

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ СУПЕРНАСЫЩЕНИЯ КРОВИ КИСЛОРОДОМ (SSO₂ ТЕРАПИИ) У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА

Радовский А. М., Баутин А. Е., Яковлев А. Н., Шляхто Е. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Радовский Алексей Максимович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: radovskiy_am@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 30.01.2023
и принята к печати 06.04.2023.

Резюме

Кислород является основным участником окислительно-восстановительных реакций в организме. Дефицит кислорода даже на короткий промежуток времени может привести к дисфункции органа. Так, снижение кровотока в определенном регионе миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца может стать причиной инфаркта. Экспериментальные исследования подтвердили, что ранняя реперфузия уменьшает размер инфаркта, а клинические исследования показали, что ранняя эффективная реперфузия пораженной артерии и предотвращение повторной окклюзии являются основой для минимизации размера инфаркта и смертности.

Своевременно выполненное чрескожное вмешательство у пациентов с острым инфарктом миокарда значительно снизило показатель смертности и риск развития сердечной недостаточности. Однако, несмотря на эффективность эндоваскулярного лечения, сохраняется потребность в дополнительных методах кардиопротекции, направленных на уменьшение зоны инфаркта миокарда и профилактику развития сердечной недостаточности и неблагоприятного ремоделирования левого желудочка. Одним из адъювантных способов кардиопротекции при лечении пациентов с острой ишемией миокарда является метод супернасыщения крови кислородом (SSO₂ терапия).

В данном обзоре представлена информация о возможных механизмах реализации кардиопротективных эффектов SSO₂ терапии, описана технология и оснащение, необходимое для применения данной методики. Кроме того, освещены результаты экспериментальных и клинических исследований, посвященных SSO₂ терапии. Следует отметить, что до настоящего времени было выполнено лишь одно многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование с равномерной рандомизацией. Таким образом, использование данной технологии ограничено необходимостью применения коммерческой установки.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, кардиопротекция, ремоделирование левого желудочка, чрескожное вмешательство, SSO₂ терапия.

Для цитирования: Радовский А.М., Баутин А.Е., Яковлев А.Н., Шляхто Е.В. Применение технологии супернасыщения крови кислородом (SSO₂ терапии) у пациентов с острой ишемией миокарда. Трансляционная медицина. 2023;10(2):96-104. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-96-104.

USING OF SUPERSATURATED OXYGEN DELIVERY (SSO₂ THERAPY) IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL ISCHEMIA

Aleksey M. Radovskiy, Andrey E. Bautin, Aleksey N. Yakovlev,
Evgeny V. Shlyakhto

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Aleksey M. Radovskiy,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: radovskiy_am@almazovcentre.ru

Received 30 January 2023; accepted
06 April 2023.

Abstract

Oxygen is the main participant in redox reactions in the body and its deficiency can lead to organ dysfunction. Thus, a decrease in blood flow in a certain region of the myocardium in patients with coronary heart disease can cause a heart attack. According to experimental studies, early reperfusion reduces infarct size, and clinical studies have shown that early effective reperfusion of the affected artery and prevention of re-occlusion is the basis for minimizing infarct size and mortality.

Timely performed percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction significantly reduced the mortality rate and the risk of heart failure. Despite the endovascular treatment effectiveness, there is still a need for additional methods of cardioprotection, reducing the area of myocardial infarction and preventing the development of heart failure and adverse left ventricular remodeling. Blood oxygen supersaturation (SSO₂ therapy) is one of the adjuvant methods of cardioprotection in the treatment of patients with acute myocardial ischemia.

This review describes possible mechanisms for implementing the cardioprotective effects of SSO₂ therapy, technology and equipment necessary for the application of this technique. In addition, the results of experimental and clinical studies on SSO₂ therapy are consecrated. Of note, only one multicentre prospective randomized controlled trial with uniform randomization was performed. Thus, the use of this technology is limited by the use a commercial equipment.

Key words: cardioprotection, left ventricular remodeling, myocardial infarction, percutaneous intervention, SSO₂ therapy.

