

Мандель И.А.^{1,3,4}, Подоксенов Ю.К.^{1,2}, Михеев С.Л.^{1,2,6}, Свирко Ю.С.^{1,2}, Суходоло И.В.², Шипулин В.М.^{1,2}, Каменщиков Н.О.¹, Ярошецкий А.И.⁵, Яворовский А.Г.³

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИЧЕСКО-ГИПЕРОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА РАЗВИТИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ТРАНСПОРТ КИСЛОРОДА В КОРОНАРНОЙ ХИРУРГИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

¹ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «НИИ кардиологии», 634028, Томск;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 634050, Томск;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 119991, Москва;

⁴ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, 115682, Москва;

⁵ФГБОУ ВО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, 117997, Москва;

⁶ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава РФ, 125367, Москва

Введение. Прекондиционирование как умеренной гипоксией, так и гипероксией представляет собой эффективный немедикаментозный способ повышения резистентности организма к повреждающим воздействиям.

Целью исследования явилась сравнительная оценка применения гипоксическо-гипероксического прекондиционирования (ГТП) на фоне стандартного интраоперационного анестезиологического обеспечения со стандартным анестезиологическим обеспечением на функциональное состояние миокарда, периоперационные осложнения и систему транспорта кислорода у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенёсших кардиохирургическое вмешательство в условиях нормотермического искусственного кровообращения.

Материал и методы. В исследование включили 76 пациентов, 36 из них проводили ГТП (основная группа) перед основным этапом операции. Для контроля безопасности проведения процедуры прекондиционирования мониторировали ЭКГ, АД (инвазивно), сердечный выброс, проводили пульсоксиметрию, капнографию, церебральную оксиметрию, измеряли уровень анаэробного порога, контролировали кислотно-метаболическое состояние артериальной и венозной крови каждые 10 мин процедуры прекондиционирования, рассчитывали показатели кислородного баланса. За 72 ч до операции для установления безопасной концентрации кислорода в дыхательной смеси при проведении гипоксической фазы прекондиционирования определяли уровень анаэробного порога.

Результаты. Анаэробный порог у пациентов основной группы составил 9 (8; 11)% кислорода и у группы сравнения 9 (8; 11)%, различия недостоверны ($p = 0,863$). Исходя из этих данных (хорошая переносимость гипоксемии), у 88,9% ($n = 32$) пациентов основной группы гипоксическую фазу прекондиционирования проводили с 10%-ной фракцией кислорода во вдыхаемой газовой смеси, у 8,3% ($n = 3$) больных – с 12% фракцией O_2 , у 2,8% ($n = 1$) – с 14%. Уровни глюкозы и лактата в крови оставались стабильными в течение процедуры ГТП, максимальное значение отношения $\Delta PCO_2/C(a-v)O_2$ составило 1,36 (0,744; 1,63), что свидетельствовало о её безопасности. В постперфузионном периоде самостоятельное восстановление синусового ритма наблюдали чаще у больных основной группы – 21 (58,3%), чем в группе сравнения – 12 (30%), $p = 0,013$. В раннем послеоперационном периоде статистически значимо отличалась длительность проведения катехоламиновой поддержки: в основной группе 13 (11; 16) ч, в группе сравнения 23 [16,5; 36,75] ч, $p = 0,0001$. Длительность искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) в основной группе составила 9 (8; 12), в группе сравнения – 15 (8; 24) ч., $p = 0,003$. Общее количество пациентов с неосложненным течением раннего послеоперационного периода в основной группе составило 28 (77,8%), в группе сравнения – 22 (55%), $p = 0,037$.

Заключение. ГТП, основанное на индивидуальном подборе параметров с помощью анаэробного порога у пациентов с ИБС перед основным этапом кардиохирургической операции в условиях искусственного кровообращения позволяет уменьшить длительность ИВЛ и катехоламиновой поддержки, способствует восстановлению синусового ритма, позволяет снизить частоту периоперационных осложнений.

Ключевые слова: защита миокарда; прекондиционирование; гипоксия; гипероксия; ишемическо-реперфузионное повреждение; искусственное кровообращение; транспорт кислорода.

Для цитирования: Мандель И.А., Подоксенов Ю.К., Михеев С.Л., Свирко Ю.С., Суходоло И.В., Шипулин В.М., Каменщиков Н.О., Ярошецкий А.И., Яворовский А.Г. Влияние гипоксическо-гипероксического прекондиционирования на развитие периоперационных осложнений и транспорт кислорода в коронарной хирургии с применением искусственного кровообращения. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; 63(1): 38-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2018-63-1-38-45>

Для корреспонденции: Мандель Ирина Аркадьевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), врач анестезиолог-реаниматолог. E-mail: irina.a.mandel@gmail.com

THE EFFECT OF HYPOXIC-HYPEROXIC PRECONDITIONING ON THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AND OXYGEN TRANSPORT IN CORONARY SURGERY WITH A CARDIOPULMONARY BYPASS

¹ Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Cardiology, Tomsk, 634028, Russian Federation;

² Siberian State Medical University under the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, 634050, Russian Federation;

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University under the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russian Federation;

⁴ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Methods of Medical Care and Medical Technologies under the Federal Medical and Biological Agency, 115682, Moscow, Russian Federation;

⁵ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University under the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russian Federation;

⁶ Therapeutic and Rehabilitation Center under the Ministry of Health of Russia, 125367, Moscow, Russian Federation

Introduction. Preconditioning by moderate hypoxia as well as hyperoxia is an effective non-drug method enhancing the resistance to various damaging factors.

The purpose of the study was a comparative evaluation of the effect of hypoxic-hyperoxic preconditioning (HHP) on the background of a standard intraoperative anesthesia with a standard anesthetic support on the functional state of the myocardium, perioperative complications and oxygen transport system in patients with coronary artery disease (CAD) undergoing cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass (CPB).

Material and methods. The study included 76 patients randomly assigned into two groups: 36 patients received hypoxic-hyperoxic preconditioning before the surgery (HHP group) and 40 patients were not preconditioned (reference group). Safety control of the preconditioning procedure included ECG monitoring, invasive blood pressure control, cardiac output, pulse oximetry, capnography, cerebral oximetry, measurement of anaerobic threshold; acid-base status and metabolic state of arterial and venous blood were assessed once every 10 min during the preconditioning procedure; oxygen balance parameters were calculated. 72 hours prior to the surgery, an anaerobic threshold was determined to establish a safe oxygen concentration in the respiratory mixture during the hypoxic preconditioning phase.

Results. The anaerobic threshold was 9 [8; 11]% of oxygen in the patients of the main group and 9 [8; 11]% in the reference group; the differences are insignificant ($p = 0.863$). The hypoxic preconditioning phase was performed with a 10% oxygen fraction in the respirable gas mixture in 88.9% ($n = 32$) of patients in the main group; with 12% of the O_2 fraction in 8.3% ($n = 3$) of patients, and with 14% in 2.8% ($n = 1$) of patients. Levels of glucose and lactate remained stable during the HHP procedure, the maximum value of the $\Delta PCO_2/C(a-v)O_2$ ratio was 1.36 [0.744; 1.63], which indicated its safety. Spontaneous sinus rhythm recovery in the post-perfusion period was registered more often in the main group (21 (58.3%)) comparing to the reference group (12 (30%), $p=0.013$). The length of catecholamine support in the early postoperative period differed significantly: 13 (11; 16) in the main group vs 23 (16.5; 36.75) hours in the reference group ($p=0.0001$). The mechanical ventilation time in the main group was 9 (8; 12) hours comparing to 15 (8; 24) hours in the reference group ($p=0.003$). The total number of patients without complications in the early postoperative period was 28 (77.8%) in the main group comparing to 22 (55%) in the reference group, $p=0.037$.

