

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М. Ф. Владимирского»

*На правах рукописи*

Агафонов Евгений Геннадьевич

**Эффективность применения кислородно-гелиевых и  
кислородно-аргоновых смесей с целью кардиопротекции в раннем  
послеоперационном периоде у больных ишемической болезнью сердца**

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН  
Шумаков Дмитрий Валерьевич

г. Москва – 2025г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	8
Целью исследования.....	8
Задачи исследования.....	8
Научная новизна исследования.....	9
Практическая значимость работы.....	10
Положения диссертации, выносимые на защиту.....	11
Степень достоверности и апробация диссертации.....	11
Личный вклад автора.....	12
Внедрение в практику.....	12
Публикация результатов исследования.....	12
Объем и структура работы.....	12
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Эпидемиология и прогноз ИБС.....	13
1.2 Хирургические методы лечения пациентов с ИБС.....	13
1.3 Прогноз ИБС.....	14
1.4 Этиология и факторы риска развития ИБС.....	15

1.4.1	Социальные	детерминан-
ты.....		15
1.4.2	Клинические	факторы риска
ИБС.....		16
1.4.3	Семейный анамнез	как фактор рис-
ка.....		17
1.5	Клинические	проявления
ИБС.....		17
1.6	Медикаментозное и хирургическое	лечение
ИБС.....		18
1.7	Осложнения ИБС.....	21
1.8	Реперфузионный синдром- патогенез и механизм	
вторичного повреждения миокарда.....		22
1.9	Применения смесей, содержащих кислород и инертные	
газы в раннем послеоперационном периоде при		
ИБС.....		23
1.10	Состав, свойства механизм действия благородных газовых	
смесей.....		23
1.11	Пре- и посткондиционирование благородными газовыми	
смесями.....		27
1.11.1	Прекондиционирование аргоном.....	28
1.11.2	Посткондиционирование	арго-
ном.....		30
1.11.3	Прекондиционирование	гели-
ем.....		32
1.11.4	Посткондиционирование	гели-
ем.....		33
1.12	Применение смесей, содержащих кислород	
и инертные газы, для коррекции патофизиологических		

нарушений у человека.....	34
1.13 Применение смесей, содержащих кислород и инертные газы, в раннем послеоперационном периоде при хирургической реваскуляризации миокар- да.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Клиническая характеристика пациентов.....	36
2.2 Характеристика кислородно-аргоновой и кислородно-гелевой смеси.....	39
2.3 Дизайн исследования.....	40
2.4 Инструментальные методы исследования.....	43
2.5 Переоперационное ведение.....	45
2.6 Статистическая обработка.....	45
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
3.1 Лабораторные методы исследования.....	48
3.2 Инструментальные методы исследования.....	64
3.2.1 Неинвазивное артериальное давление.....	64
3.2.2 Анализ электрокардиографических показателей.....	66
3.2.3 Результаты эхокардиографического исследования.....	67
3.2.4 Анализ частоты легочной гипертен- зии.....	73

3.2.5	Послеоперационные	осложне-
ния.....		75
3.2.6	Анализ качества жизни в послеоперационном перио-	
де.....		76
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....		75
4.1	Неинвазивное артериальное давление.....	83
4.2	Электрокардиографическое	исследова-
ние.....		84
4.3	Результаты эхокардиографического исследования.....	84
ВЫВОДЫ.....		86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		88

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

**АД**– артериальное давление

**АИК**– аппарат искусственного кровообращения

**АргОкс**- кислородно-аргоновая смесь

**Ar**– аргон

**Белок программируемой клеточной гибели 4**– (см. PDCD4)

**ВОЗ**– Всемирная организация здравоохранения

**ВСП**– вариабельность сердечного ритма

**ДАД**– диастолическое артериальное давление

**DCD4 (Programmed Cell Death Protein 4)**– белок программируемой клеточной гибели 4

**E**– пиковая скорость раннего диастолического наполнения

**E/A**– соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения

**E/e'**– среднее отношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока к скорости движения митрального кольца

**ГелиОкс**- кислородно-гелиевая смесь

**He**– гелий

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**– перекись водорода

**HSP27**– белок теплового шока 27, обеспечивающий стабилизацию цитоскелета и подавление апоптоза

**ИБС**– ишемическая болезнь сердца

**ИВЛ**– искусственная вентиляция легких

**И/Р**– ишемия-реперфузия

**ИК**– искусственное кровообращение

**ИМ**– инфаркт миокарда

**ИМбпST**– инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST

**ИМпST**– инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST

**ИМТ**– индекс массы тела

**иКДО**– индексированный конечно-диастолический объем

**иКСО**– индексированный конечно-систолический объем

**иЛП**– индекс левого предсердия

**иПП**– индекс правого предсердия

**iNOS**– индуцибельная синтаза оксида азота, модулирующая сосудистый тонус и воспалительный ответ

**КАС**– кислородно-аргоновая смесь

**КГС**– кислородно-гелиевая смесь

**КДО**– конечно-диастолический объем

**КСО**– конечно-систолический объем

**КОС**- кислотно-основное состояние

**КШ**– коронарное шунтирование

**ЛГ**– легочная гипертензия

**ЛДГ**– лактатдегидрогеназа

**ЛЖ**– левый желудочек

**ЛПВП**– липопротеины высокой плотности

**MAPK (mitogen-activated protein kinases)** – митоген-активируемые протеинкиназы

**MAPSE**-систолическая экскурсия фиброзного кольца митрального клапана

**MARS**– амплитуда движения фиброзного кольца митрального клапана

**MPI (Myocardial Performance Index)** – индекс производительности миокарда

**MPT**– магнитно-резонансная томография

**МАПК**-митоген-активируемый протеинкиназой

**ОИМ**– острый инфаркт миокарда

**ОКС**– острый коронарный синдром

**ПЖ**– правый желудочек

**ПМЖВ (ПНА)**– передняя межжелудочковая (нисходящая) артерия

**ПостК**– посткондиционирование

**ПреК**– прекондиционирование

**PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog)** – фосфатаза и гомолог тензина

**S**– пиковая систолическая скорость движения митрального кольца

**САД**– систолическое артериальное давление

**СОД**- супероксиддисмутазы

**СН**– сердечная недостаточность

**СОАС**– синдром обструктивного апноэ сна

**SOD2**– митохондриальная супероксиддисмутаза, нейтрализующая супероксид-радикалы

**ССЗ**– сердечно-сосудистые заболевания

**SpO<sub>2</sub>**– сатурация кислорода

**TAPSE**– систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана

**ФВ**– фракция выброса

**ХС**– холестерин

**ЧКВ**– чрескожное коронарное вмешательство

**ЧСС**– частота сердечных сокращений

**ЭКГ**– электрокардиограмма

**ЭхоКГ**– эхокардиография

**Ve''**– скорость расслабления фиброзного кольца митрального клапана

**VEGF**– фактор роста эндотелия сосудов, улучшающий микроциркуляцию и оксигенацию



## **ВВЕДЕНИЕ**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет статус ведущей причины заболеваемости и смертности в глобальных масштабах. Масштаб проблемы был всесторонне оценен в рамках исследования Global Burden of Disease, проведенного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2017 году. Используя статистические модели и данные о заболеваемости, распространенности, летальности и смертности, эксперты оценили бремя 359 заболеваний и травм в 195 странах. Согласно полученным результатам, в 2017 году общая численность людей, живущих с ИБС, достигла 126,5 миллиона человек. Показатель демонстрирует четкую гендерную диспропорцию: заболевание чаще встречается у мужчин (68,5 млн), чем у женщин (57,9 млн). За период с 1990 по 2017 год количество пациентов с ИБС в мире возросло на 74,9%, что подчеркивает растущую медико-социальную значимость данной патологии. При этом наиболее высокие показатели распространенности ИБС зарегистрированы в регионах Восточной Европы, Северной Африки и Ближнего Востока [50].

**Целью исследования:** Оценить безопасность применения и кардиопротективную эффективность ингаляции кислородно-гелиевой (ГелиОкс) и кислородно-аргоновой (АргОкс) дыхательных смесей в раннем послеоперационном периоде у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда.

**Задачи исследования:**

1. Провести комплексную оценку безопасности применения кислородно-гелиевой и кислородно-аргоновой смесей, включавшая мониторинг показателей газообмена ( $SpO_2$ ), кислотно-щелочного состояния, электролитного баланса и регистрацию частоты послеоперационных осложнений, а также изучить их влияние на респираторную функцию в послеоперационном периоде, проявившееся в улучшении альвеолярной вентиляции, повышении эффективности газообмена и предотвращении развития гиперкапнии.
2. Оценить кардиопротективный эффект газовых смесей, их влияния на геометрию сердца, диастолическую функцию, индекс производительности миокарда (MPI) и давление в легочной артерии, а также гемодинамические эффекты, в частности гипотензивное действие, с оценкой их влияния на состояние миокарда в периоперационном периоде.
3. Оценить влияние исследуемых смесей на метаболический гомеостаз в условиях хирургического стресса.
4. Определить клиническую эффективность методики путем оценки ее влияния на продолжительность послеоперационного периода и общей госпитализации, а также на динамику показателей качества жизни пациентов.

### **Научная новизна исследования**

Заключается в комплексном изучении ранее не исследованных аспектов применения кислородно-гелиевой и кислородно-аргоновой дыхательных смесей в кардиохирургической практике. Впервые будет проведена сравнительная оценка кардиопротективной эффективности этих газовых смесей в раннем послеоперационном периоде у пациентов с ишемической болезнью сердца после хирургической реваскуляризации миокарда. В ходе исследования впервые планируется: установить наличие и выраженность специфических гемодинамических эффектов, в частности, гипотензивного действия кислородно-гелиевой смеси, и оценить их влияние на миокард в периоперационном периоде, изучить ранее не описанное влияние ингаляций благородных газов на сохранность эритроцитов путем анализа динамики показателей красной крови и оценки потенциального антигемолитического эффекта,

определить особенности воздействия различных газовых смесей на метаболический гомеостаз и кислотно-щелочное состояние в условиях послеоперационного стресса, оценить комплексное влияние дыхательных смесей на диастолическую функцию сердца, геометрию желудочков и индекс производительности миокарда в раннем послеоперационном периоде, установить корреляцию между применением газовых смесей и динамикой показателей качества жизни пациентов в сочетании с объективными клиническими исходами, такими как продолжительность госпитализации.

### **Практическая значимость работы**

Результаты данного исследования открывают перспективу для внедрения в клиническую практику новых нефармакологических методов кардиопротекции. Использование кислородно-гелиевых и кислородно-аргоновых смесей в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов направлено на эффективную защиту миокарда и оптимизацию ведения данного этапа лечения. Научное обоснование получают механизмы, способствующие снижению нагрузки на миокард за счет управляемого гипотензивного эффекта, улучшению его диастолической функции, коррекции сопутствующих метаболических нарушений и профилактике дыхательной недостаточности. Внедрение разработанной методики будет иметь значимые клинико-экономические последствия: сокращение продолжительности госпитализации ускорит процесс реабилитации и улучшит функциональные исходы лечения, что напрямую повышает качество жизни пациентов. Экономический эффект будет достигнут как за счет уменьшения сроков пребывания в стационаре, так и благодаря снижению потребности в дорогостоящей кардиотропной фармакотерапии. Важным аспектом является персонализация подхода: сравнительная оценка эффективности различных газовых смесей ляжет в основу дифференцированных показаний к их применению с учетом индивидуальных особенностей пациентов. В совокупности полученные данные могут стать фундаментом для разработки новых клинических пациент ориентированных рекомендаций по ведению кардиохирургических пациентов в раннем послеоперационном периоде.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Под воздействием кислородно-гелиевой смеси (КГС) отмечено управляемое гипотензивное действие и улучшение гемодинамических показателей, что позволило снизить нагрузку на миокард желудочков.
2. Доказано ранее не описанное влияние ингаляций благородных газов на сохранность эритроцитов, анализировалась динамика показателей красной крови и оценен потенциальный антигемолитический эффект.
3. Определены особенности воздействия кислородно-гелиевая (КГС) и кислородно-аргоновая смесь (КАС) на метаболический гомеостаз и кислотно-щелочное состояние в условиях послеоперационного стресса.
4. Выявлено улучшение диастолической функции сердца, геометрию желудочков и индекс производительности миокарда при ингаляции газовых смесей.
5. Установлена корреляция между применением ингаляции газовых смесей и динамикой показателей качества жизни пациентов в сочетании с объективными клиническими данными, что выражалось в уменьшении продолжительности госпитализации и сокращению сроков послеоперационной реабилитации.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на изучении достаточного объема статистического материала. В работе использованы современные методы исследования. Статистическая обработка материала включала методы описательной статистики (расчет средних величин, медиан и долей), а также вычисление критериев хи-квадрат, Фишера, Стьюдента, Манна-Уитни и Фридмана.

Использовались программы Microsoft Office Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 26.0.

Основные положения работы были доложены и обсуждены на тезисы докладов XVIII конференции по космической биологии и авиакосмической медицине с международным участием «Земля-Орбита-Дальний космос» (г.

Москва, 2023г.) и на научно-практических конференциях «Современные аспекты хирургического лечения ИБС» (Москва, 2024 г.).

### **Личный вклад автора**

Автором проведен набор пациентов, их комплексное клиническое обследование, а также формирование базы данных. В рамках исследования был организован инструментально-диагностический этап, включающий инструментальные и лабораторные исследования в до- и послеоперационном периодах. Кроме того, автором выполнена статистическая обработка собранных данных и систематизация полученных результатов.

### **Внедрение в практику**

Результаты работы легли в основу научно-практической работы отделения кардиохирургического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

### **Публикации результатов исследования**

По материалам и результатам исследования опубликовано 3 научных работы, в том числе 3 работы, опубликованные в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 102 страницах компьютерного текста, включает 12 таблиц и 10 рисунок. Содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации, список литературы, который состоит из 118 источников, из них 24 источника российские, 94 — зарубежные.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **4.2. Эпидемиология и прогноз ИБС**

Общая распространенность ИБС в США, по данным на соответствующий период, составляет 6,7% среди взрослого населения старше 20 лет, демонстрируя гендерные различия: 7,4% у мужчин и 6,2% у женщин [103]. Ситуация в Российской Федерации характеризуется значительно более высокой заболеваемостью, которая примерно в три раза превышает американские показатели [24]. При этом стенокардия напряжения как ведущее клиническое проявление ИБС наблюдается у каждого четвертого мужчины (9,5%) и каждой третьей женщины в соответствующей популяции [24].

Согласно исследованию Колбина А.С. и соавт. (2010 г.), распространенность острого инфаркта миокарда (ОИМ) в общей популяции составляла 6,9% [24]. Данное состояние статистически значимо чаще регистрировалось среди мужчин: показатели распространенности у них были более чем в два раза выше, чем у женщин (7,1% против 3,2%;  $p < 0,001$ ). Аналогичная тенденция наблюдалась и при анализе инфаркта миокарда в анамнезе, который был зафиксирован у 9,5% мужчин и лишь у 2,7% женщин [24]. Отдельного внимания заслуживает диагностическая динамика инфаркта миокарда (ИМ), описанная в исследовании REGARDS [99]. Его результаты показали, что лишь у 37% пациентов диагноз «инфаркт миокарда» был установлен при поступлении в стационар. В остальных 63% случаев он формулировался в процессе госпитализации по поводу иных острых состояний, что указывает на

высокую долю случаев ИМ, развивающихся во время лечения других заболеваний [99].

## **1.2. Хирургические методы лечения пациентов с ИБС**

В последние десятилетия в России наблюдается значительный рост объемов кардиохирургической помощи, что выражается в увеличении количества коронарных шунтирований (КШ) в 10,2 раза и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в 50,5 раз. Однако, несмотря на абсолютный рост, относительные показатели остаются ниже, чем в странах-лидерах по развитию кардиохирургической помощи. Для сравнения: в 2000 году количество КШ и ЧКВ в расчете на 100 000 населения в России отставало от аналогичных показателей в странах-лидерах в 23 и 34 раза соответственно, тогда как к 2018 году это отставание сократилось до 1,4 и 1,55 раза [27]. В противоположность российской динамике, в США в период с 2001 по 2011 год отмечалось снижение частоты выполнения ЧКВ у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на 15% [27]. Предполагается, что общемировая тенденция к относительному снижению количества коронарных шунтирований связана с активным развитием рентгенэндоваскулярных технологий и оптимизацией медикаментозной терапии больных ИБС [21].

## **1.3. Прогноз ИБС**

Ишемическая болезнь сердца сохраняет статус ведущей причины смертности в глобальных масштабах, являясь причиной около 13% всех летальных исходов [20]. Анализ структуры смертности показывает, что в развитых странах подавляющее большинство (77%) случаев смерти от ИБС происходит вне стационара [36].