For citation: Radovskiy AM, Bautin AE, Yakovlev AN, Shlyakhto EV. Using of supersaturated oxygen delivery (SSO₂ therapy) in patients with acute myocardial ischemia. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(2):96-104. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-96-104.

Список сокращений: АФК — активные формы кислорода, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, FDA — Food and Drug Administration, NACE — Net Adverse Clinical Events, SSO₂ — Supersaturated Oxygen.

Введение

Кислород является основным участником окислительно-восстановительных реакций в организме. Дефицит кислорода даже на короткий промежуток времени может привести к дисфункции органа. Так, снижение кровотока в определенном регионе миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца может стать причиной инфаркта.

В 1971 году Питером Мароко и Юджином Браунвальдом были предложены факторы, влияющие на размер инфаркта миокарда (ИМ) [1]. В 1977 году Китом Реймером и Робертом Дженнингсом была описана патофизиология ИМ в течение 24 часов после коронарной окклюзии, а также продемонстрирована возможность спасения ишемизированной, но жизнеспособной ткани путем реперфузии [2]. Экспериментальные исследования подтвердили, что ранняя реперфузия уменьшает размер инфаркта [3], а клинические исследования показали, что ранняя эффективная реперфузия пораженной артерии и предотвращение повторной окклюзии являются основой для минимизации размера инфаркта и смертности. Было показано, что стентирование в сочетании с абиксимабом уменьшает размер инфаркта по сравнению с применением тромболитика алтеплазой [4].

Тем не менее, все еще существует потребность в оптимизации лечения ИМ. Несмотря на своевременно оказанную помощь, у 20–30 % пациентов с острым ИМ в течение 1 года развивается сердечная недостаточность (СН) [5]. Причиной подобных результатов является нарушение микроциркуляции в ишемизированных участках миокарда, которое, по данным литературы, может встречаться в 50 % случаев [6, 7]. Одним из возможных методов коррекции ишемически-реперфузионного по-

вреждения на уровне микроциркуляции является доставка гипербарической оксигенированной крови (pO_2 более 760 мм рт. ст.) в ишемизированные участки миокарда. Исследования показали, что гипероксия увеличивает кровоток в областях ишемии миокарда [8, 9].

Джеймс Спирс и соавторы разработали пузырьковый способ введения кислорода, растворенного в кристаллоидных растворах при уровнях парциального давления от 3 до 10 МПа (от 30 до 100 бар) в кровь. При этом растворенный кислород попадал в кровь *in vitro* с высокой скоростью через систему капиллярных трубок [10–12]. Содержание кислорода в таких растворах составляет от 1 до 3 мл O_2 /г, что на порядок превышает кислородную емкость крови в физиологических условиях. Поскольку необходимость диффузии на границе раздела газ/жидкость отсутствует, быстрое разбавление крови гипероксическим кристаллоидным раствором приводит к ее эффективному насыщению кислородом, достигая уровня PO_2 в крови до 1 000–1 200 мм рт. ст. [13]. В силу того, что гипербарическая кровь вводится под высоким гидростатическим давлением ($P_{гидр} > 1\,200$ мм рт. ст.), образования пузырьков не происходит. Данное направление получило название SSO₂ терапия (Super Saturated Oxygen). Метод и аппарат для его реализации защищены патентом [10].



Рис. 1. Схема устройства TherOx DownStream. А — консольная система DownStream (модель DS-1). В — картридж DownStream (модель DSC-2). С — катетер 5F SSO₂

Figure 1. Scheme of the TherOx DownStream device. A — DownStream console system (model DS-1). B — DownStream cartridge (model DSC-2). C — 5F SSO₂ catheter

Техническая реализация и оснащение

На данный момент SSO₂ терапия осуществляется с помощью системы TherOx DownStream. Это устройство включает в себя три компонента: многоходовую электромеханическую консольную систему DownStream (модель DS-1), одноразовый картридж DownStream (модель DSC-2) и одноразовый катетер 5F SSO₂ (рис. 1) [14]. Процедура SSO₂ выполняется следующим образом. Через боковой порт интродьюсера, установленного в бедренной артерии пациента, с помощью роликового насоса происходит забор крови со скоростью 96,5 мл/мин, одновременно к крови со скоростью 3,5 мл/мин добавляют гипероксический кристаллоидный раствор. Далее гипербарическая кровь (760–1 240 мм рт. ст.) вводится в устье левой коронарной артерии через специальный катетер в течение 60 минут после выполнения ангиопластики и стентирования передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) (рис. 2) [15].