Conclusion. The hypoxic-hyperoxic preconditioning with individual parameters selection based on the anaerobic threshold in patients with CAD before the main stage of cardiac surgery with a cardiopulmonary bypass allows to reduce the duration of mechanical ventilation and catecholamine support, promotes a spontaneous sinus rhythm recovery and reduces the frequency of perioperative complications.

Key words: myocardial protection; preconditioning; hypoxia; hyperoxia; ischemia-reperfusion injury; cardiopulmonary bypass; oxygen transport.

For citation: Mandel I.A., Podoksenov Yu.K., Mikheev S.L., Svirko Yu.S., Sukhodolo I.V., Shipulin V.M., Kamenshchikov N.O., Yaroshetskiy A.I., Yavorovskiy A.G. The effect of hypoxic-hyperoxic preconditioning on the development of postoperative complications and oxygen transport in coronary surgery with a cardiopulmonary bypass. *Anesteziologiya i Reanimatologiya (Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology)*. 2018; 63(1): 38-45. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2018-63-1-38-45>

For correspondence: Irina A. Mandel, PhD, assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University under the Ministry of Health of the Russian Federation; anesthesiologist and intensive care specialist. E-mail: irina.a.mandel@gmail.com

Information about authors: Mandel I.A. <http://orcid.org/0000-0001-9437-6591>;
Podoksenov Yu. K. <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>; Mikheev S.L. <http://orcid.org/0000-0003-2405-8680>;
Svirko Yu.S. <http://orcid.org/0000-0002-2258-3564>; Shipulin V.M. <http://orcid.org/0000-0003-1956-0692>;
Kamenshchikov N.O. <http://orcid.org/0000-0003-4289-4439>; Yaroshetskiy AI <http://orcid.org/0000-0002-1484-092X>.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. The author states the absence of any conflict of interests.

Received 11 November 2017

Accepted 26 December 2017

Введение

В 1952 г. Гансом Селье было показано, что адаптация к одному экстремальному воздействию может обеспечивать повышение толерантности организма и к другим экстремальным факторам. Этот феномен получил название «перекрёстный эффект адаптации» [1].

Существует большое количество вариантов защиты миокарда и других органов от ишемическо-реперфузионного повреж-

дения. К прекодиционированию относятся методики, различающиеся по способу воздействия (ишемическое, гипоксическое, гипероксическое, физическое, фармакологическое), по срокам (раннее или позднее), по области воздействия (системное, локальное, дистантное), по длительности и количеству эпизодов прекодиционирования, по составу газовых смесей (летучие анестетики, 3 – 14% O_2 – при гипоксическом методе; 35 – 100% O_2 – при гипероксическом методе; нормо-/гиперкапния). Изучение методик прекодиционирования проводят на различных

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Основная группа, $n = 36$	Группа сравнения, $n = 40$	P
Средний возраст, годы	58 [55; 62,8]	62,5 [56; 65,8]	0,267
Мужской пол, n (%)	32 (78,05)	30 (83,3)	0,385
Фракция выброса левого желудочка, %	56 [47,5; 62,5]	57 [50,75; 62,25]	0,842
Риск операции по шкале EuroSCORE, баллы	4 [3; 5]	4 [2; 4]	0,531
Сопутствующая патология:			
Степень стеноза бедренной артерии, %*	25 [15; 40]	20 [5; 35]	0,115
Степень стеноза внутренней сонной артерии, %*	30 [15; 55]	30 [15; 45]	0,533
ХОБЛ, количество пациентов, n (%)	11 (26,8)	9 (25)	0,850
Гипертоническая болезнь III ст., n (%)	18 (43,9)	15 (41,7)	0,961
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	21 (51,2)	20 (55,6)	0,265

Примечание: ХОБЛ – хронические обструктивные болезни лёгких, * – Учитывали наибольший показатель при оценке обеих артерий. Данные указаны в виде Ме [25; 75] или количества больных (%) в группе.

биологических видах (мыши, кролики, свиньи, собаки, человек), в разновозрастных группах (новорождённые, дети, взрослые) и при разной сопутствующей патологии [2 – 9].

Преокондиционирование как умеренной гипоксией, так и гипероксией представляет собой эффективный немедикаментозный способ повышения резистентности организма к повреждающим воздействиям [4 – 8]. Установлено, что раннее гипоксическое преокондиционирование предупреждает некроз кардиомиоцитов при коронарном шунтировании у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), есть данные о гастро- и нейротропном эффекте гипоксического преокондиционирования [4, 10, 11]. Гипоксический стимул вызывает расширение артериол и повышает деформируемость эритроцитов, что ведёт к улучшению микроциркуляции [12]. Momen A. et al. при изучении реакции коронарных артерий на действие различных стрессовых факторов у человека установили, что в ответ на гипоксический стимул (10%-ной гипоксической газовой смесью) происходит расширение сосудистого русла, а в ответ на гипероксический (100%-ной гипоксической газовой смесью) – умеренная (на 15%) вазоконстрикция, а скорость коронарного кровотока, артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) были неизменными [13].

По данным В. Bahargvand, гипероксическое преокондиционирование статистически значимо уменьшает зону инфаркта на 20% и количество аритмий в эксперименте [9]. При сравнении разной концентрации гипероксических смесей наилучший эффект по уменьшению зоны инфаркта маркеров воспалительной реакции наблюдался при гипероксической газовой смеси с 80% содержанием O_2 [14, 15]. По данным Young RW, гипероксия оказывает защитное действие на миокард при использовании её перед искусственным кровообращением (ИК) и повышает сопротивляемость организма против повреждающего действия активных форм кислорода в период реперфузии [16].

Курсы гипоксически-гипероксических тренировок в настоящее время уже апробированы у пациентов с ИБС [17]. Глазычев и соавт. показали, что интервальная гипоксически-гипероксическая тренировка повышает толерантность к физическим нагрузкам пациентов с ИБС, что сопровождается нормализацией липидного профиля, снижением АД, количества ангинозных приступов, повышением гипоксической устойчивости [17, 18].

Определяющим аспектом в выборе любой методики является соотношение эффективности и безопасности. Безопасность гипоксической методики в кардиохирургии может быть оценена на основании исследования кислородного баланса, то есть зависимости потребления кислорода от его доставки [19 – 22]. Высокой предиктивной способностью в определении начала активизации анаэробного метаболизма обладает отношение разницы вено-артериального парциального давления CO_2 (ΔPCO_2) к разнице артерио-венозного содержания O_2 ($Ca-vO_2$) [23 – 27]. Этот показатель является аналогом дыхательного коэффициен-

та, то есть соотношения общей продукции CO_2 (VCO_2) к потреблению кислорода (VO_2). ΔPCO_2 (как и VCO_2) характеризует взаимосвязь гемодинамики и метаболических процессов в организме [24, 25, 28, 29]. В условиях тканевой гипоксии VCO_2 снижается меньше, чем VO_2 , поскольку появляется CO_2 анаэробного происхождения. Таким образом, отношение VCO_2/VO_2 и, следовательно, отношение разницы вено-артериального напряжения CO_2 к разнице артерио-венозного содержания O_2 ($\Delta PCO_2/Ca-vO_2$) должно увеличиваться. $\Delta PCO_2/Ca-vO_2$ является надёжным маркером анаэробного метаболизма. Пороговое значение для диагностики тканевой гипоксии $\Delta PCO_2/Ca-vO_2 = 1,8$. Отношение $\Delta PCO_2/Ca-vO_2$ коррелирует с уровнем лактата в артериальной крови ($\rho = 0,57$) и сниженными функциональными способностями внутренних органов после оперативного лечения [23 – 29].