Несмотря на более высокую общую подверженность мужчин ишемической болезни сердца, внутрибольничная летальность при инфаркте миокарда

демонстрирует выраженные гендерные различия в пользу мужчин. Так, при ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) этот показатель составляет 7,4% у женщин против 4,6% у мужчин, а при ИМ без подъема сегмента ST (ИмбпST) — 4,8% против 3,9% соответственно [66, 67]. Прогноз после перенесенного коронарного вмешательства также остается серьезным. Согласно данным исследования ARIC, в течение первого года умирает 35% лиц, перенесших любой коронарный эпизод, и около 14% из числа тех, у кого был диагностирован инфаркт миокарда [26]. Средняя ожидаемая продолжительность жизни после первого ИМ в возрасте 45 лет и старше составляет 8,2 года для мужчин и 5,5 лет для женщин [20]. При этом расчетное среднее количество лет потенциальной жизни, потерянных вследствие смерти от инфаркта миокарда, достигает 16,1 года [36].

Вместе с тем, на фоне сохраняющегося лидерства ИБС среди причин смертности глобальных масштабах, в последние десятилетия отмечается обнадеживающая тенденция к замедлению темпов смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в целом [48]. Это подтверждается значимым снижением доли пациентов, умирающих от кардиогенного шока во время госпитализации по поводу ИМ: с 47,1% в 2001–2003 гг. до 28,6% в 2009–2011 гг. по данным Goldberg R.J. и соавт. [53]. Анализ долгосрочной динамики также показывает устойчивое снижение ежегодных показателей смертности от ИБС в разных возрастно-половых группах. Среди мужчин моложе 55 лет ежегодное снижение составляло 5,5% в период 1979–1989 гг., 1,2% в 1990–1999 гг. и 1,8% в 2000–2011 гг. Среди женщин той же возрастной группы снижение составило 4,6% в год в 1979–1989 гг. и 1,0% в год в 2000–2011 гг. [104].

Принимая во внимание ретроспективные тенденции смертности от ИБС, отслеживаемые с 1980 года, а также влияние возрастных и когортных эффектов, прогнозируется дальнейшее снижение данного показателя в предстоящие десятилетия. Согласно модельным расчетам, к 2030 году ожидается сокращение смертности от ишемической болезни сердца на 27% [84].



## **1.4. Этиология и факторы риска развития ИБС**

### **1.4.1. Социальные детерминанты**

Социально-экономические детерминанты, включая уровень дохода, образования, материальную обеспеченность, характер питания, доступность медицинской помощи и распространенность вредных привычек, оказывают значимое влияние на здоровье населения и исходы сердечно-сосудистых заболеваний [7, 108]. Так, лица, проживающие в регионах, относящихся к наиболее неблагоприятному квинтилю по социально-экономическому статусу, имеют статистически значимо более высокие показатели внутрибольничной смертности (ОШ 1,10; 95% ДИ 1,02–1,18) и больших кровотечений (ОШ 1,10; 95% ДИ 1,05–1,15) по сравнению с пациентами из наиболее благополучного квинтиля [103].

### **1.4.2. Клинические факторы риска ИБС**

К основным клиническим факторам риска развития ишемической болезни сердца относятся дислипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение, синдром обструктивного апноэ во сне, курение и низкая физическая активность [49]. Еще в 1970-х годах в рамках Фрамингемского исследования была установлена обратная линейная зависимость между концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови и риском развития ИБС [54]. Однако более поздние масштабные исследования, в частности анализ Emerging Risk Factors Collaboration с участием более 300 000 человек, поставили под сомнение универсальность этой линейной зависимости. Было продемонстрировано, что у лиц с уровнем ХС-ЛПВП <40 мг/дл действительно наблюдается повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, однако в целом связь между ХС-ЛПВП и риском ИБС оказалась более сложной и нелинейной [39].

Имеющиеся данные подтверждают защитную роль даже физической активности легкой интенсивности в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в исследовании Virani S.S. и соавт. каждый дополнительный час в день, посвященный физической активности легкой интенсивности, ассоциировался со снижением риска развития ишемической болезни сердца (отношение рисков [OR] 0,86; 95% ДИ 0,73–1,00;  $p=0,05$ ) и общей сердечно-сосудистой патологии (OR 0,92; 95% ДИ 0,85–0,99;  $p=0,03$ ) [103]. Помимо поведенческих факторов, значительную роль играют коморбидные состояния. Хроническая болезнь почек признана независимым фактором риска повторных коронарных событий [103]. Особого внимания заслуживает синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) — широко распространенное состояние, которое ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [107]. Согласно метаанализу Virani S.S. и соавт., наличие СОАС связано со значительным увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (объединенный OR 1,96; 95% ДИ 1,36–2,81) [103].

#### **1.4.3. Семейный анамнез как фактор риска**

Отягощенным семейным анамнезом в кардиологии принято считать наличие подтвержденного инфаркта миокарда у родственников первой и второй линии родства, если заболевание развилось у женщин до 65 лет и у мужчин до 55 лет. Согласно эпидемиологическим данным, среди взрослого населения старше 20 лет около 12,4% сообщают о случаях сердечного приступа или стенокардии у родителей или родные братья (сестры) в возрасте до 50 лет [82].

Среди пациентов с преждевременным острым коронарным синдромом в возрасте  $\leq 55$  лет семейный анамнез ИБС достоверно чаще встречается у женщин (28%), чем у мужчин (20%;  $p=0,008$ ) [80]. При этом у пациентов с отягощенным семейным анамнезом отмечается более высокая распростра-

ненность традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с лицами без таковой наследственной отягощенности [80].

### **1.5. Клинические проявления ИБС**

Клинические проявления ишемической болезни сердца отличаются значительным полиморфизмом и варьируют в зависимости от конкретной формы заболевания. К типичнымстораживающим признакам ишемии миокарда относятся: ангинозная боль в грудной клетке, часто иррадиирующая в плечо, шею, нижнюю челюсть или руку; ощущение стеснения или сдавления в груди; одышка; необъяснимая тошнота; выраженная усталость и слабость [34]. Согласно исследованию Virani S.S. et al. (2020), нетипичные симптомы ишемии, такие как дискомфорт в нижней челюсти, шее, спине, слабость, головокружение и одышка, статистически значимо чаще встречаются у женщин по сравнению с мужчинами (54,4% против 45,6% соответственно) [73, 103]. Среди пациентов с установленным диагнозом ИБС (включая перенесенный острый коронарный синдром, предшествующую реваскуляризацию миокарда или стабильную стенокардию) около 32,7% сообщают как минимум об одном эпизоде стенокардии в течение последнего месяца. При этом у 23,3% пациентов симптомы носят частый характер (ежедневный или еженедельный), а 56,3% пациентов для контроля симптоматики вынуждены принимать в среднем два антиангинальных препарата [45].

### **1.6. Медикаментозное и хирургическое лечение ИБС**

В современной кардиологии выделяют три основных подхода к лечению ишемической болезни сердца: консервативный (медикаментозный), инвазивный и комбинированный. Консервативная терапия направлена на купирование симптомов, замедление прогрессирования заболевания и профилактику

тику осложнений. Согласно принципам доказательной медицины, базисная медикаментозная терапия ИБС включает комбинацию антиагрегантов (аспирин и ингибиторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов) и статинов [76].

При наличии показаний методом выбора является прямая реваскуляризация миокарда путем чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования. В клинической практике наиболее распространен комбинированный подход, объединяющий инвазивные методы с оптимальной медикаментозной терапией. Исследование Kurlansky P. Et al. подчеркивает критическую важность приверженности лечению: у пациентов с ИмбпST несоблюдение режима терапии ассоциировалось с увеличением риска комбинированной конечной точки (смертность от всех причин, нефатальный ИМ, повторное вмешательство) в 2,79 раза (95% ДИ 2,19–3,54;  $p < 0,001$ ) [65]. При анализе влияния приверженности лечению на исходы было показано, что у пациентов, не соблюдавших медикаментозную терапию, результаты КШ были достоверно благоприятнее по сравнению с ЧКВ ( $p = 0,001$ ), тогда как у приверженных лечению пациентов различия в исходах между методами реваскуляризации были статистически незначимы ( $p = 0,574$ ) [65].

В настоящее время в кардиохирургической практике отсутствует консенсус относительно выбора оптимального метода прямой реваскуляризации миокарда. Многочисленные исследования демонстрируют, что коронарное шунтирование ассоциируется с более низким риском повторного инфаркта миокарда и необходимости повторных реваскуляризаций по сравнению с чрескожным коронарным вмешательством [42]. У пациентов с многососудистым поражением коронарного русла КШ также демонстрирует преимущество в виде снижения общей и сердечно-сосудистой смертности. Однако следует отметить, что среди пациентов с многососудистым поражением, включающим изолированное поражение передней межжелудочковой артерии (ПМЖВ), значимых различий в показателях общей и сердечно-сосудистой смертности между КШ и ЧКВ выявлено не было [60].

В современной кардиохирургической практике наличие сахарного диабета и многососудистого поражения коронарных артерий рассматриваются как ключевые показания для выбора коронарного шунтирования в качестве метода реваскуляризации. Исследование SYNTAX продемонстрировало, что повышенная смертность после инфаркта миокарда у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, была ассоциирована именно с наличием сахарного диабета или трехсосудистого поражения [79]. Данные рандомизированных исследований SYNTAX и BEST подтвердили, что у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла ЧКВ по сравнению с КШ было связано с достоверным увеличением риска комбинированной конечной точки, включающей смерть от всех причин, инфаркт миокарда или инсульт (ОР 1,43; 95% ДИ 1,05-1,95;  $p=0,026$ ), сердечно-сосудистой смертности (ОР 2,17; 95% ДИ 1,24-3,81;  $p=0,007$ ), а также других неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений (ОР 1,68; 95% ДИ 1,31-2,15;  $p<0,001$ ) [35].

Важным аспектом улучшения результата является оптимизация периоперационного ведения. Сокращение времени госпитализации при инфаркте миокарда и совершенствование хирургических доступов способствуют снижению интра- и послеоперационных осложнений [68].

Временные параметры госпитализации крайне важны для определения тактики ведения при инфаркте миокарда [37]. Реперфузионная терапия признана золотым стандартом лечения в первые 4-5 часов от момента появления симптомов. Исследование Powers et al. продемонстрировало снижение риска послеоперационных осложнений и смертности у пациентов с ИмпST, получивших реперфузию в течение 3 часов от начала симптоматики [87]. Метаанализ 10 исследований показал, что задержка выполнения чрескожного коронарного вмешательства более 90 минут от момента манифестации симптомов ишемии, по сравнению с вмешательством в течение  $\leq 90$  минут, ассоциировалась с статистически значимым повышением внутрибольничной (ОШ

1,52; 95% ДИ 1,40–1,65), 30-дневной и отдаленной (в течение 6-12 месяцев) смертности (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,13–2,06) [46].

В противоположность этим данным, метаанализ 8 рандомизированных клинических исследований, оценивавших отдаленные исходы у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, не выявил различий в риске долгосрочной смертности от всех причин (в среднем за 10,3 года наблюдения) между рутинной инвазивной стратегией (проведение коронарографии в течение 24-96 часов после поступления) и селективной инвазивной стратегией (28,5% в обеих группах). Селективная стратегия подразумевала медикаментозную стабилизацию с последующей коронарной ангиографией только у пациентов с признаками ишемии при нагрузочных тестах или с сохраняющейся симптоматикой [40].

Значимым предиктором снижения послеоперационных осложнений является опыт медицинского центра в выполнении кардиохирургических вмешательств. Многофакторный анализ демонстрирует, что учреждения с малым объемом операционной активности ассоциируются со статистически значимо повышенным риском внутрибольничной летальности от всех причин ( $p < 0,001$ ) [93].

## **1.7. Осложнения ИБС**

Основными методами реваскуляризации миокарда при ИБС остается коронарное шунтирование и чрескожное коронарное вмешательство, которые, несмотря на единую цель восстановления коронарного кровотока, сопряжены с различными процедурными осложнениями [76].

Послеоперационные показатели инвалидизации и летальности напрямую зависят от тяжести ишемической болезни сердца и степени обструкции коронарных артерий. Метаанализ пяти рандомизированных контролируемых исследований, включивших пациентов после ЧКВ, продемонстрировал, что у лиц с ИМ с подъемом сегмента ST риск смертности в первые 30 дней после процедуры был значимо выше по сравнению с пациентами со стабильной

ИБС, в то время как у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST повышенный риск смертности сохранялся в течение двухлетнего периода наблюдения [85]. Кроме того, ИмпST ассоциируется с более высокими внутрибольничными рисками по сравнению с ИмбпST, включая летальность (6,4% против 3,4%), развитие кардиогенного шока (4,4% против 1,6%) и кровотечения (8,5% против 5,5%) [76].

Одной из редких, но клинически значимых причин острого инфаркта миокарда, ассоциированной с повышенным риском летальности и существенно затрудняющей проведение инвазивного лечения, является спонтанная диссекция коронарной артерии. Исследование Mahmoud A.N. et al., включившее пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне спонтанной диссекции, продемонстрировало, что вероятность госпитальной летальности в данной группе была достоверно выше (6,8%) по сравнению с пациентами без диссекции (3,8%; ОШ 1,87; 95% ДИ 1,65–2,11;  $p < 0,001$ ) [75].

Тромбоз полости левого желудочка представляет собой серьезное осложнение инфаркта миокарда, значительно повышающее риск развития ишемических инсультов и системных эмболий. Согласно данным Ram P. Et al., у пациентов с передним ИмпST, осложненным тромбозом левого желудочка, отмечалось статистически значимое увеличение продолжительности госпитализации, более высокие затраты на лечение и повышенный риск тромбоэмболических осложнений (7,3% против 2,1%; ОШ 3,65; 95% ДИ 1,95–6,84;  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами без данного осложнения [89].

Недостаток кислорода, обусловленный ишемической болезнью сердца, приводит к прогрессирующему ослаблению миокарда, что может инициировать развитие сердечной недостаточности (СН). Согласно исследованию Giustino G. Et al., наличие симптомов СН (функциональный класс NYHA  $\geq$  II) в течение 30 дней после чрескожного коронарного вмешательства по поводу ИмпST ассоциируется с достоверно повышенным риском смерти или повторной госпитализации по поводу сердечной недостаточности в течение од-



ного года наблюдения по сравнению с пациентами без симптомов СН (отношение рисков 3,78; 95% ДИ 1,16–12,22;  $p=0,03$ ) [47].

### **1.8. Реперфузионный синдром- патогенез и механизм вторичного повреждения миокарда**

Как хорошо известно, реперфузионный синдром представляет собой сложный патологический процесс, развивающийся в миокарде после восстановления коронарного кровотока. Быстрое нарастание концентрации прооксидантов в тканях при реперфузии после периода ишемии способно подавлять эндогенную антиоксидантную защиту, приводя к выраженному окислительному стрессу. Индукция апоптоза может вызывать отсроченную гибель клеток, переживших первоначальное ишемическое повреждение. Активные формы кислорода и азота, генерируемые в ходе реперфузии, считаются ключевыми медиаторами постреперфузионного повреждения миокарда [72]. Значительную роль в патогенезе ишемически-реперфузионного (И/Р) повреждения играет активация иммунных клеток и высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как  $\text{TNF}\alpha$  и IL-6. Ключевыми защитными сигнальными путями, уменьшающие реперфузионное повреждение, являются PI3K/Akt, MAPK и фосфолипаза C [72]. Важным клиническим последствием И/Р повреждения является повышенная склонность к развитию жизнеопасных аритмий [86, 105].

### **1.9. Применения смесей, содержащих кислород и инертные газы в раннем послеоперационном периоде при ИБС**

Благородные газы, аргон и гелий, признаны перспективными цитопротекторными агентами. В настоящее время органопротективные свойства этих газов активно изучаются в экспериментальных и клинических исследованиях. Большинство работ демонстрируют выраженный защитный эффект



инертных газов при ишемически-реперфузионном повреждении в различных моделях *in vitro* и *in vivo* [1]. Введение инертных газов как до развития ишемии (прекондиционирование), так и после реперфузии (посткондиционирование) достоверно снижает клеточную гибель, что связано с модуляцией эндогенных защитных механизмов и подавлением патологических процессов, усугубляющих реперфузионное повреждение [72].