Оксигенация кристаллоидного раствора происходит под высоким давлением. Полученная в результате субстанция с увеличенным содержанием кислорода называется раствором SSO₂. Шестидесятиминутная процедура требует заправки 210 мл кристаллоида.

Возможные физиологические механизмы воздействия

Механизмы реализации защитных свойств SSO₂ терапии изучены недостаточно, однако кардиопро-

тективные эффекты методики могут быть объяснены ослаблением повреждений, вызванных гипоксией [16]. Так, было показано, что нарушение проницаемости эндотелия, вызванное длительной гипоксией, было обратимо в течение последующего часа нормоксии [17]. В эксперименте на свиньях были получены парадоксальные результаты: уровень фермента миелопероксидазы, который является маркером повреждения тканей активными формами кислорода (АФК), был ниже в группе гипероксической реперфузии [18]. Позже с помощью электронной парамагнитной резонансной спектроскопии изолированного сердца крыс было показано, что гипоксическая реперфузия ассоциирована с более высоким уровнем АФК по сравнению с нормоксической и гипероксической реперфузией [19]. Было установлено, что образование АФК зависит от содержания O₂: гипоксемическая реперфузия способствовала образованию внеклеточных форм АФК, в то время как реперфузия с высоким уровнем O₂ потенцировала синтез внутриклеточных АФК [20]. В другой работе реоксигенация сопровождалась снижением адгезии нейтрофилов к эндотелию вследствие угнетения АФК-индуцированной секреции цитокинов. В свою очередь, снижение адгезии нейтрофилов сопровождалось нормализацией проницаемости эндотелия [21]. Кроме того, значимую роль в восстановлении функции эндотелия играет возобновление экспрессии эндотелиальной NO-синтазы после реоксигенации [22, 23]. Также было показано, что гипербарическая оксигенация

