

Гипероксия в ОРИТ и что изменилось через 100 лет в тактике использования кислорода в медицине: обзор литературы

Ю.П. Орлов^{1*}, Н.В. Говорова¹, В.Н. Лукач¹,
А.И. Кондратьев¹, Е.Н. Какуля¹, А.В. Клементьев¹,
Г.А. Байтугаева¹, С.В. Цилина¹, А.В. Глушченко¹,
И.А. Хиленко²

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

² Городская клиническая больница № 11, Омск, Россия

Hyperoxia in the ICU and what has changed in 100 years in the tactics of using oxygen in medicine: a review

Yu.P. Orlov^{1*}, N.V. Govorova¹, V.N. Lukach¹,
A.I. Kondratyev¹, E.N. Kakulya¹, A.V. Klementyev¹,
G.A. Baytugaeva¹, S.V. Tsilina¹, A.V. Glushchenko¹,
I.A. Khilenko²

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² GKB No. 11, Omsk, Russia

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ. Кислород, открытый в XVIII в., является не только необходимым химическим элементом для нормального функционирования клеток и поддержания жизни, но и важным компонентом терапии широкого спектра критических состояний, протекающих с различными вариантами острой дыхательной недостаточности, лежащей в основе развития полиорганной недостаточности. Использование кислорода в медицине — это обязательный инструмент при различных критических ситуациях. **ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Осветить в обзоре преимущественно токсические эффекты кислорода, а также существующие данные экспериментальных и фундаментальных исследований о потенцирующей роли гипероксии в процессах активации свободно-радикального окисления, приводящие к избыточному синтезу активных форм кислорода, которые, в свою очередь, являются ведущим фактором в патогенезе любого критического состояния, всегда сопряженного с гипоксией. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В обзоре представлены данные экспериментальных исследований, метаанализов, рандомизированных клинических исследований, которые отражают вклад гипероксии в показатели смертности пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии при широком спектре критических состояний. **ВЫВОДЫ.** Поддержание оксигенации тканей путем титрования концентраций кислорода до целевых уровней pO₂ и SpO₂ на фоне постоянного мониторинга параметров газообмена позволит избежать проявлений токсических эффектов кислорода (гипероксии) в условиях интенсивной терапии критических состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кислород, гипоксия, гипероксия, активные формы кислорода

Abstract

INTRODUCTION. Oxygen, discovered in the XVIII century, is not only a necessary chemical element for the normal functioning of cells and the maintenance of life, but also an important component of the treatment of a wide range of critical conditions occurring with various variants of acute respiratory failure underlying the development of multiple organ failure. The use of oxygen in medicine is an indispensable tool in various critical situations. **OBJECTIVES.** To highlight in the review the predominantly toxic effects of oxygen, as well as existing data from experimental and fundamental studies on the potentiation role of hyperoxia in the processes of activation of free radical oxidation, leading to excessive synthesis of reactive oxygen species, which, in turn, are a leading factor in the pathogenesis of any critical condition always associated with hypoxia. **MATERIALS AND METHODS.** The review presents data from experimental studies, meta-analyses, randomized clinical trials that reflect the contribution of hyperoxia to the mortality rates of patients of intensive care units in a wide range of critical conditions. **CONCLUSIONS.** Maintaining tissue oxygenation by titrating oxygen concentrations to target pO₂ and SpO₂ levels against the background of constant monitoring of gas exchange parameters will avoid manifestations of toxic effects of oxygen (hyperoxia) in conditions of intensive care of critical conditions.

KEYWORDS: oxygen, hypoxia, hyperoxia, reactive oxygen species



* *Для корреспонденции:* Орлов Юрий Петрович — д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия; e-mail: orlov-up@mail.ru

✉ *Для цитирования:* Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Лукач В.Н., Кондратьев А.И., Какуля Е.Н., Климентьев А.В., Байтугаева Г.А., Глущенко А.В., Цилина С.В., Хиленко И.А. Гипероксия в ОРИТ и что изменилось через 100 лет в тактике использования кислорода в медицине: обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022; 2: 80–94. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-80-94>

📅 *Поступила:* 28.12.2021

📅 *Принята к печати:* 11.03.2022

📅 *Дата онлайн-публикации:* 29.04.2022

* *For correspondence:* Yuriy P. Orlov — Dr. Med. Sci., Professor of Anesthesiology and reanimatology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia; e-mail: orlovup@mail.ru

✉ *For citation:* Orlov Yu.P., Govorova N.V., Lukach V.N., Kondratyev A.I., Kakulya E.N., Klementyev A.V., Baytugaeva G.A., Tsilina S.V., Glushchenko A.V., Khilenko I.A. Hyperoxia in the ICU and what has changed in 100 years in the tactics of using oxygen in medicine: a review. *Annals of Critical Care*. 2022;2:80–94. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-80-94>

📅 *Received:* 28.12.2021

📅 *Accepted:* 11.03.2022

📅 *Published online:* 29.04.2022

DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-80-94

Введение

Открытие кислорода (O_2) в конце XVIII в. и его связь с метаболизмом быстро породили предположения о его потенциальном использовании для лечения ряда сердечно-легочных заболеваний. И почти одновременно возникли опасения, что вдыхание чистого O_2 может нанести непоправимый вред и даже привести к смерти. Появление в 1960-е гг. интенсивной терапии и длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), наряду с увеличением использования гипербарической O_2 терапии, сделало гипероксию серьезной клинической проблемой. Даже сейчас, спустя почти 240 лет после открытия O_2 , остается неясным, что составляет безопасные с медицинской точки зрения верхние пределы и какова продолжительность вдыхаемой высокой фракции O_2 . В этом обзоре мы обращаем внимание практикующих врачей на проявления токсичности O_2 в нормобарических условиях у пациентов с острой дыхательной недостаточностью (ОДН).

Материалы и методы

Целью для написания описательно-аналитического обзора является необходимость напоминания об отношении к кислороду, как к лекарству с учетом его токсических эффектов, характерных для его высоких концентраций, используемых при лечении ряда критических состояний.

Поиск источников литературы проводился с использованием электронных ресурсов российской научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru, где использовались следующие ключевые слова: кислород, гипоксия,

кислородотерапия, избыток кислорода, окислительный стресс, и в англоязычной текстовой базе медицинских и биологических публикаций по медицинским наукам PUBMED, где были использованы аналогичные ключевые слова: oxygen, hypoxia, oxygen therapy, hyperoxia, intensive care, excess oxygen, oxidative stress. Глубина поиска по клиническим исследованиям составляла 40 лет, по публикациям экспериментальных исследований не имела сроков давности. При отборе источников (рис. 1) сделан акцент на данные доступных, полнотекстовых, соответствующих ключевым словам, рандомизированных контролируемых исследований, рандомизированных когортных исследований, метаанализов, систематических обзоров, в которых оценивалась взаимосвязь между гипероксией (определяемой, как сверхнормальное артериальное напряжение $O_2 > 150$ мм рт. ст. в крови) и смертностью у взрослых пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Методы исследования, использованные в процессе анализа: контент-анализ, описательно-аналитический. Исследования (24 статьи), касающиеся использования при критических состояниях метода гипербарической оксигенации, а также исследования, в которых участвовали пациенты с обострениями хронических заболеваний легких и где не осуществлялся анализ влияния гипероксии на выживаемость пациентов в любом аспекте, были исключены из анализа. В настоящем обзоре будет обсуждаться роль различных стратегий оксигенотерапии с высоким FiO_2 (0,8–1,0) при шоке, во время неотложной медицинской помощи и в периоперационном периоде, а также кратко обобщены патофизиологические эффекты гипероксии в контексте ряда критических состояний с особым акцентом на самые последние клинические данные.

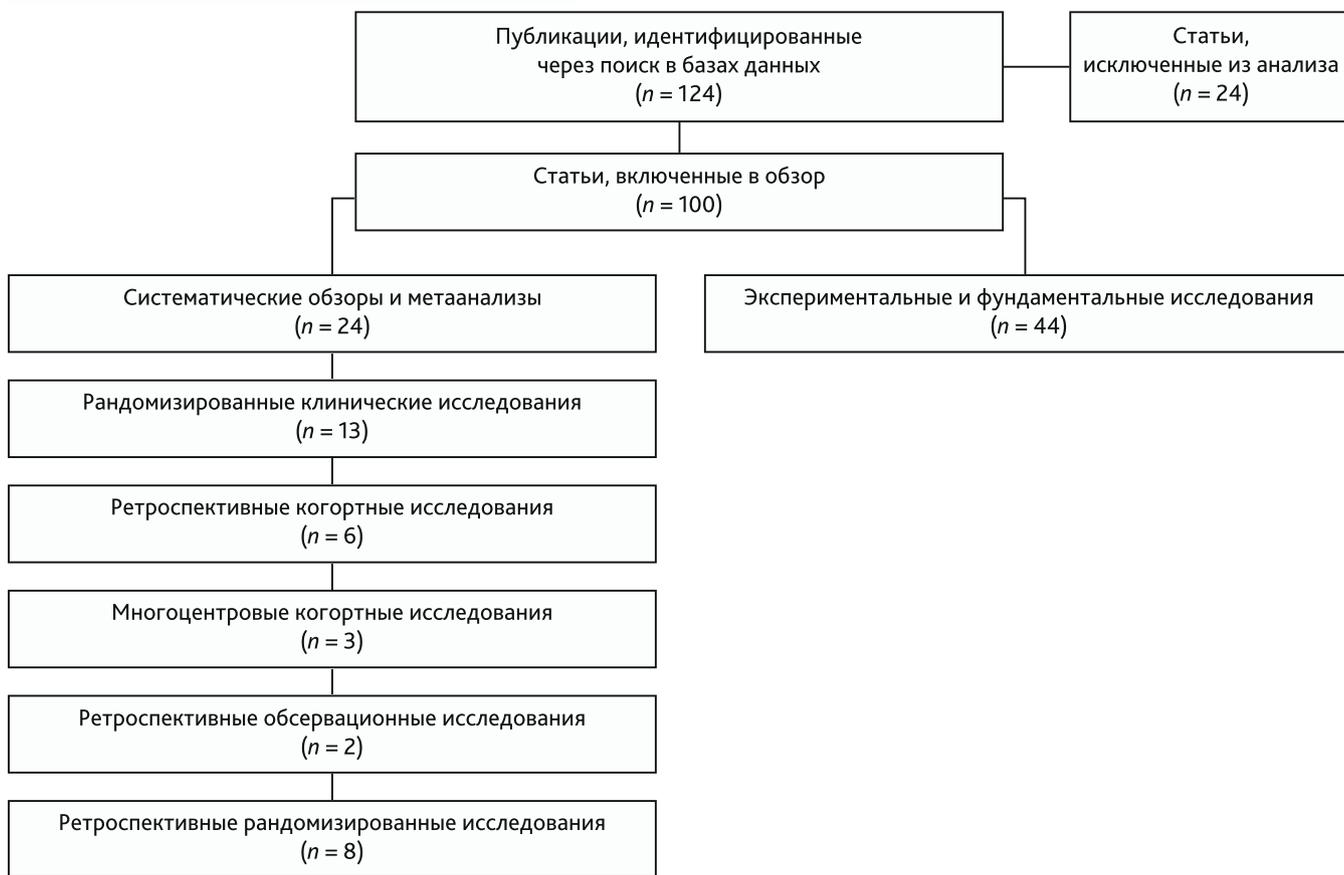


Рис. 1. Блок-схема отбора публикаций для систематического обзора с учетом ключевых слов: кислород, гипоксия, кислородотерапия, гипероксия, интенсивная терапия, избыток кислорода, окислительный стресс