### **1.10. Состав, свойства механизм действия благородных газовых Смесей**

Гелий (He), занимающий второй номер в периодической системе элементов, представляет собой благородный газ. Его объемная доля в атмосферном воздухе составляет 0,0005%, что делает его третьим по распространенности благородным газом после аргона и неона. В медицинской практике гелий применяется преимущественно в форме кислородно-гелиевых смесей. Уникальные физические свойства гелия — исключительно низкая плотность при вязкости, сопоставимой с воздухом и кислородно-воздушными смесями, обеспечивают ламинаризацию газового потока при респираторной поддержке, что способствует оптимизации легочной вентиляции [28, 57, 62, 78].

Высокая диффузионная способность и теплопроводность гелия [3, 8, 71] обуславливают его положительное влияние на газообмен: нормализацию газового состава крови, восстановление кислотно-щелочного равновесия, улучшение артериальной оксигенации, снижение работы дыхания и оптимизацию функции дыхательного центра [4, 11]. Тепловое воздействие КГС стимулирует терморецепторы, вызывая рефлекторное расслабление гладкой мускулатуры бронхов, улучшение легочной перфузии, снижение вязкости бронхиального секрета и облегчение его эвакуации [5, 11].

Экспериментальные исследования демонстрируют многообещающие органопротекторные свойства гелия: нейропротекторный эффект подтвержден на моделях грызунов, а кардиопротекторный — в исследованиях на

кроликах [1]. Применение КГС приводит к повышению сатурации кислорода и снижению концентрации лактата в крови [70]. Согласно данным Смирновой М.И. и соавт., плазма здоровых добровольцев, полученная через 6 часов после ингаляции гелия, проявляла выраженные антигипоксические свойства в условиях *in vitro* [22].

Аргон (Ar) — благородный газ, занимающий 18-ю позицию в периодической системе элементов. С объемной долей около 0,93% в атмосфере, он является наиболее распространенным инертным газом [92, 72, 102]. В медицинской практике аргон применяется в форме кислородно-аргоновых смесей. Благодаря высокой природной распространенности, стоимость очистки и производства медицинского аргона не высокая, что делает его экономически перспективным [58, 72]. Важным преимуществом аргона является отсутствие наркотического эффекта при нормобарических условиях, что позволяет использовать его у пациентов без седации [92, 102].

Аргон демонстрирует значительный биологический потенциал и тщательно изучается в доклинических исследованиях в качестве цитопротекторного агента. В экспериментах на различных моделях ишемически-реперфузионного повреждения вентиляция аргоном в концентрациях 20–80% продолжительностью от минут до суток неизменно ассоциировалась со снижением клеточной гибели и улучшением функционального восстановления тканей [6, 12, 56, 74, 96, 101, 112]. Механизмы органопroteкции аргона включают модуляцию ключевых молекулярных путей клеточного выживания, что приводит к выраженным антиапоптотическим и пролиферативным эффектам [72, 95, 100, 113]. Исследования *in vitro* на органотипических культурах и опухолевых клеточных линиях продемонстрировали способность аргона обеспечивать защиту от повреждающего воздействия ультрафиолетового излучения [31] и цитотоксических агентов [91, 106].

Аргон демонстрирует выраженное антигипоксическое действие, которое реализуется через облегчение транспорта кислорода из крови в ткани и улучшение его утилизации на клеточном уровне. Эти механизмы приводят к

смещению порога развития терминальной гипоксии, отсрочке клеточной гибели и расширению функциональных возможностей клеток, тканей и организма в целом [14, 18, 32, 63, 98, 117].

В исследовании Irani Y. Et al. было показано, что хранение донорских почек в аргон-насыщенных растворах существенно снижало выраженность И/Р повреждения и улучшало функциональные параметры трансплантата после операции [59]. Аналогичные результаты были получены в работе Faure A. Et al.: почки, кондиционированные в аргон-обогащенной среде, обеспечивали более высокую выживаемость животных после трансплантации (7 из 8 свиней против 3 из 8 в контрольной группе) и способствовали ускоренному восстановлению органной функции [44].

Аргон обладает выраженными нейропротекторными свойствами [33, 52, 114, 115, 116], что подтверждается его способностью защищать культивируемые нейроны от 90-минутного кислородно-глюкозного лишения *in vitro* [61]. Механизм цитопротекции включает активацию ключевых киназных сигнальных путей, что демонстрируется на модели И/Р повреждения в клетках респираторного эпителия [72]. Применение нормоксической 50% КАС обеспечивает защиту против  $H_2O_2$ -индуцированного апоптоза в эпителиальных клетках дыхательных путей, несмотря на минимальные некротические эффекты. Данное защитное действие реализуется через последовательную активацию путей JNK, p38 и ERK1/2 MAP-киназ [72].

Обработка аргоном индуцирует двухфазную активацию MAPK-сигнального пути: первоначальную стресс-ассоциированную реакцию с последующей защитной фазой. Ранний ответ (через 60-90 минут) характеризуется транзиторным усилением фосфорилирования стресс-активируемых киназ JNK (Thr183/Tyr185) и p38 (Thr180/Tyr182), а также кратковременным пиком активации ERK1/2 (Thr202/Tyr204) с последующим возвращением к базальному уровню. Поскольку JNK и p38 традиционно ассоциируются с провоспалительными и проапоптотическими сигналами, их первоначальная активация может представлять собой адаптивный стресс-ответ. В последую-

щем развивается защитная фаза, опосредованная устойчивой активацией ERK1/2, которая противодействует апоптозу и способствует клеточному выживанию. Данный двухфазный паттерн активации MAPK (mitogen-activated protein kinases) является универсальным механизмом, общим для прекондиционирования как аргоном, так и ксеноном [56, 95, 96].

Однако исследование Fahlenkamp et al. [41] выявило избирательную активацию ERK1/2 аргоном в клетках микроглии без значимого влияния на высвобождение цитокинов, в то время как в нейронах и астроцитах аналогичная активация не наблюдалась. Эти данные свидетельствуют о том, что активация MAPK представляет собой универсальный клеточный ответ на стресс, способствующий выживанию клеток, который может включать защиту от иммуноопосредованного повреждения. Известно, что данные сигнальные пути обладают плеiotропными эффектами, и ни один каскад не является абсолютно доминирующим в условиях наличия альтернативных защитных механизмов. Важно отметить, что активация MAPK при аргоновом прекондиционировании демонстрирует строгую временную зависимость, что подчеркивает значимость точного временного окна для реализации цитопротекторных эффектов [41].

Несмотря на многочисленные документально подтвержденные органопротективные свойства аргона, в литературе присутствуют данные, описывающие его потенциально отрицательный эффекты *in vivo* — особенно в клетках легких после И/Р повреждения и в моделях ишемического инсульта [72, 90]. В этих исследованиях аргон обеспечивал цитопротекцию, но одновременно индуцировал некроз в части клеточной популяции. Выбор клеточного пути смерти (апоптоз или некроз) после окислительного стресса определяется сложным балансом активации множественных сигнальных путей. Предполагается, что аргон может модулировать апоптотические механизмы, в результате чего необратимо поврежденные клетки подвергаются некротической гибели.

Важно подчеркнуть, что в совокупности протективные эффекты аргона значимо преобладают над его потенциально негативными воздействиями, что в итоге приводит к увеличению пула жизнеспособных клеток и подтверждает общий благоприятный профиль безопасности аргона в экспериментальных условиях [38, 101].

### **1.11. Пре- и посткондиционирование благородными газовыми смесями**

Кондиционирование представляет собой эндогенный защитный механизм тканей и органов, направленный на повышение их устойчивости к ишемическому повреждению через активацию адаптивных клеточных и молекулярных процессов. В зависимости от временного соотношения с ишемическим эпизодом выделяют два основных типа кондиционирования: прекондиционирование (ПреК) — применение защитного воздействия до наступления ишемии, и посткондиционирование (ПостК) — применение защитного воздействия во-время или непосредственно после реперфузии. Оба стратегических подхода демонстрируют значительный органопротективный потенциал в экспериментальных и клинических исследованиях, минимизируя объем повреждения ткани за счет стимуляции эндогенных сигнальных путей выживаемости клеток [72, 77, 88].

#### **1.11.1. Прекондиционирование аргоном**

В исследовании Mayer B. Et al. [77] была изучена временная динамика кардиопротекторных эффектов прекондиционирования аргоном на первично изолированных кардиомиоцитах новорожденных крыс. Воздействие 50% аргоном в течение 1 часа с последующей 5-часовой сублетальной гипоксией ( $<1\% \text{ O}_2$ ) применяли в рамках двух временных окон: раннего (первые 3 часа) и позднего (24-48 часов). Оценка жизнеспособности и пролиферации клеток,

а также анализ экспрессии мРНК и белка показали следующие результаты: в раннем окне ПреК аргоном не демонстрировало значимых кардиопротекторных эффектов, в позднем окне (через 24 часа после воздействия)- наблюдалось статистически значимое увеличение жизнеспособности кардиомиоцитов по сравнению с контрольной группой ( $p=0.015$ ), независимое от пролиферативных процессов.

На молекулярном уровне ПреК аргоном достоверно повышало экспрессию ключевых защитных генов: белка теплового шока HSPB1 (HSP27) ( $p=0.048$ ); супероксиддисмутазы 2 (SOD2) ( $p=0.001$ ); фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) ( $p<0.001$ ); индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) ( $p=0.001$ ). При этом значимых различий в активации киназ, ассоциированных с выживанием клеток, между ранним и поздним окнами ПреК выявлено не было [77].

Полученные данные демонстрируют, что кардиопротективный эффект аргона реализуется в основном в рамках второго окна preconditionирования и опосредован активацией ключевых цитопротекторных свойств. Выявленное повышение экспрессии HSP27 (белка теплового шока, обеспечивающего стабилизацию цитоскелета подавление апоптоза), SOD2 (митохондриальной антиоксидантной ферментации, нейтрализующей супероксид-радикалы), VEGF (фактора ангиогенеза, улучшающего микроциркуляцию и оксигенацию) и iNOS (индуцибельной синтазы оксида азота, модулирующей сосудистый тонус и воспалительный ответ) формирует защитный ответ, который значительно повышает выживаемость кардиомиоцитов в условиях ишемического стресса [77].

В исследовании Hong Qi et al. [88] была продемонстрирована способность preconditionирования аргоном уменьшает ишемически-реперфузионного повреждения кардиомиоцитов через активацию miR-21-опосредованного сигнального пути. Обработка клеток 50% аргоном до кислородно-глюкозной депривации существенно повышала пролиферативную активность кардиомиоцитов, снижала высвобождение лактатдегидрогеназы

(ЛДГ), и подавляла апоптоз. На молекулярном уровне ПреК аргоном индуцировало экспрессию микроРНК-21, что приводило к снижению чувствительности ее белковых мишеней — PDCD4 (Programmed Cell Death Protein 4) и PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog). Данные изменения сопровождались значительным снижением провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), маркеров окислительного стресса (АФК и МДА), и повышением активности супероксиддисмутазы (СОД). Авторы заключили, что кардиопротективный эффект аргона реализуется через miR-21/PDCD4/PTEN-зависимое подавление окислительного стресса и воспаления [88].

В исследовании Savary G. Et al. [94] была системно оценена способность аргона обеспечивать органопротекцию в модели полиорганной недостаточности, индуцированной пережатием аорты у кроликов. После 30-минутной ишемии и 300-минутной реперфузии животные вентилировались либо кислородно-воздушной смесью (FiO<sub>2</sub>=30%, контроль), либо смесью 70% аргона/30% кислорода в трех режимах. В данном исследовании Аргон демонстрирует выраженный органопротективный эффект на сердечно-сосудистую систему, почки и кишечник, но не влиял на системный воспалительный ответ. Критическую важность имело временное окно введения: наибольшая эффективность наблюдалась при применении до ишемии [94].

Согласно исследованию Pagel P.S. и соавт. [83], воздействие аргона и гелия после окклюзии передней нисходящей артерии (ПНА) обеспечивает выраженную кардиопротекцию за счет активации про-выживающих киназных путей и ингибирования открытия митохондриальной поры переходной проницаемости. В эксперименте кролики, подвергнутые 30-минутной окклюзии ПНА и 3-часовой реперфузии, были разделены на группы: контроль- инфузия 0.9% физиологического раствора; газовые смеси- три цикла по 5 минут ингаляции 70% He/Ne/Ar + 30% O<sub>2</sub> с 5-минутными интервалами введения 70% N<sub>2</sub> + 30% O<sub>2</sub> перед окклюзией. Ишемическое прекондиционирование- три цикла короткой ишемии (5 мин) с реперфузией (5 мин) перед основной окклюзией. Прекондиционирование гелием и аргоном снижало размер ин-



фаркта миокарда ( $23\pm4\%$  и  $22\pm2\%$  соответственно) по сравнению с контролем ( $45\pm5\%$ ;  $p<0.05$ ). Неон не проявлял кардиопротективных свойств. Селективные ингибиторы киназ (вводимые отдельно) не влияли на размер инфаркта, но полностью блокировали защитный эффект гелия.

Благородные газы гелий и аргон индуцируют фармакологическое preconditioning через активацию киназных сигнальных путей, что приводит к значительному уменьшению объема ишемического повреждения миокарда [83].

### **1.11.2. Посткондиционирование аргоном**

Ишемическое посткондиционирование представляет собой перспективный стратегический подход к минимизации реперфузионного повреждения органов и тканей, в частности миокарда. Данная методика заключается в создании серии кратковременных эпизодов ишемии в начальной фазе реперфузии, следующей за длительным периодом ишемии [55, 43].

Экспериментальные исследования на моделях остановки сердца у грызунов с последующей сердечно-легочной реанимацией продемонстрировали, что применение аргона в фазе посткондиционирования улучшает неврологические исходы и уменьшает повреждение нейронов. Эти данные свидетельствуют о потенциале аргона как эффективного агента для фармакологического посткондиционирования с целью нейропротекции [51, 109, 110].

В исследовании Lemoine S. Et al. [69] была всесторонне оценена кардиопротективная эффективность посткондиционирования КАС на различных экспериментальных моделях. И/Р путем временной окклюзии коронарной артерии с оценкой функции сердца методом магнитно-резонансной томографии (МРТ). Исследование аритмий с помощью внутриклеточных микроэлектродов в изолированном желудочке крысы и модели пограничной зоны желудочка морской свинки; Оценка контрактильности в препаратах ушек предсердий человека. Во всех моделях ПостК индуцировали 5-минутным воздействием аргона в фазу реперфузии. ПостК аргоном полностью предотвращало



снижение фракции выброса ЛЖ (24% снижение в контроле vs сохраненная функция в группе аргона). Аргон значительно устранял И/Р-индуцированные нарушения проводимости и аритмии по механизму re-entry. Восстановление сократительной способности в ткани предсердий человека было существенно улучшено в группе аргона ( $83\% \pm 7\%$  vs  $51\% \pm 2\%$  в контроле;  $p < 0.001$ ). Кардиопротективный эффект аргона полностью блокировался ингибиторами киназных путей выживания клеток, что указывает на ключевую роль этих сигнальных путей в реализации защиты [69].

ПостК аргоном обеспечивает кардиопротекцию, включая сохранение систолической функции, антиаритмический эффект и улучшение восстановления контрактильности, через активацию эндогенных киназных путей выживания.

Данные исследования Kiss A и соавт. указывают на то, что постК КАС имеет терапевтический потенциал для ограничения зоны периперационного повреждения миокарда у пациентов с ОКС [64]. В данном исследовании крыс распределили в контрольную группу и группу, получившую 3 цикла введения КАС (50% аргона, 21% кислорода и 29% азота) в течение 5 мин с перерывами в 5 мин на вентиляцию газовой смесью без аргона (79% азота и 21% кислорода). Сердца изымали и оценивали в изолированной системе работающего сердца с перфузией эритроцитов. Холодовая ишемия ( $4^{\circ}\text{C}$ ) в течение 60 мин вызывалась гистидин-триптофан-кетоглутаратной кардиоплегией, с последующей 40-минутной реперфузией. В конце реперфузии у крыс, preconditionированных аргоном, наблюдалось значительное ускорение восстановления сердечного выброса ( $101 \pm 6\%$  против  $87 \pm 11\%$ ;  $P < 0,01$ ), ударного объема ( $94 \pm 4\%$  против  $80 \pm 11\%$ ;  $P = 0,001$ ), наружная работа сердца ( $100 \pm 6\%$  против  $81 \pm 13\%$ ;  $P < 0,001$ ) и коронарный кровоток ( $90 \pm 13\%$  против  $125 \pm 21\%$ ;  $P < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой. Эти результаты сопровождалось достоверным повышением уровня фосфокреатина миокарда ( $23,71 \pm 2,07$  ммоль/г белка по сравнению с контрольной группой ИР,  $13,50 \pm 4,75$ ;  $P = 0,001$ ) и сохранением уровня аденозинтрифосфата ( $13,62$

$\pm 1,89$  ммоль/г белка по сравнению с контрольной группой). Контрольная группа IR аденозинтрифосфат:  $10,08 \pm 1,94$  ммоль/г;  $P = 0,017$ ). Кроме того, предварительное кондиционирование аргоном заметно снижало активацию JNK ( $0,11 \pm 0,01$  против  $0,25 \pm 0,03$ ;  $P = 0,005$ ) и экспрессия белка HMGB1 ( $0,52 \pm 0,04$  против  $1,5 \pm 0,10$ ;  $P < 0,001$ ) после реперфузии.