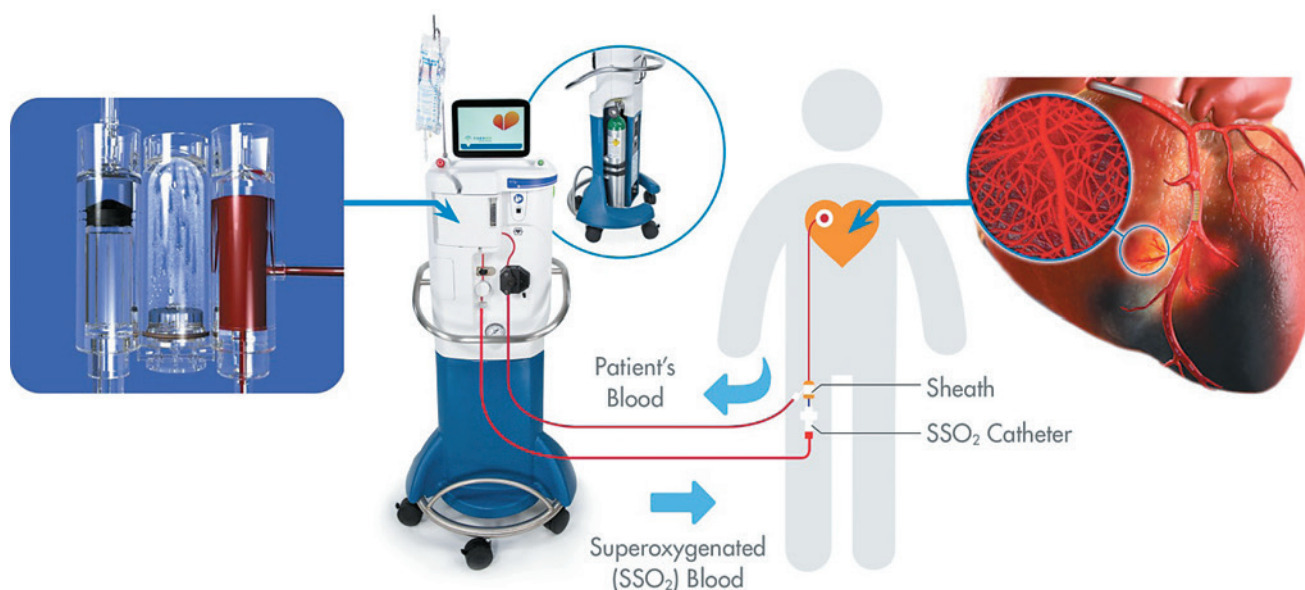


Рис. 2. Принципиальная схема проведения SSO₂ терапии

Figure 2. Schematic diagram of SSO₂ therapy

ингибирует перекисное окисление липидов посредством реакции гидропероксильных радикалов с органическими радикалами [24].

Таким образом, совокупность результатов исследований не позволяет точно сформулировать основные механизмы реализации кардиопротективных эффектов SSO_2 терапии и диктует необходимость проведения фундаментальных исследований, посвященных данному методу кардиопротекции.

Выполненные исследования

Доклинические исследования

Несколько экспериментальных работ предшествовали клиническим испытаниям SSO_2 у пациентов. Джеймс Спирс и соавторы изучили эффекты внутрикоронарной перфузии SSO_2 у собак, которым с помощью раздувания баллона выполняли 90-минутную окклюзию коронарной артерии с последующей реперфузией. В контрольных группах проводили нормоксическую реперфузию либо пассивно, либо активно с использованием роликового насоса в течение 120 минут. В основной группе SSO_2 терапию начинали через 30 минут после пассивной реперфузии (сдувания баллона) и продолжали в течение 90 минут. Среднее PaO_2 составило 108 мм рт. ст. в группах контроля и 530 мм рт. ст. в группе SSO_2 . По результатам исследования в группе SSO_2 терапии отмечался значимо больший прирост фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) через 90 минут после начала реперфузии, кроме того, применение SSO_2 терапии сопровождалось улучшением движения поврежденного региона левого желудочка (ЛЖ), положительной динамикой сегмента ST и снижением количества экстрасистол по сравнению с группами контроля. Исследование также подразумевало измерение кровотока в миокарде с помощью радиоактивных изотопов. Через 120 минут реперфузии региональный кровоток в ранее ишемизированной зоне миокарда составил 0,92 мл/г в основной группе и 0,43 мл/г в группе контроля [18].

В другом исследовании на свиньях, выполненном ранее тем же коллективом авторов, применение гипероксической реперфузии было ассоциировано с увеличением ФВЛЖ и уменьшением зоны ИМ по сравнению с группой контроля. Кроме того, в данной работе измеряли уровень миелопероксидазы. Как уже сообщалось, уровень миелопероксидазы был ниже в группе применения гипероксической реперфузии. Полученные результаты позволили предположить, что применение SSO_2 терапии способствует снижению повреждающего воздействия АФК [25].

В эксперименте на свиньях, выполненном коллективом под руководством Бриджит Кэнтон, были получены схожие результаты: гипероксическая реперфузия увеличивала ФВЛЖ и уменьшала размер ИМ по сравнению с группой контроля [26].

Таким образом, доклинические исследования установили безопасность и эффективность SSO_2 терапии, что позволило начать серию клинических исследований.

Клинические исследования

Первое клиническое исследование включило 29 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, которым после выполнения ангиопластики и стентирования в течение 60–90 минут в инфаркт-зависимую артерию вводили гипероксимическую кровь (PaO_2 составляло 600–800 мм рт. ст.). Данные эхокардиографии продемонстрировали нарастание ФВЛЖ у пациентов через 24 часа, 1 и 3 месяца после выполнения стентирования. Это исследование подтвердило безопасность и хорошую переносимость методики [27].

