

Патофизиологические аспекты гипероксии в практике анестезиолога-реаниматолога (мини-обзор)

В. Т. Долгих, Н. В. Говорова, Ю. П. Орлов, О. В. Корпачева, Г. Н. Доровских, А. В. Ершов

Омский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

Pathophysiological Aspects of Hyperoxia in Anesthesiologist-Reanimatologist's Practice

Vladimir T. Dolgikh, Natalia V. Govorova, Yury P. Orlov, Olga V. Korpacheva,
Galina N. Dorovskikh, Anton V. Ershov

Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,
12 Lenin Str., Omsk 644099, Russia

Цель обзора — представить потенциально негативные эффекты гипероксии у различных групп больных, находящихся в критическом состоянии, в том числе после остановки сердца, черепно-мозговой травмы, инсульта, в случаях развития сепсиса. Приведены доказательства повреждающего эффекта гипероксии и необходимости индивидуального использования кислорода в соответствии с текущей потребностью при ряде патологических процессов и нозологических форм. Описаны механизмы адаптации организма к гипероксии и возможность уменьшения токсических эффектов кислорода с помощью сукцинатов.

Ключевые слова: гипоксия; гипероксия; сукцинаты

The aim of the review is to present potentially negative effects of hyperoxia in various groups of critically ill patients, including those after cardiac arrest, brain injury or stroke, and in cases of sepsis. It was noted that in cases of these pathological processes and nosological forms there were evidences that hyperoxia could have a damaging effect, and that oxygen should be prescribed on an individual basis depending on the assessment of the current oxygen requirement. It has been established that hyperoxia commonly represent the last reserve to abrogate the progressive hypoxia. The mechanisms of adaptation of the body to hyperoxia are described and the possibility to reduce the toxic effects of oxygen with the aid of succinates is discussed.

Keywords: hypoxia; hyperoxia; succinates

DOI:10.15360/1813-9779-2017-3-83-93

Введение

Неосторожное использование кислорода (без явной необходимости) может подвергать пациентов гипероксии, а значит, является потенциальной причиной ятрогении. Самым тяжелым следствием гипероксии является прямое токсическое повреждение легких, связанное с развитием ателектазов, трахеобронхита и интерстициального фиброза. Однако гипероксия может также вызывать повреждение любых тканей и органов посредством периферической вазоконстрикции и воздействия активных форм кислорода. Тем не менее, использование гипероксии по-прежнему считают безопасным и полезным при различных критических состояниях.

Кислород является одним из наиболее широко используемых терапевтических агентов. Кисло-

Introduction

Careless use of oxygen (without obvious needs) can expose patients to hyperoxia, and therefore, is a potential cause of iatrogeny. The most severe consequence of hyperoxia is the immediate toxic injury of lungs related to the development of atelectasis, tracheobronchitis, and interstitial fibrosis. However, hyperoxia can cause the damage of any tissues and organs through peripheral vasoconstriction and excess reactive oxygen forms. Nevertheless, hyperoxia is still considered safe and useful in various critical conditions.

Oxygen is one of the most widely used therapeutic agents. Oxygen is an agent with specific biochemical and physiologic effects, a known range of effective doses and specified adverse effects. Oxygen

Адрес для корреспонденции:

Владимир Долгих
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Correspondence to:

Vladimir Dolgih
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

род — это в определенном смысле лекарственный препарат с конкретными биохимическими и физиологическими эффектами, известным диапазоном эффективных доз, определенными нежелательными эффектами. Он назначается при различной патологии с целью уменьшения или предотвращения развития гипоксии тканей. Несмотря на то, что кислородотерапия остается краеугольным камнем лечения гипоксии критических состояний, и многие аспекты физиологического воздействия кислорода на организм уже выяснены, информации о некоторых его опасных эффектах в определенных клинических ситуациях недостаточно. Это подтверждается тем фактом, что использование кислорода при ряде критических состояний в опасных концентрациях по-прежнему регламентируется различными руководствами и алгоритмами.

Гипероксию рассматривают как фактор усиления окислительного стресса, а наличие относительно узкого «интервала безопасности» между эффективными (терапевтическими) и токсическими дозами кислорода создает дополнительные барьеры для углубленных исследований результатов клинического использования кислорода при более высоком (выше нормального) уровне его парциального давления. Клинические проявления токсичности кислорода врачами зачастую не регистрируются, а потому ошибочно считаются редкими и не воспринимаются врачебным сообществом как нечто «опасное» для пациентов независимо от тяжести их состояния.

В обзоре рассматриваются потенциальные негативные эффекты гипероксии у больных, находящихся в критическом состоянии, в том числе после остановки сердца, черепно-мозговой травмы, инсульта, а также в случаях развития сепсиса. При всех этих патологических процессах и нозологических формах имеются доказательства того, что гипероксия может быть вредной, и что кислород должен использоваться индивидуально в соответствии с текущей потребностью в нем. Нередко гипероксия является, к сожалению, последним резервом в устранении прогрессирующей гипоксии. Остается не до конца выясненным ряд вопросов. Что делать в ситуации, когда, зная о токсических эффектах кислорода, приходится прибегать к увеличению его концентрации в дыхательной смеси? Есть ли в организме механизмы адаптации к гипероксии? Есть ли у клинициста возможности для уменьшения токсических эффектов кислорода? И так ли страшна гипоксия?

Патофизиологические эффекты гипероксии при различных критических состояниях. Изучение токсических эффектов кислорода имеет давнюю историю. Джозеф Пристли, первооткрыватель кислорода, с самого начала не питал иллюзий в отношении свойств выделенного им газа. В своих заметках он писал вполне конкрет-

is prescribed for various pathologies to relieve or prevent tissue hypoxia. Although oxygen therapy remains a cornerstone in treatment of hypoxia in critical conditions, and many aspects of physiological effect of oxygen on the human body have been already discovered, the information about its some potentially hazardous effects in certain clinical situations is insufficient. This can be proven by the fact that the use of oxygen in a number of critical conditions in potentially dangerous concentrations is still regulated by various guidelines and algorithms.

Hyperoxia is considered an intensification factor of the oxidative stress, and the presence of a relatively narrow «safety space» between its effective (therapeutic) and toxic doses creates extra barriers for a thorough study of clinical use of oxygen at a higher (higher than the normal one) level of its partial pressure. Clinical manifestations of oxygen toxicity are not often recorded by doctors, and, therefore, mistakenly considered rare, and are not perceived by medical community as something «dangerous» for patients regardless the severity of their general state.

The review presents potentially negative effects of hypoxia in critically ill patients, including that after cardiac arrest, brain injury or strokes and in cases of sepsis. In all of these pathological processes and nosological entities there is evidence that hyperoxia can be harmful and that oxygen must be prescribed on an individual basis depending on the assessment of current oxygen requirements. Unfortunately, hyperoxia is commonly considered as the last reserve for abrogation of progressive hypoxia. What shall we do in this situation when we know about toxic effects of oxygen and have to increase the oxygen concentration in respiratory gas? Are there adaptation mechanisms to hyperoxia in a human body? Does a clinician have a possibility to reduce toxic effects of oxygen? And is hypoxia so frightful?

The pathophysiological effects of hyperoxia in various critical conditions. The study of the toxic effects of oxygen has a long history. Joseph Priestley, a discoverer of oxygen, from the very beginning had no illusions about the gas he had discovered. In his notes he wrote quite specifically: «As a candle burns much faster in this air than in the ordinary one, so we can live our lives too quickly. A moralist, in any case, can assert that we do not deserve air better than the one that nature supplies us with.» J. Priestley came to this conclusion, based on the results of experiments in which a mouse breathing in pure oxygen could not live more than 15 minutes [1].