### **1.11.3. Прекондиционирование гелием**

Продемонстрированы кардиопротективные эффекты КГС в исследовании влияния комбинированного гелия при ПреК и ПостК на мозг и сердце в модели реанимации крыс [25]. Показано, что гелий оказывает кардио- и нейропротекторные эффекты при ПреК и ПостК в виде уменьшения апоптоза клеток.

Был изучен механизм ПреК гелием против инфаркта миокарда *in vivo* [2, 83]. Авторами выполнена 30-минутная окклюзия ПМЖА, после которой лабораторные животные были подвергнуты 3-х часовой реперфузии. Животные были случайным образом распределены по двум экспериментальным группам, где в первой группе (контроль) особи получали физиологический раствор (0,9% NaCl), а во второй – 3 цикла КГС (70% гелия, 30% кислорода), вводимого в течение 5 минут с 5-ти минутными перерывами с воздушно-кислородной смесью перед окклюзией ПМЖА. Полученные результаты и анализ данных показали, что активные формы кислорода и калиевые каналы, регулируемые митохондриальным аденозинтрифосфатом, опосредуют гелий-индуцированное ПреК *in vivo*.

### **1.11.4. Посткондиционирование гелием**

ПостК КГС приводит к уменьшению размера зоны инфаркта миокарда, снижению гибели кардиомиоцитов путем апоптоза, улучшению сократитель-

ной функции миокарда в реперфузионном периоде, а также усилению его толерантности к аритмогенному действию реперфузии [15].

Данные об уменьшении зоны инфаркта миокарда также были продемонстрированы в исследовании на модели фокальной ишемии у крыс [111]. Применение КГС в сравнении с гипероксигенированной воздушной смесью достоверно уменьшало объем инфаркта миокарда и улучшало 24-часовой неврологический дефицит в модели очаговой ишемии у крыс.

Однако данные экспериментальных исследований эффективности органопротекции благородными газами противоречивы. Так, например в исследовании 2016 года, проведенном Zuercher P и соавт., было изучено влияние гелия и аргона на нейропротекцию в модели остановки сердца грызунов [118]. Результаты показали, что замена воздуха гелием или аргоном в смеси воздух-кислород 50:50 в течение 24 ч не улучшала гистологический или клинический исход у крыс, подвергнутых 8-минутной остановке сердца. Или в исследовании о влиянии гелиевого ПреК, ПостК или их комбинации на киназы сигнальной трансдукции у пациентов, перенесших операцию КШ, не наблюдалось влияния на активацию p38 MAPK, ERK 1/2 или уровни HSP27 и PKC-ε в сердце человека [29].

#### **1.12. Применение смесей, содержащих кислород и инертные газы, для коррекции патофизиологических нарушений у человека**

Безопасность и терапевтическая эффективность применения кислородно-гелиевых смесей у человека подтверждена рядом клинических исследований [30]. Благодаря уникальным физическим свойствам гелия (низкая плотность, высокая теплопроводность и диффузионная способность), КГС демонстрируют высокую эффективность в лечении пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей, в программах медицинской реабилитации после гипотермии и для оптимизации восстановления после интенсивных физических нагрузок [4, 5, 9, 23, 17].

Особое значение КГС приобрели в контексте пандемии COVID-19. Способность гелия улучшать респираторный газообмен, снижать работу дыхания и облегчать доставку кислорода в дистальные отделы легких позволила включить эту методику в комплексную терапию пациентов с новой коронавирусной инфекцией, особенно в случаях тяжелой дыхательной недостаточности [13].

Проведенные исследования демонстрируют, что курс комплексной терапии с применением термических КГС оказывает благоприятное влияние на вегетативную регуляцию сердечной деятельности. Наблюдается достоверное повышение вариабельности ритма сердца (ВСР), которое характеризуется: увеличением активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (что отражает усиление восстановительных процессов), снижением степени централизации управления ритмом сердца (уменьшение доминирования симпатической регуляции). Данные изменения объективно свидетельствуют о положительной динамике в сторону нормализации механизмов регуляции сердечного ритма под воздействием термо-гелиевых ингаляций. Это указывает на то, что КГС могут являться эффективным компонентом в программах реабилитации пациентов с дисбалансом вегетативной регуляции [10].

Применение КАС повышает устойчивость организма человека к гипоксии и улучшает сон после психофизических нагрузок [16, 19].

Nafner С и соавт. исследовали влияние преК аргоном на повреждение, связанное с окислительным стрессом, такое как повреждение, возникающее во время И/Р, в эпителиальных клетках дыхательных путей. Они смоделировали острый окислительный стресс, применяя перекись водорода и предположили, что предварительное кондиционирование аргоном уменьшит апоптотическое повреждение клеток, а данная цитопротекция опосредуется митоген-активируемой протеинкиназой (МАПК). Они исследовали предварительное воздействие благородного газа аргона на  $H_2O_2$ -индуцированный окислительный стресс в эпителиальных клетках дыхательных путей. Прекон-

диционирование нормоксической смесью 50% аргона в течение 30, 45 и 180 мин и 30% аргона в течение 180 мин приводило к значительному увеличению количества жизнеспособных клеток и сопутствующему снижению как раннего, так и позднего апоптоза. Небольшое, но значительное увеличение случаев некроза наблюдалось как вредное воздействие предварительного кондиционирования аргоном. Аргон активировал пути ERK1/2, JNK и p38, но не путь Akt. Таким образом, результаты исследований *in vitro*, проведенных Hafner C и соавт., предоставляют первые доказательства защиты легких от окислительного стресса путем кратковременного предварительного кондиционирования аргоном, опосредованного активацией множественных путей МАРК [72].

Однако, согласно лит обзору [1] мета-анализ действия аргона, выполненный De Deken J и соавт. был возможен только при И/Р повреждении головного мозга не показал нейропротекторного действия. Rizvi M и соавт. [91] также сообщили об отсутствии защитного действия преК 75% аргона на повреждения, вызванные депривацией кислорода/глюкозы в клетках канальцевых почек человека, тогда как 75% ксенон был эффективен.

### **1.13. Применение смесей, содержащих кислород и инертные газы, в раннем послеоперационном периоде при хирургической реваскуляризации миокарда**

Данных о периоперационном применении смесей, содержащих кислород и инертные газы, у пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда нами в литературе не обнаружено.

Таким образом, существует настоятельная необходимость в разработке и изучении инновационных методов лечения и профилактики ИБС, остающейся ведущей причиной смертности от кардиологических заболеваний. Перспективным направлением является применение ингаляционных газовых смесей, в частности КГС и КАС, которые в экспериментальных условиях

продemonстрировали значительный кардиопротективный потенциал. В настоящее время исследования органопротективных свойств благородных газов (аргона, гелия) находятся на начальной стадии, что объясняет ограниченное количество рандомизированных клинических исследований с участием людей. Существующие доказательства их эффективности преимущественно получены на доклинических моделях И/Р повреждения у мелких лабораторных животных.

Поэтому изучение действия данных газовых смесей является перспективным и требует дальнейшего рассмотрения, необходима дополнительная информация о безопасности сроках, дозировке и сравнительной эффективности различных инертных газов.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Клиническая характеристика пациентов**

Проведен проспективный анализ результатов лечения 151 пациента (34 женщины и 117 мужчин) с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда в отделении кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Средний возраст пациентов составил 63,6 года. Сформированные группы, получавшие ингаляции АргОкса и ГелиОкса, а также контрольная группа (ингаляции атмосферного воздуха), статистически значимо не различались по половому составу ( $p=0,833$ ).

Проведен анализ частоты сопутствующей патологии в сравниваемых группах, результаты которого представлены в таблице 1. Группы были сопоставимы по большинству оцениваемых показателей. Статистически значимые межгрупповые различия были выявлены лишь в двух случаях: частота

дислипидемии была достоверно выше в группах АргОкс и ГелиОкс по сравнению с контролем ( $p=0,027$ ), а частота легочной гипертензии — значимо выше в группе ГелиОкс ( $p=0,030$ ). Для части показателей (аневризма левого желудочка, пневмония, пневмосклероз, гидроторакс, туберкуломы, сахарный диабет 1 типа, наличие электрокардиостимулятора) вывод о статистической значимости сделать не представилось возможным ввиду недостаточного количества наблюдений.

Таблица 1 – Частота сопутствующих заболеваний в группах

	Контроль-ная группа	АргОкс	ГелиОкс	Всего	Значимость, p
Постинфарктный кардиосклероз	32 (64%)	28 (57,1%)	32 (61,5%)	92 (60,9%)	0,778
Аневризма левого желудочка	3 (6%)	2 (4,1%)	4 (7,7%)	9 (6%)	0,746**
Пневмония	2 (4%)	1 (2%)	1 (1,9%)	4 (2,6%)	0,767**
Пневмосклероз	2 (4%)	1 (2%)	2 (3,8%)	5 (3,3%)	0,832**
Гидроторакс	1 (2%)	1 (2%)	1 (1,9%)	3 (2%)	0,999**
Туберкуломы	0	0	1 (1,9%)	1 (0,7%)	0,384**
Дислипидемия	0	7 (14,3%)	5 (9,6%)	12 (7,9%)	0,027**
Сахарный диабет 1 типа	0	2 (4,1%)	3 (5,8%)	5 (3,3%)	0,249**
Сахарный диабет 2 типа	19 (38%)	12 (24,5%)	12(23,1%)	43 (28,5%)	0,187

Продолжение таблицы 1

Гипертоническая болезнь	49 (98%)	49 (100%)	52 (100%)	150 99,3%)	0,362**
Нарушения ритма	19 (38%)	20 (40,8%)	17 (32,7%)	56 (37,1%)	0,138
Электрокардиостимулятор	0	4 (8,2%)	3 (5,8%)	7 (4,6%)	0,138**
Легочная гипертензия	5 (10%)	4 (8,2%)	13 (25%)	22 (14,6%)0,030	0,030*

\* статистически значимо

\*\* для вывода о статистической значимости недостаточно наблюдений

Критерии включения и исключения в нашем исследовании представлены в таблице 2.

Таблица 2. Критерии включения и невключения в исследование

Критериями включения в исследование являлись следующие факторы:	Критериями не включения в исследование являлись следующие факторы:
Возраст от 45 до 75 лет	Возраст до 45 лет и старше 75 лет
Наличие показаний к реваскуляризации миокарда	Декомпенсация ХСН
Добровольное согласие на участие в исследовании	Отказ от участия в исследовании

Ингаляции проводили в соответствии с протоколом, утвержденным Этическим комитетом: за 12–24 часа до операции и в течение 24–48 часов после операции. Все пациенты были разделены на три группы. Первую группу (n=49) составили пациенты, которым выполнялось пре- и посткондиционирование КАС, вторую группу (n=52) — пациенты, получавшие пре- и посткондиционирование КГС. Группу контроля (n=50) составили пациенты, которым проводилась традиционная предоперационная подготовка с ингаляцией увлажнённого кислорода. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, а также частоте и структуре сопутствующих заболеваний.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013 г.). Все пациенты до включения в исследование подписали добровольное информированное согласие. Дизайн исследования был одобрен Независимым этическим комитетом при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) на основании протокола № 11 от 29 июня 2023 года, соответствующего требованиям Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## **2.2. Характеристика кислородно-аргоновой и кислородно-гелевой Смеси**

Для ингаляций применялись нормоксические газовые смеси: кислородно-аргоновая (20% O<sub>2</sub>, 80% Ar) и кислородно-гелиевая (20% O<sub>2</sub>, 80% He). В



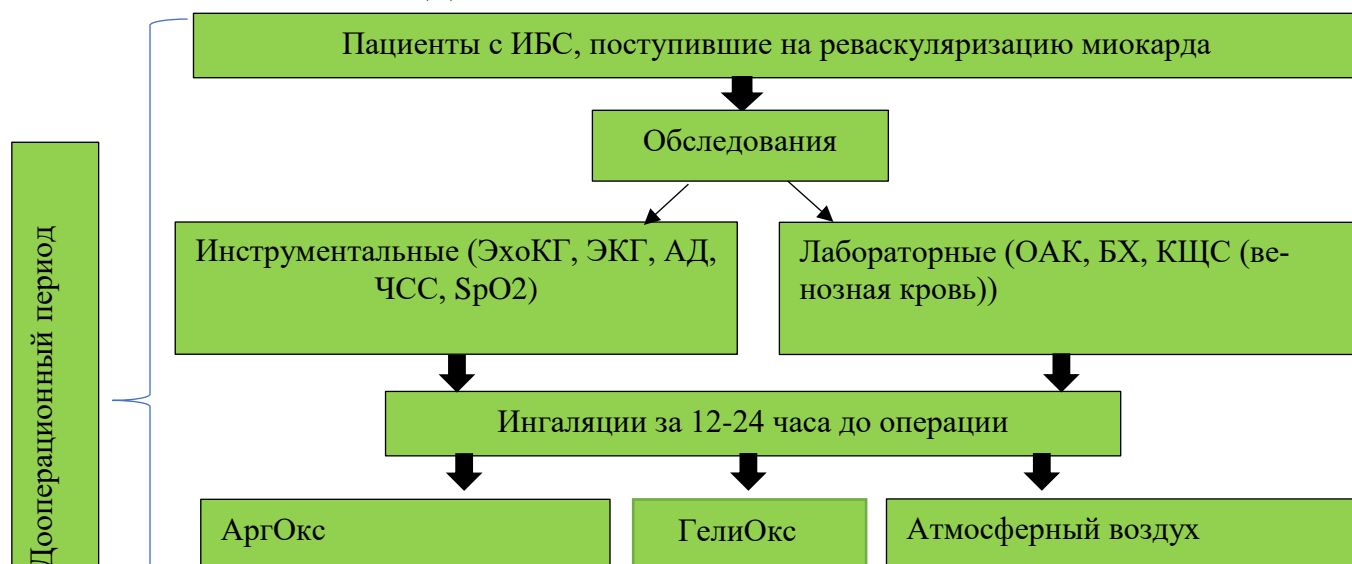
пред- и послеоперационном периоде пациенты исследуемых групп получали ингаляции коммерческих препаратов «АргОкс» и «ГелиОкс» (ООО «АКЕЛА-Н», Россия), соответствующих указанному составу. В контрольной группе использовался атмосферный воздух в качестве плацебо. Все газовые смеси, включая плацебо, перед ингаляцией нагревались до 70 °С.