Fig. 1. Flowchart for the selection of publications for systematic review taking into account the keywords: oxygen, hypoxia, oxygen therapy, hyperoxia, intensive care, excess oxygen, oxidative stress

Данные экспериментальных исследований

О токсичности O_2 писал еще один из авторов его открытия — Джон Пристли [1]. Эксперименты, которые в дальнейшем провел на морских свинках в 1783 г. Антуан Лавуазье, подтвердили первое мнение Джона Пристли, что вдыхание «чистого» O_2 приводит к смерти от «сильного воспаления» и «огненной лихорадки» [2]. Его морфологические описания сердца и легких, отраженные в статье W. Ohlsson, более чем красноречивы: сердца «...были правильной формы, голубоватого цвета и полнокровными, а легкие были очень красными, жесткими и налитыми кровью» [3]. Джеймс Лорраин Смит предположил, что Лавуазье, вероятно, ошибся в выводе о том, что O_2 вызывает воспаление за счет увеличения «легочного горения» [4]. Однако, по данным J.W. Vean (1947), еще в 1796 г. Beddoes и Watt, первые сторонники использования O_2 в терапии, также сообщили о воспалении у котенка, который дышал 80% O_2 . Об этом указывают несколько авторов [5, 6]. В частности, W. Ohlsson в своей статье отмечает, что в 1866 г. Jean Baptiste Dumas опубликовал первое исследование длительного

вдыхания 100% O_2 . Патолого-анатомическое исследование, проведенное у собак, показало, что грудная клетка (скорее, плевральная полость. — Прим. авт.) была «заполнена едкой сывороткой и свернувшейся кровью, бронхи были заполнены жидкостью и легкие... стали значительно затвердевшими, как это происходит в случае органов, которые в течение некоторого времени были воспалены» [3].

Важное открытие было сделано в 1878 г. физиологом Полом Бертом, чьи гипербарические эксперименты продемонстрировали, что токсичность вызывается парциальным давлением O_2 [6, 7]. Это на какой-то момент облегчило понимание самой ранней гипотезы относительно «безопасного» верхнего предела O_2 , тем более что в 1885 г. Э.У. Мойр (главный инженер туннеля на реке Гудзон) обратил внимание на тот факт, что у мулов, которые в течение нескольких месяцев непрерывно подвергались воздействию 60% O_2 при атмосферном давлении в 1 атм, отсутствовали какие-либо признаки токсичного воздействия [7].

В 1899 г. Д.Л. Смит обнаружил, что мыши, дышавшие 40% O_2 в течение более 1 нед., не проявляли никаких

признаков токсичности [4]. Напротив, половина мышей, подвергшихся воздействию 80 % O_2 , умерла от дыхательной недостаточности. Д.Л. Смит пришел к выводу, что длительное воздействие O_2 в концентрации более 70 %, вероятно, представляет собой некий порог существенной токсичности, а при вдыхании O_2 в концентрации 80 % и выше проявляются токсические эффекты O_2 , которые «варьируют в зависимости от резистентности отдельного животного» [8].

В течение следующих 40 лет несколько исследований, по существу, подтвердили выводы Д.Л. Смита о том, что длительное воздействие концентрации O_2 выше 70 % было однозначно токсичным. В частности, Д.С. Холдейн в соавторстве с J.L. Smith заметили, что 70–80 % вдыхаемый O_2 имел LD50 (средняя доза вещества, вызывающая гибель половины членов испытываемой группы) у мышей в конце 12-й недели, и были первыми, кто описал легочную токсичность из-за длительной кислородной терапии [9]. Обзор, опубликованный в 1970-х гг., перечислил более 50 лабораторных исследований с участием 9 видов животных (мышей, крыс, кур, морских свинок, кроликов, кошек, собак, обезьян, павианов), которые вдыхали O_2 в 90–100 % концентрации до момента смерти. Как правило, у этих животных развивался прогрессирующий респираторный дистресс-синдром, и они обычно умирали от прогрессирующей острой дыхательной недостаточности в период от 3 до 6 дней [10].

Дальнейшие исследования показали, что продолжительное дыхание с очень высоким содержанием O_2 (90–100 %) всегда вызывает тяжелое острое гипероксическое повреждение легких (hyperoxic acute lung injury — HALI), которое без снижения фракции O_2 обычно приводит к летальному исходу [7]. Тяжесть HALI прямо пропорциональна PaO_2 (особенно выше 450 мм рт. ст. при уровне $O_2 > 60$ %) и продолжительности воздействия [11, 12]. Таким образом, общее впечатление от многочисленных экспериментов в течение первой половины XIX в. заключалось в том, что токсичность кислорода возрастала быстрее, когда фракция O_2 превышала концентрацию 60 %, а также при увеличении времени его воздействия на организм.

Другой важный вопрос — могут ли животные и человек акклиматизироваться к гипероксии? Ранние доказательства, рассмотренные J. Bean (1945), были неоднозначными. Например, J. Bean пришел к выводу, что адаптивный ответ либо отсутствовал у многих людей, либо наблюдаемые различия в эффективности были настолько широкими, что, вероятно, отражали процесс естественного отбора [5]. Позднее Н.Р. Карпан et al. (1969) сообщили, что большинство обезьян, переживших воздействие высоких концентраций от 30 до 60 % в течение более 1 нед., демонстрировали отчетливые признаки адаптации, и к 9-му дню респираторный дистресс начинал утихать. Предполагалось, что генетическая предрасположенность может влиять как на толерантность, так и на восприимчивость к гипероксии [13].

По мнению Н.Р. Карпан и J.D. Старо (1969), крысы могут адаптироваться к длительному воздействию O_2 до уровня 85 % [13, 14]. Важность этих адаптивных изменений может заключаться в секреции сурфактанта, поскольку было показано, что гипероксия отрицательно влияет на его синтез [14]. Наконец, резкое удаление акклиматизированных животных из гипероксической среды в комнатный воздух приводит к быстрому возникновению цианоза, респираторной недостаточности и смерти [15, 16]. Подобная траектория восстановления была описана и у людей, переживших гипероксию, при этом выздоровление не было клинически значимым до тех пор, пока использование O_2 не снижалось до уровня 70 % концентрации [17].

Интересные результаты отражены в эксперименте Н. Yano et al. (2020), где самцов мышей десятилетнего возраста и контрольных мышей подвергали воздействию 100 % кислорода и воздуха в помещении в течение 72 ч. Авторы обнаружили, что гипероксия была связана с повреждением микроциркуляции из-за деградации эндотелиального гликокаликса. Кислород в высокой концентрации вызывает расширение периваскулярной части, что может считаться особой характеристикой повреждения высоким содержанием кислорода [18].

Гипероксия может индуцировать вазоконстрикцию и изменять функцию эндотелия, поэтому Diego Orbe-gozo Cortés et al. (2015) оценили ее влияние на микроциркуляцию у 40 здоровых взрослых добровольцев с помощью видеомикроскопии бокового темного поля на подъязычной области и ближней инфракрасной спектроскопии. Гипероксия значительно уменьшила долю перфузированных сосудов (с 92 до 66 %), изменяла плотность перфузированных сосудов (с 11,0 до 7,3 сосуда/мм), а также плотность перфузированных мелких сосудов (с 9,0 до 5,8 сосуда/мм) и индекс микрососудистого кровотока (с 2,8 до 2,0). Через тридцать минут после возвращения в воздушную среду с 21 % O_2 все исследуемые параметры оставались частично измененными, потребление мышечного кислорода снизилось с 8,5 до 7,9 %. Таким образом, гипероксия изменяет микроциркуляцию даже у здоровых лиц, уменьшая капиллярную перфузию и мышечное потребление O_2 [19].

В исследовании [20] индекс системного сосудистого сопротивления достоверно увеличивался при гипероксии и снижался при легкой гипоксии. Аналогичные данные были получены в проспективном рандомизированном исследовании у пациентов с ИВЛ, где кратковременная гипероксия индуцировала снижение плотности и кровотока сублингвальных микрососудов [21], что может привести к парадоксальному снижению региональной доставки O_2 к клеткам.

Таким образом, артериальная гипероксия представляет собой чисто ятрогенный «инсульт» как физиологический ответ (вазоконстрикция) на кислород в высокой концентрации и может быть вовлечена в механизм повреждения гликокаликса эндотелия легких [18, 21].

Потенциальная ценность O_2 для пациентов с респираторными заболеваниями была быстро признана после его открытия. Томас Беддоуз, считающийся отцом респираторной терапии, работал вместе с изобретателем Джеймсом Уаттом над получением O_2 и других газов и в 1798 г. открыл в Бристоле пневматический институт, где O_2 и закись азота использовались для лечения бронхиальной астмы, застойной сердечной недостаточности и других заболеваний [22]. Д.С. Холдейн рекомендовал непрерывное введение до 41 % кислорода пациентам с гипоксией, поскольку «прерывистая кислородная терапия была похожа на то, чтобы поднимать тонущего человека на поверхность воды — но только иногда» [23].

Суть токсических эффектов кислорода

История O_2 в качестве терапевтического агента для пациентов с заболеваниями легких отражает его двойную планетарную роль: как важнейшей молекулы в поддержке жизни, так и агрессивного окислителя и источника синтеза других молекул, которые могут привести к деградации биологических тканей. В клинической практике врачи обычно используют все меры для предотвращения гипоксемии, принимая во многих случаях гипероксемию как побочный эффект терапевтического вмешательства, забывая, что молекулярная основа токсичности O_2 — это готовность O_2 принимать электроны и образовывать различные варианты агрессивных радикалов, мешающих нормальному функционированию клетки. Поэтому как развитие, так и регуляция этих систем в организме обеспечивают основу кислородного гомеостаза [24].