Oxygen put into anesthetic practice in 1930 is currently one of the most widely used gases for patients in the intensive care units (ICUs). The study of the prevalence of oxygen therapy in 40 intensive care units in Australia and New Zealand in 2012 showed that 59% of patients received oxygen with mechanical ventilation (MV), and of those who did

но: «Как свеча сгорает гораздо быстрее в этом воздухе, чем в обычном, так и мы можем прожить нашу жизнь слишком быстро. Моралист, во всяком случае, может утверждать, что мы не заслуживаем воздуха лучше того, которым нас снабжает природа». К такому заключению Дж. Пристли пришел, опираясь на результаты экспериментов, в которых мышь при дыхании чистым кислородом не могла прожить более 15 минут [1].

Введенный в анестезиологическую практику в 1930 году кислород в настоящее время является одним из наиболее широко используемых газов у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При исследовании распространенности оксигенотерапии, проведенном в 40 отделениях интенсивной терапии Австралии и Новой Зеландии в 2012 году, установлено, что 59% пациентов получали кислород при искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а среди тех, кто не получал ИВЛ, 86% получали кислород через носовые канюли, маски или неинвазивные виды вентиляции легких [2]. Приведенные данные позволяют говорить о рутинном использовании кислорода в ОРИТ.

В ретроспективном исследовании (E. de Jonge et al., 2008) зависимости показателей летальности в ОРИТ от значений PaO_2 у вентилируемых пациентов авторы сообщили об U-образном характере зависимости этих переменных [3].

Комментируя эти данные, следует согласиться с тем, что адекватная оксигенация необходима для нормального функционирования клеток, а низкий уровень SaO_2 является угрозой жизни больного, особенно в критических состояниях. Подача дополнительного кислорода увеличивает его доставку только у пациентов с гипоксемией, поддерживая таким образом функцию клеток, обмен веществ и ограничивая тяжесть дисфункции органов. Однако у пациентов без гипоксемии дополнительный кислород будет увеличивать его напряжение в гипероксических диапазонах. В этой ситуации у человека нет адекватной «защиты». Подача дополнительного кислорода для людей, у которых нет гипоксемии, — всегда исключительно нефизиологическое событие.

Гипероксия вызывает множество токсических эффектов. Непосредственное повреждение тканей связано с продукцией активных форм кислорода (АФК) в количествах, превышающих физиологические возможности антиоксидантных систем [4], что приводит к стимуляции клеточного апоптоза. Гипероксия стимулирует воспалительную реакцию, в частности, в легких [5], и способствует вазоконстрикции в результате снижения уровня оксида азота [6].

Orbegozo C.D. et al. (2015) сообщили об интересном факте. Оказывается, даже у здоровых

not receive MV 86% received oxygen through nasal cannulas, masks or non-invasive ventilation [2]. These data allow us to talk about the routine use of oxygen in the ICUs.

In a retrospective study (E. de Jonge et al., 2008) of the dependence of mortality rates on the level of PaO_2 in ventilated patients in ICUs, the authors reported on a U-shaped dependence of these parameters [3].

Commenting on the work of E. de Jonge et al., one should agree that adequate oxygenation is necessary for the normal functioning of cells, and a low level of SaO_2 should indicate a future threat to the patient's life, especially in critical conditions [3]. Supply of additional oxygen will increase oxygen delivery only in patients with hypoxemia, thus supporting the function of cells, metabolism and limiting the severity of organ dysfunction. However, in patients without hypoxemia, additional oxygen will increase pressure in the hyperoxic ranges. In this case a person does not have the adequate protection. Providing extra oxygen to people who do not have hypoxemia is always an exclusively non-physiological event.

Hyperoxia provides a variety of toxic effects on organs and systems. Tissue damage is directly related to the production of reactive oxygen intermediates (ROI) in amounts exceeding the physiological capabilities of antioxidant systems [4], leading to the increase of cell death through apoptosis. Hyperoxia stimulates the inflammatory response, in particular, in the lungs [5], and promotes vasoconstriction as a result of the decrease of the nitric oxide level [6].

Recently Orbegozo C. D. et al. reported an interesting fact. It turns out that even in healthy volunteers, normobaric hyperoxia caused a decrease in capillary perfusion, which was assessed using sublingual video-microscopy [7]. It was suggested that the detected vasoconstrictive effect of normobaric hyperoxia could serve as means of cell protection from the harmful effects of high PaO_2 .

Hyperoxia can be particularly dangerous after cardiac arrest [8]. Experimental data and data from clinical observations provide contradictory results on the effects of hyperoxia in this situation [8]. In a retrospective analysis (2001 and 2005) of data from 6,326 patients after cardiac arrest delivered to the ICUs of 120 US hospitals, patients with hyperoxia (defined as PaO_2 at ≥ 300 mm Hg) had higher mortality rates than patients with normoxia or even with hypoxia. In another multivariate analysis, the duration of hyperoxia was an independent prognostic factor of mortality (odds ratio 1.8 [95% CI 1.5–2.2] in the hospital, $P < 0.001$) [9]. In 441 patients with cardiac arrest with ST elevation myocardial infarction receiving oxygen (8 l/min to $\text{SaO}_2 \geq 94\%$) during resuscitation, an increase in the frequency of myocardial infarction recurrence, an increase in arrhythmia

добровольцев нормобарическая гипероксия вызывает снижение тканевой перфузии, которую оценивали с использованием сублингвальной видео-микроскопии. Было высказано предположение, что обнаруженный сосудосуживающий эффект нормобарической гипероксии может служить средством защиты клеток от вредного воздействия высокого PaO_2 [7].

Гипероксия может быть особенно опасной после остановки сердца [8]. Экспериментальные и клинические исследования показывают противоречивые результаты применения гипероксии в этой ситуации [8]. В ретроспективном анализе (2001 и 2005 гг.) данных 6326 пациентов после остановки сердца, доставленных в ОРИТ 120 больниц США, пациенты с гипероксией (определяемой как $\text{PaO}_2 \geq 300$ мм рт. ст.) имели более высокие показатели летальности, чем пациенты с нормоксией или даже с гипоксией. При многофакторном анализе продолжительность гипероксии была независимым прогностическим фактором летальности (отношение шансов 1,8 [95% ДИ 1,5–2,2] в стационаре $p < 0,001$) [9]. У 441 пациента с остановкой сердца на фоне инфаркта миокарда с подъемом ST, получавших кислород (8 л/мин, до достижения уровня $\text{SaO}_2 \geq 94\%$) в процессе реанимационных мероприятий, отмечено повышение частоты рецидивов инфаркта миокарда, увеличение частоты аритмий, а также увеличение размеров некроза миокарда, подтвержденное МРТ спустя 6 месяцев [10]. Эти результаты противостоят мнению о целесообразности использования дополнительного кислорода в высоких концентрациях после остановки сердца или инфаркта миокарда.

Интересное рандомизированное многоцентровое проспективное исследование продолжается на сегодняшний день в Швеции. У 6600 пациентов с возможным острым инфарктом миокарда при уровне $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ проводится сравнительная оценка эффектов подачи в течение 6–12 часов дополнительного кислорода со скоростью 6 л/минуту и воздуха с уровнем FiO_2 не более 21% [11]. В недавнем исследовании у пациентов после остановки сердца избыточная гипероксия ($\text{pO}_2 > 40$ кПа) была связана со снижением выживаемости, а при умеренной гипероксии (pO_2 13,3–40 кПа) — с уменьшением случаев развития полиорганной недостаточности после 24 часов [12].