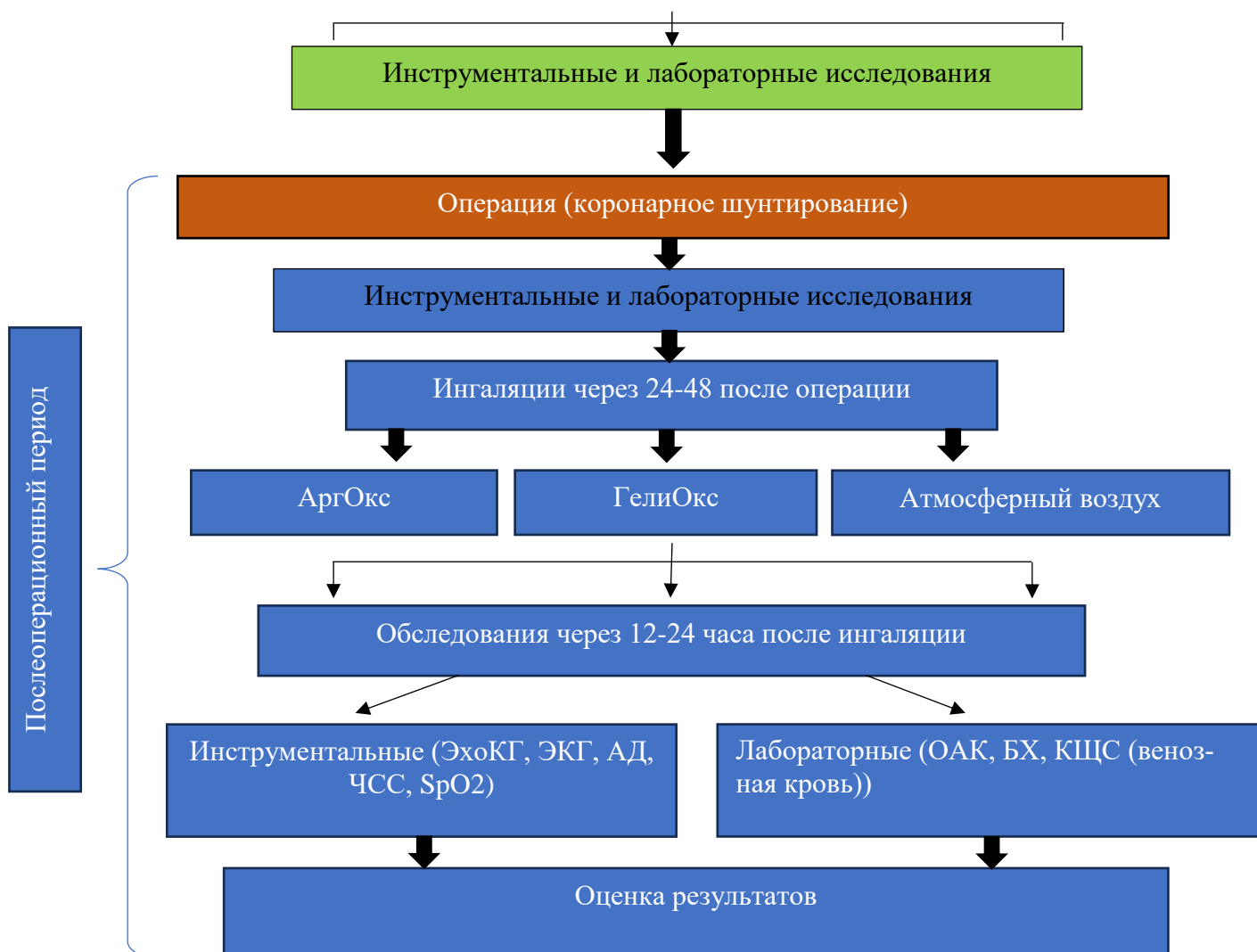
Ингаляции проводились за 12–24 часа до операции и в течение 24–48 часов после операции. Процедура включала два сеанса продолжительностью 7–10 минут каждый с интервалом 3–5 минуты между ними. Для доставки газовых смесей использовался аппарат «Ингалит-В2-01» (ЗАО «СКБ ЭО при ИМБП РАН», Россия). Для обеспечения герметичности и предотвращения попадания атмосферного воздуха в дыхательные пути применялись индивидуальные анестезиологические маски, а выдох осуществлялся в окружающую среду через вирусно-бактериальные фильтры.

### 2.3 Дизайн исследования

Дизайн нашего исследования представлен в таблице 3.

Таблица 3. Дизайн исследования.





Периодизация контрольных исследований включала четыре временные точки: исходное обследование до первой ингаляции, второе — через 12–24 часа после ингаляции (непосредственно перед операцией), третье — в раннем послеоперационном периоде (в течение первых 24 часов после операции) и заключительное — через 24–48 часов после послеоперационной ингаляции.

На всех этапах до и после ингаляций, а также до и после оперативного вмешательства, регистрировались показатели артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Лабораторный мониторинг включал выполнение общего, биохимического анализа крови и КЩС а инструментальный — регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) и проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) с измерением систолической экскурсии фиброзного

кольца митрального клапана (MAPSE) и систолической экскурсии кольца трёхстворчатого клапана (TAPSE). Для оценки качества жизни использовался опросник Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), разработанный T. Rector и J. Cohn в 1987 году.

Таблица 4. Миннесотский опросник качества жизни при ХСН

Хроническая сердечная недостаточность не позволяла вам жить в этом месяце так, как вы хотите, из-за:						
1. Отечности стоп, голеней и т.д.?	0	1	2	3	4	5
2. Необходимости отдыхать сидя или лежа в течение дня?	0	1	2	3	4	5
3. Трудностей при ходьбе или при подъеме по лестнице	0	1	2	3	4	5
4. Ограничений во время работы по дому или на дачном участке?	0	1	2	3	4	5
5. Невозможности дальних поездок?	0	1	2	3	4	5
6. Нарушения полноценного сна в ночное время?	0	1	2	3	4	5
7. Трудностей во взаимоотношениях с членами семьи или друзьями?	0	1	2	3	4	5
8. Ограничений возможности зарабатывать на жизнь?	0	1	2	3	4	5

Продолжение таблицы 4

9. Невозможности полноценного активного отдыха, занятий спортом?	0	1	2	3	4	5
10. Невозможности полноценной половой жизни?	0	1	2	3	4	5
11. Соблюдения диеты, ограничивающей количество и разнообразие употребляемых продуктов?	0	1	2	3	4	5
12. Ощущения нехватки воздуха?	0	1	2	3	4	5
13. Ощущения усталости, утомления, отсутствия энергии?	0	1	2	3	4	5
14. Необходимости периодически находиться в больнице?	0	1	2	3	4	5
15. Расходов на лекарства?	0	1	2	3	4	5
16. Побочного действия лекарств?	0	1	2	3	4	5
17. Ощущения, что вы являетесь обузой для семьи?	0	1	2	3	4	5
18. Ощущения беспомощности?	0	1	2	3	4	5

19. Ощущения беспокойства?	0	1	2	3	4	5
20. Неспособности сконцентрироваться и ухудшения памяти?	0	1	2	3	4	5
21. Депрессии?	0	1	2	3	4	5
*0 баллов – отличное качество жизни, 105 баллов – максимально плохое качество жизни						

При анализе показателей установлено, что чем больше баллов получил пациент по Миннесотскому опроснику, тем хуже он оценивает состояние своего здоровья.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Клинические данные пациентов.

Параметр	Группа контроля	АргОкс	ГелиОкс	Статистическая значимость, р
Возраст, лет	63,2±6,5	63,6±6,8	63,6±6,8	0,805
Пол, доля лиц мужского пола	40 (80%)	38 (77,6%)	39 (75%)	0,766
Постинфарктный кардиосклероз	32 (64%)	28 (57,1%)	32 (61,5%)	0,485
Аневризма левого желудочка	3 (6,0%)	2 (4,1%)	4 (7,7%)	1,0

Продолжение таблицы 5

Пневмония	2 (4,0%)	1 (2,0%)	1 (1,9%)	1,0
Пневмосклероз	2 (4,0%)	1 (2,0%)	2 (3,8%)	1,0
Гидроторакс	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (1,9%)	1,0
Сахарный диабет I типа	0 (0%)	2 (4,1%)	3 (5,8%)	0,242
Сахарный диабет II типа	19 (38,0%)	12 (24,5%)	12 (23,1%)	0,194
Гипертоническая болезнь	49 (98%)	49 (100%)	52 (100%)	1,0
Нарушения ритма	19 (38,0%)	20 (40,8%)	17 (32,7%)	0,774
Наличие электрокардиостимулятора	0 (0%)	4 (8,2%)	3 (5,8%)	0,056

Как демонстрируют данные, сравниваемые группы статистически значимо не различались по основным демографическим и клиническим параметрам, включая возраст, пол, антропометрические показатели, а также показатели качества жизни, что подтверждает их сопоставимость на момент начала исследования.

## 2.4 Инструментальные методы исследования

Для комплексной оценки состояния миокарда, морфофункциональных параметров левого желудочка, степени поражения коронарного русла и показателей газового состава крови всем пациентам проводился стандартный комплекс лабораторных и инструментальных исследований, включавший: ЭКГ, ЭхоЭКГ, коронарографию, общий и биохимический анализы крови, анализ кислотно-щелочного состояния и газового состава венозной крови. Для субъективной оценки функционального статуса применялся Миннесотский опросник качества жизни при хронической сердечной недостаточности (MLHFQ).

Электрокардиографическое исследование выполняли на аппаратах SCHILLER (Швейцария) по стандартной методике в 12 отведениях. Проводился анализ ритма и частоты сердечных сокращений, а также оценка нарушений атриовентрикулярной, внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости. Локализация и распространенность рубцового процесса миокарда оценивались на основе изменений комплекса QRS, наличия глубоких зубцов Q, патологических комплексов QS и динамики сегмента ST относительно изолинии.

Эхокардиографическое исследование выполняли на ультразвуковом сканере экспертного класса «Artiida» (Toshiba, Япония) с использованием датчика 2,5–3,5 МГц по стандартной методике. Протокол исследования включал оценку насосной и сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ). Линейные размеры измеряли в продольном сечении в В-режиме с учётом изменения геометрии полости ЛЖ в систолу и диастолу. Конечнодиастолический и конечно-систолический объёмы, а также фракцию выброса ЛЖ рассчитывали по методу Симпсона в четырёх- и двухкамерной позициях. Проводили оценку клапанного аппарата и анализ региональной сократимости

ЛЖ с использованием 16-сегментной модели, визуализируя сегменты из парастернального и апикального доступов.

Селективная коронарография выполнена всем пациентам по методике Judkins с регистрацией изображения на цифровой носитель. Запись проводили со скоростью 15–30 кадров/с: для правой коронарной артерии — в левой и правой косых, а также краниальной проекциях; для левой коронарной артерии — в краниальной, каудальной, краниальной и каудальной косых, левой и правой косых проекциях. Введение контрастного вещества (Оптирей, Омнипак, Визипак) осуществляли вручную болюсно в объёме 3–6 мл. Гемодинамически значимым считали стеноз, превышающий 70% диаметра просвета коронарной артерии. При дооперационном обследовании стенозирующее поражение коронарных артерий было подтверждено у 100% пациентов.

## **2.5. Переоперационное ведение**

Периоперационное ведение пациентов включало стандартный протокол. После индукции анестезии выполнялась интубация трахеи и устанавливался режим искусственной вентиляции легких с  $\text{FiO}_2$  40%. Гемодинамический мониторинг осуществляли посредством катетеризации лучевой артерии. Хирургический доступ обеспечивался путем срединной стернотомии с последующим забором аутоотрансплантатов — внутренней грудной артерии и большой подкожной вены.

Коронарное шунтирование в основном выполнялось на работающем сердце без использования аппарата искусственного кровообращения (АИК) с применением внутрикоронарных шунтов и механического стабилизатора миокарда. При развитии интраоперационной гемодинамической нестабильности осуществляли переход на искусственное кровообращение по схеме «правое предсердие — восходящая аорта». В случаях быстрой стабилизации гемодинамики кардиоплегия не проводилась. При сохраняющейся нестабильности накладывался зажим на восходящую аорту с последующим введе-

нием кристаллоидного кардиоплегического раствора «Кустодиол» (30 мл/кг) в корень аорты для обеспечения электромеханического покоя сердца.

Среднее количество наложенных шунтов составило  $2,75 \pm 1$ . Проксимальные анастомозы формировали с использованием бокового зажима на восходящей аорте. По завершении основного этапа операции выполняли послойное ушивание операционной раны. Все пациенты были переведены в отделение кардиохирургической реанимации для дальнейшего наблюдения.

## **2.6. Статистическая обработка**

Статистический анализ данных проводился с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 26.0. Нормальность распределения количественных переменных оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В зависимости от результатов проверки, для сравнения групп применялись параметрические или непараметрические методы. Категориальные данные анализировались с построением таблиц сопряженности.

Количественные данные представлены в виде медиан с указанием нижнего и верхнего квартилей. Визуализация распределения данных осуществлялась с помощью диаграмм типа «ящик с усами» (Box-and-Whiskers), отображающих медиану, интерквартильный размах и минимальные/максимальные значения.

Оценка корреляционной связи проводилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ) с указанием 95% доверительного интервала и уровня статистической значимости ( $p$ -value). Во всех анализах использовался двусторонний уровень значимости, при этом статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медианный возраст пациентов во всех группах был сопоставим: в группах АргОкс и ГелиОкс он составил  $63,6 \pm 6,8$  лет, а в контрольной группе —  $63,2 \pm 6,5$  лет. Доля мужчин была примерно одинаковой: 80% в контроле, 77,6% в группе АргОкс и 75% в группе ГелиОкс. Распространенность постинфарктного кардиосклероза была максимальной в контрольной группе (64%), тогда как в группах АргОкс и ГелиОкс она составила 57% и 61% соответственно. Аневризма левого желудочка была диагностирована у 4%, 7% и 6% пациентов в группах АргОкс, ГелиОкс и контроля соответственно. Средний индекс массы тела (ИМТ) во всех группах составил  $28 \text{ кг/м}^2$ , а медиана частоты сердечных сокращений — 58 уд/мин.

В исследовании сравнивалась структура хирургических вмешательств у пациентов, разделённых на три группы в зависимости от применяемой ингаляционной терапии: "Атмосферный воздух" ( $n=50$ ), "АргОкс" ( $n=49$ ) и "ГелиОкс" ( $n=52$ ). Выполненные хирургические вмешательства представлены в таблице 6.



Таблица 6 – Выполненные хирургические вмешательства

Вмешательство	Атмосферный воздух	АргОкс	ГелиОкс	Всего	Значимость, р
Операция на работающем сердце без искусственного кровообращения	43 (86%)	38 (77,6%)	39 (75%)	120 (79,5%)	0,358
Операция с искусственным кровообращением без плегии	7 (14%)	11 (22,4%)	13 (25%)	31 (20,5%)	
Параллельное искусственное кровообращение	0	7 (14,3%)	4 (7,7%)	11 (7,3%)	0,024**
Искусственное кровообращение и плегия	6 (12%)	4 (8,2%)	9 (17,3%)	19 (12,6%)	0,379

\*\* для вывода о статистической значимости недостаточно наблюдений.

Во всей исследуемой группе преобладали операции на работающем сердце без искусственного кровообращения, которые были выполнены 120 пациентам (79,5%). Распределение этого вида вмешательства между группами было статистически однородным ( $p=0,358$ ): его доля составила 86% в группе "Атмосферный воздух", 77,6% в группе "АргОкс" и 75% в группе "ГелиОкс".

Операции с ИК, но без применения кардиоплегии, были выполнены 31 пациенту (20,5%). Наблюдалась тенденция к увеличению частоты данного метода в группах "АргОкс" (11 пациентов, 22,4%) и "ГелиОкс" (13 пациентов, 25%) по сравнению с группой "Атмосферный воздух" (7 пациентов, 14%).

При анализе частоты применения параллельного ИК было отмечено различие между группами ( $p=0,024$ ). Однако, как указано в примечании, для вывода о статистической значимости данного различия количество наблюдений было недостаточным. В группе "Атмосферный воздух" таких вмешательств не зарегистрировано, в то время как в группе "АргОкс" их было 7 (14,3%), а в группе "ГелиОкс" — 4 (7,7%). В сумме этот метод применялся у 11 пациентов (7,3%).

Частота вмешательств с использованием как ИК, так и кардиоплегии была сопоставимой между всеми тремя группами ( $p=0,379$ ). В группе "Атмосферный воздух" таких операций было 6 (12%), в группе "АргОкс" — 4 (8,2%), а в группе "ГелиОкс" — 9 (17,3%), что в общей сложности составило 19 случаев (12,6%).

Таким образом, группы были в целом сопоставимы по структуре выполненных хирургических вмешательств, за исключением тенденции в распределении методов с использованием параллельного ИК, требующей осторожной интерпретации ввиду малого числа наблюдений.

Статистически значимых различий в показателях сатурации кислорода ( $SpO_2$ ) между группами не выявлено ни на одном из этапов исследования: до ингаляции ( $p=0,835$ ), после ингаляции до операции ( $p=0,529$ ) и после ингаляции в послеоперационном периоде ( $p=0,146$ ). Корреляционный анализ подтвердил, что во всех группах уровень  $SpO_2$  до операции был достоверно выше, чем после оперативного вмешательства ( $p \leq 0,001$ ), в то время как однократная ингаляция не оказывала статистически значимого влияния на данный

показатель. Важно отметить, что во всех случаях значения сатурации оставались в пределах нормальных значений (более 95%), что свидетельствует об удовлетворительной оксигенации на протяжении всего исследования и подтверждает безопасность применения кислородных смесей.