Исследования последних лет позволили понять клеточные механизмы кислородного гомеостаза для лучшего понимания связанных с ним заболеваний [25, 26]. Ключевым звеном патогенеза гипероксии сегодня не считаются, а уже является генерация избытка активных форм кислорода (АФК) и их прямое повреждающее действие на мембраны клеток, ферменты, нуклеиновые кислоты, белки и их соединения с другими веществами. Эта концепция сегодня доказана большим количеством фундаментальных, экспериментальных и клинических исследований. В частности, указанный тезис сегодня общепринят.

Активированные нейтрофилы, эозинофилы и митохондриальные повреждения компетентно генерируют восстановленные виды O_2 , такие как супероксидный радикал (O_2^-) и перекись водорода (H_2O_2), в процессе, известном сегодня, как «окислительный взрыв». Однако O_2^- — это короткоживущая молекула, которая быстро расходуется либо неферментативными путями, либо катализируемой супероксиддисмутазой реакцией с образованием перекиси водорода (H_2O_2), которая изначально более стабильна, чем O_2^- , свободно диффундирует через биологические мембраны и в равной степени способна индуцировать цитотоксичность при перепроизводстве

не только в условиях воспаления и гипоксии, но и в условиях гипероксии [27].

В дополнение к своим прямым эффектам H_2O_2 может реагировать с O_2^- или Fe^{2+} через реакцию Фентона, с образованием высокореактивного и токсичного гидроксильного радикала (OH^\cdot), который способствует дальнейшему повреждению тканей. К этому следует добавить, что O_2^- активно связывается с оксидом азота (NO) и продуцирует пироксинитрит ($OOON^-$), а потребление NO, сосудорасширяющего агента, способствует сужению сосудов, в первую очередь легочной сосудистой сети [28–30]. O_2^- сам опосредует разрушение гема гемопротейна и высвобождение продуктов распада гема, агрегацию белка и высвобождение свободного железа [31, 32]. АФК индуцирует перекисное окисление липидов и влияет на клеточные мембраны, что приводит к инактивации ферментов и дисфункции митохондрий [25, 27, 33]. Окисление белков, индуцированное АФК, влияет на протеолиз [34], а повреждение ДНК из-за АФК приводит к модификациям клеточного цикла и апоптозу [35].

Последнее время отмечается интерес исследователей, направленный на поиск взаимосвязи между гипероксическим повреждением легких (HALI) и АФК, активными видами азота, повреждением митохондрий, а также апоптозом в легочном эпителии, что очень актуально в период пандемии COVID-19. Гипероксия, как показывает ряд авторов, вызывает вторичную воспалительную реакцию, которая генерирует АФК из активированных макрофагов, тромбоцитов и нейтрофилов [36, 37]. Таким образом, гипероксия усиливает выработку АФК пропорционально внеклеточному уровню напряжения (PO_2), тем самым подавляя механизмы антиоксидантной защиты и еще больше усиливая выработку АФК [38–40].

Результаты исследования К.С. Das, J.D. Wasnick (2014), где использовали различные концентрации кислорода (от 21 до 95 %) для определения реакции клеток легких на гипероксию, показали, что клетки останавливались в росте и не могли вернуться в привычный клеточный цикл, если на них воздействовал кислород в концентрациях более чем 60 % [41]. А воздействие высоких концентраций кислорода, особенно в неонатальный период, может препятствовать росту самих легких за счет влияния АФК, и это является основным фактором, способствующим развитию бронхолегочной дисплазии. Гипероксия может повлиять даже на будущий рост легких и привести к несостоятельности процесса их развития [42]. Другие легочные проблемы, ассоциирующиеся с гипероксией, включают абсорбционные ателектазы, обусловленные денитрогенизацией (вымыванием азота) из функциональной остаточной емкости легких, ухудшение вентиляционно-перфузионного отношения, легочную вазоконстрикцию и кислород-индуцированный респираторный дистресс-синдром [43].

Количество синтезируемых клеточных антиоксидантов, как и их активность, могут быть подавлены окислительными

нарушениями в ответ даже на супрафизиологические концентрации O_2 [44]. В исследовании L. Isabel Garcia-Laorden et al. (2020) авторы обнаружили, что высокие концентрации кислорода увеличивают уровень интерлейкина-6 (IL-6) и биомаркеров поражения органов у животных с сепсисом. Гипероксия может усугубить воспаление, вызванное сепсисом, и сама по себе может быть пагубной. L. Isabel Garcia-Laorden et al. отмечают необходимость разработки более безопасных пороговых значений для кислородной терапии [45].

Реалии сегодняшнего дня

В исследовании «Patient Preferences on Initiating Treatment with Positive Airway Pressure», опубликованном в 2021 г., авторы опросили 10 медсестер, 10 респираторных терапевтов, 4 резидентов и 5 лечащих врачей. Многие респонденты не признавали термин «гипероксемия», в то время как другие описывали плохое понимание термина, а некоторые утверждали, что они никогда не сталкивались с гипероксемией клинически [46].

Но недавние исследования показали, что большая часть тяжелобольных пациентов часто подвергается ненужным длительным периодам гипероксемии. Так, в исследовании A.E. de Graaff et al. (2011), которое включало 5498 пациентов на ИВЛ, гипероксия ($PaO_2 > 120$ мм рт. ст.) была обнаружена в 22% артериальных проб газов в крови. В 28 222 (22%) тестах газов крови артериальное напряжение кислорода составляло > 16 кПа (120 мм рт. ст.). Только в 25% случаев у пациентов с уровнем PaO_2 120 мм рт. ст. концентрация вдыхаемого кислорода при наличии гипероксемии уменьшилась [47].

Другое исследование, проведенное S. Suzuki et al. чуть позднее (2013), показало, что 59% пациентов отделений интенсивной терапии большую часть своего времени проводили в условиях гипероксемии. Кроме того, в 50% всех наблюдений фиксировали гипероксемию и в 4% — тяжелую гипероксемию ($PaO_2 > 202,5$ мм рт. ст.). Когда это происходило при уровне O_2 от 30 до 40%, корректировки FiO_2 не производились в 88% этих эпизодов. Пациенты (59%) проводили большую часть своего времени условиях $SpO_2 > 98$ и в интервале PaO_2 80–120 мм рт. ст. [48].

В исследовании P. Leitch et al. (2021) отмечено, что при поступлении в ОРИТ у большинства пациентов (90 из 147, или 61,2%), наблюдалась тяжелая гипероксия, в то время как у 30 пациентов (20,4%) — легкая гипероксия, у 26 пациентов (19,7%) — нормоксия. Только у 1 пациента (0,7%) была гипоксия. Медиана PaO_2 по первому газовому анализу артериальной крови составила 36,7 кПа (275 мм рт. ст.) с диапазоном 7,0–86,0 кПа (52–645 мм рт. ст.). Показания SpO_2 были независимо связаны с наличием гипероксии. $SpO_2 \geq 97\%$ было связано со значительно повышенными шансами гипероксии (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 3,99 (1,58–

10,08)) и имело чувствительность 86,7% (79,1–92,4), специфичность 37,9% (20,7–57,8), положительное прогностическое значение 84,5% (70,2–87,9) и отрицательное прогностическое значение 42,3% (27,4–58,7) для наличия гипероксемии [49].

В масштабном многоцентровом обсервационном исследовании E. Palmer et al. (2019) оценили подгруппы со следующими окнами воздействия кислорода: 0–1 день, 0–3 дня, 0–5 дней и 0–7 дней, охватив 19 515, 10 525, 6360 и 4296 пациентов соответственно. Гипероксемию определяли как площадь между кривой времени PaO_2 и границей 13,3 кПа (100 мм рт. ст.), деленную на часы потенциального воздействия (24, 72, 120 или 168 ч). Авторами была обнаружена связь между гипероксией и смертностью в ОРИТ для следующих интервалов воздействия: 0–1 день (отношение шансов [ОШ] 1,15, 95% ДИ 0,95–1,38; $p = 0,15$); 0–3 дня (ОШ 1,35, 95% ДИ 1,04–1,74; $p = 0,02$); 0–5 дней (ОШ 1,5, 95% ДИ 1,07–2,13; $p = 0,02$) и 0–7 дней (ОШ 1,74, 95% ДИ 1,11–2,72; $p = 0,02$) [50].

Исследование P. Asfar et al. (2017) было остановлено преждевременно из соображений безопасности. Поводом послужила 28-дневная летальность, которая была зарегистрирована у 434 больных. 93 (43%) пациента из 217 умерли в группе гипероксии по сравнению с 77 (35%) пациентами из 217 в группе нормоксии (относительный риск [ОР] 1,27, 95% ДИ 0,94–1,72; $p = 0,12$). Авторы обнаружили значительную разницу в общей частоте серьезных нежелательных явлений между группами с гипероксией (185 [85%]) и нормоксией (165 [76%]; $p = 0,02$). При этом отмечено клинически значимое удвоение числа пациентов с приобретенной в отделении реанимации слабостью в группе гипероксии (24 [11%] vs 13 [6%]; $p = 0,06$) и ателектазом (26 [12%] vs 13 [6%]; $p = 0,04$) по сравнению с группой нормоксии [51].

В метаанализе B. Damiani et al. (2014) анализируется в общей сложности 17 исследований (16 наблюдательных, 1 проспективное в формате «до–после») в разных категориях популяции из 189 143 пациентов ОРИТ с механической вентиляцией. Большой объем выборки больных после остановки сердца, с инсультом и черепно-мозговой травмой (ЧМТ), где для определения гипероксии использовались различные критерии с точки зрения значения PaO_2 (первое, наибольшее, наихудшее, среднее), позволил сделать заключение, что гипероксия была связана с увеличением смертности у пациентов после остановки сердца (ОР 1,42 [1,04–1,92], $I^2 = 67,73\%$), инсульта (ОР 1,23 [1,06–1,43], $I^2 = 0\%$) и ЧМТ (ОР 1,41 [1,03–1,94], $I^2 = 64,54\%$) [52].

Систематический обзор и метаанализ D. Chu et al., опубликованный на страницах Lancet в 2018 г., отразил данные 25 рандомизированных контролируемых исследований с участием 16 037 пациентов с сепсисом, критическим состоянием, обусловленными инсультом, травмой, инфарктом миокарда или остановкой сердца, а также пациентов, перенесших экстренную операцию.

