina pernelyg didelį neutrofilų kaupimąsi ir nepakankamą makrofagų aktyvaciją, kas rodo uždelstą gijimą.

Ūmios ir lėtinės hipoksijos metu organizmas įgyvendina iš esmės skirtingas metaboline adaptacijas. Ūmioje hipoksijoje dauguma organų padidina gliukozės pasisavinimą, tačiau riboja jos mitochondrinę oksidaciją, taip skatindami anaerobinę glikolizę. Ši reakcija atitinka klasikinius hipoksijos metabolizmo modelius ir leidžia greitai tiekti energiją deguonies stokos sąlygomis, tačiau mažina ATP efektyvumą ir sukelia laktato kaupimąsi. Priešingai, lėtinė hipoksija lemia organų specifinį deguonies perprogramavimą - širdis padidina mitochondrinę gliukozės oksidaciją, o kepenys, inkstai ir net smegenys pereina prie laisvųjų riebalų rūgščių oksidacijos, įtraukdamos jas į Krebso ciklą (19). Šie pokyčiai rodo, kad lėtinėje hipoksijoje organizmas optimizuoja deguonies naudojimą efektyvesniam adenozino trifosfato (ATP) generavimui, ypač tose sistemose, kuriose deguonies tiekimas atnaujinamas (pvz., smegenyse) per angiogenezę ir deguonies pristatymo optimizavimą (20,21). Tokia metabolinė plastika padeda atkurti fiziologines funkcijas – pavyzdžiui, po trijų savaitių hipoksijos sumažėjęs spontaninis judėjimas ir kūno temperatūra grįžta į normalią būseną. Taigi, ūmi hipoksija pasižymi deguonies išsaugojimu ir gyvybiškai svarbių funkcijų prioritetizavimu, o lėtinė - deguonies perskirstymu pagal organų energijos poreikius ir oksigenacijos lygį (19,20,22).

6.3.1. Hipobarinės hipoksijos apibrėžimas

Hipobarinė hipoksija - tai padidėjusio aukščio sukelta būklė, kai sumažėja atmosferos slėgis, dėl to mažėja dalinis deguonies slėgis alveolėse ir audiniuose. Rezultatas - sutrikusi audinių oksigenacija. Net nuo 2 500 m aukščio prasidedanti hipoksija lemia sumažėjusį deguonies įsotinimą bei organizmo prisitaikymo mechanizmų aktyvavimo pradžią (23).

6.3.2. Fiziologinė organizmo reakcija

Pirma reakcija į hipobarinę hipoksiją - padidėjęs ventiliacijos dažnis (hiperventiliacija), taip pat aktyvuojama simpatinė nervų sistema: širdies ritmo ir minutinio tūrio didėjimas, siekiant palaikyti optimalų deguonies tiekimą kraujyje. Dėl sumažėjusio deguonies pasiūlinimo didėja plaučių kraujagyslių rezistencija, formuojasi hipoksinė plaučių vazokonstrikcija, kuri didina plaučių arterijų spaudimą - vienas rizikos veiksnių aukštikalnių plaučių edemai. Taip pat pastebimi hemodinaminiai pokyčiai - hemokoncentracija (dėl diurezės), kapiliarizacijos skatinimas ir eritropoezės aktyvavimas per bikarbonatų pusiausvyros bei raudonųjų kraujo kūnelių kiekio didėjimą (23).

Normali organizmo reakcija į aukštį gali pereiti į patologinius pokyčius organizme dėl sumažėjusio O₂ dalinio slėgio ore, alveolėse ir kraujyje vadinamus kalnų liga, kuri gali pasireikšti lengva forma (ūmi kalnų liga) arba aukštikalnių smegenų ir plaučių edemomis (24).

6.3.3. Ląstelių prisitaikymas

Ląstelių lygmeniu hipoksija aktyvina specifinius hipoksijos faktorius (angl. *Hypoxia-Inducible Factors (HIF)*) - deguonies jutimo baltymus, kurie reguliuoja genų ekspresiją, skatinančią angiogenezę, gliukozės pernašą ir metabolizmą, pvz., perėjimą nuo oksidacinės fosforilacijos prie glikolizės (19,20).

Raudonieji kraujo kūneliai taip pat prisitaiko prie hipoksijos, keisdami savo medžiagų apykaitą - kaupdami 2,3-difosfogliceratą (2,3-DPG), kuris sumažina hemoglobino afinitetą deguoniui ir skatina deguonies išsiskyrimą audiniuose (25,26).

Ląstelių atsakas gali būti ATP sąnaudų mažinimas, kofaktorinių signalų kaip ROS aktyvacija bei metabolitų reguliacija, iki kol bus atstatyta organizmo deguonies homeostazė (17,27).

6.3.4. UV spinduliuotės įtaka ląstelių pažeidimui ir oksidaciniam stresui

Didelio aukščio vietovėse ultravioletinių (UV) spindulių poveikis žymiai padidėja dėl sumažėjusio atmosferos filtravimo, todėl sustiprėja ląstelių pažeidimai ir oksidacinis stresas odos audiniuose. Ultravioletinė A (UVA) ir ultravioletinė B (UVB) spinduliuotė skatina pernelyg didelį reaktyviųjų deguonies radikalų, įskaitant superoksido anijonus, hidroksilo radikalus ir vandenilio peroksidą, susidarymą, o tai sutrikdo ląstelių pusiausvyrą ir prisideda prie lipidų peroksidacijos, mitochondrijų disfunkcijos, DNR pažeidimų bei keratinocitų ir fibroblastų apoptozės (17,28). Šie mechanizmai neigiamai veikia žaizdų gijimą, nes sutrikdo ląstelių proliferaciją, kolageno sintezę, angiogenezę ir ekstraląstelinio matriksio pertvarkymą (17,28). Be to, UV spindulių sukeltas oksidacinis stresas aktyvuoja uždegiminius signalinius kelius, pvz., NF- κ B ir MAPK, o tai lemia užsitęsusį uždegimą ir sulėtėjusią audinių regeneraciją (17). UV spindulių poveikis sustiprėja dėl kartu pasireiškiančių kitų organizmą alinančių aplinkybių, todėl odos barjero vientisumas ir audinių atsinaujinimo procesai yra uždelsti (29). Nuolatinis oksidacinis stresas taip pat gali slopinti vietinės imuninės reakcijas, didindamas jautrumą žaizdų infekcijoms ir lėtiniam uždegimui (28). Todėl būtina tinkama apsauga nuo saulės, antioksidantų vartojimas ir ankstyvas žaizdų gydymas.

6.3.5. Žemos temperatūros poveikis mikrocirkuliacijai ir gijimo procesams

Žema temperatūra dideliame aukštyje žymiai pablogina žaizdų gijimą, sutrikdoma mikrocirkuliacija ir sumažinamas audinių aprūpinimas deguonimi, taip dar labiau sustiprina hipobarinės hipoksijos, kuri būdinga alpinistų aplinkai, poveikį (30). Šaltis sukelia periferinių kraujagyslių susiaurėjimą dėl simpatinės nervų sistemos aktyvacijos, o tai sumažina kapiliarų

kraujotaką ir riboja deguonies, maistinių medžiagų, leukocitų bei augimo veiksnių, būtinų audinių atsinaujinimui, tiekimą (31). Ši kraujagyslių susiaurėjimo reakcija taip pat padidina kraujo klampumą ir skatina endotelio disfunkciją, prisidedant prie uždelstų uždegiminės ir proliferacinės fazių (31,32). Eksperimentiniai ir klinikiniai įrodymai rodo, kad sumažėjusi odos ir audinių temperatūra sutrikdo fibroblastų proliferaciją, kolageno sintezę, angiogenezę ir keratinocitų migraciją, o visa tai yra būtina veiksmingam žaizdos užsidarymui ir audinių regeneracijai (31,32). Be to, šalčio sukeltas mikrovaskulinė disfunkcija gali sustiprinti audinių išemiją ir padidinti jautrumą infekcijoms, nušalimams bei lėtinių žaizdų susidarymui alpinistams ir turistams (32). Didelio aukščio sąlygomis hipoksijos ir žemos temperatūros sąveika sukelia sinergetinį perfuzijos efektyvumo sumažėjimą, ribodama adaptacinį deguonies tiekimą nepaisant kompensacinių fiziologinių reakcijų, tokių kaip padidėjęs hematokritas ir selektyvi vazodilatacija (22). Vis dėlto naujausi duomenys rodo, kad kontroliuojamas ir trumpalaikis terapinis atšaldymas gali turėti selektyvų teigiamą poveikį ūmios traumos fazėje. Švelni krioterapija gali sumažinti pernelyg didelį uždegimą, edemą, skausmą ir oksidacinį stresą, sumažindama audinių metabolinius poreikius ir slopindama uždegimo mediatorių išsiskyrimą, taip potencialiai ribodama antrinę audinių žalą (33). Toks poveikis gali netiesiogiai prisidėti prie audinių išsaugojimo ir funkcinio atsigavimo, kai atšaldymas yra kruopščiai reguliuojamas ir taikomas ribotą laiką (33). Tačiau ilgalaikis ar pernelyg didelis šalto oro poveikis slopina žaizdos gijimo fazes, taip uždeliant audinių atsinaujinimą ir regeneraciją (33). Todėl, nors nuolatinis aplinkos šalčio poveikis dideliame aukštyje daugiausia kenkia žaizdų gijimui, kontroliuojamas lokalus atšaldymas gali suteikti ribotą terapinę naudą iškart po traumos (33).

6.3.6. Dehidratacijos reikšmė audinių metabolizmui ir gijimui

Dehidratacija yra kritinis veiksnys, neigiamai veikiantis audinių medžiagų apykaitą ir žaizdų gijimą, ypač dideliame aukštyje, kur padidėjęs vandens netekimas per kvėpavimą, žemas drėgnumas ir fizinis krūvis didina alpinistų bei turistų polinkį į skysčių trūkumą. Pakankamas hidratacijos lygis yra būtinas audinių kraujotakai, deguonies tiekimui, ląstelių medžiagų apykaitai ir fermentiniam aktyvumui, dalyvaujančiam visuose žaizdų gijimo etapuose, palaikyti (34). Dehidratacija sumažina plazmos tūrį ir sutrikdo mikrocirkuliacinę kraujotaką, taip ribodama deguonies, maistinių medžiagų, imuninių ląstelių ir augimo veiksnių, būtinų veiksmingai audinių regeneracijai, transportavimą (34,35). Sumažėjęs hidratacijos lygis taip pat keičia elektrolitų pusiausvyrą ir didina kraujo klampumą, prisidedant prie endotelio

disfunkcijos ir sumažėjusios maistinių medžiagų difuzijos pažeistuose audiniuose (36). Be to, dehidratacija sutrikdo anksčiau aptartus žaizdų gijimo etapus. Naujausi tyrimai taip pat rodo, kad hidratacijos būklė daro įtaką mitochondrijų veiklai ir energijos gamybai gijančiuose audiniuose, nes sutrikęs ląstelių metabolizmas sumažina ATP kiekį, reikalingą audinių atsinaujinimo procesams (37). Mitybos ir hidratacijos trūkumas taip pat siejamas su užsitęsusiais uždegiminiais atsakais ir padidėjusia lėtinių žaizdų susidarymo rizika (35). Todėl pakankamo skysčių suvartojimo ir elektrolitų pusiausvyros palaikymas yra esminė prevencinė ir terapinė strategija, skirta audinių metabolizmui išsaugoti ir žaizdų gijimui palaikyti asmenims, kurie yra veikiami ekstremalių aplinkos sąlygų (34).

6.4. Hipoksijos poveikis žaizdų gijimui

6.4.1. Klinikiniai ir eksperimentiniai tyrimai

Hipoksija žaizdų mikroaplinkoje turi dviprasmišką poveikį gijimo procesams. Trumpalaikė hipoksija ankstyvoje žaizdos gijimo fazėje gali skatinti epitelio ląstelių migraciją, uždegiminių ląstelių aktyvaciją bei angiogenezę, taip palankiai moduliudama žaizdos užsidarymą ir audinių regeneraciją (38). Šie efektai dažniausiai susiję su hipoksijos indukuojamos faktoriaus HIF-1 α aktyvacija, kuris reguliuoja augimo faktorių ekspresiją, chemokinus ir ląstelių metabolizmą, užtikrinant greitesnę gijimo pradžią (20). Tačiau ilgalaikė arba sunki hipoksija dažnai sulėtina gijimą, didina uždegimo intensyvumą, mažina kolageno sintezę ir neovaskuliarizaciją, todėl bendras gijimo efektyvumas mažėja (39). Eksperimentiniai tyrimai su pelių modeliais parodė, kad hipoksija žymiai padidina uždegiminių ląstelių infiltraciją, o reoksigenacija gali sumažinti uždegimą ir pagerinti epitelio migraciją bei kraujagyslių atstatymą (38).

Tyrimai su kamieninėmis ląstelėmis ir egzosomomis taip pat rodo, kad hipoksijos sąlygos gali stipriai pagerinti žaizdų gijimą. Hipoksijoje indukuotos riebalinio audinio kamieninės ląstelės ar jų egzosomos padidina augimo faktorių ekspresiją, skatina angiogenezę ir dermos regeneraciją, ypač diabetinių žaizdų modeliuose (7,8). Tai patvirtina, kad hipoksijos indukuoti signalai gali būti eksperimentinis terapinis tikslas, siekiant pagerinti gijimo rezultatus pacientams, kurių gijimas sutrikęs dėl metabolinių ar kraujotakos problemų (40). Genetiniai eksperimentai parodė, kad fermento PHD2, reguliuojančio HIF-1 α degradaciją, netekimas epitelium pagreitina žaizdų epitelizaciją pelių modeliuose, pabrėžiant HIF-1 α signalizacijos svarbą fiziologiniam gijimui.

Klinikiniai atvejų tyrimai taip pat rodo, kad hipoksijos paveikti augimo faktoriai gali būti naudojami žaizdų regeneracijai žmonėms, pagerinant gijimą ir mažinant komplikacijų riziką (41). Naujausi tyrimai rekomenduoja hipoksijos moduliaciją kaip potencialią terapinę strategiją, ypač lėtinių ar sudėtingų žaizdų gydyme, atsižvelgiant į HIF-1 α signalizacijos ir hipoksijos sąlygotų egzosomų mechanizmus (20). Šie duomenys patvirtina, kad tikslinė hipoksijos kontrolė gali tapti svarbiu žaizdų gijimo procesų moduliavimo instrumentu tiek eksperimentinėje, tiek klinikinėje praktikoje.

6.4.2. Hipoksijos įtaka: uždegiminės fazės pailgėjimas, angiogenezės ir kolageno sintezės sutrikimas, infekcijų rizika.

Hipoksija yra vienas svarbiausių mikroaplinkos veiksnių, galinčių reikšmingai sutrikdyti fiziologinį žaizdų gijimo procesą. Audinių regeneracijai būtinas pakankamas deguonies tiekimas, nes deguonis dalyvauja daugybėje biocheminių reakcijų, susijusių su ląstelių proliferacija, augimo faktorių sinteze, angiogeneze ir ekstraląstelinio matrikso formavimusi. Esant nepakankamam audinių aprūpinimui deguonimi, sutrinka šie procesai, todėl žaizdos gijimas sulėtėja, o kai kuriais atvejais žaizda gali progresuoti į lėtinę būklę (9,10). Hipoksinė mikroaplinka ypač būdinga lėtinėms žaizdoms, tokioms kaip diabetinės pėdos opos, veninės opos ar pragulos, kuriose sutrikusi mikrocirkuliacija ir audinių perfuzija lemia ilgalaikį deguonies deficitą (9,42).