### 3.1 Лабораторные методы исследования

Лабораторные данные представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты исследований

Группы исследования		Показатели							
		pH	cLac	Ca <sup>2+</sup>	pCO2	K <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	ABE
Группа контроля	До операции	7,4 (7,3; 7,4)	1,225 (0,8; 1,51)	1,22 (1,16; 1,272 5)	42 (37,75 ; 47,25)	3,85 (3,5; 4,3)	139 (135; 145,2)	24,9 (22,25; 26,6)	0 (-1; 2)
	После ингаляции, до операции	7,395 (7,3; 7,4)	1,2 (1; 1,5)	1,22 (1,16; 1,273)	44 (38,75 ; 48)	3,9 (3,6; 4,2)	139,5 (136; 144,25)	25 (22; 26,75)	0,25 (- 1; 2)
	После операции	7,4 (7,3; 7,4)	1,9 (1,4; 2,4)	1,06 (1,03; 1,102 5)	49 (48,75 ; 51)	4,1 (3,8; 4,3)	134 (131,75 ; 137)	28,45 (27,4; 29,525)	0 (-1; 2)
ГелиОкс	До операции	7,33 (7,302 5; 7,367 5)	1,65 (1,1; 2,2)	1,2 (1,162 5; 1,245)	51,5 (47,25 ; 58,75)	4,2 (3,925 ; 4,4)	138 (137; 139)	27,55 (25,4; 30,15)	1,5 (- 1,5; 3,75)
	После ингаляции, до операции	7,35 (7,31; 7,387 5)	1,8 (1,325 ; 2,1)	1,095 (0,978 ; 1,152)	51 (44,25 ; 57,75)	4,1 (3,725 ; 4,3)	139 (137,25 ; 140,75)	27,8 (25,125; 29,8)	2,1 (0; 3,575)
	После операции	7,37 (7,35; 7,397 5)	1,8 (1,525 ; 2,1)	1,18 (1,13; 1,22)	43 (41,25 ; 47)	3,9 (3,6; 4,1)	138 (136; 140)	25,9 (23,825; 27,2)	0,4 (- 1,2; 1,775)
АргОкс	До операции	7,34 (7,3; 7,37)	1,8 (1,3; 2,3)	1,17 (1,11; 1,2)	53 (46; 56)	3,9 (3,8; 4,2)	139 (138; 140)	27,9 (25,25; 30,35)	1,6 (- 3,5; 3,15)
	После ингаляции, до операции	7,36 (7,33; 7,4)	1,8 (1,1; 2,3)	1,09 (0,995 ; 1,165)	49 (44,5; 55)	4,1 (3,8; 4,5)	139 (136; 140,5)	26 (24,8; 28,05)	-0,1 (- 2; 1,1)

	После операции	7,38 (7,36; 7,39)	1,7 (1,35; 1,25)	1,17 (1,135 ; 1,19)	45(42, 49)	3,8 (3,55; 4,1)	138 (137; 140)	27,3 (24,4; 29,65)	3,6 (1,7; 7,05)
--	----------------	-------------------------	------------------------	---------------------------	---------------	-----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------------

Продолжение таблицы 7

Группы исследования		Показатели							
		SBE	pO <sub>2</sub>	sO <sub>2</sub>	cGlu	Hct,c	HBG, г/л	PLT, 10 <sup>9</sup> /л	RBC, 10 <sup>12</sup> /л
Группа контроля	До операции	1(- 1,25;2 )	43 (39; 47)	70 (62,75 ; 77)	5,8 (5; 6,825)	37,5 (35,75 ; 47)	135,5 (128; 148,2 5)	262,5 (218,75 ; 314)	4,7 (4,4; 5)
	После ингаляции, до операции	1 (- 1,25;2 )	44(48; 39)	70 (64,75 ; 74,5)	5,55 (4,825 ; 6,825)	35 (30,75 ; 39)			
	После операции	0 (-2; 2)	40 (33,75 ; 44)	59 (51,75 ; 68)	6,8 (6,2; 7,825)	33,5 (30,75 ; 39)	92,5 (88; 97)	252,5 (209,75 ; 297,5)	3,34 (2,9525; 4,1175)
ГелиОкс	До операции	2,5 (0,025 ; 4,475)	32,5 (24; 37,75)	50,1 (36,65 ; 66,5)	5,84 (4,925 ; 6,475)	41,5 (38; 46)	140 (128,2 5, 147,7 5)	250 (209,25 ; 303)	4,785 (4,2825; 5)
	После ингаляции, до операции	-0,3 (- 1,775; 1)	25 (22; 37,75)	38,5 (32; 62,25)	5,25 (4,8; 5,8)	43 (41; 45)			
	После операции	1,55 (- 0,375; 2,925)	29,5 (26; 35,75)	54 (36,17 5; 63,35)	5,75 (5,3; 6,275)	35,5 (32,25 ; 38)	1,5 (104; 18,75)	257,5 (194,75 ; 335)	3,74 (3,4775; 4,0275)
АргОкс	До операции	2 (0,12; 5,3)	34 (26,5; 43,5)	59 (42; 76)	5,8 (4,7; 7,4)	41 (35,5; 44)	142 (129; 150)	232 (178; 257,2)	4,72 (4,37; 4,99)
	После ингаляции, до операции	0,9 (- 0,5; 2,5)	28 (24,5; 32)	49 (40; 60)	6,1 (5,5; 7,75)	36 (32; 38,5)	112 (100; 126)	153 (188; 298,5)	3,78 (3,33; 4,15)
	После операции	0,6 (- 0,6; 2,25)	30 (22,5; 37,5)	55 (37,5; 70)	5,2 (4,9; 6,05)	43 (40,5; 45)			

Одним из ключевых параметров гомеостаза является кислотно-щелочное состояние, оцениваемое по показателю рН. В нашем исследовании было выявлено статистически значимое различие в исходных показателях рН

до ингаляции между группами: в группе «ГелиОкс» значение рН (7,33) было достоверно ниже, чем в контрольной группе (7,4;  $p=0,030$ ). После проведения ингаляции в предоперационном периоде различия в рН между группами нивелировались (7,395 в контроле против 7,35 в группе ГелиОкс;  $p=0,239$ ). В послеоперационном периоде в группе «ГелиОкс» отмечалось статистически значимое увеличение рН до 7,37 ( $p=0,005$ ). При этом в данной группе зафиксирована значимая динамика рН между показателями до ингаляции до операции и после операции ( $p<0,001$ ), тогда как в контрольной группе подобных изменений выявлено не было.

В группе пациентов, получавших «АргОкс», было выявлено статистически значимое изменение рН в динамике лечения ( $p < 0,001$ ), характеризующееся его нормализацией. После предоперационной ингаляции в этой группе отмечался достоверный рост рН ( $p = 0,018$ ) с последующей стабилизацией показателя, в то время как в контрольной группе динамики рН зафиксировано не было ( $p = 0,990$ ). В послеоперационном периоде значения рН в группе «АргОкс» сохранялись в пределах физиологической нормы, что контрастировало с тенденцией к их снижению в группе контроля.

Исходно, до проведения ингаляций, в группе «ГелиОкс» регистрировался статистически значимо более низкий уровень рН по сравнению с контрольной группой (7,33 против 7,4;  $p = 0,030$ ), что свидетельствовало о тенденции к ацидозу. При этом исходные показатели в группах «АргОкс» и «ГелиОкс» достоверно не различались ( $p = 1,0$ ). После проведения ингаляций в предоперационном периоде межгрупповые различия по рН были нивелированы ( $p = 0,426$ ) и также отсутствовали в послеоперационном периоде ( $p = 0,853$ ). Полученные данные позволяют предположить, что ингаляции кислородно-гелиевой смесью способствуют коррекции ацидотического сдвига и нормализации кислотно-щелочного равновесия в периоперационном периоде.

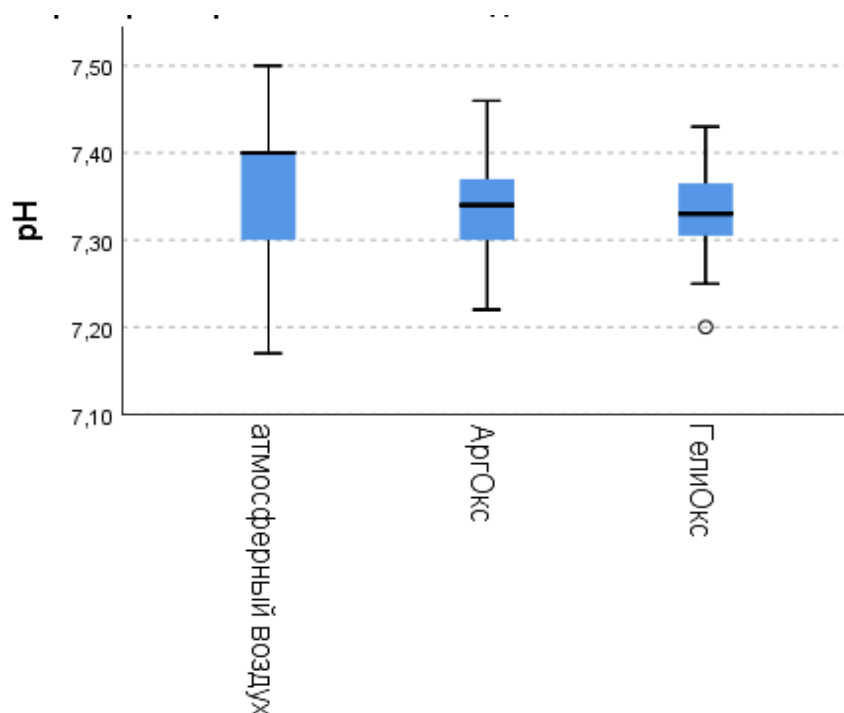


Рисунок 1- Значения рН в динамике при ингаляции «АргОкс», «ГелиОкс» и в контрольной группе

Межгрупповой анализ выявил статистически значимые различия в концентрации лактата в предоперационном периоде. Как до, так и после ингаляции его уровень был достоверно выше в группах «АргОкс» и «ГелиОкс» по сравнению с контрольной группой, получавшей ингаляции атмосферного воздуха ( $p < 0,001$  для всех сравнений до ингаляции;  $p = 0,002$  и  $p = 0,003$  для групп «АргОкс» и «ГелиОкс» соответственно после ингаляции). Важно отметить, что, несмотря на эти различия, исходные медианные значения лактата во всех группах находились в пределах референсного диапазона, хотя после ингаляции у части пациентов в группе «АргОкс» было зафиксировано превышение нормальных показателей.

В послеоперационном периоде статистически значимых различий в уровне лактата между группами обнаружено не было ( $p = 0,634$ ). При этом во всех когортах наблюдалась тенденция к развитию компенсированного лактат-ацидоза (сопровождавшегося нормальными значениями рН), что, вероятно, являлось закономерной реакцией на физиологический стресс, связанный с объемом и тяжестью выполненного кардиохирургического вмешательства.

Анализ концентрации ионизированного кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) выявил статистически значимые динамические изменения в исследуемых группах. Исходный уровень  $\text{Ca}^{2+}$  в группе «АргОкс» до ингаляций в предоперационном периоде был достоверно ниже, чем в группе «ГелиОкс» ( $p=0,012$ ), при этом показатели группы «ГелиОкс» и контрольной группы были сопоставимы. После проведения предоперационных ингаляций в обеих опытных группах зафиксировано значимое снижение уровня  $\text{Ca}^{2+}$ : в группе «ГелиОкс» с 1,2 до 1,095 ммоль/л

( $p < 0,001$ ), а в группе «АргОкс» — с 1,17 до 1,09 ммоль/л ( $p < 0,001$ ), тогда как в контрольной группе его концентрация оставалась стабильной. В послеоперационном периоде динамика носила противоположный характер: в группах «АргОкс» и «ГелиОкс» уровень  $\text{Ca}^{2+}$  возвращался к исходным значениям (до 1,17 ммоль/л,  $p < 0,001$  в обоих случаях), в то время как в контрольной группе отмечалось его значимое снижение с 1,22 до 1,06 ммоль/л ( $p < 0,001$ ). В результате, после операции концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в обеих опытных группах стала достоверно выше, чем в контроле ( $p < 0,001$  для обоих сравнений). Наблюдаемая тенденция к гипокальциемии в различные периоды наблюдения, наряду с восстановлением исходного уровня кальция на фоне применения газовых смесей в противовес его снижению в контроле, свидетельствует о положительном влиянии пре- и посткондиционирования кислородно-аргоновой и кислородно-гелиевой смесями на кальциевый гомеостаз в условиях хирургического стресса.

Наиболее точную оценку кислотно-основного состояния обеспечивает измерение парциального давления углекислого газа ( $p\text{CO}_2$ ) в крови. В нашем исследовании статистически значимых изменений  $p\text{CO}_2$  после предоперационных ингаляций ни в группе «АргОкс» ( $p=0,143$ ), ни в группе «ГелиОкс» ( $p=0,281$ ) выявлено не было. Однако в послеоперационном периоде была зафиксирована разнонаправленная динамика: в группах, получавших газовые смеси, отмечалось достоверное снижение  $p\text{CO}_2$  (в группе «АргОкс»  $p=0,005$ ; в группе ГелиОкс с 51 до 43 мм рт. ст.), тогда как в контрольной группе

наблюдалось его статистически значимое повышение ( $p < 0,001$ ; с 44 до 49 мм рт. ст.).

Межгрупповой анализ продемонстрировал, что на всех этапах исследования — до ингаляции, после ингаляции в предоперационном периоде и после операции — существовали статистически значимые различия между исследуемыми группами и контрольной группой ( $p < 0,001$  для всех сравнений). При этом в обеих исследуемых группах значения  $p\text{CO}_2$  были достоверно ниже, чем в контроле ( $p = 0,001$  до ингаляции,  $p = 0,001$  после ингаляции,  $p < 0,001$  после операции), не отличаясь между собой ( $p = 0,480$  и  $p = 1,0$  соответственно).

Полученные данные, в особенности выраженное снижение исходно повышенного  $p\text{CO}_2$  в послеоперационном периоде у пациентов, получавших ингаляции гелия, свидетельствуют о положительном влиянии дыхательных смесей на основе благородных газов на вентиляцию и кислотно-основной баланс, снижается развитие гиперкапнии после кардиохирургических вмешательств.

Межгрупповые сравнения выявили статистически значимые различия в концентрации калия ( $\text{K}^+$ ) на всех этапах исследования: до ингаляции ( $p = 0,001$ ), после ингаляции в предоперационном периоде ( $p = 0,026$ ) и после операции ( $p = 0,003$ ). Исходно (до ингаляции) концентрация  $\text{K}^+$  в группе «ГелиОкс» была достоверно выше, чем в группе контроля ( $p = 0,001$ ) и группе АргОкс ( $p = 0,041$ ). После проведения ингаляции уровень  $\text{K}^+$  в группе «АргОкс» также стал статистически значимо превышать таковой в контрольной группе ( $p = 0,045$ ).

В послеоперационном периоде отмечена обратная динамика: концентрация  $\text{K}^+$  в обеих опытных группах («АргОкс» и «ГелиОкс») оказалась достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $p = 0,011$  и  $p = 0,010$  соответственно).



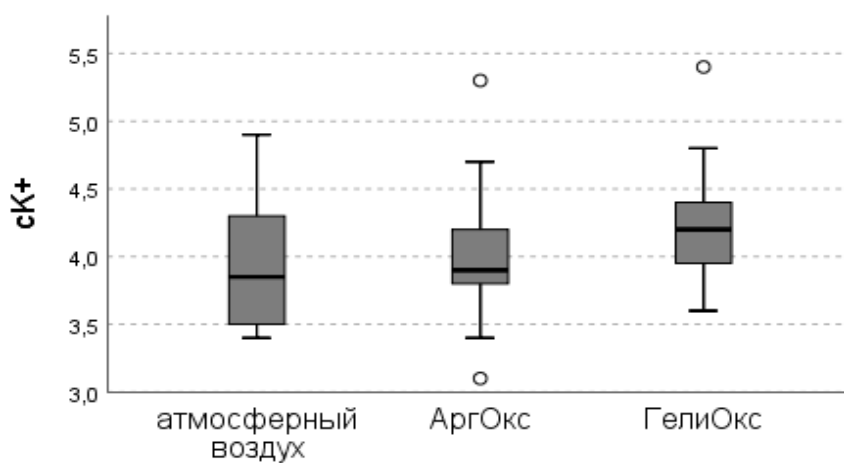


Рисунок 2. Концентрация ионов калия в венозной крови пациентов в начале исследования.