По сравнению с консервативной стратегией либеральная тактика использования кислорода (среднее значение SpO₂ 96 % [в диапазоне 94–99 %]) приводила к увеличению смертности в больнице (ОР 1,21, 95% ДИ 1,03–1,43, *P* = 0 %, высокое качество), не только в течение 30 дней (ОР 1,14, 95% ДИ 1,01–1,29, *P* = 0 %, высокое качество), но и при длительном наблюдении (ОР 1,10, 95% ДИ 1,00–1,20, *P* = 0 %, высокое качество) [53].

В ряде работ подчеркивается, что гипероксия в период проведения реанимационных мероприятий потенцирует синтез АФК [54]. Это, в общем, и приводит к снижению аэробного метаболизма и, как следствие, к гибели нервных клеток, что обусловлено снижением активности фермента пируватдегидрогеназы, вызванной использованием 100 % O₂ при реанимации после остановки сердца по сравнению с использованием 21 % кислорода [55].

Например, в исследовании D.R. Janz et al. (2012), где из 170 больных, получавших умеренную терапевтическую гипотермию на фоне гипероксии, до выписки из стационара дожили 77 (45,2 %). У выживших было значительно более низкое максимальное парциальное давление артериального кислорода (198 мм рт. ст. [152,5–282]), измеренное в первые 24 ч после остановки сердца, по сравнению с не выжившими (254 мм рт. ст. [172–363], *p* = 0,022). Более высокие уровни PaO₂, как отмечают авторы, в значительной степени были связаны с увеличением внутрибольничной летальности (ОШ 1,439, 95% ДИ 1,028–2,015; *p* = 0,034) и плохим неврологическим статусом при выписке из стационара (ОШ 1,485, 95% ДИ 1,032–2,136; *p* = 0,033) [56].

J.K. Patel et al. (2018) проанализировали данные 16 наблюдательных исследований с участием в общей сложности 40 573 взрослых пациентов с внебольничной остановкой сердца, внутрибольничной остановкой сердца, а также как с внебольничной, так и с внутрибольничной. В 2 исследованиях оценивалась гипероксия во время остановки сердца, в то время как в 14 исследованиях изучалась гипероксия после остановки сердца. Из 10 исследований, включенных для количественного анализа, гипероксия, используемая в момент реанимационных мероприятий во время остановки сердца, была связана со значительно более низким уровнем смертности (ОШ 0,25, 95% ДИ 0,12–0,53), в то время как гипероксия, регистрируемая после успешной реанимации, была связана с более высокой смертностью [57].

В исследовании [58] авторы разделили 12 108 пациентов из 125 отделений интенсивной терапии, реанимированных после нетравматической остановки сердца, на 3 группы в соответствии с уровнем PaO₂ в первые 24 ч. Авторы определили «гипероксию» как PaO₂ 300 мм рт. ст. или выше, «нормоксию» как PaO₂ < 300 мм рт. ст. с учетом вдыхаемого кислорода (FiO₂) и группу гипоксии с PaO₂ < 60 мм рт. ст. независимо от фракции O₂. Смертность при выписке из больницы была основным показателем исхода. В груп-

пе гипероксии (*n* = 1285) смертность составила 59 % (*n* = 754 [95% ДИ 56–61 %]), что было выше, чем в группе нормоксии (*n* = 1919) — 47 % (*n* = 911 [95% ДИ 45–50 %]), с пропорциональной разницей в 11 % (95% ДИ 8–15 %), но не выше, чем в группе гипоксии (*n* = 8904) — 60 % (*n* = 5303 [95% ДИ 59–61 %]). Тем не менее авторы резюмируют: неверно и преждевременно делать вывод о том, что гипероксия является независимым фактором риска смертности у пациентов, реанимированных после остановки сердца [58].

Напротив, в многоцентровом проспективном когортном исследовании из 280 включенных пациентов после остановки сердца 105 (38 %) подверглись воздействию гипероксии. Плохая неврологическая функция при выписке из больницы наблюдалась у 70 % пациентов во всей когорте и у 77 % vs 65 % среди пациентов с гипероксией и без нее соответственно (разница в абсолютном риске 12 % [95% ДИ 1–23 %]). Гипероксия была независимо связана с плохой неврологической функцией (ОР 1,23, 95% ДИ 1,11–1,35). Согласно многомерному анализу, увеличение продолжительности воздействия гипероксии на 1 ч было связано с увеличением риска плохого неврологического исхода на 3 % (ОР 1,03, 95% ДИ 1,02–1,05) [59].

Клинические исследования у пациентов с цереброваскулярными патологическими событиями также не продемонстрировали какого-либо защитного эффекта гипероксии при ИВЛ. В ретроспективное многоцентровое когортное исследование за 5-летний период были включены пациенты с острым ишемическим инсультом (*n* = 554, 19 %), субарахноидальным кровоизлиянием (*n* = 936, 32 %) и внутримозговым кровоизлиянием (*n* = 1404, 49 %), из которых 1084 (38 %) соответствовали нормоксии, 1316 (46 %) имели гипоксию, 450 (16 %) — гипероксию. Смертность в группе гипероксии была выше по сравнению с группой нормоксии (ОШ 1,7, 95% ДИ 1,3–2,1; *p* < 0,0001) и группой гипоксии (ОШ 1,3, 95% ДИ 1,1–1,7) [60].

В исследовании S.V. Jeon (2014) из 252 пациентов после коррективки по модифицированной шкале Фишера, риску повторного кровотечения, глобального отека головного мозга, кризиса внутричерепного давления, пневмонии и сепсиса гипероксия была независимо связана со вторичной церебральной ишемией (ОР 3,16, 95% ДИ 1,69–5,92; *p* < 0,01). После коррективки с учетом возраста, степени по шкале Ханта—Гесса, размера аневризмы и оценки хронического состояния здоровья в II балла, повторного кровотечения, пневмонии и сепсиса, гипероксия вновь независимо ассоциировалась с плохим исходом (ОР 2,30, 95% ДИ 1,03–5,12; *p* = 0,042) [61]. Обзор R. Stolmeijer et al. (2018) включает данные 37 статей, из которых темы 31 статьи можно было разделить на 4 большие группы: остановка сердца, ЧМТ, инсульт и сепсис. Только одно исследование продемонстрировало временный защитный эффект гипероксемии после ЧМТ, другие же исследования показали

более высокие показатели смертности после остановки сердца, инсульта и ЧМТ у пациентов, получавших кислородные добавки, приводящие к гипероксемии [62].

В исследование D.P. Davis (2017) было включено 3420 пациентов с тяжелой ЧМТ, которые находились на ИВЛ. Логистическая регрессия выявила довольно широкий оптимальный диапазон PO_2 (110–487 мм рт. ст.), при этом наблюдалась независимая связь между снижением выживаемости как с гипоксемией (ОР 0,54, 95% ДИ 0,42–0,69; $p < 0,001$), так и с крайней гипероксемией (ОР 0,50, 95% ДИ 0,36–0,71). Авторы приходят к выводу, что как гипоксемия, так и крайняя гипероксемия связаны с увеличением смертности и снижением хороших исходов среди пациентов с ЧМТ [63].

В другом ретроспективном многоцентровом когортном исследовании 1212 вентилируемых пациентов с ЧМТ, из которых 403 (33%) были нормоксичными, 553 (46%) — гипоксичными и 256 (21%) — гипероксическими, летальность была выше в группе гипоксии ($n = 224$, или 41% [ОШ 2,3, 95% ДИ 1,7–3,0]). Однако при многомерном анализе, скорректированном на другие потенциальные факторы, вероятность воздействия гипероксии была независимо связана с более высокой летальностью в стационаре с поправкой на 1,5 (95% ДИ 1,02–2,4; $p = 0,04$) [64].

В ряде публикаций встречается гипотеза, согласно которой «кислородная токсичность» из-за повышенного образования АФК полезна для ускорения уничтожения бактерий и является одним из механизмов самозащиты организма от микробов, следовательно, O_2 упоминается как антибиотик. Экспериментальные модели и исследования на добровольцах и пациентах демонстрируют, что гипероксия (и гипоксия) может вызывать про- и противовоспалительные реакции, как с защитными, так и с вредными последствиями. По сравнению с постоянной нормоксией и легкой гипоксией постоянная гипероксия приводила к повышенной секреции IL-1 β , IL-6, IL-8. Клеточное воспаление и цитотоксичность постепенно увеличивались и достигали максимума после 72 ч постоянной и прерывистой гипероксии, которая проявляется в виде тяжелого воспаления легких и отека [65].

Основной защитой от инфекции служит окислительное уничтожение нейтрофилами, а молекулярный O_2 является субстратом [66, 67]. Обращение к этой гипотезе обусловлено тем, что устойчивость к инфекции является сильной функцией парциального давления O_2 в тканях в клиническом диапазоне. Таким образом, можно было ожидать, что дополнительный периперационный кислород (FiO_2 80%) снизит риск инфекции по сравнению с более традиционными концентрациями инспирированного кислорода (FiO_2 30%) во время анестезии и операции. Метаанализ (с участием > 8000 пациентов в 17 РКИ) пришел к выводу, что гипероксия значительно снижает риск инфекции области хирургического вмешательства во время колоректальной хирургии [68]. В ре-

комендациях Всемирной организации здравоохранения по профилактике инфекций в области хирургического вмешательства (2016) рекомендовано использование O_2 в концентрации 80% у интубированных пациентов, перенесших операцию [69]. Это руководство, разработанное без участия анестезиологов, вызвало самое острое обсуждение, критические отклики были получены со всего мира [70]. В новых рекомендациях особое внимание уделяется потенциальным побочным эффектам гипероксии. Хотя сила рекомендации была изменена с сильной на условную, общий совет по вентилизации интубированных хирургических пациентов с концентрацией 80% O_2 был поддержан [71].

Тем не менее этот подход остается весьма спорным из-за отнесения к категории «умеренных доказательств». Исследование C.S. Meyhoff et al. (2009) также не подтвердило, но и не отвергло гипотезу, что дополнительный периперационный кислород (FiO_2 80%) снижает риск инфекции по сравнению с более традиционными концентрациями инспирированного кислорода, так как не выявило никаких доказательств какого-либо благоприятного эффекта от дополнительного кислорода. Сепсис наблюдался у 131 пациента (19%) из 685, получавших 80% кислород, и у 141 пациента (20%) из 701, получавших 30% кислород. Однако долгосрочное последующее исследование (медиана — 2,3 года после операции) показало более низкую выживаемость в группе 80% кислорода. Авторы делают вывод, что введение 80% кислорода в периперационном периоде было связано со значительным увеличением отдаленной смертности [72].