В спортивной медицине и предоперационном обследовании дыхательный коэффициент используют для определения анаэробного порога, которым считают уровень физической нагрузки, при котором VCO_2/VO_2 выше 1. Было продемонстрировано, что этот показатель является чувствительным индикатором кардиореспираторной и метаболической адаптации и имеет существенную прогностическую ценность [30].

Кардиохирургические вмешательства в условиях ИК нередко сопровождаются нарушением функции жизненно важных органов, поэтому необходима разработка методов органопroteкции. Однако механизм реализации инфаркт-лимитирующего действия любого вида преокондиционирования остаётся до конца неясным. Не существует единого протокола исследований, позволяющего моделировать преокондиционирование, и каждый коллектив авторов при исследовании этого адаптивного феномена опирается, прежде всего, на собственные уникальные исследования. Это, в свою очередь, ведёт к накоплению противоречивой информации в отношении преокондиционирования, поскольку снижает повторяемость результатов экспериментов.

Цель исследования – сравнительная оценка применения гипоксическо-гипероксического преокондиционирования (ГТП) на фоне стандартного интраоперационного анестезиологического обеспечения со стандартным анестезиологическим обеспечением на функциональное состояние миокарда, периоперационные осложнения и систему транспорта кислорода у пациентов с ИБС, перенёвших кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК.

Материал и методы

Дизайн исследования – проспективное рандомизированное (методом конвертов) в параллельных группах. В исследование включили 76 пациентов с ИБС, перенёвших кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК в НИИ Кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» в период с 2012 по 2016 г. В начале операции пациентам основной группы ($n = 36$) проводили ГТП, в группе сравнения ($n = 40$) ГТП не проводили. Больные обеих групп были сопоставимы по объёму операции, длительности ИК и ишемии миокарда, характеру и степени выраженности сопутствующей патологии. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Критерии включения в исследование: необходимость операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) при атеросклерозе коронарных артерий со стенозом более 75% просвета.

Критерии исключения: возраст старше 75 лет, экстренная операция, сахарный диабет, обострение хронического заболевания за 1 неделю до операции, любое онкозаболевание на момент обследования.

За 72 ч до операции для установления безопасной концентрации кислорода в дыхательной смеси при проведении гипоксической фазы преокондиционирования определяли уровень анаэробного порога (Патент РФ на изобретение № 2432114) [31]. Определение анаэробного порога проводили на эргоспирометре «Cardiovit AT-104 PC Ergo-Spiro» (SCHILLER, Швейцария): после проведения калибровки спиродатчик эргоспирометра подсоединяли к пациенту по-

средством лицевой маски и выполняли процедуру измерения VO_2 и VCO_2 на фоне дыхания атмосферным воздухом (21% кислорода). После этого при помощи гипоксикатора понижали на 2% содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси (т. е. до 19%) и повторяли измерение VO_2 и VCO_2 на фоне дыхания уже гипоксической газовой смесью до момента стабилизации новых показателей потребления кислорода и выделения углекислого газа. Анаэробный порог определяли в момент пересечения кривых потребления кислорода и выделения углекислого газа. После определения анаэробного порога регистрировали процент содержания кислорода во вдыхаемой гипоксической газовой смеси, соответствующий моменту достижения анаэробного порога. При значении показателя $> 14\%$ считали мощность анаэробного порога (соответственно и степень метаболической и кардиореспираторной адаптации пациента) низкой, при значении показателя $< 10\%$ считали мощность анаэробного порога высокой, при значении показателя $10\% - 14\%$ считали мощность анаэробного порога средней. При значении показателя анаэробного порога $> 14\%$ на гипоксической фазе прекодиционирования у таких больных использовали газовую смесь с 14%-ным содержанием кислорода; при значении показателя анаэробного порога 10% на гипоксической фазе прекодиционирования использовали газовую смесь с 10%-ным содержанием кислорода; при значении показателя $10 - 14\%$ – использовали гипоксическую газовую смесь с 12%-ным содержанием кислорода.

Анаэробный порог также определяли и в контрольной группе, однако прекодиционирование пациентам контрольной группы не проводили.

ГПП проводили следующим образом: дыхание гипоксической смесью в течение 10 мин. с развитием гипоксемии, затем дыхание гипероксической смесью в течение 30 мин., и на последнем этапе период дыхания атмосферным воздухом до подключения аппарата ИК. Индукцию анестезии проводили на фоне сохранённого самостоятельного дыхания пациента смесью, содержащей севофлуран $6 - 8\%$ при потоке свежего газа 8 л/мин , после утраты сознания пациента вводили фентанил 1 мкг/кг и рокуроний бромид $0,6 \text{ мг/кг}$; после интубации трахеи выставляли дыхательный объём из расчета 6 мл/кг идеальной массы тела и частоту дыхания до достижения целевых показателей PaO_2 и PaCO_2 ($80 - 120 \text{ мм рт. ст.}$ и $35 - 45 \text{ мм рт. ст.}$ соответственно). Затем всем пациентам катетеризировали правую яремную вену катетером Certofix Trio (BBraun, Германия), правую лучевую артерию катетером Arteriofix (BBraun, Германия) и лёгочную артерию катетером «Corodyn TD-I» (BBraun, Германия) типа Свана-Ганца. Поддержание анестезии проводили низкпоточной методикой севофлураном 1 МАК , инфузией фентанила $1 - 3 \text{ мкг/кг/час}$ на фоне миорелаксации $0,3 - 0,4 \text{ мг/кг/ч}$ рокурония бромида. В дыхательном контуре создавали газовую смесь с $10 - 14\%$ -ной фракцией кислорода, исходя из уровня анаэробного порога, путём подачи воздуха со скоростью 200 мл/мин и азота до достижения необходимой концентрации кислорода в закрытый контур наркозно-дыхательного аппарата. Снижение инспираторной фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси до $10 - 14\%$ происходило постепенно в течение $2 - 3$ минут, такую концентрацию поддерживали в течение 10 мин., затем содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси увеличивали до $75 - 80\%$, потом устанавливали исходные параметры газовой смеси с 21% -ным содержанием кислорода. Газовая смесь с $10 - 14\%$ -ным содержанием кислорода обеспечивала снижение PaO_2 пациента до $47 - 52 \text{ мм рт. ст.}$, и снижение насыщения гемоглобина кислородом капиллярной крови по пульсоксиметру (SpO_2) до $85 - 87\%$, что является метаболически безопасным уровнем, поскольку известно, что оптимальным парциальным давлением кислорода в коронарных артериях, при котором митохондрии могут выполнять функцию окислительного фосфорилирования, является $\text{PaO}_2 > 20 \text{ мм рт. ст.}$ [32]. По данным церебральной оксиметрии (церебральный оксиметр INVOS Somanetics) не допускали снижения rSO_2 ниже порогового уровня в 45% .