Vienas iš svarbiausių hipoksijos poveikių yra uždegiminės fazės pailgėjimas. Fiziologinio gijimo metu uždegiminė fazė yra laikina ir reikalinga pažeistiems audiniams pašalinti bei infekcijai kontroliuoti. Tačiau hipoksinė mikroaplinka gali sutrikdyti šio proceso reguliaciją ir palaikyti užsitęsusį uždegimą (43). Tyrimai rodo, kad hipoksija skatina pro-uždegiminių citokinių, tokių kaip interleukinas-6 (IL-6), interleukinas-1 β (IL-1 β) ir naviko nekrozės faktorių alfa (TNF- α), ekspresiją, todėl sustiprėja uždegiminė reakcija žaizdos vietoje (38). Be to, hipoksinė aplinka slopina anti-uždegiminių mediatorių ir reparacinių signalų ekspresiją, todėl sutrinka uždegiminės reakcijos rezoliucija ir pailgėja uždegiminė gijimo fazė (38).

Svarbus mechanizmas, susijęs su hipoksijos poveikiu uždegimui, yra makrofagų fenotipo reguliacija. Žaizdos gijimo metu makrofagai paprastai pereina iš pro-uždegiminio M1 fenotipo į reparacinį M2 fenotipą, kuris skatina audinių regeneraciją ir angiogenezę (44). Tačiau hipoksinė mikroaplinka gali slopinti šį perėjimą, todėl makrofagai ilgiau išlieka M1 fenotipo būsenoje, palaikydami lėtinį uždegimą (43,44). Eksperimentiniai tyrimai parodė, kad hipoksija skatina M1 makrofagų poliarizaciją ir didina pro-uždegiminių citokinių ekspresiją,

tu pačiu mažindama anti-uždegiminių mediatorių, tokių kaip IL-10 ar TGF- β , išsiskyrimą (38,45). Toks makrofagų funkcijos sutrikimas yra vienas svarbiausių mechanizmų, susijusių su lėtinių žaizdų formavimusi.

Hipoksija taip pat daro reikšmingą įtaką angiogenezei, kurie yra būtini tinkamam audinių regeneravimui. Naujos kraujagyslės užtikrina deguonies ir maistinių medžiagų tiekimą į gijimo zoną, todėl jų formavimasis yra esminė proliferacinės žaizdos gijimo fazės dalis (42). Pagrindinis molekulinis hipoksijos atsako mediatorius yra hipoksijos indukuojamas faktorius-1 α (HIF-1 α), kuris aktyvina įvairius genus, susijusius su angiogeneze, metaboline adaptacija ir ląstelių išgyvenimu (21). Vienas svarbiausių HIF-1 α reguliuojamų angiogeninių faktorių yra kraujagyslių endotelio augimo faktorius (VEGF), kuris skatina endotelio ląstelių proliferaciją, migraciją ir naujų kraujagyslių formavimąsi (46,47). Vis dėlto ilgalaikė ar patologinė hipoksija gali sutrikdyti šių signalinių kelių reguliaciją ir sumažinti efektyvų angiogenezei procesą, todėl nepakankamai atkuriamas audinių perfuzija (19).

Be to, hipoksija neigiamai veikia fibroblastų funkciją ir kolageno sintezę. Fibroblastai yra pagrindinės ląstelės, atsakingos už ekstraląstelinio matrikso komponentų, įskaitant kolageną, sintezę proliferacinės gijimo fazės metu (11,48). Kolageno biosintezė yra tiesiogiai priklausoma nuo deguonies, nes kolageno formavimuisi būtinos hidroksilinimo reakcijos, kurios stabilizuoja kolageno molekulių trigubą spiralę. Esant hipoksijai, šios reakcijos sulėtėja, todėl mažėja kolageno kaupimasis ir susiformuoja silpnas granuliacinis audinys (48,49). Dėl šios priežasties sutrinka žaizdos kraštų susitraukimas, lėtėja epitelizacija ir pailgėja bendras žaizdos gijimo laikas.

Hipoksija taip pat didina infekcijų riziką žaizdos vietoje. Deguonies trūkumas mažina neutrofilų gebėjimą generuoti reaktyvias deguonies formas, kurios yra būtinos efektyviam bakterijų sunaikinimui fagocitozės metu (27). Dėl šių pokyčių sutrinka vietinis imuninis atsakas, todėl padidėja patogeninių mikroorganizmų įsitvirtinimo ir dauginimosi tikimybė. Be to, hipoksinė aplinka gali sudaryti palankias sąlygas anaerobinių bakterijų augimui, o tai dar labiau didina infekcinių komplikacijų riziką ir apsunkina žaizdos gijimą (27).

Apibendrinant galima teigti, kad hipoksija yra vienas svarbiausių veiksnių, trikdančių fiziologinį žaizdų gijimo procesą. Ilgalaikis deguonies trūkumas skatina užsitęsusį uždegimą, sutrikdo makrofagų polarizaciją, slopina angiogenezę, mažina kolageno sintezę ir silpnina vietinį imuninį atsaką. Dėl šių mechanizmų hipoksinės žaizdos dažniau tampa lėtinės ir yra labiau linkusios į infekcines komplikacijas, todėl audinių oksigenacijos gerinimas laikomas svarbiu terapiniu tikslu šiuolaikinėje žaizdų gydymo strategijoje (50).

6.4.3. Membranų biocheminių pokyčių ir žaizdų ląstelių funkcijos sąsaja

Ląstelės plazminė membrana yra dinamiška struktūra, sudaryta iš fosfolipidų dvisluoksnio, cholesterolio, sfingolipidų ir membraninių baltymų, kuri ne tik atskiria ląstelės vidinę aplinką nuo išorinės, bet ir dalyvauja signalų perdavimo, ląstelių adhezijos bei migracijos procesuose (51,52). Šiuolaikiniai tyrimai rodo, kad membranos lipidinė sudėtis ir jos fizikinės savybės turi esminę reikšmę žaizdų gijimo metu vykstantiems ląsteliniams procesams, tokiems kaip fibroblastų proliferacija, keratinocitų migracija ir imuninės reakcijos reguliacija (52,53). Membranos biocheminių savybių pokyčiai gali modifikuoti signalinius kelius ir taip tiesiogiai paveikti audinių regeneracijos efektyvumą (18,53).

Vienas svarbiausių membranos organizacijos elementų yra lipidiniai mikrodomėnai, vadinami lipidiniais raftais. Šie domenai yra cholesteroliu ir sfingolipidais praturtintos membranos sritys, kuriose koncentruojasi įvairūs signaliniai baltymai ir receptoriai (54). Lipidiniai raftai veikia kaip signalinių kompleksų platformos, reguliuojančios ląstelės atsaką į augimo faktorius, citokinus ir kitus signalinius mediatorius (54). Naujausi tyrimai rodo, kad lipidinių raftų struktūros pokyčiai gali modifikuoti receptorių lokalizaciją ir aktyvumą, taip paveikdami tokius procesus kaip ląstelių proliferacija, migracija ir angiogenezė (55). Pavyzdžiui, cholesterolio koncentracijos pokyčiai membranoje gali destabilizuoti šiuos mikrodomenus ir padidinti augimo faktorių receptorių mobilumą, o tai aktyvina signalinius kelius, susijusius su ląstelių migracija, proliferacija ir ekstraląstelinio matrikso remodeliavimu žaizdos gijimo metu (55).

Membranos klampa taip pat yra svarbus veiksnys, reguliuojantis ląstelių funkciją regeneracijos metu. Ši savybė priklauso nuo fosfolipidų sudėties, jų riebalų rūgščių prisotinimo laipsnio ir cholesterolio kiekio membranoje (51). Padidėjęs nesočiųjų riebalų rūgščių kiekis paprastai didina membranos takumą ir skatina membraninių baltymų mobilumą, kuris būtinas efektyviam signalinių kompleksų formavimuisi (51). Membranos mikroklampos pokyčiai taip pat gali modifikuoti integrinų ir kitų adhezijos molekulių funkciją, o tai daro įtaką fibroblastų ir keratinocitų migracijai žaizdos gijimo metu (53). Tokie procesai yra būtini granuliacinio audinio formavimuisi ir epitelizacijai (18).

Membranų lipidai taip pat veikia kaip signalinių molekulių pirmtakai, reguliuojantys uždegimo ir regeneracijos procesus. Fosfolipidų hidrolizės metu susidarantys mediatoriai, tokie kaip arachidono rūgštis ar diacilglicerolis, dalyvauja prostaglandinų ir kitų lipidinių mediatorių sintezėje, kurie reguliuoja uždegiminį atsaką ir ląstelių proliferaciją (53). Naujausi tyrimai taip pat parodė, kad lipidų metabolizmas ekstraląstelinėse vezikulėse gali modifikuoti

makrofagų funkciją ir skatinti priešuždegiminių lipidinių mediatorių susidarymą, kurie prisideda prie žaizdų gijimo procesų reguliacijos (56). Tokie lipidiniai mediatoriai gali slopinti pro-uždegiminių citokinų ekspresiją ir skatinti audinių regeneraciją (56).

Svarbus membranų biocheminių pokyčių aspektas yra lipidų oksidacija ir lipidų peroksidacijos procesai. Lipidų peroksidacija gali destabilizuoti membranos struktūrą ir inicijuoti įvairius ląstelių žūties mechanizmus, įskaitant ferroptozę (57). Ferroptozė yra geležies priklausoma ląstelių žūties forma, susijusi su polinesočiuųjų riebalų rūgščių turinčių fosfolipidų oksidacija membranose (57). Tyrimai rodo, kad šis procesas gali turėti reikšmingą įtaką žaizdų gijimo dinamikai, nes per didelę lipidų peroksidacija gali sukelti fibroblastų ir keratinocitų žūtį, o tai sutrikdo audinių regeneraciją (57). Kita vertus, kontroliuojama ferroptozė gali dalyvauti audinių remodeliacijos procesuose ir reguliuoti uždegiminę reakciją regeneracijos metu (58).

Membranų biocheminiai pokyčiai taip pat glaudžiai susiję su fibroblastų funkcija žaizdos gijimo metu. Fibroblastai yra pagrindinės stromos ląstelės, kurios sintetina kolageną, fibronektiną ir kitus ekstraląstelinio matrikso komponentus, sudarančius struktūrinį regeneruojančio audinio pagrindą (59). Fibroblastų migracija ir diferenciacija į miofibroblastus priklauso nuo įvairių signalinių kelių, kuriuos reguliuoja membraniniai receptoriai ir jų sąveika su lipidiniais mikrodomėnais (18). Naujausi eksperimentiniai tyrimai taip pat rodo, kad membranos komponentais modifikuotos biologinės struktūros gali skatinti fibroblastų diferenciaciją į miofibroblastus, aktyvindamos signalinius kelius, susijusius su ekstraląstelinio matrikso sinteze ir audinių kontrakcija (60).

Be to, membranos struktūros pokyčiai gali paveikti ir ląstelės gebėjimą atkurti membranos vientisumą po mechaninio ar oksidacinio pažeidimo. Vezikulių transportas, membranos lipidų reorganizacija ir baltymų kompleksų aktyvacija leidžia greitai pašalinti membranos defektus ir apsaugoti ląstelę nuo žūties (61). Šie procesai yra svarbūs žaizdos gijimo metu, nes audinių pažeidimas dažnai sukelia mechaninį stresą ir membranos defektus (61).

Apibendrinant galima teigti, kad membranų biocheminiai pokyčiai yra svarbus žaizdų gijimo reguliavimo mechanizmas. Membranų lipidų sudėtis, jų organizacija lipidiniuose raftuose, membranos fluidiškumas ir lipidų oksidaciniai pokyčiai gali modifikuoti ląstelių signalizaciją, migraciją, proliferaciją ir diferenciaciją. Šie procesai daro tiesioginę įtaką fibroblastų, keratinocitų ir imuninių ląstelių funkcijai, todėl membranos lipidų metabolizmas laikomas svarbia potencialia terapine taikinių sritimi regeneracinėje medicinoje ir lėtinių žaizdų gydyme (53,55).

6.5. Membranos klampumas

6.5.1. Membranos klampumas fibroblastuose normoksijos ir hipoksijos sąlygomis

Fibroblastai yra pagrindinės stromos (audinių pagrindo) ląstelės, dalyvaujančios granuliacinio audinio formavime ir ekstraląstelinio matrikso sintezėje žaizdos gijimo metu. Jų funkcija priklauso nuo įvairių mikroaplinkos veiksnių, iš kurių vienas svarbiausių yra deguonies koncentracija audiniuose (38). Normoksijos sąlygomis fibroblastų membranos lipidų organizacija išlieka gana stabili, todėl palaikomas optimalus membranos fluidiškumas ir efektyvus signalinių receptorių aktyvumas (51).

Hipoksijos sąlygomis membranos biocheminės savybės gali reikšmingai pakisti. Deguonies trūkumas sukelia metabolinius pokyčius, kurie veikia lipidų sintezę ir jų pasiskirstymą membranoje, todėl gali keistis membranos klampumas ir baltymų mobilumas lipidų dviluoksnyje (38). Hipoksinė mikroaplinka taip pat aktyvina hipoksijos indukuojamą faktorių HIF-1 α , kuris reguliuoja įvairius ląstelinius procesus, įskaitant fibroblastų proliferaciją, migraciją ir diferenciaciją į miofibroblastus (20). Šie pokyčiai gali būti susiję su membranos struktūros reorganizacija ir signalinių kompleksų persiskirstymu membranoje.

Eksperimentiniai tyrimai parodė, kad hipoksija gali skatinti fibroblastų migraciją ir proliferaciją ankstyvose žaizdų gijimo stadijose, tačiau ilgalaikė hipoksija gali slopinti šių ląstelių funkciją ir sutrikdyti ekstraląstelinio matrikso sintezę (38). Dėl šių pokyčių gali keistis membranos lipidų dinamika ir jų sąveika su citoskeleto komponentais, kurie dalyvauja ląstelės judėjime ir adhezijoje (55). Be to, hipoksija gali modifikuoti fibroblastų išskiriamų signalinių molekulių profilį, kuris reguliuoja angiogenezę ir audinių regeneraciją žaizdos srityje (62).

6.5.2. Membranos klampumas pakitusiose ląstelėse normoksijos ir hipoksijos sąlygomis

Membranos klampumo pokyčiai ypač ryškūs pakitusiose ar patologiškai transformuotose ląstelėse, pavyzdžiui, lėtinėse žaizdose ar fibroziniuose audiniuose. Tokiose ląstelėse dažnai stebimi lipidų metabolizmo ir membranos organizacijos pokyčiai, kurie gali modifikuoti membranos mechanines savybes (51). Membranos lipidų sudėties pokyčiai gali paveikti lipidinių mikrodomenų struktūrą, o tai keičia receptorių lokalizaciją ir signalinių kompleksų susidarymą membranoje (51).