Многомерный анализ, проведенный S. Six et al. (2016) у 503 пациентов в ОРИТ и находившихся на ИВЛ, где гипероксемия определялась как $PaO_2 > 120$ мм рт. ст., выявил связь количества дней в ОРИТ, проведенных в условиях гипероксемии (ОР 1,1, 95% ДИ 1,04–1,2 в день; $p = 0,004$), с тяжестью общего состояния по шкале SAPS (Simplified Acute Physiological Score) II балла (ОР 1,01, 95% ДИ 1,002–1,024 на балл; $p < 0,05$), с частотой переливания эритроцитов (ОР 1,8, 95% ДИ 1,2–2,7; $p = 0,01$) и использованием ингибиторов протонной помпы (ОР 1,9, 95% ДИ 1,03–1,2), а процент дней с гипероксемией (ОР 2,2, 95% ДИ 1,08–4,48; $p = 0,029$) определил в качестве независимого фактора риска вентилятор-ассоциированной пневмонии [73] и пагубных отдаленных осложнений [74].

Споры на эту тему продолжаются до сих пор [75–78]. Обсуждается, например, вопрос, может ли гипероксия помочь пациентам с сепсисом (из-за его сосудосуживающего действия, противодействия гипотензии и антибактериального действия)? Однако, по данным многочисленных исследований, отраженных в обзоре M. Singer et al. (2021), гипероксемия не повлияла на сердечный выброс у пациентов с сепсисом [77, 78]. Вероятно, достоверность рандомизированных клинических исследований в условиях ОРИТ низкая, так как на результат влияет

широкая гетерогенность пациентов, что подтверждается в обсервационном исследовании пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией [76]. Метаанализ В. Smit et al. (2018) выявил, что гипероксемия не влияет на смертность [78]. Противоположный вывод сделан в исследовании (HYPER2S), где авторы сравнивали стандартную терапию O₂ и использование 100% O₂ в течение первых 24 ч после диагностики септического шока. При этом в группе гипероксии были значительно более серьезные побочные эффекты, включая слабость, приобретенную в отделении интенсивной терапии ($p = 0,06$) [78].

Сепсис — это дисрегуляторная реакция организма-хозяина на инфекцию, которая может привести к угрожающей жизни дисфункции органов. В то время как приоритетное лечение сосредоточено на антимикробной терапии, добавка O₂ требует дальнейшего внимания. Кислород может усилить противомикробную защиту хозяина (как утверждается, в случае наличия очага инфекции) и действовать как сосудосуживающий фактор, который стабилизирует гемодинамику у пациентов с шоком, но также может и уменьшить поглощение O₂. У пациентов с сепсисом часто наблюдается более высокий уровень венозной сатурации кислорода (ScvO₂) из-за дисфункции митохондрий и снижения потребления кислорода, что связано с повышенной смертностью [78].

Таким образом, чтобы избежать PaO₂ > 100–120 мм рт. ст. и возможных вредных последствий избыточной концентрации в ткани O₂ у пациентов с сепсисом, представляется разумным допущение, согласно которому гипоксия в данном случае связана с нарушениями клеточной экстракции O₂, а не с его доставкой, о чем уже давно упоминается в литературе [79].

Последний метаанализ М. Barbateskovic et al. (2021) включал 36 исследований с участием 20 166 пациентов и не показал различий между стратегиями с более высокой или более низкой оксигенацией. Относительный риск смертности составил 0,98 (95% ДИ 0,89–1,09), скорректированный на последовательный анализ, показал уровень ДИ 0,86–1,12, что можно рассматривать как доказательство низкой достоверности. Риск серьезных нежелательных явлений составил 0,99 (95% ДИ 0,89–1,12), также скорректированный на последовательный анализ, показал ДИ 0,83–1,19, что также служит доказательством низкой достоверности [80].

Тем не менее приведенные выше исследования показали определенную связь между гипероксией и повышенной смертностью у больных после остановки сердца, сепсиса, инсульта и ЧМТ. Этот риск связан как со степенью, так и с продолжительностью воздействия гипероксии на пациентов и может быть рассмотрен как общебиологический феномен.

Какую тактику выбрать в ОРИТ

Кислород — мощный препарат для терапии острой дыхательной недостаточности. Оксигенотерапию следу-

ет точно титровать и тщательно контролировать. Хотя пульсоксиметрия стала незаменимой технологией мониторинга для выявления гипоксемии, ее значение для оценки состояния оксигенации за пределами диапазона максимального насыщения артериальной крови кислородом (SpO₂ ≥ 97%) очень ограничено.

В этом гипероксическом диапазоне, по мнению T.W.L. Scheeren et al., необходимо полагаться на анализ газов крови, который бывает прерывистым, инвазивным и иногда отсроченным. А вот индекс запаса кислорода (ORI) — это новая непрерывная неинвазивная переменная, обеспечиваемая пульсоксиметрами нового поколения, в которых используется многоволновая импульсная кооксиметрия. ORI — это безразмерный индекс, отражающий оксигенацию в умеренном гипероксическом диапазоне (PaO₂ 100–200 мм рт. ст.). ORI может быть ранним сигналом тревоги при ухудшении оксигенации, задолго до каких-либо возникающих изменений SpO₂. Он может отражать реакцию на введение кислорода (например, преоксигенацию) и способствовать титрованию кислорода с целью предотвращения непреднамеренной гипероксии [81].

Ретроспективное обсервационное исследование E. de Jonge et al. (2008) продемонстрировало взаимосвязь между уровнями PaO₂ и больничной смертностью у пациентов, поступивших в ОРИТ. Для 36 307 пациентов, получивших ИВЛ в 50 голландских ОРИТ, FiO₂ через 24 ч после поступления оказался предиктором смертности, также не зависящим от отношения PaO₂/FiO₂ (ОШ 1,15, 95% ДИ 1,14–1,17). С акцентом на оксигенацию в первые 24 ч после поступления было показано, что госпитальная смертность линейно связана со значением FiO₂ и имеет U-образную зависимость от PaO₂. Как более низкие, так и более высокие значения PaO₂ были связаны с повышенной смертностью независимо друг от друга, от оценки тяжести общего состояния (II балла по шкале SAPS), возраста, оценки по шкале комы Глазго, при этом предполагается, что как гипоксемия, так и гипероксемия могут вызывать повышенный риск смерти по сравнению с нормоксией [82]. Эталонном потенциальной угрозы для пациента, по мнению E. Horncastle, A.V. Lumb (2019), авторов другого систематического обзора, является более чем 24-часовое воздействие фракции инспираторного O₂ > 60%, которого следует избегать [83].

Примеров, когда изменение тактики кислородотерапии способствует благоприятному исходу пациентов с различной патологией в условиях ИВЛ, сегодня достаточно. Наглядным примером рационализации оксигенотерапии может служить исследование К. Nishimoto et al. (2021), в котором отражена политика ИВЛ, измененная с обычной цели оксигенации (SpO₂ ≥ 96%) на более консервативные цели с допустимой гипоксией (SpO₂ 88–92% или PaO₂ до 60 мм рт. ст.) и избеганием гипероксии (снижение оксигенации при уровне PaO₂ > 110 мм рт. ст.). Пациенты были разделены

на 2 группы: до замены тактики ($n = 83$) и после замены ($n = 130$). В группе после замены тактики не было значительно более низкой скорректированной смертности в ОРИТ (0,67, 0,33–1,43; $p = 0,31$) по сравнению с группой до замены. Тем не менее были выявлены значительные межгрупповые различия в продолжительности ИВЛ (до замены: 11,0 дня, после замены: 7,0 дня; $p = 0,01$) и пребывания в отделении интенсивной терапии (до замены: 11,0 дня, после замены: 9,0 дня; $p = 0,02$) [84].

В ретроспективное исследование T. Kim et al. (2018) было включено 2376 пациентов ОРИТ с повреждением миокарда; для определения гипероксии оценивали максимальное среднее парциальное давление кислорода (PaO_2MAX), среднее парциальное давление кислорода (PaO_2AVG) и площадь под кривой в течение первых 24 ч. По сравнению с пациентами с нормоксией скорректированные ОШ для PaO_2MAX , PaO_2AVG и площади под кривой составили 1,55 (95% ДИ 1,05–2,27; $p = 0,026$), 2,13 (95% ДИ 1,45–3,12; $p = 0,001$) и 1,73 (95% ДИ 1,15–2,61; $p = 0,008$) соответственно у больных с легкой гипероксией и 6,01 (95% ДИ 3,98–9,07; $p < 0,001$), 8,92 (95% ДИ 3,33–23,88; $p < 0,001$) и 7,32 (95% ДИ 2,72–19,70; $p = 0,001$) соответственно у больных с выраженной гипероксией. Частота коагуляции и печеночной дисфункции и органной недостаточности (≥ 2 баллов по шкале SOFA) была значительно выше в группе с легкой и тяжелой гипероксией [85].

Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование H. Gelissen et al. (2021), проведенное в Нидерландах, включало взрослых пациентов, госпитализированных с 2 или более критериями синдрома системного воспалительного ответа SIRS (systemic inflammatory response syndrome) и с ожидаемым пребыванием в ОРИТ более 48 ч. 574 пациента соответствовали критериям включения и были рандомизированы на целевые диапазоны PaO_2 , которые составляли 60–90 мм рт. ст. (низкий уровень $n = 205$) и 105–135 мм рт. ст. (высокий уровень $n = 195$). Участники были ранжированы от быстрого улучшения состояния при органной недостаточности (самые низкие баллы по шкале SOFA) до ухудшения органной недостаточности или смерти. Вторичными конечными точками были продолжительность ИВЛ, внутрибольничная смертность и показатели гипоксемии. Средняя разница PaO_2 между группами составила $-14,5$ мм рт. ст. (95% ДИ $-2,12 \dots -1,74$; $p < 0,001$). Медиана баллов по шкале SOFA составила 35 баллов (группа с низким PaO_2) по сравнению с 40 баллами (группа с высоким PaO_2) (средняя разница -10 [95% ДИ 0–21]; $p = 0,06$). Не выявлено существенного различия в средней продолжительности ИВЛ (3,4 дня *vs* 3,1 дня; средняя разница $-0,15$ [95% ДИ $-0,88-0,47$]; $p = 0,59$) и внутрибольничной летальности (32% *vs* 31%; ОШ 1,04 [95% ДИ 0,67–1,63]; $p = 0,91$). Легкие показатели гипоксемии чаще встречались в группе с низкой нормой (1,9% *vs* 1,2%; средняя разница $-0,73$ [95% ДИ 0,30–1,20]; $p < 0,001$). Авторы делают вывод, что среди

пациентов в критическом состоянии (2 балла по критериям SIRS или более) кислородотерапия с низким целевым диапазоном PaO_2 по сравнению с высоким целевым значением не приводила к статистически значимому снижению органной дисфункции [86].