В ретроспективном исследовании с участием более чем 3000 пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) гипоксемия и экстремальная гипероксия ($\text{PaO}_2 > 487$ мм рт. ст.), регистрируемые при поступлении, были связаны с худшими результатами; значение PaO_2 110 мм рт. ст. в данном исследовании считалось оптимальным [13]. Аналогичные результаты были получены и в более позднем ретроспективном исследовании, вклю-

frequency, and an increase in the size of myocardial infarction confirmed by MRI in 6 months [10] were recorded. These results do not support the viewpoint that it is advisable to use additional oxygen at high concentrations after cardiac arrest or myocardial infarction.

An interesting randomized, multi-center, prospective study is currently carried out in Sweden. In 6,600 patients with suspected acute myocardial infarction and with SaO_2 level $\geq 90\%$, an additional oxygen supply of 6 l/min and the air with FiO_2 level of no more than 21% is measured for 6–12 hours [11]. In a recent study of patients after cardiac arrest, excessive hyperoxia ($\text{pO}_2 > 40$ kPa) was associated with the decrease of survival, and moderate hyperoxia (pO_2 13.3–40 kPa) with the decrease of cases of multiple organ failure in 24 hours [12].

In a retrospective study involving more than 3,000 patients with brain injury, hypoxemia and extreme hyperoxia ($\text{PaO}_2 > 487$ mm Hg) recorded at admission were associated with worse results; PaO_2 value of 110 mmHg was considered to be optimal in this study [13]. Similar results were obtained in a later retrospective study, which included 1,547 patients with brain injury with low and high PaO_2 at admission: worse results were related both to hypoxia ($\text{SaO}_2 < 60\%$) and hyperoxia ($\text{Pa} > 300$ mm Hg) [14]. Moreover, a comparative study (NCT00414726) of the sensitivity of patients with ischemic stroke to supplied room air or to extra oxygen (30–45 l/min for 8 hours) was terminated early due to many deaths in the group using oxygen [15].

In contrast to the negative results, we should mention a study of 68 patients with severe brain injury who received a gas mixture with 80% or 50% oxygen during the MV within the first 6 hours of the post-traumatic period. Patients in the hyperoxia group demonstrated better results during treatment and within the next 6 months after being discharged than patients in the normoxia group [16]. These results raise some doubts if we take into account some physiological data. Despite the relatively low weight (about 2% of the total body weight), the human brain consumes about 20% of all oxygen absorbed, which makes it vulnerable during hypoxemia. When PaO_2 decreases to 60 mm Hg, hypoxic vasodilation occurs as a particular manifestation of cerebral autoregulation. Hyperoxia, even in its moderate form, leads to the constriction of the blood vessels, and, consequently, worsens the brain perfusion. Thus, for cerebral oxygenation, both hypoxia and hyperoxia are equally dangerous. A recent retrospective study of patients with brain injury has shown that hyperoxia and hypoxia can be equally dangerous regarding both the frequency of lethal incidence and functional disorders [14].

The use of hyperoxia in patients with sepsis is also controversial today. Sepsis, undoubtedly, is asso-

чавшем 1547 пациентов с ЧМТ с низким и высоким значением PaO_2 при госпитализации: с худшими результатами были связаны как гипоксия ($\text{SaO}_2 < 60\%$), так и гипероксия ($\text{PaO}_2 > 300$ мм рт. ст.) [14]. Более того, сравнительное исследование (NCT00414726) чувствительности пациентов с ишемическим инсультом к подаваемому комнатному воздуху или к дополнительному кислороду (30–45 л/мин в течение 8 часов) было прекращено досрочно из-за большего количества смертей в группе с использованием кислорода [15].

В противоположность приведенным отрицательным результатам можно привести исследование у 68 пациентов с тяжелой ЧМТ, которые получали газовую смесь с 80 или с 50% кислорода в процессе ИВЛ в первые 6 часов посттравматического периода. Пациенты в группе гипероксии имели лучшие результаты в процессе лечения и в течение ближайших 6 месяцев после выписки, чем пациенты в группе с нормоксией [16]. Эти результаты вызывают определенные сомнения, если учесть некоторые физиологические данные. Несмотря на относительно небольшой вес (около 2% от общей массы тела), человеческий мозг потребляет около 20% от всего усвоенного кислорода, что делает его уязвимым в условиях гипоксемии. Когда PaO_2 снижается до 60 мм рт. ст., происходит гипоксическая вазодилатация как частное проявление церебральной ауторегуляции. Гипероксия, даже умеренная, приводит к сужению кровеносных сосудов, и, следовательно, ухудшает перфузию головного мозга. Таким образом, для церебральной оксигенации одинаково опасны как гипоксия, так и гипероксия. В недавнем ретроспективном исследовании пациентов с ЧМТ показано, что гипероксия и гипоксия могут быть одинаково опасны в отношении как частоты летальных исходов, так и функциональных расстройств [14].

Использование гипероксии у больных с сепсисом также является сегодня спорным. Сепсис, безусловно, связан с повышенным образованием АФК. Это, как полагают, играет главную роль в повреждении тканей и органов с развитием их дисфункции [17]. В условиях экспериментального моделирования сепсиса высвобождение цитокинов и выраженность дисфункции органов были достоверно выше у животных с гипероксией по сравнению с животными с нормоксией [18].

В небольшом наблюдательном исследовании пациентов с подозрением на сепсис не было никаких существенных различий в показателях летальности между пациентами с гипероксией либо нормоксией [19]. Исследование «The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial» (434 пациента) было прекращено раньше срока, поскольку летальность пациентов при обеспечении значений PaO_2 в пределах 70–100 мм рт. ст. и SaO_2

связано с увеличением ROI formation. It is believed to contribute to damage of tissues and organs followed by their dysfunction development [17]. In sepsis simulation, the release of cytokines and the severity of organ dysfunction were significantly higher in animals with hyperoxia compared to animals with normoxia [18].

In a small observational study of patients with suspected sepsis, there were no significant differences in mortality rates between patients with hyperoxia and normoxia [19]. The study «The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial» (434 patients) was terminated early, as the mortality of patients with PaO_2 level of 70–100 mm Hg and SaO_2 94–98% was lower than the mortality rate of patients with PaO_2 within 100–150 mm Hg and SpO_2 97–100% (relative risk 0.57 [95% CI 0.37–0.9]; $P=0.01$) [20].

Before providing additional oxygen, a number of facts should be considered. First, if hemoglobin is completely saturated, we cannot significantly increase the oxygen ratio in the blood, and «chasing» it is not worth it. For example, PaO_2 elevation from 100 to 150 mm Hg increases oxygen concentration in the blood from 200 to 201.5 ml/l [21]. Secondly, many doctors consider that the administration of oxygen automatically removes shortness of breath. However, hypoxemia itself is unlikely to cause dyspnea [22]. Dyspnea is primarily stipulated by hypercapnia and/or pulmonary stimulation of the mechanoreceptors depending on the cause of hypoxia, so patients with chronic hypoxia have no positive effect on dyspnea from additional inhalation of oxygen [23], but with acute hypoxia hypoxemia will lead to hyperventilation, then to mechanoreceptor stimulation and dyspnea.

Permissive hypoxemia as a new strategy for oxygen therapy. The benefit/harm ratio of oxygen therapy is determined by the O_2 concentration, the duration of exposure, and the underlying disease. In order to reduce the potential risks of hyperoxia, the lower limits of the oxygenation level acceptable for critically ill patients should be indicated. Allowable low SaO_2 is called a «permissive hypoxemia». As a rule, the permissive hypoxemic strategy is presented by the level of SaO_2 equal to 85–95%, which is traditionally used in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and in premature infants [23, 24].

Recently, R. Panwar et al. (2016) published an intriguing pilot randomized controlled blind international and multicenter study in the American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. The authors compared the conservative oxygenation strategy with the target level of SpO_2 88–92% and the traditional liberal strategy with the target level of SpO_2 96% and concluded that the conservative oxygenation strategy is a real alternative to the usual liberal strategy and at the same time effectively reduces the impact of hyperoxia [25, 26].