Hipoksija yra vienas iš svarbiausių veiksnių, galinčių sukelti tokius pokyčius. Lėtinė hipoksija gali sukelti metabolinę ląstelių adaptaciją, kuri gali sukelti lipidų metabolizmo perprogramavimą ir membranos struktūros reorganizaciją (38). Tokie pokyčiai gali turėti įtakos ląstelių migracijai, proliferacijai ir atsakui į augimo faktorius. Be to, hipoksija gali skatinti fibroblastų diferenciaciją į miofibroblastus ir taip prisidėti prie fibrozės proceso (20).

Kai kurių patologinių būklių atveju, pavyzdžiui, keloidų ar fibrozės, fibroblastai pasižymi padidėjusiu proliferaciniu aktyvumu ir sustiprinta ekstraląstelinio matrikso sintezę. Šie procesai gali būti susiję su membranos signalinių kelių aktyvacija, kurią reguliuoja lipidinių mikrodomėnų struktūra ir membranos klampumas (63). Todėl membranos klampumo pokyčiai laikomi svarbiu veiksniu, reguliuojančiu patologinę audinių remodeliaciją.

6.6. Žaizdų gydymo ir valdymo strategijos aukštikalnėse

Žaizdų gydymo principai aukštikalnėse iš esmės nesiskiria nuo taikomų jūros lygyje ar ligoninėje - būtina užtikrinti kraujavimo kontrolę, įvertinti paciento būklę, sumažinti infekcijos riziką ir sudaryti sąlygas optimaliai audinių regeneracijai. Tačiau aukštikalnių aplinka šiuos principus transformuoja praktiniame lygmenyje, nes čia pacientai susiduria su hipobarinės hipoksijos, žemos temperatūros, stipraus vėjo, ultravioletinės spinduliuotės ir ribotų medicininių išteklių deriniu, kuris reikšmingai apsunkina tiek pirminį gydymą, tiek tolesnę priežiūrą (3,64,65).

Pagrindinis skirtumas tarp žaizdų valdymo aukštikalnėse ir gydymo įprastomis sąlygomis yra prioritetų pasikeitimas: jei ligoninėje galima remtis išplėstinėmis diagnostikos ir gydymo galimybėmis, tai aukštikalnėse svarbiausia tampa greiti, paprasti ir patikimi sprendimai, kuriuos galima įgyvendinti ribotomis priemonėmis. Dažnai nėra galimybės užtikrinti sterilių sąlygų, atlikti laboratorinių tyrimų ar taikyti pažangių intervencijų, todėl gydymas turi būti orientuotas į gyvybiškai svarbių funkcijų stabilizavimą ir komplikacijų prevenciją iki tol, kol pacientas pasieks specializuotą gydymo įstaigą (3,64,65).

Dėl sudėtingos logistikos ir galimo uždelsto evakuacijos laiko laikinosios gydymo priemonės aukštikalnėse įgauna ypatingą reikšmę. Jos turi būti ne tik greitai pritaikomos, bet ir pakankamai efektyvios, kad apsaugotų žaizdą nuo progresuojančio kraujavimo, infekcijos, audinių išemijos ir hipotermijos. Praktikoje tai reiškia, kad didžiausias dėmesys skiriamas tiesioginiam spaudimui, turniketų naudojimui esant masyviam kraujavimui, hemostatiniams tvarščiams, žaizdos uždengimui ir imobilizacijai, kartu užtikrinant paciento šilumos išsaugojimą ir bendros būklės stebėseną (3,65,66).

Svarbus aukštikalnių aplinkos aspektas yra hipoksija, kuri gali neigiamai veikti žaizdų gijimą, nes mažina audinių oksigenaciją ir lėtina reparacinius procesus. Tačiau tuo pat metu moksliniai duomenys rodo, kad vien aukštis nebūtinai sukelia ryškius hemostazės pokyčius – kai kuriuose tyrimuose nustatyta, kad trombino generacija gali padidėti, tačiau tai gali būti kompensuojama sumažėjusia trombocitų aktyvacija, o fibrinolizė dažnai išlieka nepakitusi (67). Vis dėlto klinikinėje praktikoje svarbu atsižvelgti į papildomus veiksnius, tokius kaip dehidratacija, fizinis krūvis ir stresas, kurie gali turėti reikšmingą įtaką kraujavimo ir trombozės rizikai (67).

Ypatingą dėmesį būtina skirti pacientams, sergantiems koagulopatijomis arba vartojantiems antikoagulantus. Tokiems asmenims net ir nedidelės traumos aukštikalnėse gali sukelti reikšmingą kraujavimą, todėl kraujavimo kontrolė turi būti pradėta kuo anksčiau ir atliekama agresyviau nei įprastai. Rekomenduojama, kad šie pacientai prieš kelionę turėtų individualų veiksmų planą, aiškų vartojamų vaistų sąrašą bei papildomas kraujavimo stabdymo priemones, nes specifinių antidotų ar kraujo komponentų prieinamumas aukštikalnėse yra labai ribotas (68–70). Esant reikšmingam kraujavimui, tokiems pacientams turėtų būti taikomas žemesnis slenkstis evakuacijai į specializuotą gydymo įstaigą (68,69).

Ne mažiau svarbus veiksnys yra hipotermija, kuri aukštikalnėse vystosi greitai ir gali bloginti koaguliaciją bei bendrą paciento būklę. Todėl žaizdų gydymas šioje aplinkoje negali būti atskirtas nuo aktyvių šilumos išsaugojimo priemonių, įskaitant izoliaciją nuo aplinkos, sausų drabužių naudojimą ir energijos sąnaudų mažinimą (71,72).

6.6.1. Deguonies terapija

Žaizdų priežiūros literatūroje deguonies terapija gali reikšti sisteminę, vietinę arba hiperbarinę deguonies terapiją (angl. *HBOT*) (73,74).

Didelio aukščio sąlygomis sisteminis deguonies papildymas turėtų būti laikomas pirmiausia hipoksemijos ar aukščio ligos palaikomuoju gydymu, o ne specifine žaizdų gijimo intervencija (75). Jos tikslas - stabilizuoti paciento būklę ir pagerinti bendrą audinių aprūpinimą deguonimi, ypač kai deguonies prisotinimas yra žemas. Kadangi ekspedicijų sąlygomis deguonies atsargos yra ribotos, jo naudojimas turėtų būti pirmiausia skirtas gyvybinių funkcijų palaikymui ir su kalnų liga susijusios hipoksemijos gydymui (75).

Vietinė deguonies terapija O₂ tiekia tiesiai į žaizdos paviršių. Šios terapijos nauda įrodyta gydant lėtines žaizdas, ypač su cukriniu diabetu susijusias pėdų opas (73,76).

Sisteminės apžvalgos ir metaanalizės rodo, kad kontroliuojamomis klinikinėmis sąlygomis ji gali pagerinti gijimo greitį ir sumažinti žaizdos dydį (73,74). Tačiau turimi įrodymai yra nevienareikšmiški o dauguma tyrimų yra susiję su lėtinėmis opomis, o ne su ūmiomis trauminėmis žaizdomis. Todėl šių rezultatų negalima tiesiogiai pritaikyti traumų gydymui dideliame aukštyje (73,74).

Hiperbarinė deguonies terapija (angl. *HBOT*) - tai gydymas, kurio metu pacientas kvėpuoja beveik 100 % deguonimi uždaroje kameroje, kurioje atmosferos slėgis padidintas virš normalaus jūros lygio slėgio, paprastai iki 2–3 atmosferų absoliutaus slėgio (ATA) (74,76). Padidėjęs slėgis leidžia žymiai didesniems O₂ ištirpti plazmoje ir vykti difuzijai į hipoksinius audinius, teoriškai gerinant angiogenezę, fibroblastų aktyvumą, kolageno sintezę, bakterijų naikinimą ir audinių atsinaujinimą (74,76). Ši terapija yra geriausiai žinoma deguonies pagrindu atliekama žaizdų intervencija (74,76,77). Gydymo protokolai paprastai susideda iš pakartotinių 60–120 minučių trukmės sesijų, dažnai 5 kartus per savaitę keletą savaičių (74,76). Įrodymai rodo galimą naudą tam tikrų lėtinių išeminių ar su cukriniu diabetu susijusių pėdų opų atveju, ypač kaip papildomą priemonę prie standartinės žaizdų priežiūros (74,76,77). Tačiau gairių rekomendacijos išlieka sąlyginės dėl nevienodos tyrimų kokybės, metodologinės įvairovės, didelių išlaidų ir išteklių poreikio (74).

Kalnų ir ekspedicijų aplinkoje *HBOT* paprastai yra nepraktiška. Jai reikalingos specializuotos kameros, apmokytas personalas, elektros tiekimas, stebėjimo sistemos ir pakartotiniai gydymo seansai, o visa tai sunku užtikrinti atokiose didelio aukščio vietovėse [1,6]. Kai kuriose bazinėse stovyklose esančios nešiojamos hiperbarinės kameros yra skirtos pirmiausia sunkios aukštikalnių ligos (plaučių edema (angl. *HAPE*), smegenų edema (angl. *HACE*)) skubiam gydymui, o ne įprastiniam žaizdų gydymui (75). Todėl šiuo metu *HBOT* negalima laikyti standartiniu aukštikalnių žaizdų gydymo būdu ir ją reikėtų vertinti tik kaip labai ribotą papildomą priemonę išimtinėmis aplinkybėmis.

Apibendrinant, nors deguonis yra biologiškai svarbus žaizdų gijimui, praktinis O₂ terapijos vaidmuo dideliame aukštyje yra gerokai ribojamas aplinkos ir logistinių veiksnių. Tokiomis sąlygomis deguonies terapija turėtų būti laikoma pirmiausia palaikomojo gydymo ir skubia stabilizacija, o ne galutine žaizdų gijimo strategija.

6.6.2. Farmakologinės priemonės: augimo faktoriai, antioksidantai, antiseptikai, antibiotikai

Farmakologinių priemonių taikymas žaizdų gydyme aukštikalnėse turi būti vertinamas per įrodymų ir praktinio pritaikomumo santykį. Naujesnė literatūra pabrėžia, kad nors egzistuoja daug pažangių biologinių terapijų, jų klinikinė vertė dažnai yra ribota dėl reikšmingų skirtumų tarp tyrimų metodikų ir tiriamųjų grupių, o realiose sąlygose – dėl logistinių apribojimų (3). Dėl to ribotų išteklių ekstremalių sąlygų aplinkoje didesnę reikšmę įgyja ne inovatyviausios, o patikimiausios ir praktiškai pritaikomos farmakologinės strategijos.

Augimo faktoriai išlieka svarbia regeneracinės medicinos kryptimi, tačiau jų klinikinė reikšmė vertinama nevienareikšmiškai. Sisteminių apžvalgų duomenimis, augimo faktorių terapija gali pagerinti lėtinių žaizdų gijimą, tačiau efektas nėra nuoseklus ir labai priklauso nuo žaizdos tipo bei taikymo metodikos (78). Be to, dalis tyrimų rodo, kad jų pranašumas prieš standartinę priežiūrą yra ribotas arba statistiškai nereikšmingas. Naujesnė literatūra taip pat pabrėžia, kad augimo faktoriai yra veiksmingesni kaip kompleksinės terapijos dalis, o ne kaip savarankiška intervencija (79). Aukštikalnėse jų praktinis panaudojimas dar labiau ribotas dėl laikymo sąlygų, kainos ir poreikio nuosekliam gydymui.

Autologinės technologijos, tokios kaip trombocitais praturtinta plazma (TPP), dažnai pateikiamos kaip perspektyvi alternatyva, tačiau sisteminės apžvalgos rodo, kad jų efektyvumas nėra nuoseklus, o rezultatai išlieka nevienodi dėl standartizacijos trūkumo ir skirtingų taikymo metodikų (80,81). Tai rodo, kad TPP efektyvumas nėra universaliai patvirtintas, o aukštikalnėse jos taikymas yra praktiškai ribotas.

Antioksidantų vaidmuo žaizdų gijime taip pat išlieka diskusinis. Nors oksidacinis stresas laikomas svarbiu patofiziologiniu veiksniu, naujesnės apžvalgos rodo, kad klinikiniai antioksidantų papildų rezultatai yra nevienareikšmiai ir dažnai neperžengia eksperimentinio lygmens (27). Be to, pabrėžiama, kad reaktyviosios deguonies formos yra būtinos normaliai gijimo signalizacijai, todėl jų perteklinis slopinimas gali būti net žalingas (27). Tai leidžia daryti išvadą, kad antioksidantai aukštikalnėse neturėtų būti vertinami kaip tikslinė farmakologinė intervencija.

Skirtingai nei minėtos terapijos, antiseptikai turi aiškesnę praktinę vertę. Naujesnė literatūra rodo, kad povidono-jodas, poliheksametilenų biguanidas (PHMB), chlorheksidinas ir

oktenidinas yra efektyvūs mažinant mikrobinę taršą ir gali būti naudojami be sudėtingos diagnostikos (82). Tačiau tuo pačiu pabrėžiama, kad antiseptikų poveikis yra dvipusis - jie gali būti ir citotoksiški, todėl būtinas racionalus jų naudojimas, siekiant išlaikyti balansą tarp antimikrobinio poveikio ir audinių gyvybingumo (82).

Bakterinės bioplėvelės susidarymo problema pastaraisiais metais tapo centrine žaizdų gydymo tema. Nauji duomenys rodo, kad net iki 60–90 % lėtinių žaizdų yra susijusios su bioplėvelėmis, kurios reikšmingai mažina gydymo efektyvumą (83). Bioplėvelės bakterijos pasižymi padidėjusiu atsparumu tiek antibiotikams, tiek antiseptikams, todėl vien farmakologinis gydymas dažnai yra nepakankamas ir turi būti derinamas su mechaniniu žaizdos valymu (83,84).

Sidabro turinčios priemonės yra viena labiausiai diskutuojamų farmakologinių intervencijų. Naujausios metaanalizės rodo, kad sidabro tvarsčiai gali sumažinti infekcijos riziką ir sutrumpinti gijimo laiką, tačiau jų poveikis žaizdos ploto mažėjimui ar galutiniam gijimui nėra nuoseklus (85). Kai kurie tyrimai rodo reikšmingą naudą, ypač diabetinių opų atveju, tuo tarpu kituose rezultatai nėra statistiškai reikšmingi (85). Be to, literatūra pabrėžia, kad sidabro efektyvumas labai priklauso nuo preparato formos - naujesni nanokristaliniai ar kombinuoti tvarsčiai gali būti efektyvesni nei senesni preparatai (84). Tuo pačiu egzistuoja duomenų, kad sidabras ne visada efektyviai veikia brandžias bioplėveles ir jo poveikis gali būti ribotas jau susiformavus infekcijai (84). Dėl to sidabro preparatai turėtų būti naudojami selektyviai, o ne rutiniškai.

Antibiotikų vartojimas išlieka būtinas infekuotų žaizdų gydyme, tačiau jų skyrimas turi būti griežtai pagrįstas. Naujausios gairės aiškiai rekomenduoja vengti profilaktinio antibiotikų vartojimo nekomplikuotoms žaizdoms dėl atsparumo rizikos (3). Tačiau aukštikalnėse ši rekomendacija tampa sudėtingesnė – kai kurie autoriai nurodo, kad esant ribotai prieigai prie medicininės pagalbos ir didesnei kontaminacijos rizikai gali būti pagrįstas žemesnis antibiotikų skyrimo slenkstis (64). Tenka ieškoti kompromiso tarp infekcijos prevencijos ir antimikrobinio atsakingumo principų.