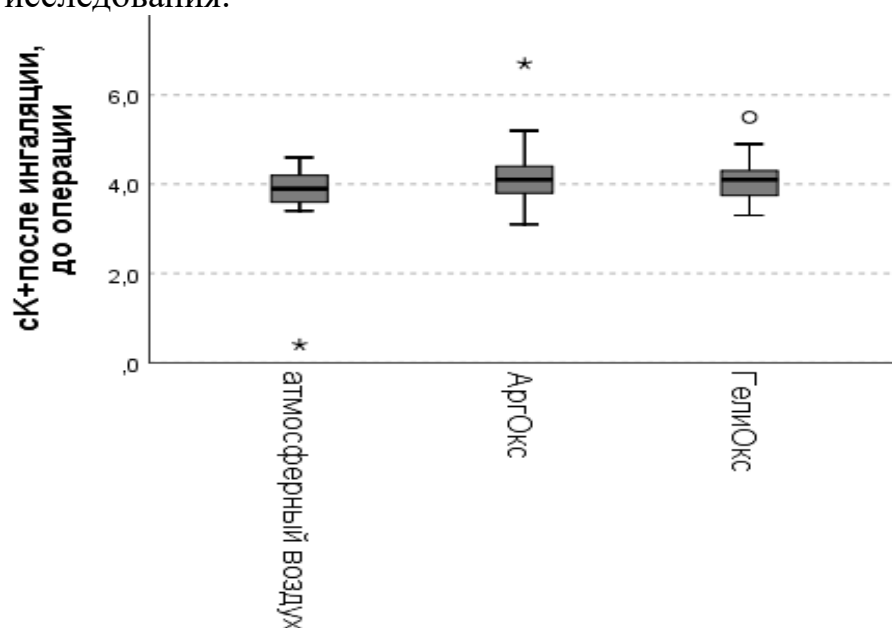


Рисунок 3. Концентрация ионов калия в венозной крови пациентов после ингаляции.

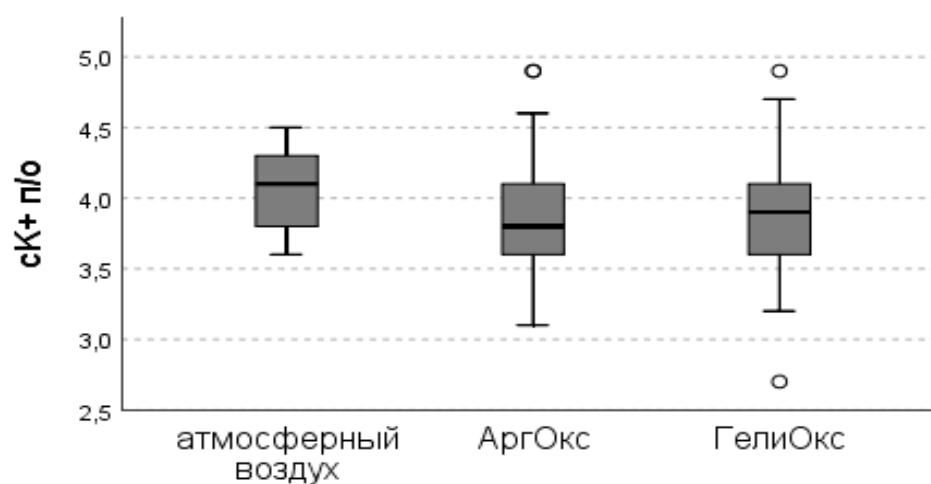


Рисунок 4. Концентрация ионов калия в венозной крови пациентов после операции.

Важно подчеркнуть, что, несмотря на выявленные статистически значимые колебания в динамике, абсолютные значения концентрации ионов калия у всех пациентов на протяжении всего исследования оставались в пределах референсных значений.

Статистически значимых различий в концентрации натрия ( $\text{Na}^+$ ) между группами в начале исследования ( $p=0,583$ ) и после предоперационной ингаляции ( $p=0,213$ ) выявлено не было, при этом все значения находились в пределах физиологической нормы (135-145 ммоль/л). Однако в послеоперационном периоде межгрупповые различия достигли статистической значимости ( $p < 0,001$ ). Концентрация  $\text{Na}^+$  в группах «АргОкс» и «ГелиОкс» осталась в пределах нормальных значений и была достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$  для обоих сравнений), где отмечалась тенденция к ее снижению. Полученные данные позволяют предположить, что пре- и посткондиционирование инертными газами способствует поддержанию нормального электролитного баланса и может обладать протективным эффектом в отношении развития гипонатриемии в послеоперационном периоде.

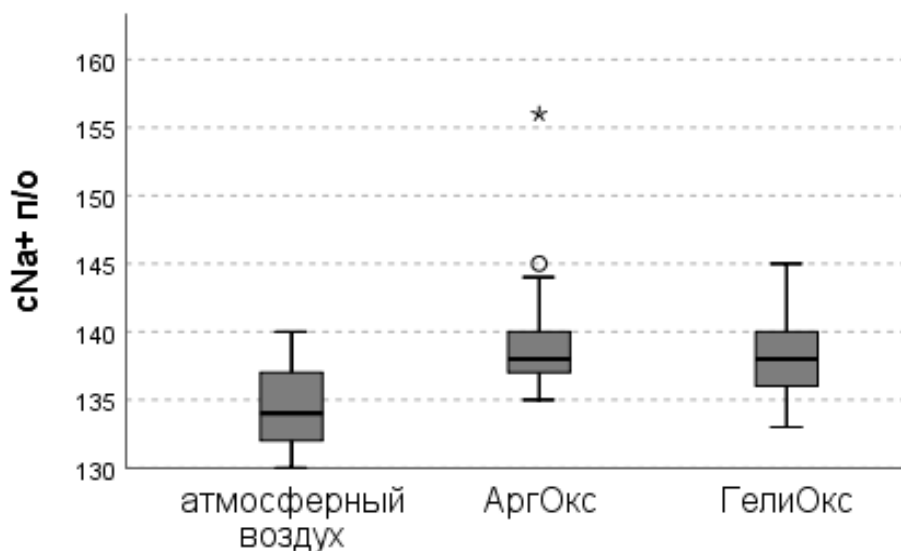


Рисунок 5. Концентрация ионов натрия в венозной крови пациентов после операции.

Анализ кислотно-основного состояния выявил разнонаправленную динамику концентрации бикарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ) в группах сравнения. В группе

«АргОкс» было зарегистрировано статистически значимое изменение уровня  $\text{HCO}_3^-$  в динамике лечения ( $p=0,009$ ), которое характеризовалось достоверным снижением показателя в послеоперационном периоде ( $p=0,038$ ) при отсутствии значимых изменений после предоперационной ингаляции ( $p=0,578$ ). В противоположность этому, в контрольной группе наблюдалось выраженное повышение концентрации бикарбоната после операции ( $p < 0,001$ ). Данная дивергентная динамика, вероятно, отражает различные патогенетические механизмы восстановления гомеостаза.

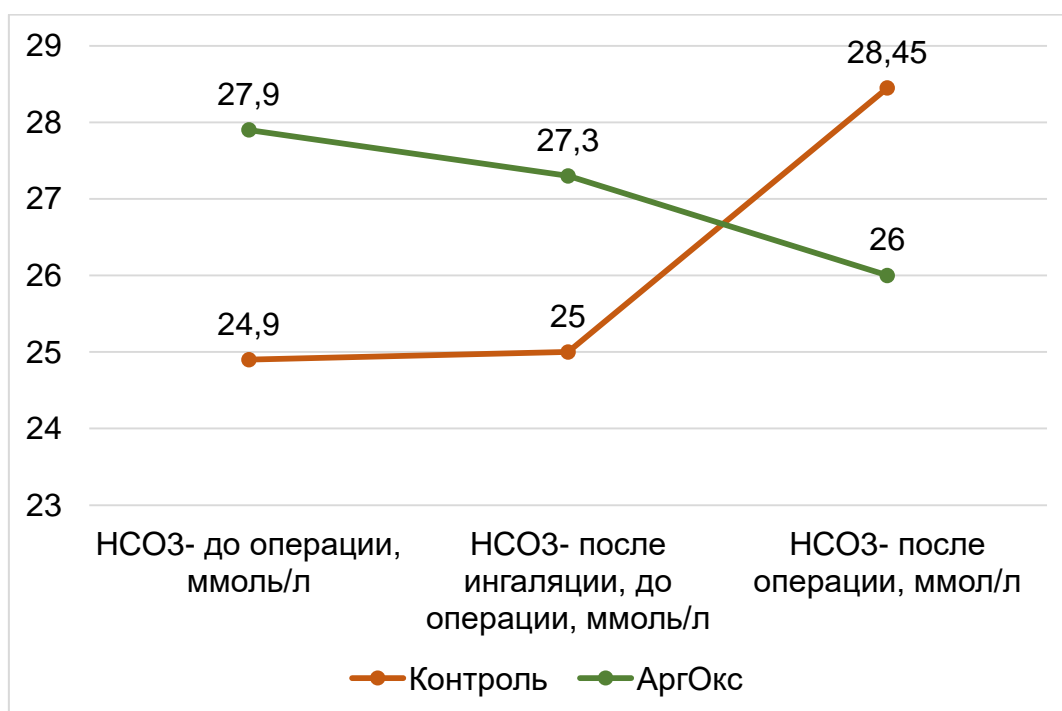


Рисунок 6.  $\text{HCO}_3^-$  в динамике в основной («АргОкс») и контрольной группах.

Значительный прирост  $\text{HCO}_3^-$  в контрольной группе можно расценивать как метаболическую компенсацию дыхательного ацидоза, обусловленного недостаточной элиминацией  $\text{CO}_2$  на фоне угнетения дыхательной функции, а также как следствие стресс-индуцированной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В свою очередь, отсутствие компенсаторного подъема бикарбоната в группе «АргОкс», синхронное с ранее выявленным улучшением вентиляционной функции (снижением  $p\text{CO}_2$ ), свидетельствует о более физиологичном течении послеоперационного периода. Этот паттерн изменений параметров кислотно-основного состояния (КОС)

позволяет предположить, что аргоновые ингаляции способствуют лучшей сохранности кардиореспираторной функции и более эффективному газообмену, минимизируя необходимость компенсаторных метаболических сдвигов.

Анализ актуального избытка оснований (ABE) как ключевого показателя метаболического компонента кислотно-основного состояния выявил специфические паттерны изменений в исследуемых группах. Исходно межгрупповые различия отсутствовали ( $p=0,682$ ). Предоперационная ингаляция в группе АргОкс не оказала статистически значимого влияния на уровень ABE ( $p=0,170$ ), однако именно после нее межгрупповые различия стали достоверными ( $p < 0,001$ ): показатель ABE в группе АргОкс оказался значимо выше, чем в группе ГелиОкс ( $p=0,009$ ) и контроле ( $p < 0,001$ ).

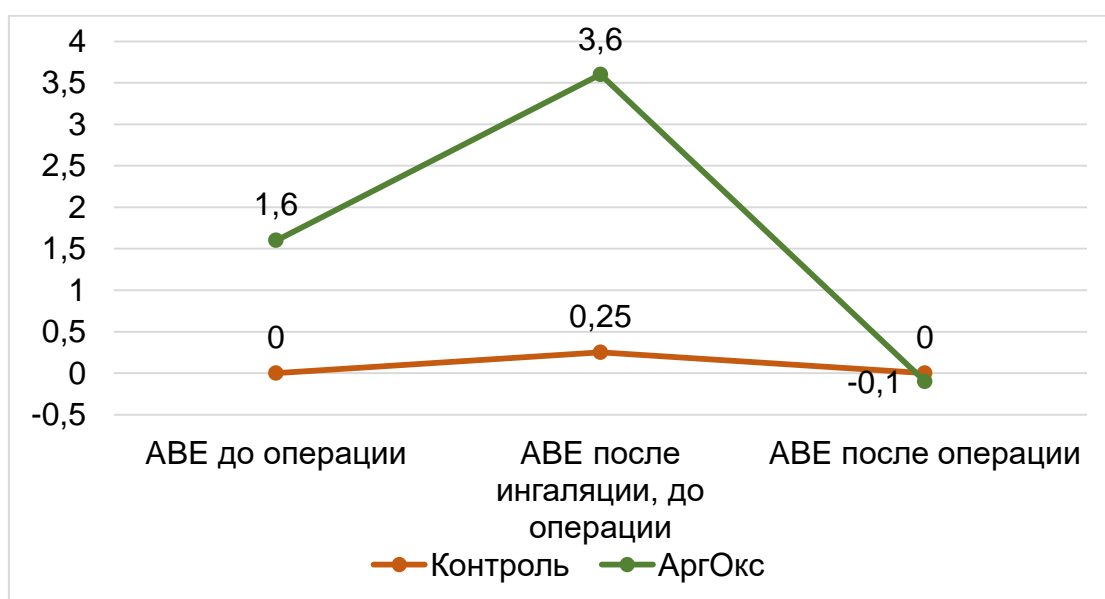


Рисунок 7. ABE в динамике в основной (АргОкс) и контрольной группах

Наиболее выраженные изменения произошли в послеоперационном периоде. В группе АргОкс зафиксировано достоверное снижение отрицательных значений ABE до -0,1 ( $p=0,014$ ), что свидетельствует о тенденции к нормализации метаболического статуса. В контрольной группе значимой динамики ABE отмечено не было ( $p=0,897$ ), а межгрупповые различия нивелировались ( $p=0,149$ ) на фоне общей тенденции к нормализации показателя.

Рисунок 8- ABE в послеоперационном периоде.

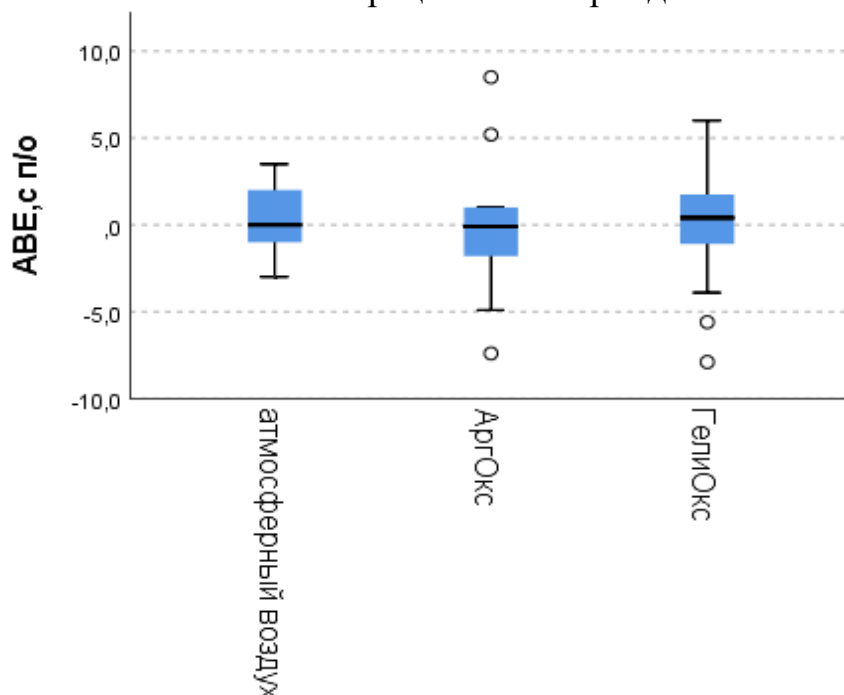


Рисунок 8- ABE в послеоперационном периоде.

Полученные данные демонстрируют различное влияние вмешательств на метаболические процессы. Снижение отрицательных значений ABE в группе АргОкс в послеоперационном периоде может отражать улучшение периферической перфузии и оксигенации тканей, способствующее коррекции метаболического ацидоза. В противоположность этому, отсутствие динамики ABE в контрольной группе, особенно на фоне ранее выявленных нарушений вентиляции и компенсаторного повышения бикарбонатов, указывает на сохранение метаболического дисбаланса, характерного для стресса и недостаточности кровообращения. Таким образом, более благоприятная динамика ABE в группе АргОкс позволяет рассматривать этот показатель как маркер положительного влияния аргоновой смеси на метаболический гомеостаз в условиях хирургического стресса.

Анализ стандартного избытка оснований (SBE) выявил наиболее выраженную динамику в группе ГелиОкс. После предоперационной ингаляции в этой группе наблюдалось статистически значимое снижение показателя с 2,5 до -0,3 ( $p < 0,001$ ), тогда как в послеоперационном периоде зафиксировано его

повышение до 1,55 ( $p = 0,004$ ), что приблизилось к исходному уровню ( $p = 0,050$ ). В контрольной группе значимых изменений SBE не отмечалось. Межгрупповой анализ продемонстрировал статистически значимые различия как до, так и после предоперационной ингаляции ( $p = 0,017$  и  $p = 0,044$ , соответственно). При попарном сравнении до ингаляции значение SBE в группе АргОкс достоверно отличалось от контроля ( $p = 0,032$ ), а после ингаляции — от группы ГелиОкс ( $p = 0,041$ ). К послеоперационному периоду межгрупповые различия нивелировались ( $p = 0,050$ ).

Полученные данные свидетельствуют о модулирующем влиянии ингаляций инертными газами на метаболический компонент кислотно-основного состояния. Наблюдаемая в группе ГелиОкс бифазная динамика SBE — со значительным снижением после ингаляции и последующей нормализацией после операции — на фоне стабильных показателей в контроле, указывает на активацию компенсаторных механизмов. Это позволяет предположить, что пре- и посткондиционирование благородными газами, в частности ГелиОкс, способствует оптимизации кислотно-основного равновесия и повышает адаптационный потенциал организма в условиях хирургического стресса у кардиохирургических пациентов.