В исходном состоянии, на 10-й минуте гипоксической фазы прекодиционирования, на 10-й, 20-й и 30-й минутах гипероксической фазы оценивали показатели насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови (SaO_2), насыщения гемоглобина кислородом смешанной венозной крови (SvO_2) прямым методом, уровень лактата, глюкозы в крови, рассчитывали индекс утилизации кислорода $\text{KVO}_2 = (\text{VO}_2/\text{DO}_2) \cdot 100$. Исследовали уровень гемоглобина, индекс потребления кислорода (IVO_2), индекс доставки кислорода (IDO_2), артерио-венозную разницу по кислороду (C(a-v)O_2). Содержание кислорода в артериальной крови (CaO_2) определяли по формуле: $(1,34 \cdot \text{Hb}(\text{г/л}) \cdot \text{SaO}_2) + 0,0031 \cdot \text{PaO}_2$. Содержание кислорода в венозной крови (CvO_2) определяли по формуле: $(1,34 \cdot \text{Hb} \cdot \text{SvO}_2) + 0,0031 \cdot \text{PvO}_2$. Артерио-венозную разницу содержания кислорода в крови определяли по формуле: $\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2$. Вено-артериальную

разницу по CO_2 – по формуле: $\Delta\text{PCO}_2 = \text{PvCO}_2 - \text{PaCO}_2$. Вычисляли соотношение: $\text{Ratio} = \Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-v)O}_2$. Индекс доставки кислорода определяли по формуле: $\text{CaO}_2 \cdot \text{CI} \cdot 10$, где CI – сердечный индекс. Индекс потребления кислорода определяли по формуле: $(\text{C(a-v)O}_2) \cdot \text{CI} \cdot 10$. Газовый состав крови определяли на приборе STAT PROFILE 5 (NOVA BIOMEDICAL, США).

Все оперативные вмешательства проводились по стандартному анестезиологическому протоколу с использованием севофлурана, фентанила, миорелаксантов в условиях нормотермического ИК с объёмной скоростью перфузии (ОСП) не ниже $2,5 \text{ л/мин} \cdot \text{м}^2$ и уровнем среднего АД $60 - 80 \text{ мм рт. ст.}$ Кардиоплегия проводилась раствором «Кустодиол» (Dr. Franz Kohler Chemie GmbH, Германия) в объёме 20 мл/кг массы тела.

На этапах операции и послеоперационного периода мониторировали состояние кардио-респираторной системы при помощи монитора «Infinity Delta» (Dräger, Германия). Регистрировали следующие параметры: ЭКГ, АД инвазивно, SpO_2 , капнографию, центральное венозное давление, сердечный индекс методом термодилуции с использованием катетера типа Свана – Ганца. В интра- и послеоперационных периодах фиксировали дозировки и длительность применения катехоламиновой поддержки, длительность искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), а также регистрировали осложнения (о. инфаркт миокарда, потребность в электрокардиостимуляции (ЭКС), делирий, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, медиастинит, стресс-язвы желудка и 12-перстной кишки, почечная дисфункция, ревизия операционной раны по поводу кровотечения), продолжительность лечения в отделении анестезиологии и реанимации (ОАР).

Статистический анализ данных был проведён при помощи программы SPSS Statistics v 19 for Mac (IBM Inc., США). Количественные значения выражали в виде медиан (Me) и $25 - 75\%$ процентилей [25; 75]. Нормальность распределения величин проверяли при помощи теста Колмогорова – Смирнова. Для исследования взаимосвязи количественных показателей рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Достоверность различий величин проверяли при помощи U-критерия Манна – Уитни (сравнения попарно независимых групп данных), z-score Вилкоксона (сравнения связанных групп данных). Различия между группами в частоте возникновения определённого признака, имеющего два значения, рассчитывали с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Различия между группами по длительности ИК и ишемии миокарда были статистически незначимы. Так, длительность операции у пациентов основной группы составила $260 [240; 294,5]$ мин., в группе сравнения – $280 [242,75; 300]$ мин, $U = 848,000$, $p = 0,603$; длительность ИК в основной группе составила $97 [90; 128]$, в группе сравнения – $106,5 [95,25; 120]$ мин, $U = 837,500$, $p = 0,717$; длительность ишемии миокарда $74 [68; 87]$ и $79,5 [70,25; 90]$ мин, $U = 814,500$, $p = 0,705$, соответственно.

При исследовании нарушений сердечного ритма до операции с помощью Холтер-мониторирования установлено, что в основной группе синусовый ритм и единичные желудочковые экстрасистолы наблюдали у $83,3\%$ ($n = 30$) больных, в группе сравнения – 90% ($n = 36$), ($p = 0,391$).

Анаэробный порог у пациентов основной группы составил $9 [8; 11]\%$ кислорода и у группы сравнения $9 [8; 11]\%$, различия недостоверны ($p = 0,863$). Исходя из этих данных (хорошая переносимость гипоксемии), у $88,9\%$ ($n = 32$) пациентов основной группы гипоксическую фазу прекодиционирования проводили с 10% -ной фракцией кислорода во вдыхаемой газовой смеси, у $8,3\%$ ($n = 3$) больных – с 12% -ной фракцией O_2 , у $2,8\%$ ($n = 1$) – с 14% -ной.

Уровни глюкозы и лактата в крови, отношение $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-v)O}_2$ оставались стабильными в течение ГПП, что свидетельствовало о безопасности процедуры. Динамика показателей кислородного баланса во время проведения ГПП представлена в таблице 2.

В гипоксическую фазу при снижении индекса доставки кислорода индекс потребления кислорода значимо не изменился ($z = -1,622$, $p = 0,105$), в гипероксическую фазу индекс доставки кислорода находился на исходном уровне, а индекс потребления кислорода имел тенденцию к снижению. Отношение $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-v)O}_2$ во время проведения ГПП не превышало $1,8$, что свидетельствовало об отсутствии кислородной задолженности

Динамика показателей кислородного баланса при проведении гипоксическо-гипероксического preconditionирования, Ме [25;75]

Показатель	Исходно	Гипоксическая фаза, n = 36	Гипероксическая фаза, n = 36			
		10 мин	10 мин	20 мин	30 мин	
СИ, л/мин/м ²	2,70 [2,10; 2,90]	2,75 [2,12; 2,98]	2,78 [2,10; 2,90]	2,78 [2,10; 2,90]	2,78 [2,10; 2,90]	
раО ₂ , мм рт. ст.	122,0 [107,30; 205,95]	47,80 [46,50; 50,00]*	347,00 [288,90; 393,18]*	348,75 [313,60; 389,65]*	345,1 [299,00; 395,30]*	
рṽО ₂ , мм рт. ст.	46,30 [44,85; 51,70]	35,55 [33,22; 40,00]	58,80 [56,10; 65,13]	63,70 [55,80; 69,10]	63,00 [57,25; 70,00]	
раСО ₂ , мм рт. ст.	42,9 [37,40; 46,45]	39,80 [37,50; 44,30]	41,90 [39,62; 46,75]	41,90 [38,90; 45,28]	41,10 [39,05; 45,00]	
рṽСО ₂ , мм рт. ст.	46,00 [41,20; 49,10]	43,00 [41,27; 46,50]	45,50 [40,62; 49,68]	47,00 [42,30; 49,00]	48,10 [43,27; 52,00]	
ΔPCO ₂ , мм рт. ст.	5,5 [-2,6; 6,9]	3,2 [2,0; 4,8]	2,5 [0,4; 4,1]	3,8 [0,2; 5,5]	5,45 [4,4; 6,47]	
ΔPCO ₂ /C(a-ṽ)O ₂	1,36 [0,744; 1,63]	0,65 [0,347; 1,360]	0,39 [0,418; 0,636]	0,51 [0,047; 1,415]	0,69 [0,265; 1,157]	
SaO ₂ , %	98,50 [98,00; 99,40]	84,90 [79,62; 86,60]*	99,90 [99,40; 99,90]	99,90 [99,40; 99,90]	99,90 [99,40; 99,90]	
SṽO ₂ , %	76,80 [73,35; 80,70]	58,55 [56,10; 65,30]	86,00 [84,40; 88,68]	87,35 [82,25; 90,40]	88,00 [84,05; 88,90]	
IVO ₂ , мл/мин/м ²	90,38 [62,27; 113,62]	97,32 [85,20; 110,15]	58,18 [44,20; 70,74]*	52,35 [39,70; 65,58]*	54,01 [39,28; 68,95]*	
IDO ₂ , мл/мин/м ²	446,58 [353,32; 504,95]	355,19 [310,44; 425,02]*	452,11 [365,19; 508,77]	449,36 [365,19; 508,76]	451,80 [365,19; 508,76]	
KVO ₂ , %	21,92 [16,97; 25,81]	26,77 [23,84; 32,79]	13,9 [10,76; 15,00]	12,17 [9,11; 17,68]	11,91 [11,01; 15,72]	
Lac, mM/l	0,9 [0,7; 1,0]	1,2 [0,9; 1,4]	1,7 [1,4; 1,9]	1,5 [1,3; 1,6]	1,3 [1,1; 1,5]	
Glu, mM/l	5,3 [4,8; 5,9]	5,7 [5,2; 6,3]	5,6 [5,3; 5,9]	5,8 [5,4; 6,0]	5,6 [5,4; 5,9]	