Papildomos priemonės, tokios kaip hidrogelių ar hidrokoloidinių tvarsčių naudojimas, taip pat įgauna svarbą. Naujesni tyrimai rodo, kad hidrogeliai gali pagerinti gijimo sąlygas, palaikydami drėgną aplinką ir veikdami kaip aktyvių medžiagų nešėjai (86). Šios priemonės yra praktiškai pritaikomos aukštikalnėse ir turi aiškų klinikinį pagrindimą.

Apibendrinant kritinę literatūros analizę galima teigti, kad didžiausią praktinę vertę aukštikalnėse turi antiseptikai, racionaliai naudojami antibiotikai ir tinkamai parinkti tvarščiai, tuo tarpu pažangios biologinės terapijos (augimo faktoriai, TPP) ir antioksidantai išlieka riboto pritaikomumo dėl pagrįstų įrodymų stokos ir logistinių apribojimų.

6.6.3. Specializuoti tvarščiai ir barjerinės medžiagos

Specializuoti tvarščiai ir barjerinės medžiagos sudaro esminę šiuolaikinės žaizdų gydymo dalį, nes leidžia ne tik mechaniškai apsaugoti žaizdą, bet ir aktyviai moduluoti jos mikroaplinką. Naujausios apžvalgos pabrėžia, kad optimalus tvarstis turi užtikrinti drėgną gijimo aplinką, kontroliuoti eksudatą, mažinti infekcijos riziką ir sudaryti sąlygas ląstelių migracijai bei angiogenezei (87). Tačiau literatūroje vis dažniau akcentuojama, kad nėra vieno universalus tvarščio - jų efektyvumas priklauso nuo žaizdos tipo, stadijos ir paciento būklės, todėl pasirinkimas turi būti individualizuotas (88).

Hidrogeliniai tvarščiai yra viena plačiausiai tiriamų tvarščių grupių. Sisteminių apžvalgų duomenimis, jie gali sumažinti gijimo laiką ir padidinti žaizdos užsidarymo tikimybę, nes palaiko drėgną aplinką ir skatina ląstelių migraciją (89). Vis dėlto, pabrėžiama, kad ilgalaikiai klinikiniai rezultatai išlieka nevienareikšmiai ir priklauso nuo žaizdos tipo bei pacientų populiacijos (89). Šis prieštaravimas rodo, kad hidrogelių efektyvumas dažnai priklauso nuo panaudojimo konteksto.

Alginatiniai tvarščiai, ypač naudojami eksuduojančioms žaizdoms, pasižymi gebėjimu absorbuoti didelį kiekį skysčio ir kartu palaikyti drėgną gijimo aplinką. Naujesnės metaanalizės rodo, kad jie gali reikšmingai sutrumpinti gijimo laiką ir sumažinti skausmą, tačiau taip pat pabrėžiamas didelis tyrimų nevienodumas ir galimas šališkumas. Be to, nors alginatai gali turėti antibakterinių savybių, jų poveikis infekcijos prevencijai nėra vienareikšmis ir dažnai priklauso nuo papildomų komponentų (90).

Putų ir hidrokoloidiniai tvarščiai yra plačiai naudojami dėl jų gebėjimo palaikyti drėgną aplinką ir apsaugoti žaizdą nuo išorinių veiksnių. Tačiau lyginamieji tyrimai rodo, kad daugeliu atvejų šių tvarščių efektyvumas nėra statistiškai reikšmingai geresnis už kitų modernių tvarščių, o skirtumai dažniau susiję su komfortu, eksudato valdymu ar kaštais, o ne pačiu gijimo greičiu (91). Tai rodo, kad pasirinkimas dažnai turi būti grindžiamas praktiniais, o ne tik biologiniais kriterijais.

Sidabro turintys tvarsčiai išlieka viena labiausiai diskutuojamų kategorijų. Naujausios sisteminės apžvalgos rodo, kad jie gali sumažinti infekcijos riziką ir sutrumpinti gijimo laiką, tačiau jų poveikis galutiniam žaizdos užgijimui nėra nuoseklus (85). Pavyzdžiui, dalis metaanalizių nustato reikšmingą gijimo laiko sumažėjimą, tačiau neparodo aiškaus poveikio žaizdos ploto mažėjimui ar pilnam užgijimui (85,92). Be to, didelis heterogeniškumas tarp tyrimų (skirtingi sidabro preparatai, žaizdų tipai, vertinimo kriterijai) riboja šių rezultatų apibendrinimą. Tai leidžia teigti, kad sidabro tvarsčiai turėtų būti naudojami selektyviai - pirmiausia infekuotoms ar didelės infekcijos rizikos žaizdoms, o ne kaip rutininė priemonė visais atvejais.

Antimikrobiniai tvarsčiai, kuriuose naudojami ne tik sidabras, bet ir jodas, poliheksametileno biguanidas (PHMB) ar kiti agentai, pastaraisiais metais sulaukė didelio dėmesio dėl jų potencialo kontroliuoti bioplėvelių formavimąsi. Naujesni tyrimai rodo, kad tokie tvarsčiai gali sumažinti bakterinę apkrovą ir pagerinti vietines gijimo sąlygas, tačiau jų poveikis ilgalaikiams klinikiams rezultatams išlieka ribotas (73). Tai ypač svarbu aukštikalnių kontekste, kur žaizdos dažnai yra užterštos ir pakartotinai veikiamos aplinkos mikroorganizmų.

Barjerinės medžiagos, įskaitant pusiau pralaidžias plėveles ir pažangius polimerinius tvarsčius, atlieka svarbų vaidmenį apsaugant žaizdą nuo išorinių veiksnių ir palaikant optimalią mikroaplinką. Naujausios medžiagotyros studijos rodo, kad modernūs tvarsčiai gali ne tik mechaniškai apsaugoti žaizdą, bet ir veikti kaip aktyvūs terapiniai nešėjai, išskiriantys antibakterines ar priešuždegimines medžiagas (93). Vis dėlto dauguma šių technologijų vis dar yra eksperimentinėje ar ankstyvo klinikinio pritaikymo stadijoje.

Vertinant specializuotus tvarsčius aukštikalnių kontekste, svarbu pabrėžti, kad jų pasirinkimą lemia ne tik biologinis efektyvumas, bet ir praktiniai aspektai. Ribotų išteklių sąlygomis prioritetas turėtų būti teikiamas universaliems, lengvai naudojamiems, ilgesnį laiką veiksmingiems ir mažai priežiūros reikalaujantiems tvarsčiams. Tai reiškia, kad nors pažangūs bioaktyvūs tvarsčiai turi didelį potencialą, realiose aukštikalnių sąlygose dažniausiai didžiausią vertę turi patikimi drėgną aplinką palaikantys ir infekciją kontroliuojantys sprendimai.

6.6.4. Mitybos, hidratacijos ir prevencijos svarba

Deguonies trūkumas, šaltis ir intensyvi veikla didina kalorijų bei skysčių poreikį, tačiau daugelis alpinistų patiria svorio netekimą, dehidrataciją ir raumenų nykimą dėl sumažėjusio maisto kiekio suvartojimo, apetito stokos. Rekomenduojama subalansuota mityba, turtinga angliavandeniais, vidutiniu riebalų ir pakankamu baltymų kiekiu, teikiant pirmenybę lengvai virškinamiems, daug energijos turintiems maisto produktams, tokiems kaip ryžiai, makaronai, bulvės, duona, grūdai, riešutai, žemės riešutų sviestas, šokoladas, džiovinti vaisiai, sūris, kiaušiniai, lęšiai ir konservuota žuvis (94). Lengvi angliavandenių gausūs užkandžiai yra ypač naudingi kopimo metu, siekiant išlaikyti energijos lygį. Naujausi tyrimai taip pat rodo, kad žarnyno mikrobiota gali vaidinti svarbų vaidmenį prisitaikant prie hipoksijos. Tyrimai parodė, kad buvimas dideliame aukštyje keičia žarnyno mikrobiologinę įvairovę, o tokios bakterijos kaip *Blautia A* gali padėti išlaikyti žarnyno sveikatą, sumažinti uždegimą ir palengvinti prisitaikymą prie sumažinto deguonies kiekio aplinkos (95). Be to, alpinistų tarpe išaugo susidomėjimas ketogenine mityba, nes riebalai yra koncentruotas energijos šaltinis ir gali padėti išlaikyti ištvermę ilgesnį laiką, skatinant riebalų oksidaciją ir sumažinant priklausomybę nuo glikogeno atsargų ilgų kopimų metu (96). Tačiau įrodymai vis dar prieštaringi, o angliavandeniai tebėra laikomi pagrindiniu ir efektyviausiu energijos šaltiniu intensyviai veiklai aukštyje. Reguliarus skysčių vartojimas yra lygiai taip pat svarbus, nes dehidratacija gali pabloginti nuovargį ir aukštikalnių ligą. Apibendrintai, sėkminga mityba dideliame aukštyje priklauso nuo pakankamo kalorijų, reguliaraus skysčių vartojimo ir praktiškų, skanių maisto produktų, kurie padeda prisitaikyti prie aplinkos, palaiko žarnyno sveikatą, pasirinkimo.

Mityba ir hidratacija yra esminiai, tačiau dažnai nepakankamai įvertinami žaizdų gijimo veiksniai, ypač aukštikalnių sąlygomis, kur fiziologinis stresas, hipoksija ir padidėjęs energijos poreikis gali reikšmingai sutrikdyti gijimą. Naujausios sisteminės apžvalgos pabrėžia, kad žaizdų gijimas yra intensyvus procesas, kuriam būtinas pakankamas makro- ir mikroelementų kiekis, įskaitant baltymus, aminorūgštis, vitaminus ir mineralus, dalyvaujančius kolageno sintezėje, angiogenezėje ir imuninės sistemos veikloje (36,97).

Mikroelementų vaidmuo žaizdų gijime yra kompleksinis ir dažnai sinerginis. Naujausios apžvalgos pabrėžia, kad cinkas, vitaminas C, vitaminas A, vitaminas D ir amino rūgštys (ypač argininas ir glutaminas) dalyvauja kolageno sintezėje, imuninės funkcijos reguliacijoje ir audinių regeneracijoje (98). Tačiau metaanaliziniai duomenys rodo, kad, pavyzdžiui, cinko papildai gali pagerinti gijimą tik tam tikrose pacientų grupėse, o bendras įrodymų stiprumas

vertinamas kaip vidutinis (99). Tai rodo, kad mikroelementų papildymas turėtų būti tikslinis, o ne rutininis.

Hidratacija yra dar vienas kritinis, bet dažnai nuvertinamas veiksnys. Skysčių balansas tiesiogiai veikia audinių perfuziją, deguonies tiekimą ir metabolinių procesų efektyvumą, o dehidratacija gali lemti sumažėjusią kraujotaką, padidėjusią audinių hipoksiją ir sulėtėjusį gijimą. Nors tiesioginių klinikinių tyrimų apie hidrataciją žaizdų gijime yra mažiau, bendras fiziologinis modelis aiškiai rodo, kad skysčių trūkumas neigiamai veikia visas gijimo fazes - nuo uždegimo iki remodeliacijos (97,100). Aukštikalnėse šis aspektas įgyja dar didesnę reikšmę dėl padidėjusio skysčių netekimo per kvėpavimą ir prakaitavimą bei sumažėjusio troškulio pojūčio.

Mityba ir hidratacija yra būtini žaizdų gijimo komponentai, tačiau jų terapinis efektas dažniausiai pasireiškia koreguojant deficitus, o ne papildomai stimuliuojant jau optimalius procesus. Aukštikalnių kontekste tai reiškia, kad didžiausia klinikinė nauda pasiekama užtikrinant bazinius fiziologinius poreikius - pakankamą kalorijų, baltymų ir skysčių kiekį - o ne taikant sudėtingas ar eksperimentines mitybines intervencijas.

6.6.5. Aklimatizacijos ir ekspedicijų planavimo įtaka

Aklimatizacija - tai fiziologinis prisitaikymo procesas, leidžiantis organizmui prisitaikyti prie sumažėjusio deguonies kiekio dideliame aukštyje. Tai itin svarbi prevencinė priemonė, padedanti išlaikyti pakankamą audinių aprūpinimą deguonimi ir sumažinti su aukščiu susijusias komplikacijas. Kadangi deguonis yra būtinas angiogenezei, kolageno sintezei, imuninei apsaugai, fibroblastų veiklai ir epitelio regeneracijai, tinkama aklimatizacija gali padėti išlaikyti normalius žaizdų gijimo procesus hipoksinėmis sąlygomis (19).

Pradinės aklimatizacijos reakcijos susijusios su hiperventiliacija, padidėjusiu širdies ritmu, simpatinės nervų sistemos aktyvacija ir hemokoncentracija, o ilgalaikis buvimas aukštyje stimuliuoja eritropoetino gamybą, padidina raudonųjų kraujo kūnelių masę ir pagerina deguonies tiekimą į audinius (101). Laipsniškas kilimas laikomas veiksmingiausia aklimatizacijos strategija. Dabartinės rekomendacijos siūlo riboti miego aukščio didėjimą iki maždaug 300–500 m per dieną virš 3000 m ir įtraukti poilsio dienas per ilgus kilimus (24)

Tinkamas pasiruošimas ekspedicijoms aukštikalnėse yra esminė žaizdų valdymo strategijos dalis, nes medicininės pagalbos prieinamumas dažnai yra ribotas arba uždelstas. Naujausios aukštikalnių medicinos ir atokių vietovių medicinos gairės pabrėžia, kad traumų baigtis tokiose

sąlygose labai priklauso nuo pirminio valdymo vietoje, todėl išankstinis medicininės įrangos parinkimas ir gebėjimas ją taikyti yra kritiškai svarbūs (64,75). Net ir nedidelės žaizdos, esant nepakankamai priežiūrai, gali komplikuotis infekcija ar uždelstu gijimu dėl hipoksijos, šalčio ir ribotų higienos galimybių (75).

Medicininės įrangos pasirinkimas turi būti orientuotas į dažniausiai pasitaikančias traumas, tačiau kartu turi apimti ir potencialiai gyvybei pavojingas būkles. Literatūra nurodo, kad aukštikalnėse dažniausiai pasitaiko paviršinės žaizdos, nubrozdinimai, pūslės ir minkštųjų audinių pažeidimai, tačiau taip pat galimi sunkesni sužalojimai, įskaitant kraujuojančias žaizdas ar traumas, reikalaujančias skubios intervencijos (64,102). Dėl to medicininis rinkinys turi būti struktūruotas pagal prioritetus - nuo kraujavimo kontrolės iki žaizdos apsaugos ir infekcijos prevencijos.

Paprastų žaizdų gydymui rekomenduojama turėti antiseptikus (pvz., povidono-jodą ar chlorheksidiną), sterilius marlės tamponus, įvairių dydžių pleistrus ir lipnias žaizdos uždarymo juosteles (pvz., „Steri-Strip“), kurios leidžia uždaryti nedideles žaizdas be siuvimo (88). Šios priemonės yra lengvos, lengvai naudojamos ir nereikalauja specializuotų įgūdžių, todėl yra tinkamos naudoti aukštikalnėse. Be to, drėgną gijimo aplinką palaikantys tvarsčiai, tokie kaip hidrokoloidiniai ar putų tvarsčiai, gali sumažinti tvarsčių keitimo poreikį ir apsaugoti žaizdą nuo išorinių veiksnių (88).