94–98% была ниже, чем у пациентов при PaO_2 в пределах 100–150 мм рт. ст. и SpO_2 97–100% (относительный риск 0,57 [95% ДИ 0,37–0,9]; $p=0,01$) [20].

Прежде чем обеспечивать дополнительное введение кислорода, следует учесть ряд фактов. Во-первых, если гемоглобин полностью насыщен, мы не сможем существенно увеличить содержание кислорода в крови, и «гоняться» за ним не стоит. Например, увеличение PaO_2 от 100 до 150 мм рт. ст. увеличивает содержание кислорода в крови от 200 до 201,5 мл/л [21]. Во-вторых, многие врачи считают, что подача кислорода автоматически снимает чувство удушья. Однако сама по себе гипоксемия вряд ли вызывает одышку [22]. Одышка обусловлена преимущественно гиперкапнией и/или легочной стимуляцией механорецепторов, поэтому у пациентов с хронической гипоксией дополнительное вдыхание кислорода положительного воздействия на одышку не оказывает [23], а вот при остро развивающейся гипоксии гипоксемия приводит к гипервентиляции, затем к механорецепторной стимуляции и одышке.

Разрешительная гипоксемия как новая стратегия оксигенотерапии. Соотношение польза/вред кислородной терапии определяется концентрацией O_2 в газовой смеси, длительностью его воздействия, а также характером основного заболевания. Для того чтобы снизить риски гипероксии, должны быть обозначены нижние границы уровня оксигенации, приемлемые для больных в критическом состоянии. Допустимо низкая SaO_2 называется «разрешительной гипоксемией». Как правило, разрешительная гипоксемическая стратегия представлена уровнем SaO_2 , равным 85–95%, что традиционно используется у больных острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и у недоношенных детей [23, 24].

Недавно R. Panwar et al. (2016) опубликовали в *Am J Respir Crit Care Med* интригующее пилотное рандомизированное контролируемое слепое международное многоцентровое исследование. Авторы сравнили консервативную стратегию оксигенации с целевым уровнем SpO_2 88–92% и традиционную либеральную стратегию с целевым уровнем SpO_2 96% и пришли к выводу, что консервативная стратегия оксигенации является реальной альтернативой обычной либеральной стратегии и в то же время эффективно снижает воздействие гипероксии [25, 26].

Тем не менее, некоторые моменты заслуживают обсуждения. Понятие «разрешающей» гипоксемии похоже на «разрешающую гиперкапнию» или «разрешающее нарушение периферической перфузии» [27]. В некоторой степени адаптация клетки и органа в целом может произойти и во время гипоксемии, что способствует выживанию без увеличения вреда, так как существуют ранние

Nevertheless, some points are worth discussing. The concept of «permissive» hypoxemia is similar to «permissive hypercapnia» or «permissive impaired peripheral perfusion» [27]. To some extent, the adaptation of the cell and the organ can occur during hypoxemia, which contributes to survival without increased harm, as there are early mechanisms of adaptation to hypoxia. This is acceptable for maintaining the physiological status, but can result in further injury and aggravate the critical condition. The concept of «permissive hypoxemia» reflects a reasonable balance between SaO_2 level and the toxic effect of ventilation necessary to achieve a higher level of SaO_2 . Besides, a conservative strategy for oxygenation/permissive hypoxemia should be used in patients at high risk for hyperoxia, but not for everyone. «Permissive hypoxemia» always works as an easy defensive strategy (after all, hypoxia is a standard pathological process), as it is aimed at minimizing the harmful effects of conventional respiratory support in the intensive care unit [28]. At the same time, «permissive hypoxemia» can also increase pressure in the pulmonary artery (through hypoxic pulmonary vasoconstriction) and cause right ventricular dysfunction.

Most doctors today believe that mild hyperoxia will provide oxygen storage and reduce the potential risk of hypoxemia in the critical condition. However, the achievement of «good» through «evil» is hardly the right way out. Thus, a vicious circle is created: a patient needs MV and high concentrations of oxygen, but there is a certain risk of deterioration of the condition due to hyperoxia and hypoxia, which will definitely lead to hemodynamic disorders.

Is there a way out with the inevitable hyperoxemia and «permissive hypoxemia»? In recent years, there has been a gradual departure from using high concentrations of oxygen in some acute conditions. Oxygen is well known as a «two-edged sword». On the one hand, hypoxia leads to the imbalance between the «demand» for oxygen and its levels, which could cause tissue hyperoxia and cell death. On the other hand, hyperoxia causes oxidative stress through increased synthesis of ROS, which damage the alveoli and promote the development of fibrosis.

The way out of the «deadlock situation» can be found in thorough understanding of the mechanisms of tissue respiration, ensuring the comfort life of a cell both in the case of aerobic oxidation (by oxidative phosphorylation) and in hypoxia (by glycolysis). In both cases, only conditions change, and the platform for biochemical transformations in the form of a respiratory chain and enzymes bounded to it remains unchanged, as it was formed in the evolution process. However, in the process of evolution, reoxygenation appeared, a period when a «hungry» cell finds itself in conditions of excess oxygen, i.e., hyper-

механизмы адаптации к гипоксии. Это приемлемо для поддержания физиологического состояния, но может привести к дальнейшим повреждениям и усугубить критическое состояние. Понятие «разрешительной гипоксемии» отражает разумный баланс между уровнем SaO_2 и токсическим эффектом вентилиции, необходимым для достижения более высокого уровня SaO_2 . Кроме того, консервативную стратегию оксигенация/разрешительная гипоксемия следует использовать у пациентов с высоким риском гипероксии, но не у всех. «Разрешительная гипоксемия» всегда работает как «легкая» защитная стратегия (ведь гипоксия — это типовой патологический процесс), так как направлена на минимизацию вредного воздействия обычной респираторной поддержки в отделении интенсивной терапии [28]. Вместе с тем, «разрешающая гипоксемия» может также увеличить давление в легочной артерии (через гипоксическую легочную вазоконстрикцию) и вызывать дисфункцию правого желудочка.

Большинство врачей сегодня полагают, что «мягкая» гипероксия обеспечивает резервирование кислорода и уменьшает риск гипоксемии в критическом состоянии. Однако достижение «добра» через «зло» — вряд ли правильный подход. Таким образом, создается порочный круг: больной нуждается в ИВЛ и высоких концентрациях кислорода, но есть определенный риск ухудшения состояния за счет гипероксии и риск ухудшения состояния за счет гипоксии, которые обязательно приведут к гемодинамическим расстройствам.

Есть ли выход при неизбежной гипероксемии и «разрешительной гипоксемии»? В последние годы наблюдается постепенный отход от использования высоких концентраций кислорода при некоторых острых состояниях. Кислород хорошо известен как «палка о двух концах». С одной стороны, гипоксия приводит к дисбалансу между «спросом» на кислород и уровнем его доставки. С другой стороны, наличие гипероксии вызывает окислительный стресс через усиление синтеза АФК, которые повреждают альвеолы и способствуют развитию фиброза.

Выход из «тупиковой ситуации» можно найти в детальном понимании механизмов тканевого дыхания, обеспечивающего жизненный комфорт клетки как в условиях аэробного окисления (путем окислительного фосфорилирования), так и в условиях гипоксии (путем гликолиза). В том и другом случаях меняются только условия, а платформа для биохимических трансформаций в виде дыхательной цепи и привязанных к ней ферментов остается неизменной, поскольку сформировалась в процессе эволюции. Однако в процессе эволюции появилась и реоксигенация — период, когда «голодная» клетка оказывается в условиях избытка кислорода, то есть гипероксии. И снова

oxia. Once again, the conditions change, but the platform remains the same. Thus, only oxygen concentration and its partial pressure change one way or another.