Многоцентровое исследование АМИНОТ I включало 269 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, которые были рандомизированы на 2 группы: основную с 90-минутной гипероксической реперфузией и контрольную, в которой SSO_2 терапия не выполнялась. В исследование включались пациенты с ишемией до 24 часов, первичными конечными точками были размер ИМ на 14–21 день, динамика сегмента ST и изменение регионарного индекса подвижности стенки в зоне ИМ через 3 месяца после вмешательства. Статистически значимых различий между группами обнаружено не было. Однако при анализе подгрупп пациентов в возрасте младше 59,5 лет, которым чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) было выполнено в течение 6 часов от начала ишемии, было выявлено значимое снижение размеров зоны ИМ в группе SSO_2 терапии по сравнению с группой контроля. В подгруппе пациентов с передним ИМ с подъемом сегмента ST, которым ЧКВ было выполнено в течение 6 часов после начала ишемии, в группе SSO_2 терапии отмечалось улучшение регионарного индекса подвижности стенки желудочка. Кроме того, в группе SSO_2 отмечалось отсутствие дилатации ЛЖ через месяц после ЧКВ, в то время как в контрольной группе дилатация ЛЖ имела место. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что SSO_2 терапия уменьшает размер ИМ, положительно влияет на систолическую функцию ЛЖ, а также предотвращает постинфарктное ремоделирование миокарда, которое ассоциировано с худшим прогнозом [28].

На основе результатов исследования AMINOT I был разработан дизайн исследования AMINOT II, предполагавший включение 301 пациента с передним ИМ с подъемом сегмента ST, которым ЧКВ было выполнено в течение 6 часов после начала ишемии [29]. Пациентам из основной группы после ЧКВ ПМЖА проводили SSO₂ терапию с 90-минутной инфузией крови в инфаркт-зависимую артерию непосредственно проксимальнее имплантированного стента. Рандомизация была неравномерной (222 пациента в основной группе и 79 в контрольной), так как был использован метод Байесовского иерархического моделирования, и часть данных была заимствована из исследования AMINOT I. По результатам исследования размер ИМ между группами значимо не отличался, статистически значимая разница была обнаружена лишь после сравнения групп с учетом данных пациентов из исследования AMINOT I. Отмечалось более выраженное влияние SSO₂ терапии на уменьшение зоны ИМ у пациентов с исходной ФВЛЖ < 40 %. Обращала на себя внимание тенденция к большему количеству кровотечений и гематом в группе SSO₂ терапии, что, по всей видимости, было связано с применением катетеров большего диаметра, а также использованием для манипуляций обеих бедренных артерий. Кроме того, исследователи выразили обеспокоенность тенденцией к большему риску тромбозов стентов в основной группе, что, вероятно, могло быть связано с длительным нахождением кончика катетера внутри ПМЖА [29].

На основании результатов предыдущих исследований был разработан оптимальный протокол SSO₂, который подразумевал инфузию гипербарической крови через катетер 5 Fr в устье левой коронарной артерии, а не непосредственно в ПМЖА. Кроме того, за счет увеличения скорости инфузии с 75 до 100 мл/мин была уменьшена длительность инфузии (с 90 до 60 минут). Оптимизированный протокол был апробирован в пилотном неконтролируемом исследовании, в которое было включено 20 человек с передним ИМ с подъемом ST с выполнением ЧКВ в течение 6 часов после начала ишемии. Средний размер инфаркта, оцененный с помощью магнитно-резонансной томографии сердца, составил 13,7 % через 3–5 дней и 9,6 % через 30 дней. Отмечался 1 случай тромбоза стента в течение 30 дней после ЧКВ, о геморрагических осложнениях не сообщалось. Исследователи пришли к выводу, что у пациентов с передним ИМ с подъемом сегмента ST, которые успешно перенесли первичное ЧКВ, SSO₂-терапия в течение 60 минут через катетер 5 Fr в устье левой коронарной

артерии была осуществима, безопасна и приводила к уменьшению размера ИМ [30].