Masyvių kraujavimų valdymui būtinos specializuotos priemonės. Naujesnės traumos valdymo gairės pabrėžia, kad turniketai, hemostatiniai tvarsčiai (pvz., su kaolinu ar chitozanu) ir spaudžiamieji tvarsčiai yra efektyviausi metodai greitai kontroliuoti kraujavimą sunkiomis sąlygomis (66). Tokios priemonės gali būti gyvybiškai svarbios, ypač kai evakuacija užtrunka. Taip pat svarbios elastingos bintavimo priemonės, kurios gali būti naudojamos tiek kraujavimui stabdyti, tiek imobilizacijai.

Papildomos priemonės, tokios kaip sterilios pirštinės, žirkklės, pincetas, žaizdų plovimo tirpalai ir apsauginės plėvelės, padeda sumažinti infekcijos riziką ir užtikrina saugesnę žaizdos priežiūrą (102). Naujesnė literatūra taip pat pabrėžia, kad paprastos priemonės, tinkamai naudojamos, gali būti tokios pat efektyvios kaip ir sudėtingesni sprendimai, ypač kai jų taikymas atitinka aplinkos sąlygas (102).

Svarbu pažymėti, kad vien įrangos turėjimas nėra pakankamas - būtinas ir praktinis pasirėngimas. Tyrimai rodo, kad pirmosios pagalbos žinios ir gebėjimas tinkamai naudoti turimas priemones yra vienas svarbiausių veiksnių, lemiančių sėkmingą traumų valdymą atokiose vietovėse (64). Dėl to rekomenduojama prieš ekspediciją įgyti bent bazinius žaizdų priežiūros ir kraujavimo kontrolės įgūdžius.

6.7. Praktinės rekomendacijos turistams ir alpinistams

6.7.1. Žaizdų prevencija aukštikalnėse

Žaizdų prevencija dideliame aukštyje turėtų būti skirta nušalimų, trinties traumų, dehidratacijos, nudegimų saulėje ir pavėluoto nedidelių odos pažeidimų pastebėjimo išvengimui. Tinkama avalynė, daugiasluoksnė apranga, pirštinės, apsauga nuo UV spindulių, pakankamas kalorijų ir skysčių vartojimas, reguliarūs odos patikrinimai sumažina pūslių, odos nubrozdinimų, nušalimų ir užkrėstų žaizdų riziką (30,75).

6.7.2. Rizikos veiksnių įvertinimas prieš kelionę

Prieš kelionę alpinistai turėtų įvertinti anksčiau pasireiškusius kalnų ligos simptomus, širdies ir kraujagyslių ar plaučių ligas, cukrinį diabetą, imuninės sistemos slopinimą, kraujotaką, rūkymą, prastą mitybą (prieš ekspediciją svarbu pasitikrinti geležies atsargas), vaistų vartojimą ir ankstesnius nušalimus. Šie veiksniai padidina sutrikusio deguonies tiekimo, uždelsto gijimo, infekcijos ir evakuacijos poreikio riziką (30,75).

6.7.3. Pirmosios pagalbos rinkinio sudėtis aukštikalnių sąlygomis

Pirmosios pagalbos rinkinys, skirtas naudoti dideliame aukštyje, turi būti specialiai pritaikytas iššūkiams kalnuose virš 2 500 metrų. Be standartinių medicininių priemonių, tokie rinkiniai turėtų talpinti vaistus ir įrangą, skirtą su kalnų ligos, traumų, hipotermijos, dehidratacijos ir kvėpavimo sutrikimų valdymu. Dažniausiai rekomenduojami vaistai yra analgetikai, pavyzdžiui, ibuprofenas ar paracetamolis skausmui malšinti, antihistamininiai vaistai, virškinimo trakto vaistai, jei reikia, ekspedicijoms skirti geriamieji antibiotikai (išskirtiniais atvejais). Kalnų ligos prevencijai ir gydymui skirti vaistai: acetazolamidas (ūmios kalnų ligos prevencija), deksametazonas (sunkiai aukštumų smegenų edemai gydyti), nifedipinas (aukštumų plaučių edemai gydyti, jei neprieinamas deguonis). Rinkinyje taip pat turėtų būti žaizdų priežiūros priemonės, pvz., sterilūs tvarsčiai, lipnios tvarslavos, elastingos tvarslavos, priemonės pūslėms gydyti, antiseptiniai tirpalai ir lipni juosta. Atšiauriose vietovėse medicininė pagalba gali būti pasiekama negreitai, todėl prireikti skubios pagalbos priemonių, pvz., šiluminių antklodžių, pirštinių, švirkštų, pulsoksimetrų, turniketo. Asmeniniai vaistai lėtinėms ligoms gydyti, įskaitant astmos inhalatorius, širdies ir kraujagyslių vaistus, insuliną ar vaistus nuo alergijų, turėtų būti pasirūpinami individualiai. Tinkamas suskirstymas, vandeniui atspari pakuotė, apsauga nuo ekstremalių temperatūrų ir aiškos vaistų vartojimo

instrukcijos taip pat yra svarbūs veiksmingos aukštikalnių pirmosios pagalbos rinkinio komponentai (30,75,103).

Nors stiprus kraujavimas įprastinių kelionių metu yra retas reiškinys, jis gali pasitaikyti alpinizmo metu, atokiose ekspedicijose, eismo įvykiuose ar vykdant didelės rizikos veiklą. Todėl kelioninėje pirmosios pagalbos vaistinėje turėtų papildyti prie anksčiau minėtų spaudžiamieji tvarsčiai, kraujavimą stabdančios tvarsliavos, pavyzdžiui, „QuikClot“ ar „Celox“. Atokiose arba didelės rizikos vietovėse gali būti tikslinga turėti vieną ar du turniketų, su sąlyga, kad naudotojas yra apmokytas juos naudoti. Netinkamas turniketo naudojimas gali sukelti nervų pažeidimus, sunkią audinių išemiją, kompartmento sindromą ir galūnių nekrozę, dėl kurios gali prireikti amputacijos (104). Ilgalaikis suspaudimas taip pat gali sukelti gyvybei pavojingas komplikacijas, pavyzdžiui, širdies aritmijas, inkstų nepakankamumą ir šoką po turniketo atpalaidavimo (104). Didelio aukščio vietovėse žaizdų priežiūra turėtų būti sutelkta į veiksmingą kraujavimo stabdymą, užteršimo mažinimą ir stabilios žaizdos aplinkos palaikymą naudojant praktiškas, patvarias ir nereikalaujančias daug priežiūros priemones.

Itin svarbu atkreipti dėmesį į vaistų transportavimą, kadangi temperatūra žemiau nulio dideliame aukštyje gali smarkiai sumažinti žaizdų priežiūrai skirtų medicininių priemonių ir vaistų veiksmingumą. Šaltis gali paveikti vaistų stiprumą, sukelti skysčių susikristalizavimą, pažeisti švirkštus, lašinių maišelius, tvarsčius ir lipnias medžiagas, paliekant juos trapiais ar mažiau veiksmingais. Šaltis taip pat sumažina nešiojamų medicininių prietaisų, pvz., pulsoksimetrų, gliukomačių, baterijų veikimą. Todėl ekspedicijų medicinos rinkiniai turėtų būti laikomi izoliuotuose, vandeniui atspariuose konteineriuose arti kūno, kad būtų išlaikytas šiluminis stabilumas ir užtikrintas patikimas gydymas. Naujausi tyrimai pabrėžia, kad vaistų stabilumo ir įrangos funkcionalumo išsaugojimas yra būtinas saugiam žaizdų gydymui ir skubios pagalbos teikimui aukštikalnių kelionių metu (105).

6.7.4. Žaizdos įvertinimas ir diagnostika ekspedicijos metu

Žaizdos turėtų būti įvertinamos pagal susidarymo mechanizmą, gylį, užterštumą, kraujavimą, svetimkūnius, skausmą, perfuziją, jautrumą, judėjimą ir infekcijos požymius. Lauko įvertinimui gali padėti TIME/TIMERS principai: audinių gyvybingumas, infekcija ar uždegimas, drėgmės balansas, žaizdos kraštai, gijimo potencialas ir socialiniai ar logistiniai veiksniai, darantys įtaką priežiūrai (3,103).

6.7.5. Pirminis žaizdos gydymas ribotų išteklių sąlygomis

Pirminėje žaizdų priežiūroje pirmenybė turėtų būti teikiama kraujavimo sustabdymui, praplovimui švriu vandeniu ar fiziologiniu tirpalu, matomų nešvarumų pašalinimui, apsaugai steriliu tvarsčiu, skausmo malšinimui ir, jei reikia, imobilizavimui. Užterštų ar didelės rizikos žaizdų atveju, kai neįmanoma tinkamai išvalyti ir stebėti žaizdos, vėlesnis užsiuvimas yra saugesnis nei nedelsiantis užsiuvimas (3).

Nekontroliuojamas kraujavimas yra labiausiai gyvybei pavojinga būklė, kurią būtina sustabdyti prieš imantis bet kokių kitų veiksmų, ypač dideliame aukštyje, kur sumažėjęs deguonies kiekis pagreitina hipoksiją ir šoką. Todėl greita hemostazė yra būtina siekiant užtikrinti deguonies tiekimą ir išvengti greito sveikatos būklės pablogėjimo ekstremaliomis sąlygomis (106–109). Kraujavimo intensyvumas priklauso kraujagyslės tipo ir dydžio. Kapiliarinis kraujavimas paprastai yra lengvas ir sustabdomas tiesiogiai spaudžiant, o arterinis kraujavimas yra pulsuojančio ir gali kelti pavojų gyvybei, tuo tarpu veninis kraujavimas yra nuolatinis ir tamsesnės spalvos. Didelės arterijų traumos gali greitai sukelti hemoraginį šoką dėl cirkuliuojančio kraujo tūrio praradimo ir sutrikusio deguonies tiekimo į audinius. Ankstyvi kompensaciniai mechanizmai pasireikšia tachikardija, kraujagyslių susiaurėjimu ir krešėjimo procesų aktyvacija; tačiau ilgai trunkantis kraujavimas, jei negydomas, sukelia hipoperfuziją, audinių hipoksiją, metabolinę acidozę, organų nepakankamumą ir mirtį. Kraujo netekimas, viršijantis 30–40 % bendro kraujo tūrio, siejamas su sunkiu šoku ir dideliu mirtingumu. Todėl būtina nedelsiant sustabdyti kraujavimą ir atkurti cirkuliuojančio kraujo tūrį (110).

6.7.6. Hipoksijos poveikio mažinimas žaizdų gijimui

Kadangi hipoksija mažina audinių aprūpinimą deguonimi, angiogenezę, kolageno sintezę ir imuninę funkciją, žaizdos gijimas aukštyje turėtų būti palaikomas laipsnišku aklimatizavimusi, vengiant tolesnio kilimo, kai pasireiškia deguonies trūkumo simptomai, palaikant šilumą ir hidrataciją, mažinant fizinį krūvį bei naudojant papildomą deguonį arba nusileidžiant, kai sisteminė hipoksija tampa kliniškai reikšminga (75,111).

6.7.7. Infekcijų prevencija ir ankstyvas atpažinimas

Infekcijų prevencija priklauso nuo ankstyvo valymo, svetimkūnių pašalinimo, švarių tvarsčių, rankų higienos ir nereikalingo žaizdos atidengimo vengimo. Jei ligonis ar bendražygiai pastebi didėjančią paraudimą, patinimą, šilumą, skausmą, pūlių susidarymą,

nemalonų kvapą, karščiavimą, derėtų apsvarstyti antibiotikų skyrimą ir išsamų medicininį įvertinimą (3,103).

6.7.8. Sprendimas tęsti žygį ar nutraukti ekspediciją

Tęsti žygį gali būti pagrįsta, jei žaizdos yra paviršinės, švarios, gerėja ir netrukdo judėti. Žygį reikėtų nutraukti arba apsvarstyti evakuaciją, jei yra nekontroliuojamas kraujavimas, giluminiai audinių sužalojimai, plintanti infekcija, nušalimai, sutrikusi kraujotaka ar jautrumas, sisteminė liga, negalėjimas išlaikyti žaizdos švaros arba progresuojant kalnų ligai (3,30,75).

6.7.9. Medicininės pagalbos prieinamumo vertinimas

Planuojant ekspediciją, reikėtų pasidomėti artimiausios klinikos koordinatėmis bei kontaktais, gelbėjimo galimybėmis, susisiekimo būdais, evakuacijos maršrutais, oro sąlygų apribojimais ir deguonies, antibiotikų, chirurginės pagalbos prieinamumu. Ribotas medicininės pagalbos prieinamumas įgalina kritiškai vertinti situaciją, priimti sprendimą leisti žemyn ar evakuotis užkertant kelią gyvybei grėsmingoms pasekmėms (3,75).

6.7.10. Rekomendacijos skirtingiems žaizdų tipams

Pūslės turėtų būti apsaugotos hidrokoloidiniais tvarsčiais ir sumažinant spaudimą; nubrozdinimai turi būti išvalyti ir uždengti; žaizdos turi būti praplautos, sustabdytas kraujavimas ir, jei įmanoma, užsiūtos tik tuo atveju, jei jos yra švarios; nušalusias galūnes atšildyti tik tuomet, jei bus užtikrintas ilgalaikis šildymas po pirminio atšildymo. Gilūs sužalojimai - skubiai gydomi; kąstinės ar labai užterštos žaizdos reikalauja ankstyvo medicininio įvertinimo ir infekcijos profilaktikos (3,30,103).

6.7.11. Praktinis veiksmų algoritmas alpinistams ir turistams

Praktinis veiksmų algoritmas lauke yra toks: sustabdyti veiklą, užtikrinti saugumą, sustabdyti kraujavimą, įvertinti žaizdos gylį ir kraujotaką, kruopščiai išvalyti, pašalinti matomus nešvarumus, užklijuoti žaizdą, sumažinti spaudimą ar judėjimą, stebėti, ar neatsiranda infekcijos ir hipoksijos požymių, nuspręsti, ar toliau lipti saugu, ir evakuoti, jei žaizda pablogėja arba atsiranda sisteminiai simptomai (3,75,103).

Prieš išvykstant į ekspedicijas svarbu prisiminti pradinio gaivinimo gaires (ABCDE), kraujavimo stabdymo taktikas.

6.7.12. Edukacija ir pasirengimas prieš ekspediciją

Prieš išvykstant pėsčiųjų turistai turėtų būti apmokyti, kaip išvengti pūslių, valyti žaizdas, keisti tvarščius, atpažinti nušalimus, aukštikalnių (kalnų) ligos simptomus, taisyklingai vartoti vaistus, apgalvoti susisieikimo galimybes, evakuacijos galimybes atokiose vietovėse nelaimingo įvykio atveju. Švietimas padeda anksčiau atpažinti simptomus ir sumažina pagalbos teikimo vėlavimą atokiose ekspedicijose (3,30,75).