According to the current concept of this routine pathological process, the development of hypoxia begins with the activation of a hypoxia inducible factor (HIF). Activation of HIF occurs only in response to the energy substrate deficiency in the form of a signaling molecule of succinate, the main substrate of the II complex of the mitochondrial respiratory chain [29]. The point of the events at the tissue level is that during the period of hypoperfusion/hypoxia, the amount of oxygen progressively decreases in the tissues, naturally increases at first in a compensatory way, and then the intensity of the respiratory chain decreases. In other words, at first it increases by 65–85% and then the load on the second section decreases, where succinate dehydrogenase functions and oxidizes succinate [30, 31]. The amount of substrate that is not «demanded» during ischemia progressively accumulates, and the longer is the ischemic period, the more is its amount [32].

This is the protective effect of the «succinate reserves for future use». However, as shown, these reserves are depleted very quickly, which dictates the need for succinates during the reperfusion period, and, what is better, before reperfusion with a substitution purpose [32]. It dictates the need for succinates during the reperfusion period, and, what is better, before reperfusion with a substitution purpose. Probably, the mechanism of urgent adaptation to hypoxia in critical conditions develops with a specific decrease in the amount of succinate (as a substrate for the enzyme, the amount of which, on the contrary, increases). This makes it possible to correct its deficiency by solutions of succinates with the prospect of increasing oxygen consumption, activating the processes of aerobic oxidation, and restoring the processes of intracellular aerobic metabolism by providing the enzyme succinate dehydrogenase with the necessary amount of substrate. According to A. P. Lin et al. (2011), during hypoxia, the mitochondrial respiratory chain cannot take hydrogen from any other substrate except from the succinic acid molecule [33]. The fact is that during oxidation of succinic acid, hydrogen enters the section closest to oxygen of the respiratory chain, which once again proves the uniqueness of the succinate molecule in physiology and pathophysiology of tissue respiration processes.

In their study, J. K. Ehinger et al. (2016) claim that the delivered exogenous succinate bypasses I section of the respiratory chain and supports the electronic transport of II section, thus providing both membrane potential and synthesis of ATP [34]. This is confirmed by clinical studies [35, 36]. This strategy offers a potential future for the therapy of metabolic decompensation due to mitochondrial

меняются условия, а платформа остается прежней. Таким образом, изменяется только концентрация кислорода и его парциальное давление в ту или иную сторону.

Развитие гипоксии с учетом современного взгляда на этот типовой патологический процесс начинается с активации индуцируемого гипоксией фактора (hypoxia inducible factor, HIF). Активация HIF происходит только в ответ на дефицит энергетического субстрата в виде сигнальной молекулы сукцината, основного субстрата II комплекса дыхательной цепи митохондрий [29]. Суть происходящих событий на уровне тканей заключается в том, что в период гипоперфузии/гипоксии в тканях прогрессивно уменьшается количество кислорода, и закономерно сначала компенсаторно увеличивается, а затем уменьшается интенсивность работы дыхательной цепи. То есть, сначала увеличивается на 65–85% и затем уменьшается нагрузка на II участок, где функционирует сукцинатдегидрогеназа, окисляющая сукцинат [30, 31]. Количество субстрата, на который в условиях ишемии нет «спроса», прогрессивно накапливается, и чем длительней период ишемии, тем его количество больше [32].

В этом и заключается защитный эффект «запасов сукцината впрок». Однако этот запас очень быстро истощается, что диктует необходимость введения сукцинатов в период реперфузии, а лучше — до реперфузии именно с заместительной целью [32]. Вероятно, механизм срочной адаптации к гипоксии при критических состояниях развивается с характерным уменьшением количества сукцината (как субстрата для фермента, количество которого, напротив, увеличивается). Это позволяет проводить коррекцию его дефицита растворами сукцинатов с перспективой увеличения потребления кислорода, активации процессов аэробного окисления и восстановления процессов внутриклеточного аэробного метаболизма за счет обеспечения фермента сукцинатдегидрогеназы необходимым количеством субстрата. По мнению A. P. Lin et al. (2011), при гипоксии дыхательная цепь митохондрий не может принять на себя водород от какого-либо иного субстрата, кроме как от молекулы янтарной кислоты. Дело в том, что при окислении янтарной кислоты водород поступает на наиболее близкий к кислороду участок дыхательной цепи [33], что еще раз подтверждает уникальность молекулы сукцината в физиологии и патофизиологии процессов тканевого дыхания.

В своем исследовании J. K. Ehinger et al. (2016) утверждают, что доставленный экзогенный сукцинат обходит I участок дыхательной цепи и поддерживает электронный транспорт II участка, обеспечивая как мембранный потенциал, так и синтез АТФ [34]. Это подтверждается кли-

dysfunction in hypoxia. Thus, during the period of «permissive hypoxia» the use of succinates will correspond to the essence of the physiological situation and neutralize hypoxic damage.

As for the conditions of hyperoxia, in the B.H. Gale's study, which was conducted in 1972, the author attempted to evaluate the effectiveness of succinate for protection against oxygen toxicity in hyperbaric oxygenation (HBO), which was used as a remedy for the simulating model of gas gangrene in mice [37]. The author set out to determine whether succinate would interfere or improve the therapeutic efficacy of HBO. In a set of experiments, seven-fold exposure to HBO was carried out for 90 minutes at 3 atmospheres absolute pressure. The significant reduction in the mortality of mice injected with *Clostridium perfringens* was registered. Intraperitoneal succinate injections (10 mmol/kg) were given 20–25 minutes prior to the start of the experiment. It turned out that the mortality rate among infected animals after succinate injection was lower than in the group of infected animals exposed to HBO without prior injection of succinate (a decrease in mortality by 79% and 17%, respectively). When the oxygen pressure in animals was already 4 atmospheres (five 30-minute sessions, 100% oxygen), the same model also showed a decrease in mortality of animals under succinate injection in comparison with animals exposed to HBO without prior succinate injection: a decrease in mortality by 62% and 6%, respectively [37].

The above data allow us to conclude that if oxygen therapy techniques with high concentrations of oxygen are used, additional succinate injections are necessary to eliminate the toxic effect of oxygen. In addition, it can be assumed that in the case of inevitable hyperoxia (for instance, in treatment of ARDS), the tactic of reducing the toxic effects of oxygen by succinate injections is justified, as it corresponds to the evolutionarily developed reaction of the human body «on the chance» of hyperoxia.

Conclusion

The data presented in the review make it clear that the routine use of additional oxygen is potentially dangerous, especially in critically ill patients. Modern literature data convince us of the need for careful use of additional oxygen. Severe hypoxemia should be treated quickly, but at the same time slowly, with a step-by-step increase in oxygen concentration, avoiding arterial hyperoxia. It seems advisable to use additional succinates during hypoxemia and to strive for low levels of oxygen saturation (SaO₂ 90% to 94%), especially if the patient's general condition is stable at the specified level.

The potential harm of hypoxia should be weighed, remembering that the benefits of «permis-

ническими наблюдениями [35, 36]. Эта стратегия предлагает потенциальное будущее коррекции метаболической декомпенсации и митохондриальной дисфункции при гипоксии. Таким образом, в период «разрешительной гипоксии» использование сукцинатов будет соответствовать сути патофизиологической ситуации и нивелировать гипоксические повреждения.