Примечание. СИ – сердечный индекс; раО₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; рṽО₂ – парциальное давление кислорода в смешанной венозной крови; раСО₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; рṽСО₂ – парциальное давление углекислого газа в смешанной венозной крови; ΔPCO₂/C(a-ṽ)O₂ – отношение вено-артериальной разницы CO₂ к артериально-венозной разнице O₂; SaO₂ – насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови; SṽO₂ – насыщение гемоглобина кислородом в смешанной венозной крови; IVO₂ – индекс потребления кислорода; IDO₂ – индекс доставки кислорода; KVO₂ – коэффициент утилизации кислорода; Lac – лактат; Glu – глюкоза; * – p < 0,05 по сравнению с исходными значениями, статистическая обработка результатов выполнена с применением z-score Вилкоксона.

(см. табл. 2). По данным церебральной оксиметрии (церебральный оксиметр INVOS Somanetics, США) rSO₂ изменялась незначительно, данные представлены в таблице 3.

Скорость восстановления сознания после операции в обеих группах не отличалась.

В раннем постперфузионном периоде самостоятельное восстановление синусового ритма наблюдалось чаще у больных основной группы – 21 (58,3%), чем в группе сравнения – 12 (30%), p = 0,013 (рис. 1).

Осложнения в послеоперационном периоде и длительность катехоламиновой и респираторной поддержки представлены в табл. 4.

В группе ГПП неосложнённое течение раннего послеоперационного периода отмечено чаще, чем в группе сравнения: 28 (77,8%) и 22 (55%) пациентов, соответственно, p = 0,037 (рис. 2).

В ранний послеоперационный период больным основной группы катехоламиновую поддержку проводили в более короткий временной интервал (13 [11; 16] ч), чем в группе сравнения (23 [16,5; 36,75] ч), U = 1,281,000, p = 0,0001.

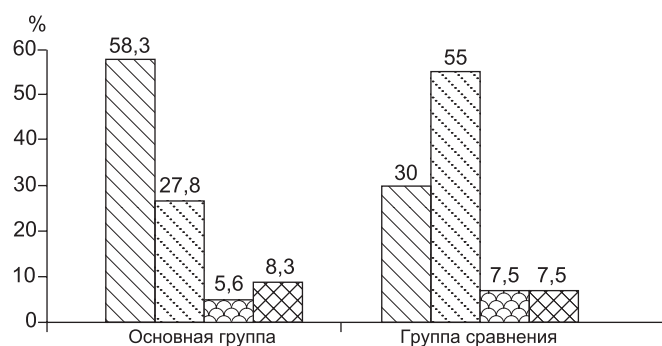
Длительность ИВЛ в основной группе составила 9 [8; 12], в группе сравнения – 15 [8; 24] часов, U = 1,025,500, p = 0,003. Продолжительность лечения в ОАР составила в основной группе 3 [3; 4], а в группе сравнения – 3 [2; 5] суток.

Обсуждение

Поиск новых приёмов и методов, позволяющих повысить устойчивость сердца к ишемическому и реперфузионному по-

вреждению, является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиохирургии. В эксперименте на животных и в клинической практике показано, что гипоксическое и гипероксическое preconditionирование, повышая устойчивость сердца, мозга и других органов к неблагоприятному влиянию ишемии-реперфузии, использует естественные пути адаптации клеток и тканей, что предполагает отсутствие каких-либо серьёзных побочных эффектов после применения метода [3, 32].

В настоящем исследовании проведён сравнительный анализ эффективности применения гипоксическо-гипероксического preconditionирования у пациентов, перенёвших кардиохирургическую операцию в условиях ИК, для контроля безопасности проведения процедуры оценивали показатели транспорта кисло-



- Самостоятельное восстановление синусового ритма
- Восстановление синусового ритма после электроимпульсной терапии
- Восстановление синусового ритма после электроимпульсной терапии с единичными желудочковыми экстрасистолами
- Атрио-вентрикулярная блокада после проведения электроимпульсной терапии, необходимость во временной электрокардиостимуляции

Рис. 1. Восстановление сердечной деятельности в постперфузионном периоде

Таблица 3

Динамика данных церебральной оксиметрии во время проведения ГПП, Ме [25; 75]

Показатель	Исходно	Гипоксическая фаза	Гипероксическая фаза
rSO ₂ слева	61,0 [56,3; 64,0]	52,5 [45; 57]	72 [66; 75]
rSO ₂ справа	60,5 [56,3; 65,0]	53,0 [45; 58]	72 [67; 78]

Таблица 4

Осложнения в послеоперационный период и длительность катехоламиновой и респираторной поддержки у исследуемых пациентов

Показатель	Основная группа, n = 36	Группа сравнения, n = 40
Острый инфаркт миокарда, ВАБК, n (%)	2 (5,6)	1 (2,5)
Потребность в ЭКС (временно), фибрилляция предсердий n (%)	2 (5,6)	6 (15,0)
Делирий, n (%)	1 (2,8)	1 (2,5)
Пневмония, n (%)	1 (2,8)	4 (10,0)
ОРДС, n (%)	–	–
Медиастенит, n (%)	–	1 (2,5)
Стресс-язвы желудка и 12-перстной кишки, n (%)	1 (2,8)	3 (7,5)
Почечная дисфункция, n (%)	–	2 (5,0)
Ревизия операционной раны по поводу кровотечения, n (%)	1 (2,8)	–
Длительность катехоламиновой поддержки, ч, Ме [25; 75]	13 [11; 16]	23 [16,5; 36,75]*
Длительность ИВЛ, ч, Ме [25; 75]	9 [8; 12]	15 [8; 24]*
Продолжительность лечения в ОАР, сутки, Ме [25; 75]	3 [3; 4]	3 [2; 5]

Примечание: ВАБК – внутриаортальная балонная контрапульсация, ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких, ЭКС – электрокардиостимулятор; * – $p < 0,05$, статистическая обработка результатов выполнена с применением U-критерия Манна – Уитни и точного критерия Фишера.