7. DISKUSIJA

Ši apžvalga rodo, kad žaizdų gijimas dideliame aukštyje turėtų būti suvokiamas kaip sudėtingas, daugelio veiksnių nulemtas fiziologinis procesas, kurį lemia ne tik vietinis audinių pažeidimas, bet ir sisteminis deguonies trūkumas, aplinkos veiksniai bei ribotas medicininės pagalbos prieinamumas. Jūros lygyje žaizdų gijimas vyksta hemostazės, uždegimo, proliferacijos ir remodeliacijos etapais. Tinkamas deguonies tiekimas yra būtinas visais gijimo etapais, nes deguonis palaiko ATP gamybą, neutrofilų oksidacinį naikinimą, fibroblastų proliferaciją, kolageno hidroksilinimą, angiogenezę ir epitelio regeneraciją (112). Todėl sėkmingas audinių atsinaujinimas priklauso ne tik nuo žaizdos tipo, gylio ar užterštumo lygio, bet ir nuo pakankamos audinių perfuzijos bei deguonies tiekimo.

Hipoksija yra vienas iš svarbių mechanizmų, trukdančių žaizdų gijimui dideliame aukštyje. Sumažėjęs atmosferos slėgis mažina alveolių ir audinių deguonies įtampą, o tai lemia sutrikusį ląstelių metabolizmą ir sulėtintą audinių regeneraciją (113). Deguonies sumažėjimas prailgina uždegiminę fazę, didina uždegiminių citokinų, tokių kaip IL-1 β , IL-6 ir TNF- α , ekspresiją, tuo pačiu sutrikdo makrofagų perėjimą iš uždegiminio M1 fenotipo į regeneracinį M2 fenotipą (114). Ši sutrikusi uždegiminė reakcija prisideda prie nuolatinio audinių pažeidimo, uždelsto uždegimo išnykimo ir progresavimo į lėtines žaizdų būkles. Be to, ilgalaikė hipoksija neigiamai veikia angiogenezę ir kolageno sintezę. Nors trumpalaikė hipoksija iš pradžių gali stimuliuoti HIF-1 α aktyvaciją ir VEGF mediatorių angiogenezę, lėtinė arba sunki hipoksija galiausiai sutrikdo veiksmingą neovaskuliarizaciją ir audinių perfuziją (38,114). Fibroblastų aktyvumas ir ekstraląstelinio matrikso gamyba yra labai priklausomi nuo deguonies, nes kolageno brendimui reikalingos deguonies priklausomos hidroksilinimo reakcijos. Todėl lėtinis deguonies trūkumas lemia silpnesnį granuliacinį audinį, lėtesnį žaizdos susitraukimą, uždelstą epitelizaciją ir padidėjusį jautrumą žaizdos komplikacijoms (112).

Aukštikalnių regionams būdingos aplinkos sąlygos dar labiau sustiprina hipoksijos žalingą poveikį. Padidėjęs ultravioletinių spindulių poveikis prisideda prie oksidacinio streso, DNR pažeidimų, lipidų peroksidacijos, mitochondrijų disfunkcijos bei keratinocitų ir fibroblastų apoptozės (11). Tuo pačiu metu žema temperatūra sukelia periferinių kraujagyslių susiaurėjimą ir sumažina mikrocirkuliacinį kraujo srautą, taip apribodama deguonies ir maistinių medžiagų tiekimą audiniams (6). Dehidratacija papildomai sumažina plazmos tūrį ir audinių perfuziją, tuo pačiu padidindama kraujo klampumą, o tai dar labiau pablogina deguonies transportą ir ląstelių metabolizmą (64,112). Taigi hipoksijos, šalčio poveikio, UV spindulių, dehidratacijos, fizinio išsekimo ir ribotos higienos sąveika sukuria nepalankią aplinką žaizdų gijimui. Dėl to net nedidelės odos nubrozdinimai, įplėšimai, dūrio žaizdos, nudegimai ar su spaudimu susiję sužalojimai gali gyti žymiai lėčiau nei normaliomis sąlygomis.

Svarbus aspektas yra membranų biofizikos vaidmuo prisitaikant prie hipoksijos. Naujausi duomenys rodo, kad hipoksijos sukelti lipidų metabolizmo ir membranų struktūros pokyčiai gali žymiai paveikti žaizdų gijimo mechanizmus, tokius kaip receptorių signalizavimas, ląstelių adhezija, migracija ir reakcija į augimo faktorius (115). Fibroblastuose ir keratinocituose pakitusi membranos mikroklaipa gali sutrikdyti proliferaciją, ekstraląstelinio matriksio sintezę ir migraciją į žaizdos dugną. Be to, oksidacinio streso sukeltas lipidų peroksidacija gali destabilizuoti ląstelių membranas ir prisidėti prie su ferroptoze susijusių audinių pažeidimų (115,116). Nors šie mechanizmai vis dar nėra iki galo išsiaiškinti, jie atveria perspektyvią kryptį ateities medicinos tyrimams ir gali padėti paaiškinti pakitusią ląstelių elgseną hipoksinėse žaizdose.

Klinikinės perspektyvos požiūriu, žaizdų priežiūra kalnuose skiriasi nuo standartinės žaizdų priežiūros ligoninėje dėl aplinkos apribojimų ir ribotų medicininių išteklių. Ekspedicijų sąlygomis gydymo strategijos turi būti orientuotos į paprastumą, mobilumą, patikimumą ir greitą įgyvendinimą (75). Svarbiausios intervencijos išlieka greitas kraujavimo sustabdymas, žaizdų praplovimas, užteršimo prevencija, drėgmės balansą palaikantys tvarsčiai, apsauga nuo šalčio, hidratacija, skausmo valdymas ir ankstyvas infekcijos atpažinimas. Pažangios žaizdų terapijos, įskaitant vietinę deguonies terapiją, deguonį išskiriančias biomedžiagas, hidrogelinius tvarsčius, kamieninių ląstelių terapijas ir augimo faktorių pristatymo sistemas, eksperimentiniuose ir klinikiniuose tyrimuose parodė daug žadančius rezultatus (113,117). Tačiau daugelį šių technologijų vis dar sunku įgyvendinti ilgalaikių kalnų ekspedicijų metu dėl

išlaidų, laikymo reikalavimų, svorio, riboto prieinamumo ir specializuoto medicinos personalo trūkumo.

Prevenčinės strategijos: aklimatizavimasis, pakankamas hidratacijos palaikymas, pakankamas kalorijų suvartojimas, apsauga nuo UV spindulių, šiluminė izoliacija, tinkama apranga ir avalynė bei reguliarius žaizdų tikrinimas gali žymiai sumažinti žaizdų komplikacijų riziką (64,75). Ankstyvas žaizdų valymas ir uždengimas yra svarbūs, nes net nedidelės odos nubrozdinimai ar dūrio žaizdos gali greitai pablogėti hipoksinėje ir užterštoje aplinkoje. Asmenys, sergantys cukriniu diabetu, periferine kraujagyslių liga, turintys imuninės sistemos slopinimą arba vartojantys antikoagulantus, yra ypač pažeidžiama gyventojų grupė ir jiems gali būti reikalingos žemesnės ribos nusileidimui, evakuacijai ar profesionaliam mediciniam įvertinimui.

Literatūrinės apžvalgos rezultatai rodo, kad ateities tyrimai turėtų sutelkti dėmesį į prospektyvinius klinikinius tyrimus, vertinančius žaizdų gijimo rezultatus būtent dideliame aukštyje esančiose populiacijose. Papildomi tyrimai, susiję su membranų klampumu, hipoksijos reguliuojamais signalizacijos keliais, deguonies tiekimo sistemomis, nešiojamomis regeneracinėmis terapijomis ir aplinkai pritaikytomis žaizdų priežiūros technologijomis, gali dar labiau pagerinti žaizdų supratimą ir valdymą ekstremaliose aplinkose.

Susiduriant su prospektyvinių daugiacentrinių tyrimų su didelėmis pacientų grupėmis trūkumu, ribojamas šiuo metu turimų įrodymų patikimumas ir apibendrinimas. Visų pirma, dauguma literatūros šaltinių, susijusių su žaizdų gijimu dideliame aukštyje, yra pagrįsti eksperimentiniais tyrimais, gyvūnų modeliais, mažomis stebėjimo kohortomis arba išvadomis iš lėtinių žaizdų tyrimų, atliktų jūros lygyje. Antra, daugelis rekomendacijų, šiuo metu taikomų klinikinėje ir ekspedicinėje praktikoje, pirmiausia grindžiamos ekspertų gairėmis, o ne tik aukštos kokybės atsitiktinių imčių kontroliuojamais tyrimais. Todėl įrodymų, pagrindžiančių kai kurias prevencines ir terapines strategijas, lygis išlieka ribotas. Be to, įtrauktuose tyrimuose pastebima didelis heterogeniškumas metodologijos, buvimo aukštyje trukmės, aplinkos sąlygų, pacientų atrankos, žaizdų tipų, rezultatų vertinimo rodiklių ir stebėjimo trukmės atžvilgiu. Šie skirtumai apsunkina tiesioginį rezultatų palyginimą ir riboja galimybę atlikti standartizuotą rezultatų analizę. Taigi, interpretuojant rezultatus, reikėtų atsižvelgti į nuolat besikeičiančias regeneracinės medicinos, hipoksijos biologijos ir žaizdų priežiūros technologijas. Nauji įrodymai, susiję su deguonies tiekimo sistemomis, biomedžiagomis, membranų biofizika ir

ląstelinėmis terapijomis, ateityje gali dar labiau patobulinti dabartines rekomendacijas ir klinikinius metodus.

8. IŠVADOS

1. Žaizdų gijimas normaliomis deguonies koncentracijos sąlygomis jūros lygyje yra biologinis procesas, susidedantis iš hemostazės, uždegimo, proliferacijos ir remodeliavimo fazių. Deguonis atlieka lemiamą vaidmenį imuninėje apsaugoje, angiogenezėje, fibroblastų veikloje, kolageno sintezėje ir epitelio regeneracijoje.

2. Hipobarinė hipoksija žymiai pablogina žaizdų gijimą, nes prailgina uždegimą, slopina angiogenezę, mažina kolageno kaupimąsi ir silpnina vietines imunines reakcijas. UV spinduliai, žema temperatūra ir dehidratacija dar labiau sustiprina šiuos patologinius procesus ir padidina uždelsto gijimo bei infekcijos riziką.

3. Hipoksijos sukelti membranų lipidų organizavimo ir membranų klampumo pokyčiai gali pakeisti ląstelių signalizavimą, migraciją, proliferaciją ir reakciją į gydymą. Šie su membranomis susiję mechanizmai gali prisidėti prie sutrikusio žaizdų gijimo hipoksinėmis sąlygomis ir yra potencialus taikinytis būsimoms regeneracinėms terapijoms.

4. Veiksmingam žaizdų gydymui reikia pritaikyti standartinius principus, tačiau atsižvelgti į ekstremalias aplinkos sąlygas. Svarbiausia greitas reagavimas stabdant kraujavimą, žaizdos išvalymą, infekcijų prevenciją, apsaugą nuo žalingų saulės spindulių bei šalčio. Taip pat tinkama hidratacija ir mityba yra svarbūs veiksniai optimaliam žaizdų gijimui kartu su drėgmės balansą palaikančiais tvarsčiais ir kritišku galimų komplikacijų vertinimu.

5. Prevencinės priemonės išlieka būtinos turistams ir alpinistams. Tinkamas aklimatizavimasis, hidratacija, mityba, apsauga nuo UV spindulių ir šalčio, tinkamas ekspedicijos planavimas ir ankstyva žaizdų priežiūra gali sumažinti komplikacijų riziką ir pagerinti gijimo rezultatus. Asmenims, turintiems gretutinių ligų, sunkios infekcijos ar audinių išemijos požymių, reikėtų apsvarstyti galimybę anksčiau nusileisti ar evakuotis.

9. PADĒKA

Nuoširdi padēka kalnų medicīnas ekspertēms K. Mateikaitei Pipirienei ir I. Kieraitei-Aleksandrovai už konsultācijas ir palīdzību veidojot darbu.

10. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules*. 2021 May 1;11(5). doi:10.3390/BIOM11050700 PubMed PMID: 34066746.
2. Shi C, Wang C, Liu H, Li Q, Li R, Zhang Y, et al. Selection of Appropriate Wound Dressing for Various Wounds. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020 Mar 19;8. doi:10.3389/FBIOE.2020.00182 PubMed PMID: 32266224.
3. Olutoye OO, Eriksson E, Menchaca AD, Kirsner RS, Tanaka R, Schultz G, et al. Management of Acute Wounds-Expert Panel Consensus Statement. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2024 Nov 1;13(11):553–83. doi:10.1089/WOUND.2023.0059 PubMed PMID: 38618741.
4. Singer AJ, Tassiopoulos A, Kirsner RS. Evaluation and Management of Lower-Extremity Ulcers. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1559–67. doi:10.1056/NEJMRA1615243 PubMed PMID: 29045216.
5. Šuca H, Čoma M, Tomšů J, Sabová J, Zajíček R, Brož A, et al. Current Approaches to Wound Repair in Burns: How far Have we Come From Cover to Close? A Narrative Review. *J Surg Res*. 2024 Apr 1;296:383–403. doi:10.1016/J.JSS.2023.12.043 PubMed PMID: 38309220.
6. Boyko T V., Longaker MT, Yang GP. Review of the Current Management of Pressure Ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2018 Feb 1;7(2):57–67. doi:10.1089/WOUND.2016.0697 PubMed PMID: 29392094.
7. Jeffcoate W, Boyko EJ, Game F, Cowled P, Senneville E, Fitridge R. Causes, prevention, and management of diabetes-related foot ulcers. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024 Jul 1;12(7):472–82. doi:10.1016/S2213-8587(24)00110-4 PubMed PMID: 38824929.
8. Bus SA, Armstrong DG, Crews RT, Gooday C, Jarl G, Kirketerp-Moller K, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2024 Mar 1;40(3). doi:10.1002/DMRR.3647 PubMed PMID: 37226568.

9. Gupta S, Mujawdiya P, Maheshwari G, Sagar S. Dynamic Role of Oxygen in Wound Healing: A Microbial, Immunological, and Biochemical Perspective. *Arch Razi Inst.* 2022 Apr 1;77(2):513–23. doi:10.22092/ARI.2022.357230.2003 PubMed PMID: 36284982.
10. Peña OA, Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024 Aug 1;25(8):599–616. doi:10.1038/S41580-024-00715-1 PubMed PMID: 38528155.
11. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol.* 2020 Jun 23;10(9):341–70. doi:10.1098/RSOB.200223 PubMed PMID: 32993416.
12. Cialdai F, Risaliti C, Monici M. Role of fibroblasts in wound healing and tissue remodeling on Earth and in space. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Oct 4;10:958381. doi:10.3389/FBIOE.2022.958381/XML
13. Caley MP, Martins VLC, O'Toole EA. Metalloproteinases and Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015 Apr;4(4):225–34. doi:10.1089/WOUND.2014.0581
14. Chandra P, Faizan M, Porwal M, Sharma H, Sachan N. An Overview and Review of Growth Factors in Wound Healing: Emerging Trends and Innovations. *Curr Diabetes Rev.* 2026 Jan 1;22(1). doi:10.2174/0115733998332692241202072249 PubMed PMID: 40444617.
15. Singh D, Rai V, Agrawal DK. Regulation of Collagen I and Collagen III in Tissue Injury and Regeneration. *Cardiol Cardiovasc Med.* 2023;7(1):5. doi:10.26502/FCCM.92920302 PubMed PMID: 36776717.
16. Freedman BR, Hwang C, Talbot S, Hibler B, Matoori S, Mooney DJ. Breakthrough treatments for accelerated wound healing. *Sci Adv.* 2023;9(20). doi:10.1126/SCIADV.ADE7007/ASSET/CDE48787-83C6-44B7-A64E-872ECF76A6FA/ASSETS/IMAGES/LARGE/SCIADV.ADE7007-F2.JPG PubMed PMID: 37196080.
17. Wei M, He X, Liu N, Deng H. Role of reactive oxygen species in ultraviolet-induced photodamage of the skin. *Cell Div.* 2024 Dec 1;19(1):1. doi:10.1186/S13008-024-00107-Z PubMed PMID: 38217019.
18. Roman J. Fibroblasts—Warriors at the Intersection of Wound Healing and Disrepair. *Biomolecules* 2023, Vol 13,. 2023 Jun 6;13(6). doi:10.3390/BIOM13060945 PubMed PMID: 37371525.