Что же касается условий гипероксии, то в исследовании В. Н. Gale, которое было проведено в 1972 году, автор попытался оценить эффективность сукцината для «защиты от токсичности кислорода» при гипербарической оксигенации (ГБО), которую использовали в качестве лечебного средства на модели газовой гангрены у мышей [37]. Автор задался целью выяснить, будет ли сукцинат улучшать терапевтическую эффективность ГБО? В серии опытов семикратное воздействие ГБО осуществлялось в течение 90 минут при абсолютном давлении кислорода в 3 атмосферы. Было показано значительное снижение смертности мышей после введения им культуры *Clostridium perfringens* на фоне ГБО. Сукцинат вводили путем внутрибрюшинной инъекции (10 ммоль/кг) за 20–25 минут до начала эксперимента. Оказалось, что летальность среди инфицированных животных в условиях введения сукцината ниже, чем в группе инфицированных животных, подвергшихся ГБО без предварительного введения сукцината (снижение смертности на 79 и 17% соответственно). При воздействии на животных давления кислорода в 4 атмосферы (пять 30-минутных сеансов, 100% кислород) на той же модели также было выявлено снижение смертности животных в условиях введения сукцината по сравнению с животными, подвергшимися ГБО без предварительного введения сукцината: снижение смертности на 62 и 6% соответственно [37].

Приведенные данные позволяют сделать вывод о том, что, если используются методики оксигенотерапии с высокими концентрациями кислорода, то с целью устранения токсического эффекта кислорода необходимо дополнительное введение сукцинатов. Кроме того, можно полагать, что в условиях неизбежной гипероксии (например, при лечении ОРДС) тактика уменьшения токсического эффекта кислорода путем введения сукцинатов является оправданной, поскольку соответствует эволюционно выработанной «на случай» гипероксии реакции организма.

sive hypoxia» occur by reducing the «injury» caused by hyperoxia. If it is impossible to achieve normoxemia without using high concentrations of oxygen, succinates, a natural mechanism for protecting the cell from hyperoxia, should also be added to prevent consequences of its toxic effects. The aim to reach a physiological standard by conducting the intensive therapy can do more harm than benefits. However, with tolerance to moderate abnormal values of certain indicators and understanding the pathophysiological mechanisms of their formation, one can sometimes achieve the best results using natural resources.

Заключение

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что рутинное использование дополнительного кислорода опасно, особенно у больных, находящихся в критическом состоянии. Современные литературные данные убеждают в необходимости осторожного применения дополнительного кислорода. Тяжелую гипоксемию следует лечить быстро, но с поэтапным увеличением концентрации кислорода, избегая артериальной гипероксии. Представляется целесообразным в условиях гипоксемии дополнительно использовать сукцинаты и стремиться к невысоким уровням насыщения кислородом (SaO_2 от 90 до 94%) крови, особенно если состояние пациента является стабильным при указанном уровне.

Потенциальный вред гипоксии следует оценивать взвешенно, помня, что польза от «разрешительной гипоксии» происходит путем уменьшения «травмы», наносимой гипероксией. Если достичь нормоксемии невозможно без использования высоких концентраций кислорода, то для предотвращения последствий его токсического воздействия следует дополнительно вводить сукцинаты — естественный механизм защиты клетки от гипероксии. Стремление непременно достичь физиологической нормы при проведении интенсивной терапии может принести больше вреда, чем пользы. Однако при терпимости к умеренным аномальным значениям тех или иных показателей и понимании патофизиологических механизмов их формирования можно иногда добиться наилучших результатов, используя то, что использует природа.

Литература

1. Smith J.L. The pathological effects due to increase of O_2 tension in the air breathed. *J. Physiol.* 1899; 24 (1): 19–35. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1899.sp000746>. PMID: 16992479
2. Parke R.L., Eastwood G.M., McGuinness S.P.; George Institute for Global Health; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Oxygen therapy in non-intubated adult intensive care patients: a point prevalence study. *Crit. Care Resusc.* 2013; 15 (4): 287–293. PMID: 24289510
3. de Jonge E., Peelen L., Keijzers P.J., Joore H., de Lange D., van der Voort P.H., Bosman R.J., de Waal R.A., Wesselink R., de Keizer N.F. Association

References

1. Smith J.L. The pathological effects due to increase of O_2 tension in the air breathed. *J. Physiol.* 1899; 24 (1): 19–35. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1899.sp000746>. PMID: 16992479
2. Parke R.L., Eastwood G.M., McGuinness S.P.; George Institute for Global Health; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Oxygen therapy in non-intubated adult intensive care patients: a point prevalence study. *Crit. Care Resusc.* 2013; 15 (4): 287–293. PMID: 24289510
3. de Jonge E., Peelen L., Keijzers P.J., Joore H., de Lange D., van der Voort P.H., Bosman R.J., de Waal R.A., Wesselink R., de Keizer N.F. Association