рода. Измерение уровня анаэробного порога у каждого пациента до операции характеризует состояние адаптационных возможностей организма, что позволило индивидуально выбрать безопасно допустимый уровень гипоксемии. Уровень анаэробного порога у 88,9% больных основной группы позволил проводить гипоксическую фазу преоксигенирования с 10%-ным содержанием кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

Одним из признаков тканевой гипоксии является зависимость потребления O_2 от его доставки. При появлении такой зависимости можно говорить о тканевой гипоксии [19, 33, 34]. Система доставки кислорода к тканям обладает приблизительно трехкратным запасом компенсаторных возможностей, которые используются при критических состояниях для поддержания потребления кислорода на уровне, соответствующем метаболическим потребностям организма [20]. Однако как только компенсация в виде усиления экстракции O_2 из крови достигает своего предела, дальнейшее снижение доставки O_2 приводит к уменьшению потребления O_2 , создаётся ситуация, при которой потребление напрямую зависит от доставки. Этот так называемый критический уровень доставки O_2 составляет 330–370 мл/мин/м² [19, 20, 35]. По нашим данным, в гипоксическую фазу преоксигенирования доставка кислорода не достигала критического уровня, а составляла 355,19 [310,44; 425,02] мл/мин/м². По данным работ Monnet X. (2013) и Mallat J. (2017), ранними маркерами тканевой гипоксии являются не только уровень лактата и насыщения гемоглобина кислородом смешанной венозной крови, а соотношение $\Delta PCO_2 / Ca-\dot{V}O_2$, при котором величина данного маркера более 1,8 была связана с развитием анаэробного метаболизма и появлением зависимости потребления кислорода от доставки [27, 36]. По результатам нашего исследования мы не обнаружили признаков перехода метаболизма на анаэробный путь ни в стадию гипоксии, ни в стадию гипероксии, поэтому мы расценили процедуру как безопасную. Кроме того, нами не было отмечено никаких признаков нарушения коронарного кровотока (не было изменений сегмента ST, показатели сердечного выброса и гемодинамики были стабильными). Феномен снижения потребления O_2 в про-

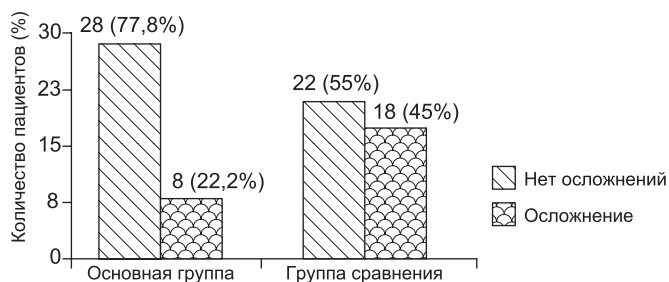


Рис. 2. Частота осложнений в группах исследования (статистическая обработка результатов выполнена с применением точного критерия Фишера).

цессе гипероксии мы связываем с возникшей вазоконстрикцией, аналогичные данные были получены в работах Mallat J. et al. (2017) при вазоконстрикции, связанной с гипоксией [36].

Механизмы действия гипоксического и гипероксического преоксигенирования частично имеют общие пути реализации протективного эффекта. Известно, что активные формы кислорода (АФК) играют триггерную роль в ишемическом и гипоксическом преоксигенировании [37] и в кардиопротекторном эффекте адаптации к гипоксии [38]. В экспериментальных исследованиях на грызунах установлено, что ишемическое преоксигенирование индуцирует продукцию АФК во время преоксигенирования, но снижает во время реперфузии после ишемии [39]. Кардиопротекторный эффект многих препаратов (например, ингаляционных анестетиков, опиоидов, фенилэфрина) зависит от усиления продукции АФК [40]. Они же являются и важнейшим передаточным звеном сигнальной цепи, опосредующей внутриклеточные реакции в ответ на гипоксию [41]. Обнаружено повышение их образования в кардиомиоцитах во время ишемии [42, 43]. В последние годы появилось множество публикаций о том, что АФК могут выступать триггерами ишемического, фармакологического и дистантного преоксигенирования и постоксигенирования [3, 44–46].

Экзогенные АФК стимулируют кардиопротективный эффект преоксигенирования, что, возможно, лежит в основе одного из механизмов гипероксического преоксигенирования. В исследовании Helmerhorst H. (2015) реакцию организма на снижение кислорода в дыхательной смеси с высокого уровня до нормального (с 70 до 21%) назвали псевдогипоксической, поскольку термин отражает универсальную патофизиологическую реакцию организма на изменение уровня доставки кислорода [47]. В нашем исследовании мы изучили аналог подобной псевдогипоксической реакции: сначала в гипоксическую, а затем в гипероксическую фазы преоксигенирования. В гипоксическую фазу у пациентов развивалась гипоксемия, однако истинной гипоксии при этом не возникало, так как доставка кислорода к тканям была достаточной для осуществления аэробного метаболизма, о чём свидетельствуют показатели кислородного транспорта и маркёры тканевой перфузии. Кроме того, об отсутствии гипоксии миокарда свидетельствовало и отсутствие специфических ишемических изменений во время определения анаэробного порога (клинических признаков ишемии миокарда – стенокардии, а также клинически значимых изменений сегмента ST в 12 отведениях). В период гипероксической фазы возникала гипероксия, однако показатели кислородного транспорта и тканевой перфузии также не выходили за пределы референтных значений.

Тем не менее, мы отметили некоторые важные тенденции реакции системы транспорта кислорода и микроциркуляции на гипоксическое и гипероксическое воздействия. Так, во время фазы гипоксии отмечено повышение потребления кислорода с закономерным снижением $\dot{V}O_2$ и $S\dot{V}O_2$, а также увеличение тканевой перфузии, оценённой при помощи $\Delta PCO_2 / C(a-\dot{V})O_2$, при этом не происходило значимого изменения уровня лактата. Наоборот, во время гипероксической фазы отмечены противоположные изменения $\dot{V}O_2$ и $S\dot{V}O_2$, а перфузия тканей вначале гипероксии снижалась, а к 20-й минуте изменения достигали исходного уровня. Таким образом, вазоконстрикция при гипероксии, по-видимому, носила транзиторный характер. Эти данные согласуются с данными других исследований. По экспериментальным данным гипероксическое преоксигенирование обладает защитным дей-

ствием на миокард при моделировании острой ишемии миокарда на интактном сердце. Небольшие, субтоксичные концентрации свободных радикалов кислорода воспроизводят инфаркт-лимитирующее действие ишемической адаптации изолированных сердец кроликов [32]. Такие результаты исследований заставляют предположить, что свободные радикалы в небольшой концентрации производят защитный эффект. Гипероксическое preconditioning приводит к увеличению количества АФК в крови, тем самым запуская защитные процессы в организме, дополняя, усиливая и продлевая эффект гипоксического preconditioning, защитный механизм которого реализуется по псевдогипоксическому пути [47]. В настоящее время достоверно известно, что гипероксия не влияет на сердечный выброс и уровень кардиоспецифических маркеров в послеоперационном периоде, а применение гипероксии в период до ИК может защитить миокард от АФК-индуцированного повреждения во время реперфузии [16, 48].

Ввиду отсутствия единого протокола нами была разработана собственная схема экспериментов, позволяющая моделировать феномен гипоксическо-гипероксического preconditioning у животных, а затем и у пациентов. Используя данный протокол (1 сеанс гипоксемии – 10 мин, 10 – 14% O₂; 1 сеанс гипероксии – 30 мин, 75 – 80% O₂), в эксперименте мы установили, что ГПП оказывает инфаркт-лимитирующее воздействие на миокард кроликов, значимо уменьшая соотношение зоны инфаркта к зоне риска [49, 50]. По данным настоящего исследования, ГПП статистически значимо уменьшает длительность катехоламиновой поддержки, длительности ИВЛ, количество послеоперационных осложнений, способствует восстановлению синусового ритма в постреперфузионном периоде у кардиохирургических больных.