19. Vásquez Vélez IC, Charris Domínguez CM, Fernández Sánchez MJ, Garavito-Aguilar ZV. Hypoxia and Tissue Regeneration: Adaptive Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences* 2025, Vol 26,. 2025 Sep 23;26(19). doi:10.3390/IJMS26199272 PubMed PMID: 41096544.
20. Hong WX, Hu MS, Esquivel M, Liang GY, Rennert RC, McArdle A, et al. The Role of Hypoxia-Inducible Factor in Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014 May;3(5):390. doi:10.1089/WOUND.2013.0520 PubMed PMID: 24804159.
21. Shi Z, Yao C, Shui Y, Li S, Yan H. Research progress on the mechanism of angiogenesis in wound repair and regeneration. *Front Physiol.* 2023;14. doi:10.3389/FPHYS.2023.1284981 PubMed PMID: 38089479.
22. Hoiland RL, Howe CA, Coombs GB, Ainslie PN. Ventilatory and cerebrovascular regulation and integration at high-altitude. *Clinical Autonomic Research*. 2018 Aug 1;28(4):423–35. doi:10.1007/S10286-018-0522-2 PubMed PMID: 29574504.
23. El Alam S, Pena E, Aguilera D, Siques P, Brito J. Inflammation in Pulmonary Hypertension and Edema Induced by Hypobaric Hypoxia Exposure. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23,. 2022 Oct 21;23(20). doi:10.3390/IJMS232012656 PubMed PMID: 36293512.
24. Bhattacharyya P, Pradhan D, Deb P. Acute Mountain Sickness. *High Altitude Medicine: a Case-Based Approach*. 2025 Sep 15;73–82. doi:10.1007/978303135092-4_9 PubMed PMID: 28613467.
25. C. Rogers S, Said A, Corcuera D, McLaughlin D, Kell P, Doctor A. Hypoxia limits antioxidant capacity in red blood cells by altering glycolytic pathway dominance. *FASEB J.* 2009 Sep;23(9):3159–70. doi:10.1096/FJ.09-130666 PubMed PMID: 19417084.
26. Sun K, Zhang Y, D'Alessandro A, Nemkov T, Song A, Wu H, et al. Sphingosine-1-phosphate promotes erythrocyte glycolysis and oxygen release for adaptation to high-altitude hypoxia. *Nat Commun.* 2016 Jul 15;7. doi:10.1038/NCOMMS12086 PubMed PMID: 27417539.
27. Dunnill C, Patton T, Brennan J, Barrett J, Dryden M, Cooke J, et al. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *Int Wound J.* 2017 Feb 1;14(1):89–96. doi:10.1111/IWJ.12557 PubMed PMID: 26688157.

28. Dong Y, Wang Z. ROS-scavenging materials for skin wound healing: advancements and applications. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023 Dec 12;11:1304835. doi:10.3389/FBIOE.2023.1304835/XML
29. Calvo MJ, Navarro C, Durán P, Galan-Freyre NJ, Parra Hernández LA, Pacheco-Londoño LC, et al. Antioxidants in Photoaging: From Molecular Insights to Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 1;25(4):2403. doi:10.3390/IJMS25042403 PubMed PMID: 38397077.
30. McIntosh SE, Freer L, Grissom CK, Rodway GW, Giesbrecht GG, McDevitt M, et al. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Frostbite: 2024 Update. *Wilderness Environ Med.* 2024 Jun 1;35(2):183–97. doi:10.1177/10806032231222359 PubMed PMID: 38577729.
31. Mayrovitz HN, Aoki K. Microcirculation in Wound Healing [Internet]. 2025;517–51. doi:10.1007/978-3-031-99609-2_10
32. Shapovalov KG. FROSTBITES IN THE PRACTICE OF AN ANESTHESIOLOGIST AND EMERGENCY PHYSICIAN. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2019;16(1):63–8. doi:10.21292/2078-5658-2019-16-1-63-68
33. Wang ZR, Ni GX. Is it time to put traditional cold therapy in rehabilitation of soft-tissue injuries out to pasture? *World J Clin Cases.* 2021 Jun 16;9(17):4116. doi:10.12998/WJCC.V9.I17.4116 PubMed PMID: 34141774.
34. Skórka M, Bazaliński D, Więch P, Kłęk S, Kozieł D, Sierżantowicz R. Nutritional Status in a Group of Patients with Wounds Due to Diabetic Foot Disease and Chronic Venous Insufficiency. *Journal of Clinical Medicine* 2025, Vol 14,. 2024 Dec 25;14(1). doi:10.3390/JCM14010043
35. Yang F, Fang Z, Yang M, Cheng Z, Tian Y, Liang J, et al. Research Hotspots in Natural Products for Wound Healing: A Bibliometric Analysis and Literature Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2025 Aug 22;18:1985–97. doi:10.2147/CCID.S544826
36. Spahn B, Koestler C, Herrmann D, Voelker J, Engert J, Kurz A, et al. Nutritional therapy in chronic wound management for older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2024 Nov 2;27(1):11–7. doi:10.1097/MCO.0000000000000990 PubMed PMID: 37921900.
37. Zhou Z, Chen L, Su Y, Li BCD M, Zhong DEF L, Liao CEF L, et al. A New Target of the Four-Herb Chinese Medicine for Wound Repair Promoted by Mitochondrial Metabolism Using Protein Acetylation Analysis [Internet]. 2022. doi:10.12659/MSM.934816

38. Bai Q, Gao Q, Hu F, Zheng C, Sun N, Chen W, et al. Reoxygenation Modulates the Adverse Effects of Hypoxia on Wound Repair. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 1;23(24). doi:10.3390/IJMS232415832 PubMed PMID: 36555485.
39. Zhou G, Tao M, Zhu J, Li S, Zhang L. Hypoxia preconditioned plasma increases the expression of growth factors to accelerate diabetic wound healing by promoting angiogenesis. *Sci Rep.* 2025 Dec 1;15(1). doi:10.1038/S41598-025-04665-2 PubMed PMID: 40596177.
40. Kalucka J, Ettinger A, Franke K, Mamlouk S, Singh RP, Farhat K, et al. Loss of epithelial hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2 accelerates skin wound healing in mice. *Mol Cell Biol.* 2013 Sep 1;33(17):3426–38. doi:10.1128/MCB.00609-13 PubMed PMID: 23798557.
41. Ektoras H, Philipp M, Jun J, Ulf D, Hans-Günther M, Arndt F S. Full-thickness dermal wound regeneration using hypoxia preconditioned blood-derived growth factors: A case series. *Organogenesis.* 2023;19(1). doi:10.1080/15476278.2023.2234517 PubMed PMID: 37439568.
42. Tian S, Tan S, Fan M, Gong W, Yang T, Jiao F, et al. Hypoxic environment of wounds and photosynthesis-based oxygen therapy. *Burns Trauma.* 2024;12. doi:10.1093/BURNST/TKAE012 PubMed PMID: 38860010.
43. Sun D, Chang Q, Lu F. Immunomodulation in diabetic wounds healing: The intersection of macrophage reprogramming and immunotherapeutic hydrogels. *J Tissue Eng.* 2024 Jan 1;15. doi:10.1177/20417314241265202 PubMed PMID: 39071896.
44. Cheng P, Xie X, Hu L, Zhou W, Mi B, Xiong Y, et al. Hypoxia endothelial cells-derived exosomes facilitate diabetic wound healing through improving endothelial cell function and promoting M2 macrophages polarization. *Bioact Mater.* 2023 Mar 1;33:157–73. doi:10.1016/J.BIOACTMAT.2023.10.020 PubMed PMID: 38034500.
45. Chen L, Gao Y, Li Y, Wang C, Chen D, Gao Y, et al. Severe Intermittent Hypoxia Modulates the Macrophage Phenotype and Impairs Wound Healing Through Downregulation of HIF-2 α . *Nat Sci Sleep.* 2022;14:1511–20. doi:10.2147/NSS.S382275 PubMed PMID: 36068885.
46. Shi S, Ou X, Liu C, Wen H, Ke J. Research progress of HIF-1 α on immunotherapy outcomes in immune vascular microenvironment. *Front Immunol.* 2025;16. doi:10.3389/FIMMU.2025.1549276 PubMed PMID: 39981236.
47. Wen W, Yang L, Wang X, Zhang H, Wu F, Xu K, et al. Fucoidan promotes angiogenesis and accelerates wound healing through AKT/Nrf2/HIF-1 α signalling pathway. *Int*

- Wound J. 2023 Nov 1;20(9):3606–18. doi:10.1111/IWJ.14239 PubMed PMID: 37203309.
48. Han X, Ju LS, Irudayaraj J. Oxygenated Wound Dressings for Hypoxia Mitigation and Enhanced Wound Healing. *Mol Pharm.* 2023 Jul 3;20(7):3338–55. doi:10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.3C00352/ASSET/IMAGES/LARGE/MP3C00352_0009.JPEG PubMed PMID: 37338289.
 49. Mahjoor M, Fakouri A, Farokhi S, Nazari H, Afkhami H, Heidari F. Regenerative potential of mesenchymal stromal cells in wound healing: unveiling the influence of normoxic and hypoxic environments. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11. doi:10.3389/FCELL.2023.1245872 PubMed PMID: 37900276.
 50. Kirby J. Hyperbaric Oxygen Therapy and Negative Pressure as Advanced Wound Management. *Mo Med.* 2019 May 1;116(3):192. PubMed PMID: 31527939.
 51. Los DA, Murata N. Membrane fluidity and its roles in the perception of environmental signals. *Biochim Biophys Acta.* 2004 Nov 3;1666(1–2):142–57. doi:10.1016/J.BBAMEM.2004.08.002 PubMed PMID: 15519313.
 52. Torres M, Parets S, Fernández-Díaz J, Beteta-Göbel R, Rodríguez-Lorca R, Román R, et al. Lipids in Pathophysiology and Development of the Membrane Lipid Therapy: New Bioactive Lipids. *Membranes (Basel).* 2021 Dec 1;11(12). doi:10.3390/MEMBRANES11120919 PubMed PMID: 34940418.
 53. Ferrara V, Perfili C, Artemi G, Iacolino B, Sciandra F, Perini G, et al. Advanced approaches in skin wound healing – a review on the multifunctional properties of MXenes in therapy and sensing. *Nanoscale.* 2024 Oct 17;16(40):18684–714. doi:10.1039/D4NR02843K PubMed PMID: 39312211.
 54. Warda M, Tekin S, Gamal M, Khafaga N, Çelebi F, Tarantino G. Lipid rafts: novel therapeutic targets for metabolic, neurodegenerative, oncological, and cardiovascular diseases. *Lipids Health Dis.* 2025 Dec 1;24(1). doi:10.1186/S12944-025-02563-0 PubMed PMID: 40247292.
 55. Marjanovic J, Jurczuk V, Tose LV, Cintron Diaz Y, Fernandez Lima F, Abdo Abujamra B, et al. Scaffolds with spatiotemporally controlled growth factor delivery and cyclodextrin-enabled antagonism of growth factor receptor sequestration promote cutaneous wound healing. *npj Regenerative Medicine* 2025 10:1. 2025 Sep 29;10(1):42-. doi:10.1038/s41536-025-00431-0
 56. Qin Y, Chen X, Bao L, Ren L, Dou G, Lian J, et al. Lipid metabolism of apoptotic vesicles accelerates cutaneous wound healing by modulating macrophage function.

- Journal of Nanobiotechnology . 2025 Dec 1;23(1):106-. doi:10.1186/S12951-025-03194-4/FIGURES/6 PubMed PMID: 39939963.
57. Zhao Y, Chen Z, Xie S, Xiao F, Hu Q, Ju Z. The emerging role and therapeutical implications of ferroptosis in wound healing. *Burns Trauma*. 2025;13. doi:10.1093/BURNST/TKAE082 PubMed PMID: 39958433.
 58. Yin J, Xu X, Guo Y, Sun C, Yang Y, Liu H, et al. Repair and regeneration: ferroptosis in the process of remodeling and fibrosis in impaired organs. *Cell Death Discov*. 2024 Dec 1;10(1). doi:10.1038/S41420-024-02181-2 PubMed PMID: 39358326.
 59. Rahnema M, Ghasemzadeh N, Ebrahimi Y, Golchin A. A comprehensive evaluation of dermal fibroblast therapy in clinical trials for treating skin disorders and cosmetic applications: a scoping review. *Stem Cell Research and Therapy* . 2024 Dec 1;15(1):318-. doi:10.1186/S13287-024-03892-0/TABLES/1 PubMed PMID: 39304949.
 60. Jia Q, Ding Y, Su Z, Chen H, Ye J, Xie D, et al. Cell membrane-camouflaged nanoparticles activate fibroblast-myofibroblast transition to promote skin wound healing. *Biofabrication*. 2024 Jan 1;17(1). doi:10.1088/1758-5090/AD9CC4 PubMed PMID: 39657324.
 61. Blazek AD, Paleo BJ, Weisleder N. Plasma Membrane Repair: A Central Process for Maintaining Cellular Homeostasis. *Physiology (Bethesda)*. 2015 Nov 1;30(6):438–48. doi:10.1152/PHYSIOL.00019.2015 PubMed PMID: 26525343.
 62. Caneparo C, Baratange C, Chabaud S, Bolduc S. Conditioned medium produced by fibroblasts cultured in low oxygen pressure allows the formation of highly structured capillary-like networks in fibrin gels. *Scientific Reports* 2020 10:1. 2020 Jun 9;10(1):9291-. doi:10.1038/s41598-020-66145-z PubMed PMID: 32518266.
 63. Faizi HA, Dimova R, Vlahovska PM. A vesicle microrheometer for high-throughput viscosity measurements of lipid and polymer membranes. *Biophys J*. 2022 Mar 15;121(6):910–8. doi:10.1016/j.bpj.2022.02.015 PubMed PMID: 35176271.
 64. van Veelen MJ, Likar R, Tannheimer M, Bloch KE, Ulrich S, Philadelphia M, et al. Emergency Care for High-Altitude Trekking and Climbing. *High Alt Med Biol*. 2025 Mar 1;26(1):70–86. doi:10.1089/HAM.2024.0065 PubMed PMID: 39073038.
 65. Butler FK, Bennett B, Wedmore CI. Tactical Combat Casualty Care and Wilderness Medicine: Advancing Trauma Care in Austere Environments. *Emerg Med Clin North Am*. 2017 May 1;35(2):391–407. doi:10.1016/J.EMC.2016.12.005 PubMed PMID: 28411934.