Reviews

- between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit. Care.* 2008; 12 (6): R156. <https://doi.org/10.1186/cc7150>. PMID: 19077208
4. Brueckl C., Kaestle S., Kerem A., Habazettl H., Krombach F., Kuppe H., Kuebler W.M. Hyperoxia-induced reactive oxygen species formation in pulmonary capillary endothelial cells *in situ*. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2006; 34 (4): 453–463. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2005-0223OC>. PMID: 16357365
 5. Zaher T.E., Miller E.J., Morrow D.M., Javdan M., Mantell L.L. Hyperoxia-induced signal transduction pathways in pulmonary epithelial cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 42 (7): 897–908. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.021>. PMID: 17349918
 6. Sjöberg F., Singer M. The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *J. Intern. Med.* 2013; 274 (6): 505–528. <https://doi.org/10.1111/joim.12139>. PMID: 24206183
 7. Orbegozo Cortés D., Puflea F., Donadello K., Taccone F.S., Gottin L., Creteur J., Vincent J.L., De Backer D. Normobaric hyperoxia alters the microcirculation in healthy volunteers. *Microvasc. Res.* 2015; 98: 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2014.11.006>. PMID: 25433297
 8. Dell'Anna A.M., Lamanna I., Vincent J.L., Taccone F.S. How much oxygen in adult cardiac arrest? *Crit. Care.* 2014; 18 (5): 555. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0555-4>. PMID: 25636001
 9. Kilgannon J.H., Jones A.E., Shapiro N.I., Angelos M.G., Milcarek B., Hunter K., Parrillo J.E., Trzeciak S.; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA.* 2010; 303 (21): 2165–2171. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.707>. PMID: 20516417
 10. Stub D., Smith K., Bernard S., Nehme Z., Stephenson M., Bray J.E., Cameron P., Barger B., Ellims A.H., Taylor A.J., Meredith I.T., Kaye D.M.; AVOID Investigators. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2015; 131 (24): 2143–2150. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014494>. PMID: 26002889
 11. Hofmann R., James S.K., Svensson L., Witt N., Frick M., Lindahl B., Östlund O., Ekelund U., Erlinge D., Herlitz J., Jernberg T. Determination of the role of oxygen in suspected acute myocardial infarction trial. *Am. Heart J.* 2014; 167 (3): 322–328. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.09.022>. PMID: 24576515
 12. Elmer J., Scutella M., Pullalarecu R., Wang B., Vaghiasa N., Trzeciak S., Rosario-Rivera B.L., Guyette F.X., Rittenberger J.C., Dezfulian C.; Pittsburgh Post-Cardiac Arrest Service (PCAS). The association between hyperoxia and patient outcomes after cardiac arrest: analysis of a high-resolution database. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (1): 49–57. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3555-6>. PMID: 25472570
 13. Davis D.P., Meade W., Sise M.J., Kennedy F., Simon F., Tominaga G., Steele J., Coimbra R. Both hypoxemia and extreme hyperoxemia may be detrimental in patients with severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2009; 26 (12): 2217–2223. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.0940>. PMID: 19811093
 14. Brenner M., Stein D., Hu P., Kufera J., Wooford M., Scalea T. Association between early hyperoxia and worse outcomes after traumatic brain injury. *Arch. Surg.* 2012; 147 (11): 1042–1046. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2012.1560>. PMID: 22801994
 15. Normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00414726>
 16. Taher A., Pilehvari Z., Poorolajal J., Aghajani M. Effects of normobaric hyperoxia in traumatic brain injury: a randomized controlled clinical trial. *Trauma Mon.* 2016; 21 (1): e26772. <https://doi.org/10.5812/traumamon.26772.e26772>. PMID: 27218057
 17. Asfar P., Calzia E., Huber-Lang M., Ignatius A., Radermacher P. Hyperoxia during septic shock—Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Shock.* 2012; 37 (1): 122–123. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318238c991>. PMID: 22157942
 18. Rodríguez-González R., Martín-Barrasa J.L., Ramos-Nuez Á., Cañas-Pedrosa A.M., Martínez-Saavedra M.T., García-Bello M.A., López-Aguilar J., Baluja A., Álvarez J., Slutsky A.S., Villar J. Multiple system organ response induced by hyperoxia in a clinically relevant animal model of sepsis. *Shock.* 2014; 42 (2): 148–153. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000189>. PMID: 24978892
 19. Stolmeijer R., ter Maaten J.C., Zijlstra J.G., Ligtenberg J.J. Oxygen therapy for sepsis patients in the emergency department: a little less? *Eur. J. Emerg. Med.* 2014; 21 (3): 233–235. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e328361c6c7>. PMID: 23611817
 20. Girardis M., Busani S., Damiani E., Donati A., Rinaldi L., Marudi A., Morelli A., Antonelli M., Singer M. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the Oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316 (15): 1583–1589. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11993>. PMID: 27706466
 21. Manning H.L., Schwartzstein R.M. Pathophysiology of dyspnea. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (23): 1547–1553. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332307>. PMID: 7477171
 4. Brueckl C., Kaestle S., Kerem A., Habazettl H., Krombach F., Kuppe H., Kuebler W.M. Hyperoxia-induced reactive oxygen species formation in pulmonary capillary endothelial cells *in situ*. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2006; 34 (4): 453–463. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2005-0223OC>. PMID: 16357365
 5. Zaher T.E., Miller E.J., Morrow D.M., Javdan M., Mantell L.L. Hyperoxia-induced signal transduction pathways in pulmonary epithelial cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 42 (7): 897–908. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.021>. PMID: 17349918
 6. Sjöberg F., Singer M. The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *J. Intern. Med.* 2013; 274 (6): 505–528. <https://doi.org/10.1111/joim.12139>. PMID: 24206183
 7. Orbegozo Cortés D., Puflea F., Donadello K., Taccone F.S., Gottin L., Creteur J., Vincent J.L., De Backer D. Normobaric hyperoxia alters the microcirculation in healthy volunteers. *Microvasc. Res.* 2015; 98: 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2014.11.006>. PMID: 25433297
 8. Dell'Anna A.M., Lamanna I., Vincent J.L., Taccone F.S. How much oxygen in adult cardiac arrest? *Crit. Care.* 2014; 18 (5): 555. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0555-4>. PMID: 25636001
 9. Kilgannon J.H., Jones A.E., Shapiro N.I., Angelos M.G., Milcarek B., Hunter K., Parrillo J.E., Trzeciak S.; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA.* 2010; 303 (21): 2165–2171. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.707>. PMID: 20516417
 10. Stub D., Smith K., Bernard S., Nehme Z., Stephenson M., Bray J.E., Cameron P., Barger B., Ellims A.H., Taylor A.J., Meredith I.T., Kaye D.M.; AVOID Investigators. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2015; 131 (24): 2143–2150. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014494>. PMID: 26002889
 11. Hofmann R., James S.K., Svensson L., Witt N., Frick M., Lindahl B., Östlund O., Ekelund U., Erlinge D., Herlitz J., Jernberg T. Determination of the role of oxygen in suspected acute myocardial infarction trial. *Am. Heart J.* 2014; 167 (3): 322–328. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.09.022>. PMID: 24576515
 12. Elmer J., Scutella M., Pullalarecu R., Wang B., Vaghiasa N., Trzeciak S., Rosario-Rivera B.L., Guyette F.X., Rittenberger J.C., Dezfulian C.; Pittsburgh Post-Cardiac Arrest Service (PCAS). The association between hyperoxia and patient outcomes after cardiac arrest: analysis of a high-resolution database. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (1): 49–57. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3555-6>. PMID: 25472570
 13. Davis D.P., Meade W., Sise M.J., Kennedy F., Simon F., Tominaga G., Steele J., Coimbra R. Both hypoxemia and extreme hyperoxemia may be detrimental in patients with severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2009; 26 (12): 2217–2223. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.0940>. PMID: 19811093
 14. Brenner M., Stein D., Hu P., Kufera J., Wooford M., Scalea T. Association between early hyperoxia and worse outcomes after traumatic brain injury. *Arch. Surg.* 2012; 147 (11): 1042–1046. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2012.1560>. PMID: 22801994
 15. Normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00414726>
 16. Taher A., Pilehvari Z., Poorolajal J., Aghajani M. Effects of normobaric hyperoxia in traumatic brain injury: a randomized controlled clinical trial. *Trauma Mon.* 2016; 21 (1): e26772. <https://doi.org/10.5812/traumamon.26772.e26772>. PMID: 27218057
 17. Asfar P., Calzia E., Huber-Lang M., Ignatius A., Radermacher P. Hyperoxia during septic shock—Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Shock.* 2012; 37 (1): 122–123. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318238c991>. PMID: 22157942
 18. Rodríguez-González R., Martín-Barrasa J.L., Ramos-Nuez Á., Cañas-Pedrosa A.M., Martínez-Saavedra M.T., García-Bello M.A., López-Aguilar J., Baluja A., Álvarez J., Slutsky A.S., Villar J. Multiple system organ response induced by hyperoxia in a clinically relevant animal model of sepsis. *Shock.* 2014; 42 (2): 148–153. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000189>. PMID: 24978892
 19. Stolmeijer R., ter Maaten J.C., Zijlstra J.G., Ligtenberg J.J. Oxygen therapy for sepsis patients in the emergency department: a little less? *Eur. J. Emerg. Med.* 2014; 21 (3): 233–235. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e328361c6c7>. PMID: 23611817
 20. Girardis M., Busani S., Damiani E., Donati A., Rinaldi L., Marudi A., Morelli A., Antonelli M., Singer M. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the Oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316 (15): 1583–1589. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11993>. PMID: 27706466
 21. Manning H.L., Schwartzstein R.M. Pathophysiology of dyspnea. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (23): 1547–1553. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332307>. PMID: 7477171