После пилотного исследования с целью одобрения SSO₂ терапии под руководством FDA было проведено исследование IC-HOT [31]. В проспективное исследование были включены 100 пациентов с передним ИМ с подъемом сегмента ST, которым было выполнено стентирование в проксимальном или среднем сегменте ПМЖА в течение 6 часов после начала ишемии. Исследование не подразумевало набор контрольной группы, всем пациентам была выполнена 60-минутная SSO₂. В качестве контроля использовали данные о пациентах из исследования INFUSE-AMI [32] с аналогичными критериями включения/невключения. Первичной конечной точкой безопасности была общая частота неблагоприятных клинических событий (NACE) по сравнению с объективным показателем эффективности в 10,7 % (установлено на основе исторической контрольной популяции из 112 субъектов из INFUSE-AMI). Показатель NACE через 30 дней составил 7,1 %, что было ниже целевого показателя эффективности в 10,7 %, а также ниже показателя NACE в 13,1 % у пациентов, включенных в исследование AMINOT II. Также у пациентов, включенных в исследование, отмечалось уменьшение зоны ИМ и конечно-диастолического объема ЛЖ. За время исследования смертей не было, отмечался один случай тромбоза стента [31]. Таким образом, результаты исследования подтвердили безопасность оптимизированного протокола терапии SSO₂.

Через 1 год клинические результаты IC-HOT были сопоставлены с группой аналогичных пациентов из исследования INFUSE-AMI [33]. Однолетняя летальность составила 0 % в группе пациентов, получавших терапию SSO₂, и 12,3 % в контрольной группе пациентов из исследования INFUSE-AMI. Терапия SSO₂ характеризовалась более низким уровнем сердечно-сосудистой смертности (0 % против 4,0 %) и госпитализаций с впервые выявленной СН или декомпенсированной хронической СН (0 % против 7,4 %). Субанализ исследования IC-HOT также показал аналогичное снижение объемов ЛЖ, измеренных в течение 30 дней, как и в исследовании AMINOT I, подтверждая, что ранняя терапия SSO₂ уменьшает дилатацию ЛЖ. Эти данные свидетельствуют о том, что SSO₂ терапия после первичного ЧКВ у пациентов с передним ИМ с подъемом ST безопасна и может улучшить клинические результаты в течение 1 года [33], хотя для определения долгосрочных результатов изучаемого метода требуются соответствующие рандомизированные исследования.

Таблица 1. Данные о клинических исследованиях применения SSO₂ терапииTable 1. Clinical study data on the use of SSO₂ therapy

Название исследования, год публикации	Характеристика исследования	Количество пациентов (основная группа / контрольная группа)	Локализация ИМ и время от начала симптомов ишемии до ЧКВ	Результаты
АМИНОТ I, 2007	Многоцентровое рандомизированное контролируемое	269 (134/135)	Любая локализация, ≤ 24 часа	В подгруппе ≤ 59,5 лет с ЧКВ ≤ 6 часов в группе SSO ₂ уменьшение размера. В подгруппе с передним ИМ с ЧКВ ≤ 6 часов в группе SSO ₂ повышение регионарного индекса подвижности стенки желудочка, отсутствие дилатации ЛЖ.
АМИНОТ II, 2009	Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование (неравномерная рандомизация), использованы данные из АМИНОТ I	301 (222/79); 382 (258/124) — с данными из АМИНОТ I	Передний ИМ, ≤ 6 часов	Уменьшение размеров ИМ у пациентов с ФВЛЖ < 40 % в группе SSO ₂ при сравнении групп с учетом данных из АМИНОТ I. Тенденция к большему риску гематом, кровотечений и тромбозов стентов в группе SSO ₂ .
Feasibility and safety study, 2015	Одноцентровое нерандомизированное неконтролируемое	20	Передний ИМ, ≤ 6 часов	Уменьшение размера ИМ через 30 дней.
IC-HOT, 2019	Многоцентровое нерандомизированное неконтролируемое: сравнение с контрольной группой из исследования INFUSE-AMI	100	Передний ИМ, ≤ 6 часов	Подтверждена безопасность SSO ₂ терапии. Уменьшение дилатации ЛЖ, а также снижение однолетней летальности по сравнению с пациентами из INFUSE-AMI.