66. Tompeck AJ, Gajdhar AUR, Dowling M, Johnson SB, Barie PS, Winchell RJ, et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: The good, the bad, and the novel. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020 Jan 1;88(1):E1–21. doi:10.1097/TA.0000000000002508 PubMed PMID: 31626024.
67. Trembl B, Wallner B, Blank C, Fries D, Schobersberger W. The Influence of Environmental Hypoxia on Hemostasis-A Systematic Review. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Feb 18;9. doi:10.3389/FCVM.2022.813550 PubMed PMID: 35252392.
68. Schöchl H, Grottko O, Schmitt FCF. Direct oral anticoagulants in trauma patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2024 Apr 1;37(2):93–100. doi:10.1097/ACO.0000000000001356 PubMed PMID: 38390987.
69. Galhardo C, Yamauchi LHI, Dantas H, Guerra JC de C. Clinical protocols for oral anticoagulant reversal during high risk of bleeding for emergency surgical and nonsurgical settings: a narrative review. *Braz J Anesthesiol.* 2021 Jul 1;71(4):429–42. doi:10.1016/J.BJANE.2021.03.007 PubMed PMID: 33887335.
70. Erdoes G, Koster A, Ortmann E, Meesters MI, Bolliger D, Baryshnikova E, et al. A European consensus statement on the use of four-factor prothrombin complex concentrate for cardiac and non-cardiac surgical patients. *Anaesthesia.* 2021 Mar 1;76(3):381–92. doi:10.1111/ANAE.15181 PubMed PMID: 32681570.
71. Hussmann B, Hilbert-Carius P, Berk T, Struck MF, Strasser E, Oezkurtul O, et al. Prehospital coagulation management and fluid replacement therapy in patients with multiple and/or severe injuries - A systematic review and clinical practice guideline update. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2025 Dec 1;51(1). doi:10.1007/S00068-025-02984-7 PubMed PMID: 41238835.
72. Bennett BL, Holcomb JB. Battlefield Trauma-Induced Hypothermia: Transitioning the Preferred Method of Casualty Rewarming. *Wilderness Environ Med.* 2017 Jun 1;28(2S):S82–9. doi:10.1016/J.WEM.2017.03.010 PubMed PMID: 28483389.
73. Thanigaimani S, Singh T, Golledge J. Topical oxygen therapy for diabetes-related foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2021 Aug 1;38(8). doi:10.1111/DME.14585 PubMed PMID: 33871095.
74. Chen P, Vilorio NC, Dhatariya K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024 Mar 1;40(3). doi:10.1002/DMRR.3644 PubMed PMID: 37232034.

75. Luks AM, Auerbach PS, Freer ; Luanne, Grissom CK, Keyes LE, Scott ;, et al. Wilderness Medical Society Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness: 2019 Update. *Wilderness Environ Med.* 2019. doi:10.1016/j.wem.2019.04.006
76. Sharma R, Sharma SK, Mudgal SK, Jelly P, Thakur K. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer, a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Scientific Reports* 2021 11:1. 2021 Jan 26;11(1):2189-. doi:10.1038/s41598-021-81886-1 PubMed PMID: 33500533.
77. Brouwer RJ, Laliou RC, Hoencamp R, van Hulst RA, Ubbink DT. A systematic review and meta-analysis of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers with arterial insufficiency. *J Vasc Surg.* 2020 Feb 1;71(2):682-692.e1. doi:10.1016/j.jvs.2019.07.082 PubMed PMID: 32040434.
78. Mullin JA, Rahmani E, Kiick KL, Sullivan MO. Growth factors and growth factor gene therapies for treating chronic wounds. *Bioeng Transl Med.* 2023 May 1;9(3):e10642. doi:10.1002/BTM2.10642 PubMed PMID: 38818118.
79. Millán-Reyes MJ, Afanador-Restrepo DF, Carcelén-Fraile M del C, Aibar-Almazán A, Sánchez-Alcalá M, Cano-Sánchez J, et al. Reducing Infections and Improving Healing in Complex Wounds: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2025 May 1;14(9):3237. doi:10.3390/JCM14093237 PubMed PMID: 40364268.
80. Rahman E, Rao P, Abu-Farsakh HN, Thonse C, Ali I, Upton AE, et al. Systematic Review of Platelet-Rich Plasma in Medical and Surgical Specialties: Quality, Evaluation, Evidence, and Enforcement. *J Clin Med.* 2024 Aug 1;13(15):4571. doi:10.3390/JCM13154571/S1
81. Ahmed AB, Thatcher S, Khorsandi J, Ahmed Z, Lee M, Jaouhari A, et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) and Recombinant Growth Factor Therapies in Cutaneous Wound Healing: Mechanisms, Clinical Applications, and Future Directions. *J Clin Med.* 2025 Dec 1;14(23):8583. doi:10.3390/JCM14238583 PubMed PMID: 41375885.
82. Kramer A, Dissemond J, Kim S, Willy C, Mayer D, Papke R, et al. Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018 Jan 1;31(1):28–58. doi:10.1159/000481545 PubMed PMID: 29262416.
83. Almuhanha Y. Microbial Biofilms as Barriers to Chronic Wound Healing: Diagnostic Challenges and Therapeutic Advances. *J Clin Med.* 2025 Nov 1;14(22):8121. doi:10.3390/JCM14228121 PubMed PMID: 41303157.

84. Sedighi O, Bednarke B, Sherriff H, Doiron AL. Nanoparticle-Based Strategies for Managing Biofilm Infections in Wounds: A Comprehensive Review. *ACS Omega*. 2024 Jul 2;9(26):27853–71. doi:10.1021/ACSOMEGA.4C02343 PubMed PMID: 38973924.
85. Liang K, Liu Y, Jiang F. Analysis of therapeutic effect of silver-based dressings on chronic wound healing. *Int Wound J*. 2024 Aug 1;21(8). doi:10.1111/IWJ.70006 PubMed PMID: 39087750.
86. Muslim MRF, Chabib L, Suryaningsih BE, Hayati F, Annisa V. Green-synthesized silver nanoparticle hydrogels for biofilm-infected wounds: Bridging sustainability and clinical translation. *Front Pharmacol*. 2025;16:1694144. doi:10.3389/FPHAR.2025.1694144 PubMed PMID: 41208863.
87. Sengul T, Kirkland-Kyhn H, Karadag A. Chronic Wounds and Dressings: An Overview of Management and Effectiveness. *Nurs Clin North Am*. 2025 Mar 1;60(1):1–13. doi:10.1016/J.CNUR.2024.08.008 PubMed PMID: 39884782.
88. Lagoa T, Queiroga MC, Martins L. An Overview of Wound Dressing Materials. *Pharmaceuticals* 2024, Vol 17,. 2024 Aug 23;17(9). doi:10.3390/PH17091110
89. Hosseini SA, Noruzi S, Kesharwani P, Sahebkar A. Hydrogel-based dressing for wound healing: A systematic review of clinical trials. *Int J Biol Macromol*. 2025 May 1;308(Pt 1). doi:10.1016/J.IJBIOMAC.2025.142322 PubMed PMID: 40118421.
90. Lou J, Xiang Z, Zhu X, Song J, Huang N, Li J, et al. Evaluating the therapeutic efficacy and safety of alginate-based dressings in burn wound and donor site wound management associated with burn surgery: a systematic review and meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *BMC Surg*. 2025 Dec 1;25(1):215-. doi:10.1186/S12893-025-02956-Z/FIGURES/7 PubMed PMID: 40380141.
91. Ribeiro CTD, Dias FAL, Fregonezi GAF. Hydrogel dressings for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022 Aug 5;2022(8). doi:10.1002/14651858.CD010738.pub2 PubMed PMID: 35930364.
92. Jiang Y, Zhang Q, Wang H, Valimaki M, Zhou Q, Dai W, et al. Effectiveness of silver and iodine dressings on wound healing: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2024 Aug 1;14(8):e077902. doi:10.1136/BMJOPEN-2023-077902 PubMed PMID: 39142672.
93. Alberts A, Tudorache DI, Niculescu AG, Grumezescu AM. Advancements in Wound Dressing Materials: Highlighting Recent Progress in Hydrogels, Foams, and Antimicrobial Dressings. *Gels*. 2025 Feb 1;11(2):123. doi:10.3390/GELS11020123 PubMed PMID: 39996666.

94. Morrison A, Schöffl V, Küpper T. THE INTERNATIONAL MOUNTAINEERING AND CLIMBING FEDERATION UNION INTERNATIONALE DES ASSOCIATIONS D'ALPINISME CONSENSUS STATEMENT OF THE UIAA MEDICAL COMMISSION VOL: 4 Nutritional Considerations in Mountaineering Intended for Doctors, Interested Non-medical Persons and Trekking or Expedition Operators.
95. Su Q, Zhuang DH, Li YC, Chen Y, Wang XY, Ge MX, et al. Gut microbiota contributes to high-altitude hypoxia acclimatization of human populations. *Genome Biol.* 2024 Dec 1;25(1):232-. doi:10.1186/S13059-024-03373-W/FIGURES/6 PubMed PMID: 39198826.
96. Chiarello N, Leger B, De Riedmatten M, Rossier MF, Vuistiner P, Duc M, et al. Effect of a four-week isocaloric ketogenic diet on physical performance at very high-altitude: a pilot study. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2023 Dec 1;15(1):37-. doi:10.1186/S13102-023-00649-9/FIGURES/3
97. Ghaly P, Iliopoulos J, Ahmad M. The role of nutrition in wound healing: an overview. *Br J Nurs.* 2021 Mar 11;30(5):S38–42. doi:10.12968/BJON.2021.30.5.S38 PubMed PMID: 33733851.
98. Stanescu C, Chiscop I, Mihalache D, Boev M, Tamas C, Stoleriu G. The Roles of Micronutrition and Nutraceuticals in Enhancing Wound Healing and Tissue Regeneration: A Systematic Review. *Molecules.* 2025 Sep 1;30(17). doi:10.3390/MOLECULES30173568 PubMed PMID: 40942093.
99. Lopez EA, Zand N, Ojo O, Kochhar T. Systematic review and meta-analysis of the effect of zinc on wound healing. *BMJ Nutr Prev Health.* 2025 Jun 1;8(1):306–13. doi:10.1136/BMJNPH-2024-000952 PubMed PMID: 40771531.
100. Seth I, Lim B, Cevik J, Gracias D, Chua M, Kenney PS, et al. Impact of nutrition on skin wound healing and aesthetic outcomes: A comprehensive narrative review. *JPRAS Open.* 2024 Mar 1;39:291. doi:10.1016/J.JPRA.2024.01.006 PubMed PMID: 38370002.
101. Ploszczyca K, Langfort J, Czuba M. The Effects of Altitude Training on Erythropoietic Response and Hematological Variables in Adult Athletes: A Narrative Review. *Front Physiol.* 2018 Apr 11;9(APR):375. doi:10.3389/FPHYS.2018.00375 PubMed PMID: 29695978.
102. McIntosh SE, Freer L, Grissom CK, Auerbach PS, Rodway GW, Cochran A, et al. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention and

- Treatment of Frostbite: 2019 Update. *Wilderness Environ Med.* 2019 Dec 1;30(4S):S19–32. doi:10.1016/J.WEM.2019.05.002 PubMed PMID: 31326282.
103. Swanson T, Ousey K, Haesler E, Bjarnsholt T, Carville K, Idensohn P, et al. IWII Wound Infection in Clinical Practice consensus document: 2022 update. *J Wound Care.* 2022 Dec 1;31(Sup12):S10–21. doi:10.12968/JOWC.2022.31.SUP12.S10 PubMed PMID: 36475844.
 104. Xacur-Trabulce A, Casas-Fuentes G, Ruiz-Vasconcelos V, Reitz MM, Henry SM, Scalea TM, et al. Tourniquet-related complications in extremity injuries: a scoping review of the literature. *World J Emerg Surg.* 2025 Dec 1;20(1). doi:10.1186/S13017-025-00625-3 PubMed PMID: 40556023.
 105. Sohm D, Moeckel J, Wenzel V, Angerer V, Roveri G, Rauch S, et al. Stability of emergency medications during extreme cold: a controlled environmental study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2025 Dec 1;34(1). doi:10.1186/S13049-025-01509-W PubMed PMID: 41350891.
 106. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2018 Jan 25;378(4):370–9. doi:10.1056/NEJMRA1705649 PubMed PMID: 29365303.
 107. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nature Reviews Disease Primers* 2021 7:1. 2021 Apr 29;7(1):30-. doi:10.1038/s41572-021-00264-3 PubMed PMID: 33927200.
 108. Imray C, Wright A, Subudhi A, Roach R. Acute mountain sickness: Pathophysiology, prevention, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010 May;52(6):467–84. doi:10.1016/j.pcad.2010.02.003 PubMed PMID: 20417340.
 109. Bulger EM, Snyder D, Schoelles K, Gotschall C, Dawson D, Lang E, et al. An evidence-based prehospital guideline for external hemorrhage control: American college of surgeons committee on trauma. *Prehospital Emergency Care.* 2014;18(2):163–73. doi:10.3109/10903127.2014.896962 PubMed PMID: 24641269.
 110. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical Care* 2019 23:1. 2019 Mar 27;23(1):98-. doi:10.1186/S13054-019-2347-3 PubMed PMID: 30917843.
 111. Lin S, Chen L, Chen D, Gao Y, Wang C, Ran X. The efficacy and safety of topical wound oxygen therapy for chronic refractory wounds at high altitude: Protocol for a randomized controlled clinical trial. *PLoS One.* 2025 Jul 1;20(7). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0324475 PubMed PMID: 40638640.

112. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: A cellular perspective. *Physiol Rev.* 2019 Jan 1;99(1):665–706. doi:10.1152/PHYSREV.00067.2017/ASSET/IMAGES/LARGE/Z9J0041828900006.JPEG PubMed PMID: 30475656.
113. Ai C, Bai J, Ye Q, Niu S, Li Y, Li P, et al. Accelerating healing at high altitudes: Oxygen and bFGF delivery through nanoparticle-loaded gel dressings. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2024 Oct 1;179:117247. doi:10.1016/J.BIOPHA.2024.117247 PubMed PMID: 39236477.
114. Krzyszczyk P, Schloss R, Palmer A, Berthiaume F. The Role of Macrophages in Acute and Chronic Wound Healing and Interventions to Promote Pro-wound Healing Phenotypes. *Front Physiol.* 2018 May 1;9(MAY):419. doi:10.3389/FPHYS.2018.00419 PubMed PMID: 29765329.
115. Agarwala PK, Nie S, Reid GE, Kapoor S. Global lipid remodelling by hypoxia aggravates migratory potential in pancreatic cancer while maintaining plasma membrane homeostasis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2023 Dec 1;1868(12). doi:10.1016/J.BBALIP.2023.159398 PubMed PMID: 37748704.
116. Li J, Cao F, Yin H liang, Huang Z jian, Lin Z tao, Mao N, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death & Disease* 2020 11:2. 2020 Feb 3;11(2):88-. doi:10.1038/s41419-020-2298-2 PubMed PMID: 32015325.
117. Putri IL, Alyssa A, Aisyah IF, Permatasari AAIY, Pramanasari R, Wungu CDK. The efficacy of topical oxygen therapy for wound healing: A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Int Wound J.* 2024 Jul 1;21(7). doi:10.1111/IWJ.14960 PubMed PMID: 38984473.