По мнению M.L. Lassen et al. (2021), авторов систематического обзора, пока представляется разумным ориентироваться на значения PaO_2 в пределах нормального диапазона (80–100 мм рт. ст.), т. е. тщательно титровать кислород, чтобы избежать как гипоксемии, так и избыточной гипероксемии. Несмотря на то что в систематическом обзоре M.L. Lassen et al. не нашли достаточных доказательств для определения безопасной верхней дозы кислорода, идентифицированные исследования предполагают преимущество поддержания фракции кислорода на вдохе ниже 80% в отношении риска образования ателектазов [87], особенно при отсутствии клинических биомаркеров токсичности O_2 и данных о воздействии гипероксии на маркеры окислительного стресса.

Разумно за основу практики кислородотерапии взять тактику, освещенную в клинических рекомендациях «Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома», где вполне обоснованно, с высоким уровнем достоверности и убедительности, рекомендовано при проведении респираторной терапии стремиться к достижению целевых значений артериальной оксигенации: PaO_2 90–105 мм рт. ст., SpO_2 95–98%, так как этот вариант приводит к улучшению исхода, а увеличение PaO_2 выше 150 мм рт. ст. противопоказано вследствие ухудшения исхода [88]. Там же приведен ряд ссылок на исследования, которые показали, что кроме острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) необходимость использования гипероксии была опровергнута целым рядом РКИ и метаанализов. Разумность гипероксии не была подтверждена у пациентов с инфарктом миокарда, инсультом, ЧМТ, после остановки кровообращения, а также при проведении ИВЛ у пациентов ОРИТ, т. е. даже в тех ситуациях, где ранее гипероксию считали не только допустимой, но и улучшающей исходы [88].

Современные рекомендации по ведению пациентов с ОРДС рекомендуют установить инспираторную фракцию кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) для поддержания сатурации на уровне 88–95%, что соответствует PaO_2 55–80 мм рт. ст. [89]. В соответствии с концепцией щадящей ИВЛ фракция кислорода в дыхательной смеси должна быть минимально достаточной для поддержания оксигенации артериальной крови, обеспечивающий адекватный бюджет кислорода (как правило, $PaO_2 \geq 70-80$ мм рт. ст.; $SaO_2 \geq 93\%$). $FiO_2 \geq 60\%$ следует кратковременно использовать при сохраняющейся критической гипоксемии ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст., $SaO_2 < 93\%$, $PvO_2 < 30$ мм рт. ст., $SvO_2 < 55\%$) несмотря на комплексное лечение паренхиматозной ОДН [90].

Вместе с тем ряд авторов в целях обеспечения оптимальной доставки кислорода предлагает поддерживать

PaO₂ на уровне 85–110 мм рт. ст., что может улучшить нейрокognитивные функции у пациентов с ОРДС [91]. Примечательно, что даже краткосрочное сочетание умеренной гипероксии и гипокapнии приводило к увеличению концентрации лактата в артериальной крови при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации [92]. Рутинное периоперационное повышение FiO₂ более 60 % сегодня не рекомендовано ввиду потенциально неблагоприятных эффектов гипероксии и отсутствия убедительных доказательств положительного влияния высокой FiO₂ на частоту хирургических инфекционных осложнений [93].

Большинство авторов признают, что целевым значением SpO₂ при проведении респираторной поддержки является 92–96 % и PaO₂ 65–80 мм рт. ст. (для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и другими хроническими респираторными заболеваниями — SpO₂ 88–92 % и PaO₂ 55–80 мм рт. ст.). В многоцентровом РКИ, сравнивающем целевое значение PaO₂ 55–70 мм рт. ст. (SpO₂ 88–92 %) с PaO₂ 90–105 мм рт. ст. (SpO₂ ≥ 96 %) у пациентов с ОРДС (преимущественно первичным), использование более низкой цели при оксигенации было ассоциировано с повышенной летальностью [94, 95]. Значение PaO₂ выше 200–300 мм рт. ст. большинство исследователей считают уровнем, при котором гипероксия может привести к осложнениям [96].

Общий тренд современного отношения к кислороду отражает цитата P.J. Young, R. Bellomo: «Учитывая, что многие сотни тысяч пациентов ежегодно проходят искусственную вентиляцию легких в отделении интенсивной терапии, абсолютное снижение смертности даже на 1,5 %, связанное с выбором режима кислородной терапии, имело бы огромное значение для глобального здравоохранения. На каждые 100 000 пролеченных пациентов это будет равно 1500 спасенным жизням» [97, 98]. Исследование Mega-ROX и ряд других (ICU-ROX, HOT-ICU), которые в настоящее время набирают участников, проверяют гипотезу о том, что консервативная кислородотерапия (по сравнению с целями либеральной) снижает смертность на 1,5 % у взрослых пациентов ОРИТ, которые проходят ИВЛ после экстренной госпитализации или которых экстренно интубируют. Это испытание с участием 40 000 (!) человек сегодня проводится во многих странах [99, 100].

Заключение

Данные, приведенные в обзоре, позволяют сделать несколько выводов.

Гипероксия, или избыток O₂, является распространенным состоянием у пациентов при любом критическом состоянии. Поскольку известно, что гипероксия усиливает образование АФК, она может причинить вред пациенту. Суррогатные конечные точки, такие как

измерение маркеров окислительного стресса (уровень малонового диальдегида, уровень активности антиоксидантных ферментов), могут быть полезным ресурсом для оценки эффектов потребления O₂ в каждом конкретном случае, но сегодня, к сожалению, в повседневной практике недоступны. Поэтому у пациентов с острой гипоксией уровень SpO₂ 90–94 % или < 85–88 % у пациентов с ХОБЛ представляется разумным диапазоном. Сегодня для введения кислорода рекомендуются высокопоточные системы, которые можно регулировать для достижения стабильного уровня FiO₂. Идею установки минимального значения PaO₂, позволяющего избежать тканевой гипоксии, следует отбросить, а акцент сделать на установлении максимального безопасного значения (PaO₂ < 120 мм рт. ст.), чтобы избежать системной токсичности кислорода. Текущая доказательная база предполагает, что PaO₂ > 300 мм рт. ст., даже в короткий период времени, следует избегать, но пока остается неясным, существует ли «оптимальный уровень», который может варьировать для различных клинических состояний.

В то же время мы должны подчеркнуть, что кислород — это препарат, который должен назначаться по определенным показаниям, когда польза перевешивает возможные риски, и что доза, система доставки, продолжительность введения и мониторинг ответа должны быть четко определены. В соответствии с этим дополнительный кислород показан, если SpO₂ составляет < 94 %. У пациентов с гиперкапнической дыхательной недостаточностью диапазоны SpO₂ должны быть ниже (88–92 %), и следует рассмотреть возможность ИВЛ (предпочтительно неинвазивная вентиляция), если требуется больший уровень доставки кислорода (например, полиорганная недостаточность) или если гиперкапния сохраняется, несмотря на контролируемый уровень FiO₂ (24–40 %).

В соответствии с принципом «Не навреди!» следует избегать регулярных кислородных добавок и ненужной гипероксемии. Соответствующий мониторинг как таковой, включая SpO₂, и титрование кислорода следует проводить во время введения кислорода для поддержания нормоксемии, избегая как гипоксемии, так и избыточной гипероксемии. Либеральная кислородная терапия в большинстве случаев приводит к гипероксемии у большинства пациентов, а гипероксемия может отрицательно повлиять на выживаемость при любом критическом состоянии.

Успешная реализация кислородной терапии требует повышения осведомленности о последствиях гипероксемии, нормализации более низкого насыщения у пациентов без хронических заболеваний легких, изменения укоренившихся убеждений относительно безопасности кислорода и использования межпрофессионального образования. Данные обзора предполагают, что небольшое, но значимое снижение смертности может быть достигнуто, если избежать воздействия гипероксемии

у пациентов в критическом состоянии, но для этого следует ограничить уровни PaO_2 у пациентов в пределах безопасного диапазона, как это делается это с другими физиологическими переменными. Этот обзор, носящий в большей степени описательно-аналитический характер, имел своей целью освещение только гипероксемии в ОРИТ и определение патофизиологических факторов, влияющих на клинические исходы у пациентов в критическом состоянии, что может помочь врачам в эффективном проведении кислородотерапии у этих пациентов. Доставка кислорода должна быть персонализирована, при этом нельзя забывать о том, что Парацельс провозгласил еще почти 500 лет назад: «Все вещи — яд, и ничто не бывает без яда; только доза делает вещь не ядом».