Обобщенные данные о клинических исследованиях SSO₂ терапии представлены в таблице 1.

Заключение

Таким образом, выполненные клинические исследования продемонстрировали, что применение SSO₂ терапии ассоциировано с уменьшением размера ИМ, предотвращением дилатации ЛЖ, а также потенциальным улучшением клинических исходов у пациентов с передним ИМ с подъемом ST, помощь которым была оказана в течение 6 часов с начала ишемии.

Следует отметить, что до настоящего времени было выполнено лишь одно многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование с равномерной рандомизацией. Использование данной технологии ограничено необходимостью применения коммерческой установки.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, et al. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation*. 1971; 43(1):67–82. DOI: 10.1161/01.cir.43.1.67.
2. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, et al. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977; 56(5):786–794. DOI: 10.1161/01.cir.56.5.786.
3. Ellis SG, Henschke CI, Sandor T, et al. Time course of functional and biochemical recovery of myocardium salvaged by reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 1983; 1(4):1047–1055. DOI: 10.1016/s0735-1097(83)80107-7.

4. Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2000; 343:385–391. DOI: 10.1056/NEJM200008103430602.
5. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail*. 2021; 8(1):222–237. DOI: 10.1002/ehf2.13144.
6. Kloner RA. No-reflow phenomenon: maintaining vascular integrity. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011; 16(3–4):244–250. DOI: 10.1177/1074248411405990.
7. Klug G, Mayr A, Schenk S, et al. Prognostic value at 5 years of microvascular obstruction after acute myocardial infarction assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012; 14(1):46. DOI: 10.1186/1532-429X-14-46.
8. Ribeiro LG, Louie EK, Davis MA, et al. Augmentation of collateral blood flow to the ischaemic myocardium by oxygen inhalation following experimental coronary artery occlusion. *Cardiovasc Res*. 1979; 13(3):160–166. DOI: 10.1093/cvr/13.3.160.
9. Cason BA, Wisneski JA, Neese RA, et al. Effects of high arterial oxygen tension on function, blood flow distribution, and metabolism in ischemic myocardium. *Circulation*. 1992; 85(2):828–838. DOI: 10.1161/01.cir.85.2.828.
10. Spears JR. Method and apparatus for delivering oxygen into blood. 1995; US Patent No. 5407426. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/patent/US-5407426-A>
11. Spears JR. Advances in the management of respiratory failure. Aqueous preparations of oxygen. *ASAIO J*. 1996; 42(3):196–198. DOI: 10.1097/00002480-199605000-00014.
12. Spears JR, Jiang AJ, Wu X, et al. Intraaortic infusion of oxygen in a rabbit model. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29(suppl A):317A.
13. Spears JR, Wang B, Wu X, et al. Aqueous oxygen: a highly O₂-supersaturated infusate for regional correction of hypoxemia and production of hyperoxemia. *Circulation*. 1997; 96(12):4385–4391. DOI: 10.1161/01.cir.96.12.4385.
14. Therox-sso2-system.
<https://www.zoll.com/products/supersaturated-oxygen-therapy/therox-sso2-system>
15. How SSO2 therapy works.
<https://www.zoll.com/products/supersaturated-oxygen-therapy/how-it-works>
16. Spears JR. Reperfusion Microvascular Ischemia After Prolonged Coronary Occlusion: Implications And Treatment With Local Supersaturated Oxygen Delivery. *Hypoxia (Auckl)*. 2019; 7:65–79. DOI: 10.2147/HP.S217955.
17. Ali MH, Schlidt SA, Chandel NS, et al. Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: role of ROS in signal transduction. *Am J Physiol*. 1999; 277(5):L1057–L1065. DOI: 10.1152/ajplung.1999.277.5.L1057.
18. Spears JR, Prcevski P, Xu R, et al. Aqueous oxygen attenuation of reperfusion microvascular ischemia in a canine model of myocardial infarction. *ASAIO J*. 2003; 49(6):716–720. DOI: 10.1097/01.mat.0000094665.72503.3c.