Заключение

Таким образом, ГПП, основанное на индивидуальном подборе параметров с помощью анаэробного порога и контроля кислородного баланса пациентов с ИБС перед основным этапом кардиохирургической операции в условиях ИК, позволяет снизить частоту периоперационных осложнений, уменьшить длительность катехоламиновой поддержки и ИВЛ, способствует восстановлению синусового ритма в постреперфузионном периоде у кардиохирургических больных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 6-9, 12-16, 21, 23-30, 34-39, 42-49 см. References)

1. Селье Г. Стресс без дистресса. Пер. с англ. М.: Прогресс; 1982.
2. Ломиворотов В.В., Шмырев В.А., Пономарев Д.Н., Ефремов С.М., Шилова А.Н., Постнов В.Г. Влияние дистантного ишемического preconditioning на динамику маркеров повреждения головного мозга при операциях с искусственным кровообращением. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60(1): 33-8.
3. Ломиворотов В.В., Караськов А.М. Preconditioning в кардиохирургии. Новосибирск: Гео; 2010.
4. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Крылатов А.В., Семенов А.С., Портниченко А.Г., Подоксенов Ю.К. и др. Сравнительный анализ кардиопротекторной и антиаритмической эффективности раннего и позднего гипоксического preconditioning. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 156(12): 705-8.
5. Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Заржецкий Ю.В., Тимощин С.С., Левиков Д.И. Ишемическое и фармакологическое preconditioning. *Общая реаниматология*. 2012; 8(1): 61-6.
10. Мальцева Л.Д. Кислородный режим и функциональная активность тканей организма при патологии головного мозга и почек в условиях гипероксии. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014; (1).
11. Худоерков Р.М., Самойленкова Н.С., Гаврилова С.А., Пирогов Ю.А., Кошелев В.Б. Preconditioning как метод нейропротекции при моделировании инфаркта мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009; 3(2): 26-30.
17. Глазых О.С., Дудник Е.Н., Поздняков Ю.М. Адаптация к интервальной гипоксии-гипероксии в реабилитации пациентов с

ишемической болезнью сердца. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2014; (1): 58-64.

18. Глазых О.С., Поздняков Ю.М., Туринский А.М., Забашта С.П. Повышение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с ишемической болезнью сердца путем адаптации к гипоксии-гипероксии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(1): 16-21.
19. Николаенко Э.М. Критический уровень транспорта кислорода в раннем периоде после протезирования клапанов сердца. *Анестезиология и реаниматология*. 1986; 31(1): 26-30.
20. Николаенко Э.М. Инотропные и вазоактивные средства в реаниматологии и интенсивной терапии. М.; 2008.
22. Затевахина М.В., Фазрутдинов А.Ф., Рахимов А.А., Макрушин И.М., Квачатирадзе Г.Я. Транспорт кислорода при геометрической реконструкции левого желудочка в сочетании с аортокоронарным шунтированием с использованием высокой грудной эпидуральной анестезии как основного компонента общей анестезии. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60(5): 11-7.
31. Подоксенов Ю.К., Емельянова Т.В., Шипулин В.М., Прут Д.А., Кийко О.Г., Пантелеев О.О. и др. Способ оценки степени метаболической и кардиореспираторной адаптации пациента. Патент РФ № 2432114; 2011.
32. Бокерия Л.А., Чичерин И.Н. Природа и клиническое значение «новых ишемических синдромов». М.; 2007.
33. Гайтон А.К., Холл Дж. Э. Медицинская физиология. Пер. с англ. М.: Логосфера; 2008.
40. Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Подоксенов Ю.К., Прокудина Е.С., Горбунов А.С., Жанг И. и др. Активные формы кислорода - триггеры и медиаторы повышения устойчивости сердца к действию ишемии-реперфузии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015; 101(1): 3-24.
41. Сазонтова Т.Г., Анчишкина Н.А., Жукова А.Г., Бедарева И.В., Пылаева Е.А., Кривенцова Н.А. и др. Роль активных форм кислорода и редокс сигнализации в защитных эффектах адаптации к изменению уровня кислорода. *Фізіологічний журнал*. 2008; 54(2): 12-29.
50. Мандель И.А., Подоксенов А.Ю., Суходоло И.В., Подоксенов Ю.К., Свирко Ю.С., Каменщиков Н.О. и др. Защита миокарда от ишемических и реперфузионных повреждений (экспериментальное исследование). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 164(7): 29-34.

REFERENCES

1. Selye H. Stress without Distress. Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 1974.
2. Lomivorotov V.V., Shmyrev V.A., Ponomarev D.N., Efremov S.M., Shilova A.N., Postnov V.G. The influence of remote ischemic preconditioning on the brain injury markers during operations with cardiopulmonary bypass. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2015; 60(1): 33-8. (in Russian)
3. Lomivorotov V.V., Karas'kov A.M. Preconditioning in Cardiac Surgery [Prekonditsionirovanie v kardiokhirurgii]. Novosibirsk: Geo; 2010. (in Russian)
4. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Krylatov A.V., Sementsov A.S., Portnichenko A.G., Podoksenov Yu.K., et al. Comparative analysis of cardioprotective and antiarrhythmic efficacy of early and late hypoxic preconditioning. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2013; 156(12): 705-8. (in Russian)
5. Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Zarzhetskiy Yu.V., Timoshin S.S., Levikov D.I. Ischemic and pharmacologic preconditioning. *Obshchaya reanimatologiya*. 2012; 8(1): 61-6. (in Russian)
6. Xu K., Lamanna J.C. Short-term hypoxic preconditioning improved survival following cardiac arrest and resuscitation in rats. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 812: 309-15.
7. Hu L., Zhou L., Wu X., Liu C., Fan Y., Li Q. Hypoxic preconditioning protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury through AMPK/eNOS/PGC-1α signaling pathway. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 7(11): 7378-88.
8. Petrosillo G., Di Venosa N., Moro N., Colantuono G., Paradisi V., Tiravanti E., et al. In vivo hyperoxic preconditioning protects against rat-heart ischemia/reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening and cytochrome c release. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 50(3): 477-83.
9. Baharvand B., Dehaj M.E., Foadaddini M., Rasoulizadeh B., Poorkhalili K., Aghai H.W., et al. Delay cardioprotective effects of