ORCID авторов:

Орлов Ю.П. — 0000-0002-6747-998X
 Говорова Н.В. — 0000-0002-0495-902X
 Лукач В.Н. — 0000-0002-9440-3235
 Кондратьев А.И. — 0000-0001-9761-5957
 Какуля Е.Н. — 0000-0002-2811-6051

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Клементьев А.В. — 0000-0002-7545-4782
 Байтугаева Г.А. — 0000-0002-6479-7915
 Глущенко А.В. — 0000-0002-6690-9685
 Цилина С.В. — 0000-0002-6322-2095
 Хиленко И.А. — 0000-0002-9666-4463

Литература/References

- [1] Priestley J. An account of further discoveries in air. By the Rev. Joseph Priestley, LL.D. F.R.S. in Letters to Sir John Pringle, Bart. P.R.S. and the Rev. Dr. Price, F.R.S. Priestley. J Phil. Trans. 1775; 65: 384–94.
- [2] Bean J.W. Effects of O_2 at increased pressure. Physiol Rev. 1945; 25(1): 1–147.
- [3] Ohlsson W.T.L. A study on O_2 toxicity at atmospheric pressure with special reference to the pathogenesis of pulmonary damage and O_2 therapy. Acta Med Scand. 1947; 190 (Suppl): 4–89.
- [4] Smith J.L. The pathological effects due to increase of O_2 tension in the air breathed. J Physiol. 1899; 24(1): 19–35.
- [5] Bean J.W. Effects of O_2 at increased pressure. Physiol Rev. 1945; 25(1): 1–147.
- [6] Hill L. Caisson sickness and compressed air-1. Scientific American. 1911; 1868(Suppl): 270–1.
- [7] Kallet R.H., Matthay M.A. Hyperoxic acute lung injury. Respir Care. 2013; 58 (1):123–141. DOI: 10.4187/respcare.01963
- [8] Tretter V., Zach M.L., Böhme S., et al. Investigating Disturbances of Oxygen Homeostasis: From Cellular Mechanisms to the Clinical Practice. Front Physiol. 2020; 11(4): 947. DOI: 10.3389/fphys.2020.00947
- [9] Haldane J., Smith J.L. The oxygen tension of arterial blood. J Physiol. 1896; 20: 497–520.
- [10] Clark J.M., Lambertsen C.J. Pulmonary O_2 toxicity: a review. Pharmacol Rev. 1971; 23(2): 37–133.
- [11] Bhandari V., Choo-Wing R., Lee C.G., et al. Hyperoxia causes angiopoietin-2 mediated acute lung injury and necrotic cell death. Nat Med. 2006; 12 (11):1286–93.
- [12] Sahni M., Bhandari V. Patho-mechanisms of the origins of bronchopulmonary dysplasia. Mol Cell Pediatr. 2021; 8(1): 21. DOI: 10.1186/s40348-021-00129-5
- [13] Kaplan H.P., Robinson F.R., Kapanci Y., Weibel E.R. Pathogenesis and reversibility of the pulmonary lesions of O_2 toxicity and monkeys. Lab Invest. 1969; 20(1): 94–9.
- [14] Crapo J.D., Barry B.E., Froscue H.A., Shelburne J. Structural and biochemical changes in rat lungs occurring during exposures to lethal and adaptive doses of oxygen. Am Rev Respir Dis. 1980; 122(1): 123–43.
- [15] Robinson F.R., Harper D.T., Thomas A.A., Kaplan H.P. Proliferative pulmonary lesions and monkeys exposed to high concentrations of O_2 . Aerosp Med. 1967; 38(5): 481–6.
- [16] Wolfe W.G., Robinson L.A., Moran F., Lowe J.E. Reversible pulmonary O_2 toxicity in the primate. Ann Surg. 1978; 188(4): 530–43.
- [17] Hyde R.W., Rawson A.J. Unintentional iatrogenic O_2 pneumonitis: response to therapy. Ann Intern Med. 1969; 71(3): 517–31.
- [18] Yano H., Kuroda A., Okada H., et al. Ultrastructural alteration of pulmonary tissue under conditions of high oxygen concentration. Int J Clin Exp Pathol. 2020; 13(12): 3004–12.
- [19] Orbeago Cortés D., Pufflea F., Donadello K., et al. Normobaric hyperoxia alters the microcirculation in healthy volunteers. Microvasc Res. 2015; 98: 23–8. DOI: 10.1016/j.mvr.2014.11.006
- [20] Damiani E., Casarotta E., Orlando F., et al. Effects of Normoxia, Hyperoxia, and Mild Hypoxia on Macro-Hemodynamics and the Skeletal Muscle Microcirculation in Anesthetised Rats. Front Med (Lausanne). 2021; 8: 672257. DOI: 10.3389/fmed.2021.672257
- [21] Donati A., Damiani E., Zuccari S., et al. Effects of short-term hyperoxia on erythropoietin levels and microcirculation in critically ill patients: a prospective observational pilot study. BMC anesthesiology. 2017; 17(1): 49. DOI: 10.1186/s12871-017-0342-2

- [22] Liu M. Evolution of the apparatus of oxygen therapy. *Anesthesia*. 1974; 29(4): 462–85.
- [23] Sekhar K., Rao S.C. John Scott Haldane: The father of oxygen therapy. *Indian J Anaesth*. 2014; 58(3): 350–2. DOI: 10.4103/0019-5049.135087
- [24] Hafner S., Beloncle F., Koch A., et al. Hyperoxia in intensive care, emergency, and peri-operative medicine: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? A 2015 update. *Ann. Intensive Care*. 2015; 5(1): 42. DOI: 10.1186/s13613-015-0084-6
- [25] Asfar P., Singer M., Radermacher P. Understanding the benefits and harms of oxygen therapy. *Intensive Care Med*. 2015; 41: 1118–21. DOI: 10.1007/s00134-015-3670-z
- [26] Hadanny A., Efrati S. The Hyperoxic-Hypoxic Paradox. *Biomolecules*. 2020; 10(6): 958. DOI: 10.3390/biom10060958
- [27] Hirota K. Basic Biology of Hypoxic Responses Mediated by the Transcription Factor HIFs and its Implication for Medicine. *Biomedicines*. 2020; 8(2): 32. DOI: 10.3390/biomedicines8020032
- [28] Holland H.D. The oxygenation of the atmosphere and oceans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006; 361(1470): 903–15.
- [29] Circu M.L., Aw T.Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2010; 48(6): 749–62. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022
- [30] Goud P.T., Bai D., Abu-Soud H.M. A Multiple-Hit Hypothesis Involving Reactive Oxygen Species and Myeloperoxidase Explains Clinical Deterioration and Fatality in COVID-19. *Int J Biol Sci*. 2021; 17(1): 62–72. DOI: 10.7150/ijbs.51811
- [31] Alayash A.I. The Impact of COVID-19 Infection on Oxygen Homeostasis: A Molecular Perspective. *Front Physiol*. 2021; 12: 711976. DOI: 10.3389/fphys.2021.711976
- [32] Bellotti D., Remelli M. Deferoxamine B: A Natural, Excellent and Versatile Metal Chelator. *Molecules*. 2021; 26(11): 3255. DOI: 10.3390/molecules26113255
- [33] Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med*. 2009; 47: 469–84.
- [34] Berlett B.S., Stadtman E.R. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem*. 1997; 272: 20313–6.
- [35] Nathan C., Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13: 349–61.
- [36] Turrens J.F. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Biosci Rep*. 1997; 17(1): 3–8.
- [37] Bast A., Weseler A.R., Haenen G.R., den Hartog G.J. Oxidative stress and antioxidants in interstitial lung disease. *Curr Opin Pul Med*. 2010; 16(5): 516–20.
- [38] Cienciewicki J., Trivedia S., Kleeberger S.R. Oxidants in the pathogenesis of lung diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(3): 456–68.
- [39] Zou D., Li J., Fan Q., et al. Reactive oxygen and nitrogen species induce cell apoptosis via a mitochondria-dependent pathway in hyperoxia lung injury. *J Cell Biochem*. 2019; 120(4): 4837–50. DOI: 10.1002/jcb.27382
- [40] Buonocore G., Perrone S., Tataranno M.L. Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010; 15(4): 186–90. DOI: 10.1016/j.siny.2010.04.003
- [41] Das K.C., Wasnick J.D. Biphasic response of checkpoint control proteins in hyperoxia: exposure to lower levels of oxygen induces genome maintenance genes in experimental baboon BPD. *Mol Cell Biochem*. 2014; 395(1–2): 187–98. DOI: 10.1007/s11010-014-2124-1
- [42] Li Y.X., Luo X.P., Liao L.J., et al. Apoptosis in neonatal rat lung exposed to hyperoxia. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2005; 43(8): 585–90.
- [43] Lellouche F., L'Her E. Hyperoxemia: The Poison Is in the Dose. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(4): 498. DOI: 10.1164/rccm.201910-1898LE
- [44] Kazzaz J.A., Xu J., Palaia T.A., et al. Cellular oxygen toxicity. Oxidant injury without apoptosis. *J Biol Chem*. 1996; 271(25): 15182–6. DOI: 10.1074/jbc.271.25.15182
- [45] García-Laorden M.I., Rodríguez-González R., Martín-Barrasa J.L., et al. Systemic Effects Induced by Hyperoxia in a Preclinical Model of Intra-abdominal Sepsis. *Mediators Inflamm*. 2020; 2020: 5101834. DOI: 10.1155/2020/5101834
- [46] Curtis B.R., Rak K.J., Richardson A., et al. Perceptions of Hyperoxemia and Conservative Oxygen Therapy in the Management of Acute Respiratory Failure. *Ann Am Thorac Soc*. 2021; 18(8): 1369–79. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202007-802OC
- [47] de Graaff A.E., Dongelmans D.A., Binnekade J.M., de Jonge E. Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO₂. *Intensive Care Med*. 2011; 37(1): 46–51. DOI: 10.1007/s00134-010-2025-z
- [48] Suzuki S., Eastwood G.M., Peck L., et al. Current oxygen management in mechanically ventilated patients: a prospective observational cohort study. *J Crit Care*. 2013; 28(5): 647–54. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.03.010
- [49] Leitch P., Hudson A.L., Griggs J.E., et al. Air Ambulance Kent Surrey Sussex. Incidence of hyperoxia in trauma patients receiving pre-hospital emergency anaesthesia: results of a 5-year retrospective analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2021; 29(1): 134. DOI: 10.1186/s13049-021-00951-w
- [50] Palmer E., Post B., Klapaukh R., et al. The Association between Supraphysiologic Arterial Oxygen Levels and Mortality in Critically Ill Patients. A Multicenter Observational Cohort Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019; 200(11), 1373–80. DOI: 10.1164/rccm.201904-0849OC
- [51] Asfar P., Schortgen F., Boisrame-Helms J., et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERS2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2017; 5: 180–90. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30046-2
- [52] Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Pappachan J., et al. Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191(10): 1147–57. DOI: 10.1164/rccm.201412-2323OC
- [53] Chu D., Kim L., Young P., Zamiri N., et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018; 391(10131): 1693–705. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30479-3
- [54] Llitjos J.F., Mira J.P., Duranteau J., Cariou A. Hyperoxia toxicity after cardiac arrest: What is the evidence? *Ann Intensive Care*. 2016; 6(1): 23. DOI: 10.1186/s13613-016-0126-8
- [55] Yamamoto R, Yoshizawa J. Oxygen administration in patients recovering from cardiac arrest: a narrative review. *J Intensive Care*. 2020; 8: 60. DOI: 10.1186/s40560-020-00477-w