22. Abernethy A.P., McDonald C.F., Frith P.A., Clark K., Herndon J.E.^{2nd}, Marcello J., Young I.H., Bull J., Wilcock A., Booth S., Wheeler J.L., Tulskey J.A., Crockett A.J., Currow D.C. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnea: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2010; 376 (9743): 784–793. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61115-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61115-4). PMID: 20816546
23. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B.T., Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1301–1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>. PMID: 10793162
24. Manja V., Lakshminrusimha S., Cook D.J. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA. Pediatr.* 2015; 169 (4): 332–340. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3307>. PMID: 25664703
25. Panwar R., Hardie M., Bellomo R., Barrot L., Eastwood G.M., Young P.J., Capellier G., Harrigan P.W., Bailey M.; CLOSE Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (1): 43–51. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1019OC>. PMID: 26334785
26. He H., Long Y., Liu D., Wang X., Zhou X. Clinical classification of tissue perfusion based on the central venous oxygen saturation and the peripheral perfusion index. *Crit. Care.* 2015; 19: 330. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1057-8>. PMID: 26369784
27. Martin D.S., Grocott M.P. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 423–432. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31826a44f6>. PMID: 23263574
28. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., Palsson-McDermott E.M., McGettrick A.F., Goel G., Frezza C., Bernard N.J., Kelly B., Foley N.H., Zheng L., Gardet A., Tong Z., Jany S.S., Corr S.C., Haneklaus M., Caffrey B.E., Pierce K., Walmsley S., Beasley F.C., Cummins E., Nizet V., Whyte M., Taylor C.T., Lin H., Masters S.L., Gottlieb E., Kelly V.P., Clish C., Auron P.E., Xavier R.J., O'Neill L.A. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*. 2013; 496 (7444): 238–242. <https://doi.org/10.1038/nature11986>. PMID: 23535595
29. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 2011; 1: 3–19.
30. Krebs H.A., Kornberg H.L., Burnon K. A survey of the energy transformations in living matter. *Ergeb. Physiol.* 1957; 49: 212–298. <https://doi.org/10.1007/BF02269485>. PMID: 13609573
31. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014; 5 (1): 66–72. <https://doi.org/10.4161/viru.26907>. PMID: 24185508
32. Chouchani E.T., Pell V.R., Gaude E., Aksentijevic D., Sundier S.Y., Robb E.L., Logan A., Nadtochiy S.M., Ord E.N., Smith A.C., Eyassu F., Shirley R., Hu C.H., Dare A.J., James A.M., Rogatti S., Hartley R.C., Eaton S., Costa A.S., Brookes P.S., Davidson S.M., Duchon M.R., Saeb-Parsy K., Shattock M.J., Robinson A.J., Work L.M., Frezza C., Krieg T., Murphy M.P. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*. 2014; 515 (7527): 431–435. <https://doi.org/10.1038/nature13909>. PMID: 25383517
33. Lin A.P., Anderson S.L., Minard K.I., McAlister-Henn L. Effects of excess succinate and retrograde control of metabolite accumulation in yeast trii carboxylic cycle mutants. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (39): 33737–33746. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.266890>. PMID: 21841001
34. Ehinger J.K., Piel S., Ford R., Karlsson M., Sjövall F., Frostner E.Å., Morota S., Taylor R.W., Turnbull D.M., Cornell C., Moss S.J., Metzsch C., Hansson M.J., Fliri H., Elmér E. Cell-permeable succinate prodrugs bypass mitochondrial complex I deficiency. *Nat. Commun.* 2016; 7: 12317. <https://doi.org/10.1038/ncomms12317>. PMID: 27502960
35. Новицкая-Усенко Л.В., Царев А.В. Кардиопротективный эффект реамберина при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (4): 49–56.
36. Лазарев В.В., Ермолаева К.Р., Кочкин В.С., Цытин Л.Е., Попова Т.Г., Николаев Д.В., Бологов А.А., Ваганов Н.Н. Влияние сукцинатсодержащего инфузионного раствора на функцию клеточных структур в периоперационном периоде у детей. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (1): 33–38.
37. Hill G.B. Hyperbaric oxygen exposures at 3 and 4 atmospheres absolute pressure for experimental gas gangrene: succinate protection against oxygen toxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1972; 2 (5): 384–389. <https://doi.org/10.1128/AAC.2.5.384>. PMID: 4670508
22. Abernethy A.P., McDonald C.F., Frith P.A., Clark K., Herndon J.E.^{2nd}, Marcello J., Young I.H., Bull J., Wilcock A., Booth S., Wheeler J.L., Tulskey J.A., Crockett A.J., Currow D.C. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnea: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2010; 376 (9743): 784–793. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61115-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61115-4). PMID: 20816546
23. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B.T., Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1301–1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>. PMID: 10793162
24. Manja V., Lakshminrusimha S., Cook D.J. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA. Pediatr.* 2015; 169 (4): 332–340. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3307>. PMID: 25664703
25. Panwar R., Hardie M., Bellomo R., Barrot L., Eastwood G.M., Young P.J., Capellier G., Harrigan P.W., Bailey M.; CLOSE Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (1): 43–51. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1019OC>. PMID: 26334785
26. He H., Long Y., Liu D., Wang X., Zhou X. Clinical classification of tissue perfusion based on the central venous oxygen saturation and the peripheral perfusion index. *Crit. Care.* 2015; 19: 330. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1057-8>. PMID: 26369784
27. Martin D.S., Grocott M.P. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 423–432. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31826a44f6>. PMID: 23263574
28. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., Palsson-McDermott E.M., McGettrick A.F., Goel G., Frezza C., Bernard N.J., Kelly B., Foley N.H., Zheng L., Gardet A., Tong Z., Jany S.S., Corr S.C., Haneklaus M., Caffrey B.E., Pierce K., Walmsley S., Beasley F.C., Cummins E., Nizet V., Whyte M., Taylor C.T., Lin H., Masters S.L., Gottlieb E., Kelly V.P., Clish C., Auron P.E., Xavier R.J., O'Neill L.A. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*. 2013; 496 (7444): 238–242. <https://doi.org/10.1038/nature11986>. PMID: 23535595
29. Lukyanova L.D. Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 2011; 1: 3–19. [In Russ.]
30. Krebs H.A., Kornberg H.L., Burnon K. A survey of the energy transformations in living matter. *Ergeb. Physiol.* 1957; 49: 212–298. <https://doi.org/10.1007/BF02269485>. PMID: 13609573
31. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014; 5 (1): 66–72. <https://doi.org/10.4161/viru.26907>. PMID: 24185508
32. Chouchani E.T., Pell V.R., Gaude E., Aksentijevic D., Sundier S.Y., Robb E.L., Logan A., Nadtochiy S.M., Ord E.N., Smith A.C., Eyassu F., Shirley R., Hu C.H., Dare A.J., James A.M., Rogatti S., Hartley R.C., Eaton S., Costa A.S., Brookes P.S., Davidson S.M., Duchon M.R., Saeb-Parsy K., Shattock M.J., Robinson A.J., Work L.M., Frezza C., Krieg T., Murphy M.P. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*. 2014; 515 (7527): 431–435. <https://doi.org/10.1038/nature13909>. PMID: 25383517
33. Lin A.P., Anderson S.L., Minard K.I., McAlister-Henn L. Effects of excess succinate and retrograde control of metabolite accumulation in yeast trii carboxylic cycle mutants. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (39): 33737–33746. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.266890>. PMID: 21841001
34. Ehinger J.K., Piel S., Ford R., Karlsson M., Sjövall F., Frostner E.Å., Morota S., Taylor R.W., Turnbull D.M., Cornell C., Moss S.J., Metzsch C., Hansson M.J., Fliri H., Elmér E. Cell-permeable succinate prodrugs bypass mitochondrial complex I deficiency. *Nat. Commun.* 2016; 7: 12317. <https://doi.org/10.1038/ncomms12317>. PMID: 27502960
35. Novitskaya-Usenko L.V., Tsarev A.V. Cardioprotective effect of reamberin in ischemic-reperfusion injury. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (4): 49–56. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-4-49-56>. [In Russ., In Engl.]
36. Lazarev V.V., Ermolaeva K.R., Kochkin V.S., Tsypin L.E., Popova T.G., Nikolaev D.V., Bologov A.A., Vaganov N.N. Effect of succinate-containing infusion solution on cellular structures in children in the perioperative period. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (1): 33–38. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-1-33-38>. [In Russ., In Engl.]
37. Hill G.B. Hyperbaric oxygen exposures at 3 and 4 atmospheres absolute pressure for experimental gas gangrene: succinate protection against oxygen toxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1972; 2 (5): 384–389. <https://doi.org/10.1128/AAC.2.5.384>. PMID: 4670508

Поступила 09.04.17

Received 09.04.17