19. Angelos MG, Kutala VK, Torres CA, et al. Hypoxic reperfusion of the ischemic heart and oxygen radical generation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290(1):H341–H347. DOI: 10.1152/ajpheart.00223.2005.
20. Stoner JD, Clanton TL, Aune SE, et al. O₂ delivery and redox state are determinants of compartment-specific reactive O₂ species in myocardial reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292(1):H109–H116. DOI: 10.1152/ajpheart.00925.2006.
21. Schmitz K, Jennewein M, Pohlemann T, et al. Reoxygenation attenuates the adhesion of neutrophils to microvascular endothelial cells. *Angiology*. 2011; 62(2):155–162. DOI: 10.1177/0003319710375943.
22. Chen CA, Wang TY, Varadharaj S, et al. S-glutathionylation uncouples eNOS and regulates its cellular and vascular function. *Nature*. 2010; 468(7327):1115–1118. DOI: 10.1038/nature09599.
23. Fish JE, Yan MS, Matouk CC, et al. Hypoxic repression of endothelial nitric-oxide synthase transcription is coupled with eviction of promoter histones. *J Biol Chem*. 2010; 285(2):810–826. DOI: 10.1074/jbc.M109.067868.
24. Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol* (1985). 2009; 106(3):988–995. DOI: 10.1152/japplphysiol.91004.2008.
25. Spears JR, Henney C, Prcevski P, et al. Aqueous oxygen hyperbaric reperfusion in a porcine model of myocardial infarction. *J Invasive Cardiol*. 2002; 14(4):160–166.
26. Kantor B, McKenna CJ, Camrud AR, et al. Coronary reperfusion with aqueous oxygen improves left ventricular ejection fraction and may reduce mortality in an ischemic porcine model. *Am J Cardiol*. 1998; 82:86S.
27. Dixon SR, Bartorelli AL, Marcovitz PA, et al. Initial experience with hyperoxemic reperfusion after primary angioplasty for acute myocardial infarction: results of a pilot study utilizing intracoronary aqueous oxygen therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(3):387–392. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01771-5.
28. O'Neill WW, Martin JL, Dixon SR, et al. Acute Myocardial Infarction with Hyperoxemic Therapy (AMIHOT): a prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(5):397–405. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.099.
29. Stone GW, Martin JL, de Boer MJ, et al. Effect of supersaturated oxygen delivery on infarct size after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009; 2(5):366–375. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.840066.

30. Hanson ID, David SW, Dixon SR, et al. “Optimized” delivery of intracoronary supersaturated oxygen in acute anterior myocardial infarction: a feasibility and safety study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015; 86 Suppl 1:S51–S57. DOI: 10.1002/ccd.25773.

31. David SW, Khan ZA, Patel NC, et al. Evaluation of intracoronary hyperoxemic oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019; 93(5):882–890. DOI: 10.1002/ccd.27905.

32. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA.* 2012; 307(17):1817–1826. DOI: 10.1001/jama.2012.421.

33. Chen S, David SW, Khan ZA, et al. One-year outcomes of supersaturated oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021; 97(6):1120–1126. DOI: 10.1002/ccd.29090.

Информация об авторах:

Радовский Алексей Максимович, к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Баутин Андрей Евгеньевич, д.м.н., доцент, заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яковлев Алексей Николаевич, к.м.н., заведующий НИЛ острого коронарного синдрома, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Aleksey M. Radovskiy, PhD, anesthesiologist-resuscitator, Almazov National Medical Research Centre;

Andrey E. Bautin, M.D., associate professor, head of the Research Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksey N. Yakovlev, PhD, head of Acute Coronary Syndrome Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Evgeny V. Shlyakhto, M.D., professor, academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, Almazov National Medical Research Centre.