- [56] Janz D.R., Hollenbeck R.D., Pollock J.S., et al. Hyperoxia is associated with increased mortality in patients treated with mild therapeutic hypothermia after sudden cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2012; 40(12): 3135–9 DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182656976
- [57] Patel J.K., Kataya A., Parikh P.B. Association between intra- and post-arrest hyperoxia on mortality in adults with cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2018; 127: 83–8. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.04.008
- [58] Bellomo R., Bailey M., Eastwood G.M., et al. Study of Oxygen in Critical Care (SOCC) Group. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care.* 2011; 15(2): R90. DOI: 10.1186/cc10090
- [59] Roberts B.W., Kilgannon J.H., Hunter B.R., et al. Association Between Early Hyperoxia Exposure After Resuscitation From Cardiac Arrest and Neurological Disability: Prospective Multicenter Protocol-Directed Cohort Study. *Circulation.* 2018; 137(20): 2114–24. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032054
- [60] Rincon F., Kang J., Maltenfort M., et al. Association between hyperoxia and mortality after stroke: a multicenter cohort study. *Crit Care Med.* 2014; 42(2): 387–96. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a27732
- [61] Leon S.B., Choi H.A., Badjatia N., et al. Hyperoxia may be related to delayed cerebral ischemia and poor outcome after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85(12): 1301–7. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307314
- [62] Stolmeijer R., Bouma H.R., Zijlstra J.G., et al. A Systematic Review of the Effects of Hyperoxia in Acutely Ill Patients: Should We Aim for Less? *Biomed Res Int.* 2018;7841295. DOI: 10.1155/2018/7841295
- [63] Davis D.P., Meade W., Sise M.J., et al. Both hypoxemia and extreme hyperoxemia may be detrimental in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2009; 26(12): 2217–23. DOI: 10.1089/neu.2009.0940
- [64] Rincon F., Kang J., Vibbert M., et al. Significance of arterial hyperoxia and relationship with case fatality in traumatic brain injury: a multicentre cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85(7): 799–805. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305505
- [65] Tretter V., Zach M.L., Böhme S., et al. Investigating Disturbances of Oxygen Homeostasis: From Cellular Mechanisms to the Clinical Practice. *Front Physiol.* 2020; 11: 947. DOI: 10.3389/fphys.2020.00947
- [66] Parra R.S., Lopes A.H., Carreira E.U., et al. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates TNBS-induced acute distal colitis in rats. *Med Gas Res.* 2015; 5: 6. DOI: 10.1186/s13618-015-0026-2
- [67] Iezzi L.E., Feitosa M.R., Medeiros B.A., Aquino J.C., et al. Crohn's disease and hyperbaric oxygen therapy. *Acta Cir Bras.* 2011; 26(2): 129–32.
- [68] Yang W., Liu Y., Zhang Y., et al. Effect of intra-operative high inspired oxygen fraction on surgical site infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect.* 2016; 4: 329–38.
- [69] Global guidelines for the prevention of surgical infections. The World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2016.
- [70] Akcha O., Ball L., Belda F.J., Biro P., et al. Who needs a high FIO₂? *Turk. J. Anesthesiol. Reanim.* 2017; 45: 181–92. DOI: 10.5152/TJAR.2017.250701
- [71] Sway A., Solomkin J.S., Pittet D., Kilpatrick C. Methodology and Background for the World Health Organization Global Guidelines on the Prevention of Surgical Site Infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2018; 19(1): 33–9. DOI: 10.1089/sur.2017.076
- [72] Meyhoff C.S., Wetterslev J., Jorgensen L.N., et al. PROXI Trial Group. Effect of high perioperative oxygen fraction on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery: the PROXI randomized clinical trial. *JAMA.* 2009; 302(14): 1543–50. DOI: 10.1001/jama.2009.1452
- [73] Six S., Jaffal K., Ledoux G., et al. Hyperoxemia as a risk factor for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2016; 20(1): 195.
- [74] Nußbaum B., Radermacher P., Asfar P., Hartmann C. Does hyperoxia enhance susceptibility to secondary pulmonary infection in the ICU? *Crit Care.* 2016; 20(1): 239. DOI: 10.1186/s13054-016-1427-x
- [75] Martin D.S., Grocott M.P. III. Oxygen therapy in anaesthesia: the yin and yang of O₂. *Br J Anaesth* 2013; 111: 867–71. DOI: 10.1093/bja/aet291
- [76] Sjöberg F., Singer M. The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *J Internal Med.* 2013; 274(6): 505–28. DOI: 10.1111/joim.12139
- [77] Singer M., Young P.J., Laffey J.G., et al. Dangers of hyperoxia. *Crit Care.* 2021; 25, 440. DOI: 10.1186/s13054-021-03815-y
- [78] Smit B., Smulders Y.M., van der Wouden J.C., et al. Hemodynamic effects of acute hyperoxia: systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2018; 22(1): 45.
- [79] Vincent J.L., De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013; 369(18): 1726–34.
- [80] Barbateskovic M., Schjørring O.L., Krauss S.R., et al. Higher vs lower oxygenation strategies in acutely ill adults: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Chest.* 2021; 159(1): 154–73.
- [81] Scheeren T.W.L., Belda F.J., Perel A. The oxygen reserve index (ORI): a new tool to monitor oxygen therapy. *J Clin Monit Comput.* 2018; 32(3): 379–89. DOI: 10.1007/s10877-017-0049-4
- [82] de Jonge E., Peelen L., Keijzers P.J., et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care.* 2008; 12(6): R156. DOI: 10.1186/cc7150
- [83] Horncastle E., Lumb A.B. Hyperoxia in anaesthesia and intensive care. *BJA.* 2019; 19(6): 176–82. DOI: 10.1016/j.bjae.2019.02.005
- [84] Nishimoto K., Umegaki T., Ohira S., et al. Impact of Permissive Hypoxia and Hyperoxia Avoidance on Clinical Outcomes in Septic Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Retrospective Single-Center Study. *Biomed Res Int.* 2021; 2021: 7332027. DOI: 10.1155/2021/7332027
- [85] Kim T.Y., Kim D.H., Kim S.C., et al. Impact of early hyperoxia on 28-day in-hospital mortality in patients with myocardial injury. *PLoS One.* 2018; 13(8): e0201286. DOI: 10.1371/journal.pone.0201286
- [86] Gelissen H., de Grooth H., Smulders Y., et al. Effect of Low-Normal vs High-Normal Oxygenation Targets on Organ Dysfunction in Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 326(10): 940–8. DOI: 10.1001/jama.2021.13011
- [87] Lassen M.L., Risgaard B., Baekgaard J.S., Rasmussen L.S. Determining a safe upper limit of oxygen supplementation for adult patients: a systematic review. *BMJ Open.* 2021; 11(7): e045057. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-045057
- [88] Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома.

- Анестезиология и реаниматология. 2020; 2: 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215 [Yaroshetsky A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N., et al. Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome (Clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia). Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2020; 2: 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215 (In Russ)]
- [89] Власенко А.В., Евдокимов Е.А., Родионов Е.П. Современные принципы коррекции гипоксии при ОРДС различного генеза. Часть 1. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17(3): 61–78. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-61-78 [Vlasenko A.V., Evdokimov E.A., Rodionov E.P. Contemporary principles of hypoxia management in case of ARDS of various origin. Part 1. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2020; 17(3): 61–78. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-61-78 (In Russ)]
- [90] Власенко А.В., Евдокимов Е.А., Родионов Е.П. Современные алгоритмы респираторной поддержки при ОРДС различного генеза (лекция). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17(4): 41–58. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-41-58 [Vlasenko A.V., Evdokimov E.A., Rodionov E.P. Contemporary procedure for respiratory support in acute respiratory distress syndrome of various genesis (lecture). Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2020; 17(4): 41–58. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-41-58]
- [91] Соколова М.М., Кузьков В.В., Родионова Л.Н., Киров М.Ю. Кислород в интенсивной терапии и анестезиологии — друг или враг? Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015; 12(3): 56–64. [Sokolova M.M., Kuz'kov V.V., Rodionova L.N., Kirov M.Yu. Oxygen in Intensive Care and Anesthesiology — Friend or Foe? Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2015; 12(3): 56–64. (In Russ)]
- [92] Cashen K., Reeder R., Dalton H.J., et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN). Hyperoxia and Hypocapnia During Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation: Associations With Complications, Mortality, and Functional Status Among Survivors. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 3: 245–53. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001439
- [93] Кузьков В.В., Лапин К.С., Фот Е.В., Киров М.Ю. Вентилятор-ассоциированное повреждение легких в отделении интенсивной терапии и операционной — что нового? Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17(5): 47–61. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-47-61 [Kuzkov V.V., Lapin K.S., Fot E.V., Kirov M.Yu. Ventilator-associated lung injury in the intensive care unit and operating room — what's new? Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2020; 17(5): 47–61. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-47-61 (In Russ)]
- [94] Barrot L., Asfar P., Mauny F., et al. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2020; 382(11): 999–1008. DOI: 10.1056/NEJMoa1916431
- [95] Авдеев С.Н., Белоцерковский Б.З., Дехнич А.В. и др. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021; 3: 27–46. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-27-46 [Avdeev S.N., Belotserkovskiy B.Z., Dehnych A.V., et al. Modern approaches to the diagnostics, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults: a review. *Annals of Critical Care*. 2021; 3: 27–46. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-27-46 (In Russ)]
- [96] Дац А.В., Дац Л.С., Хмельницкий И.В. Дефекты оказания медицинской помощи пациентам с острой дыхательной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2017; 13(4): 64–72. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-64-72 [Dats A.V., Dats L.S., Khmel'nitskii I.V. Insufficiency of Medical Care for Patients with Acute Respiratory Failure. *General Reanimatology*. 2017; 13(4): 64–72. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-64-72 (In Russ)]
- [97] Young P.J., Frei D. Oxygen therapy for critically ill and post-operative patients. *J Anesth*. 2021; 35(6): 928–38. DOI: 10.1007/s00540-021-02996-8
- [98] Young P.J., Bellomo R. The risk of hyperoxemia in ICU patients: much Ado about O₂. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200: 1333. DOI: 10.1164/rccm.201909-1751ED
- [99] Mackle D.M., Bailey M.J., Beasley R.W., et al. Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Protocol summary and statistical analysis plan for the intensive care unit randomised trial comparing two approaches to oxygen therapy (ICU-ROX). *Crit Care Resusc*. 2018; 20: 22–32.
- [100] Schjørring O.L., Perner A., Wetterslev J., et al. HOT-ICU Investigators. Handling Oxygenation Targets in the Intensive Care Unit (HOT-ICU)-protocol for a randomised clinical trial comparing a lower vs a higher oxygenation target in adults with acute hypoxaemic respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019; 63: 956–65