- Hyperoxia Preconditioning prolonged by intermittent exposure. *J. Surg. Res.* 2010; 160: 53-9.
10. Mal'tseva L.D. Oxygen regimen and body tissues functional activity in the pathology of the brain and kidneys under conditions of hyperoxia. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2014; (1). (in Russian)
11. Khudoerov R.M., Samoylenkova N.S., Gavrilova S.A., Pirogov Yu.A., Koshelev V.B. Preconditioning as a method of neuroprotection in the modeling of cerebral infarction. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2009; 3(2): 26-30. (in Russian)
12. Parthasarathi K., Lipowski H.H. Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red cell deformability. *J. Am. Physiol.* 1999; 277(6 Pt 2): H2145-57.
13. Momen A., Mascarenhas V., Gahremanpour A., Gao Z., Moradkhan R., Kunselman A., et al. Coronary blood flow responses to physiological stress in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009; 296(3): H854-61.
14. Tähepõld K., Ruusalepp A., Li G., Vaage J., Starkopf J., Valen G. Cardioprotection by breathing hyperoxic gas-relation to oxygen concentration and exposure time in rats and mice. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21(6): 987-94.
15. Karu I., Tähepõld P., Ruusalepp A., Zilmer K., Zilmer M., Starkopf J. Effects of 60 minutes of hyperoxia followed by normoxia before coronary artery bypass grafting on the inflammatory response profile and myocardial injury. *J. Negat. Results Biomed.* 2012; 11: 14.
16. Young R.W. Hyperoxia: a review of the risks and benefits in adult cardiac surgery. *J. Extra Corpor. Technol.* 2012; 44(4): 241-9
17. Glazychev O.S., Dudnik E.N., Pozdnyakov Yu.M. Adaptation to interval hypoxia-hyperoxia in the rehabilitation of patients with ischemic heart disease. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e».* 2014; (1): 58-64. (in Russian)
18. Glazychev O.S., Pozdnyakov Yu.M., Turinskiy A.M., Zabashita S.P. Increased tolerance to physical exertion in patients with coronary heart disease by adaptation to hypoxia-hyperoxia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2014; 13(1): 16-21. (in Russian)
19. Nikolaenko E.M. Critical level of oxygen transport in the early period after prosthetic heart valves surgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 1986; 31(1): 26-30. (in Russian)
20. Nikolaenko E.M. Inotropic and Vasoactive Agents in Intensive Care [Inotropnye i vazooktivnye sredstva v reanimatologii i intensivnoy terapii]. Moscow; 2008. (in Russian)
21. Shoemaker W.C., Apell P.L., Kram H.B. Haemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery. *Crit. Care Med.* 1993; 21: 977-90.
22. Zatevakhina M.V., Fazrutdinov A.F., Rakhimov A.A., Makrushin I.M., Kvachaturadze G.Ya. Oxygen transport in the geometric reconstruction of the left ventricle in combination with aortocoronary bypass using high thoracic epidural anesthesia as the main component of general anesthesia. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2015; 60(5): 11-7. (in Russian)
23. Mallat J., Lemyze M., Meddour M., Pepy F., Gasan G., Barrailler S., et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann. Intensive Care.* 2016; 6(1): 10.
24. Mekontso-Dessap A., Castelain V., Anguel N., Bahloul M., Schauvliege F., Richard C., et al. Combination of venoarterial PCO2 difference with arteriovenous O2 content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med.* 2002; 28(3): 272-7.
25. Vallet B., Teboul J.-L., Cain S., Curtis S. Venoarterial CO2 difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2000; 89: 1317-21.
26. Möller M.H., Cecconi M. Venous-to-arterial carbon dioxide difference: an experimental model or a bedside clinical tool? *Intensive Care Med.* 2016; 42: 287-9.
27. Monnet X., Julien F., Ait-Hamou N., Lequoy M., Gosset C., Jozwiak M., et al. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med.* 2013; 41(6): 1412-20.
28. Zhang H., Vincent J.L. Arteriovenous differences in PCO2 and pH are good indicators of critical hypoperfusion. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 867-71.
29. Habicher M., von Heymann C., Spies C.D., Wernecke K.D., Sander M. Central Venous-Arterial pCO2 and pH Difference Identifies Microcirculatory Hypoperfusion in Cardiac Surgical Patients with Normal Central Venous Oxygen Saturation: A Retrospective Analysis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2015; 29(3): 646-55.
30. Wasserman K., McIlroy M.B. Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *Am. J. Cardiol.* 1964; 14: 844-52.
31. Podoksenov Yu.K., Emel'yanova T.V., Shipulin V.M., Prut D.A., Kiyko O.G., Pantelev O.O. Method for assessing the degree of metabolic and cardiorespiratory adaptation of the patient. *Patent RF № 2432114;* 2011.
32. Bokeriya L.A., Chicherin I.N. The Nature and Clinical Significance of «New Ischemic Syndromes» [Priroda i klinicheskoe znachenie «novykh ishemicheskikh sindromov»]. Moscow; 2007. (in Russian)
33. Guyton A.C., Hall J.E. *Textbook of Medical Physiology.* New York: Elsevier; 2006.
34. Schumacker P.T., Cain S.M. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med.* 1987; 13: 223-9.
35. Komatsu T., Shibutani K., Okamoto K., Kumar V., Kubal K., Sanchala V., et al. Critical level of oxygen delivery after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1987; 15(3): 194-7.
36. Mallat J., Mohammad U., Lemyze M., Meddour M., Jonard M., Pepy F., et al. Acute hyperventilation increases the central venous-to-arterial PCO2 difference in stable septic shock patients. *Ann. Intensive Care.* 2017; 7(1): 31.
37. Yellon D., Alkhulaifi A.M., Pugsley W.B. Preconditioning the human myocardium. *Lancet.* 1993; 342: 276-7.
38. Kolár F., Jezková J., Balková P., Breh J., Neckár J., Novák F., et al. Role of oxidative stress in PKC-delta upregulation and cardioprotection induced by chronic intermittent hypoxia. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 292(1): H224-30
39. Crestanello J.A., Lingle D.M., Kamelgard J., Millili J., Whitman G.J. Ischemic preconditioning decreases oxidative stress during reperfusion: a chemiluminescence study. *J. Surg. Res.* 1996; 65(1): 53-8.
40. Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Podoksenov Yu.K., Prokudina E.S., Gorbunov A.S., Zhang I., et al. Active forms of oxygen - triggers and mediators to increase heart resistance to ischemia-reperfusion. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2015; 101(1): 3-24. (in Russian)
41. Sazontova T.G., Anchishkina N.A., Zhukova A.G., Bedareva I.V., Pylaeva E.A., Kriventsova N.A., et al. Reactive oxygen species and redox-signaling during adaptation to changes of oxygen level. *Fiziologichnyi zhurnal.* 2008; 54(2): 18-32. (in Russian)
42. Vanden Hoek T.L., Li C., Shao Z., Schumacker P.T., Becker L.B. Significant levels of oxidants are generated by isolated cardiomyocytes during ischemia prior to reperfusion. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1997; 29(9): 2571-83.
43. Stewart S., Lesnefsky E.J., Chen Q. Reversible blockade of electron transport with amobarbital at the onset of reperfusion attenuates cardiac injury. *Transl. Res.* 2009; 153(5): 224-31.
44. Tsutsumi Y.M., Yokoyama T., Horikawa Y., Roth D.M., Patel H.H. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological preconditioning: in vivo and in vitro characterization. *Life Sci.* 2007; 81(15): 1223-7.
45. Das D.K., Maulik N. Preconditioning potentiates redox signaling and converts death signal into survival signal. *Arch. Biochem. Biophys.* 2003; 420(2): 305-11.
46. Khanna G., Diwan V., Singh M., Singh N., Jaggi A.S. Reduction of ischemic, pharmacological and remote preconditioning effects by an antioxidant N-acetyl cysteine pretreatment in isolated rat heart. *Yakugaku Zasshi.* 2008; 128(3): 469-77.
47. Helmerhorst H.J.F., Schultz M.J., van der Voort P.H.J., de Jonge E., van Westerloo D.J. Bench-to-bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit. Care.* 2015; 19: 284.
48. Karu I., Tähepõld P., Ruusalepp A., Zilmer K., Zilmer M., Starkopf J. Effects of 60 minutes of hyperoxia followed by normoxia before coronary artery bypass grafting on the inflammatory response profile and myocardial injury. *J. Negat. Results Biomed.* 2012; 11: 14.
49. Mandel' I.A., Podoksenov A.Yu., Sukhodolo I.V., Podoksenov Yu.K., Svirko Yu.S., Kamenshchikov N.O., et al. Hypoxic and hyperoxic preconditioning in myocardial protection against ischemia-reperfusion injury: experimental study. In: The 31st Annual Meeting of the European Association of Cardiothoracic Anesthesiologists. *J. Cardiothor. Vasc. An.* 2016; 30(Suppl. 1): S6-S7.
50. Mandel' I.A., Podoksenov A.Yu., Sukhodolo I.V., Podoksenov Yu.K., Svirko Yu.S., Kamenshchikov N.O., et al. Myocardial Protection against Ischemic and Reperfusion Injuries (Experimental Study). *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2017; 164(7): 29-34. (in Russian)

Поступила 11.11.2017
Принята к печати 26.12.2017