Анализ парциального давления кислорода ( $pO_2$ ) выявил статистически значимые различия между группами. Исходно в группах АргОкс и ГелиОкс показатели  $pO_2$  были достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$  для всех сравнений с поправкой Бонферрони), оставаясь при этом в пределах нормальных значений для венозной крови (24-40 мм рт. ст.). После предоперационной ингаляции медиана  $pO_2$  в группах АргОкс и ГелиОкс составила 30 (22,5; 37,5) мм рт. ст. и 25 (22; 37,75) мм рт. ст. соответственно, что было значимо ниже показателя контрольной группы - 44 (39; 48) мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Аналогичная картина сохранилась в послеоперационном периоде: 28 (24,5; 32) мм рт. ст. в группе АргОкс, 29,5 (26; 35,75) мм рт. ст. в группе ГелиОкс против 40 (33,75; 44) мм рт. ст. в контроле ( $p < 0,001$ ).

Статистически значимые межгрупповые различия также наблюдались по показателю насыщения кислородом ( $sO_2$ ) на всех этапах исследования: до ингаляции ( $p < 0,001$ ), после ингаляции ( $p < 0,001$ ) и после операции ( $p = 0,002$ ). Во всех случаях значения  $sO_2$  в группах «АргОкс» и «ГелиОкс» были достоверно ниже, чем в контрольной группе (с поправкой Бонферрони:  $p = 0,005$  и  $p < 0,001$  до ингаляции;  $p = 0,001$  и  $p < 0,001$  после ингаляции;  $p = 0,002$  и  $p = 0,019$  после операции соответственно).

Наблюдавшееся снижение венозной сатурации у части пациентов во всех группах может быть связано с проявлениями сердечной недостаточности, перенесенной интраоперационной гиповолемией, последующим восстановлением волемического статуса, а также отражать тяжесть перенесенного кардиохирургического вмешательства.

Анализ концентрации глюкозы выявил отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в предоперационном периоде как до ( $p=0,788$ ), так и после ингаляции ( $p=0,449$ ). Однако после операции межгрупповые различия достигли статистической значимости ( $p < 0,001$ ): в группах «АргОкс» и «ГелиОкс» уровень глюкозы был достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $p=0,011$  и  $p < 0,001$  соответственно). Хотя во всех группах наблюдалась стрессовая гипергликемия, характерная для послеоперационного периода, ее выраженность была значимо меньше у пациентов, получавших ингаляции инертных газов, что свидетельствует о модулирующем влиянии прекондиционирования на метаболический ответ на хирургический стресс.

Анализ показателей гематокрита выявил разнонаправленную динамику в исследуемых группах. Исходно и в послеоперационном периоде статистически значимых межгрупповых различий не выявлено ( $p=0,447$  и  $p=0,548$  соответственно). Однако после предоперационной ингаляции межгрупповые различия стали достоверными ( $p < 0,001$ ): показатели в группах АргОкс и ГелиОкс были значимо выше, чем в контроле ( $p < 0,001$  для обоих сравнений). При анализе внутригрупповой динамики в группе «АргОкс» предоперационная ингаляция не оказала значимого влияния на уровень гематокрита (41% против 43%;  $p=0,173$ ), тогда как в послеоперационном периоде зафиксировано его ожидаемое снижение до 36% ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе, напротив, статистически значимое снижение гематокрита отмечалось уже после

предоперационной инфузионной терапии (с 37,5% до 35%;  $p < 0,001$ ), а в послеоперационном периоде показатель оставался стабильно низким (33,5%).

Полученные данные демонстрируют различное влияние вмешательств на объемный гомеостаз. Отсутствие значимого снижения гематокрита после ингаляции в группе «АргОкс» на фоне его выраженного падения в контроле может свидетельствовать о стабилизирующем влиянии аргоновой смеси на водно-электролитный баланс. Более высокий конечный уровень гематокрита у пациентов группы «АргОкс» по сравнению с контролем (36% против 33,5%) косвенно указывает на лучшую сохранность объема циркулирующей крови и менее выраженную гемодилюцию, что может быть одним из механизмов положительного эффекта аргона в условиях хирургического стресса.

Анализ гематологических показателей выявил характерные изменения в исследуемых группах. По концентрации гемоглобина группы статистически значимо не различались в предоперационном периоде ( $p=0,385$ ), однако после операции межгрупповые различия достигли значимости ( $p < 0,001$ ). В группах «АргОкс» и «ГелиОкс» уровень гемоглобина был достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$  для обоих сравнений), что свидетельствует о протективном влиянии ингаляций инертными газами на сохранность эритроцитарного звена.

Исследование тромбоцитарного звена показало иную динамику. Статистически значимые межгрупповые различия наблюдались до операции (ANOVA,  $p=0,007$ ): в группе «АргОкс» уровень тромбоцитов был значимо ниже, чем в контроле ( $243,05 \pm 77,29$  против  $250,19 \pm 53,03 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p=0,012$ ) и группе «ГелиОкс» ( $270,06 \pm 92,88 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p=0,030$ ). Однако в послеоперационном периоде межгрупповые различия нивелировались ( $p=0,185$ ). Данная динамика может указывать на модулирующее влияние аргоновой смеси на тромбоцитопоез и потребление тромбоцитов в периоперационном периоде.

Анализ количества эритроцитов показал отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в предоперационном периоде (ANOVA,  $p=0,864$ ). Однако после операции межгрупповые различия достигли статистической значимости (ANOVA,  $p=0,022$ ). В группах, получавших «АргОкс» и «ГелиОкс», уровень эритроцитов был достоверно выше, чем в контрольной группе (для группы «АргОкс» vs контроль:  $p=0,036$ ). Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии пре- и посткондиционирования



благородными газами на сохранность эритроцитарного звена в периоперационном периоде.

### 3.2. Инструментальные методы исследования

#### 3.2.1. Неинвазивное артериальное давление

Сравнительный анализ показателей артериального давления между группами исследования («АргОкс» и «ГелиОкс») и контрольной группой представлен в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительный анализ артериального давления в группах

	Контрольная группа	«АргОкс»	«ГелиОкс»	Значимость
САД, мм.рт.ст. до ингаляции	133 (122; 145)	135 (122; 147,5)	133,5 (120; 149,25)	0,907
ДАД, мм.рт.ст. до ингаляции	84,5 (75,75; 87)	82 (75; 89,5)	80 (71; 87)	0,325
САД, мм.рт.ст. после ингаляции	132 (121,75; 142,25)	125 (116; 138)	120,5 (109; 130)	0,001
ДАД, мм.рт.ст. после ингаляции	82 (76,5; 86)	80 (71,5; 85)	76,5 (70; 82)	0,001
САД, мм.рт.ст., до ингаляции п/о	121,5 (112; 136,5)	130 (117; 141)	114 (105; 126)	0,001
ДАД, мм.рт.ст. до ингаляции п/о	75,5 (70,75; 85)	82 (73; 87)	73,5 (67,25; 80)	0,006
САД, мм.рт.ст., после ингаляции п/о	117,5 (110,75; 133,25)	122 (109,5; 131,5)	110 (102; 119,5)	0,002
ДАД, мм.рт.ст. после ингаляции п/о	77 (71,75; 83)	78 (71; 82,5)	70,5 (67; 75)	<0,001

Статистический анализ показал, что до начала ингаляционной терапии группы контроля, "АргОкс" и "ГелиОкс" были полностью сопоставимы по исходным показателям артериального давления. Медианные значения систолического артериального давления (САД) составляли 133, 135 и 133.5 мм рт. ст. соответственно ( $p=0,907$ ), а диастолического артериального давления (ДАД) — 84.5, 82 и 80 мм рт. ст. ( $p=0,325$ ), что свидетельствует об отсутствии исходных статистических различий.

После проведения ингаляции было зафиксировано статистически значимое снижение артериального давления во всех группах, однако выраженность этого эффекта была различной. Наиболее значимое снижение как систолического (до 120.5 мм рт. ст.), так и диастолического давления (до 76.5 мм рт. ст.) наблюдалось в группе "ГелиОкс" ( $p=0.001$  для обоих показателей). Группа "АргОкс" также продемонстрировала снижение давления (САД до 125 мм рт. ст., ДАД до 80 мм рт. ст.), в то время как в контрольной группе показатели оставались практически на исходном уровне.

В послеоперационном периоде, до начала ингаляции, в группах вновь наблюдались статистически значимые различия. Показатели САД и ДАД в группе "ГелиОкс" (114 и 73.5 мм рт. ст. соответственно) были достоверно ниже, чем в группе "АргОкс" (130 и 82 мм рт. ст.) и контрольной группе (121.5 и 75.5 мм рт. ст.) ( $p=0.001$  для САД,  $p=0.006$  для ДАД).

После ингаляции в послеоперационном периоде гипотензивный эффект сохранил свою выраженность и статистическую значимость. Наименьшие значения артериального давления были зарегистрированы в группе "ГелиОкс" (САД 110 мм рт. ст.,  $p=0.002$ ; ДАД 70.5 мм рт. ст.,  $p < 0.001$ ). Группа "АргОкс" занимала промежуточное положение (САД 122 мм рт. ст., ДАД 78 мм рт. ст.), в то время как в контрольной группе показатели оставались самыми высокими (САД 117.5 мм рт. ст., ДАД 77 мм рт. ст.).

Таким образом, можно заключить, что ингаляционная терапия оказала значимое влияние на динамику артериального давления, причем газовая смесь "ГелиОкс" продемонстрировала наиболее стабильный и выраженный гипотензивный эффект как непосредственно после ингаляции, так и в послеоперационном периоде.

### **3.2.2. Анализ электрокардиографических показателей**

Проведенный анализ показателей частоты сердечных сокращений и электрофизиологических параметров выявил отчетливую динамику влияния ингаляционных газовых смесей. Исходно, в предоперационном периоде, статистически значимых межгрупповых различий в показателях ЧСС не выявлено ни до ( $p=0,608$ ), ни после ингаляции ( $p=0,173$ ). Однако в послеоперационном периоде межгрупповые различия стали статистически значимыми как до ( $p<0,001$ ), так и после ингаляции ( $p<0,001$ ). В группе «АргОкс» значения ЧСС были достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p<0,001$ ) и группе «ГелиОкс» ( $p=0,001$ ), и эти различия сохранялись после ингаляции ( $p=0,035$  и  $p<0,001$  соответственно).

Анализ интервала RR подтвердил более выраженный брадикардический эффект смеси «ГелиОкс» в послеоперационном периоде, где его продолжительность была значимо больше, чем в контроле ( $p=0,004$ ). Интересно, что в предоперационном периоде наблюдалась обратная картина: исходная продолжительность RR в контрольной группе превышала таковую в группах «ГелиОкс» ( $p=0,002$ ) и «АргОкс» ( $p=0,024$ ).

Исследование электрофизиологических параметров выявило избирательное влияние газовых смесей. Продолжительность комплекса QRS, отражающая внутрижелудочковую проводимость, оставалась стабильной и не имела значимых различий между группами на всех этапах наблюдения. В то же время, в группах «АргОкс» и «ГелиОкс» было зафиксировано статистически значимое укорочение интервала PQ по сравнению с контролем ( $p<0,001$ ), что указывает на влияние на атриовентрикулярную проводимость. Одновременно наблюдалось противоположно направленное удлинение скорректированного интервала QT по сравнению с контрольной группой ( $p<0,001$ ), свидетельствующее о модуляции процессов реполяризации желудочков. При этом между группами, получавшими «АргОкс» и «ГелиОкс», по всем указанным интервалам значимых различий не выявлено.

Таблица 9. Интервалы RR у пациентов, получавших «АргОкс», «ГелиОкс» и контрольной группы, сек.

	Контрольная группа	«АргОкс»	«ГелиОкс»	Значимость
RR до опера-	1,025 (0,91;	0,96 (0,8;	0,91 (0,8;	0,001

ции	1,1425)	1,055)	1,0075)	
RR после операции	0,79 (0,72; 0,8625)	0,8 (0,72; 0,9)	0,88 (0,76; 0,975)	0,005

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что ингаляции газовых смесей «АргОкс» и «ГелиОкс» оказывают модулирующее влияние на электрофизиологические свойства миокарда, проявляющееся в изменении атриовентрикулярной проводимости и реполяризации желудочков, без воздействия на внутрижелудочковое проведение. Наиболее выраженный и стабильный брадикардический эффект в послеоперационном периоде был ассоциирован с применением смеси «ГелиОкс». Важно подчеркнуть, что все зафиксированные изменения находились в пределах физиологической нормы, что подтверждает благоприятный профиль безопасности применяемых газовых смесей.

### 3.2.3. Результаты эхокардиографического исследования

Динамика основных эхокардиографических показателей представлена в таблице 10.

Таблица 10. Динамика эхокардиографических показателей

Показатель	Газовая смесь	До операции	После операции	Динамика
КСО, мл	«ГелиОкс»	37,5 (29,25; 52)	34,5 (26,25; 46)	-
	«АргОкс»	40 (30,5; 56)	36 (26; 45,5)	↓
	Увлажненный O <sub>2</sub>	39,5 (31,75; 51,25)	40 (33; 47)	-
КДО, мл	«ГелиОкс»	105,5 (86,75; 130)	95 (72,5; 112)	↓
	«АргОкс»	101 (85,5; 126,5)	89 (76,5; 112)	↓
	Увлажненный O <sub>2</sub>	91,5 (71,5; 117,5)	91 (71,75; 113)	-
иКДО	«ГелиОкс»	54,21±13,572	47,98±12,918	↓
	«АргОкс»	52 (40; 64)	48 (38,5; 56,5)	↓
	Увлажненный O <sub>2</sub>	49,5(41; 55,25)	50 (41,75; 55,25)	-
иКСО	«ГелиОкс»	20 (15; 26,5)	17 (13; 23,75)	-
	«АргОкс»	21 (15; 28,5)	19 (13,5; 24)	-
	Увлажненный O <sub>2</sub>	22 (17; 27,25)	17,5 (13,75; 21,25)	-
иЛП, мл/м <sup>2</sup>	«ГелиОкс»	32 (26; 38,75)	31 (24; 37)	↓
	«АргОкс»	33 (27; 38,1)	32 (27; 37,5)	-
	Увлажненный O <sub>2</sub>	39 (34; 44)	40,5 (34; 55)	-
иПП,	«ГелиОкс»	23 (18; 29,75)	23 (19; 27,75)	-

мл/м <sup>2</sup>	«АргОкс»	22 (18; 26,5)	23 (18,5; 27)	-
	Увлажненный O <sub>2</sub>	26 (22; 32)	26 (25; 34)	-

Продолжение таблицы 10

ПЖ	«ГелиОкс»	36 (34; 40)	37 (34,25; 39)	-
	«АргОкс»	22 (18; 26,5)	23 (18,5; 27)	-
	Увлажненный O <sub>2</sub>	26 (22; 32)	26 (25; 34)	-
ФВ, %	«ГелиОкс»	59,5 (55,25; 65)	59 (55,25; 65)	-
	«АргОкс»	60 (54; 65,5)	59 (55; 65,5)	-
	Увлажненный O <sub>2</sub>	59 (54; 66)	58,5 (55; 64,25)	-
Е/е	«ГелиОкс»	7,9 (6,625; 9)	6,9 (6; 9)	↓
	«АргОкс»	7 (5,25; 8,95)	7,6 (6,1; 9)	↑
	Увлажненный O <sub>2</sub>	8,4 (7,075; 10)	10,25 (7,225; 16,15)	↑
Е/А	«ГелиОкс»	0,875 (0,67; 1,23)	1,2 (0,8925; 1,4375)	↑
	«АргОкс»	0,9 (0,7; 1,33)	1,09 (0,9; 1,445)	↑
	Увлажненный O <sub>2</sub>	0,9 (0,8; 1,025)	1 (0,8; 1,1775)	-
Ve" (лат) мс/сек	«ГелиОкс»	9,95 (9; 11)	11 (9,15; 12,75)	↑
	«АргОкс»	9,6 (8,1; 10)	11 (9; 13,5)	↑
	Увлажненный O <sub>2</sub>	9,7 (7,9; 12)	9,85 (7,9; 12,525)	-
Ve" (септ) мс/сек	«ГелиОкс»	7,5 (7; 9)	8,8 (7; 10)	↑
	«АргОкс»	7 (6; 8)	9 (7,5; 10)	↑
	Увлажненный O <sub>2</sub>	7 (6; 8)	7 (6; 8)	-
MAPS	«ГелиОкс»	13 (12; 15)	14 (12; 16)	-
	«АргОкс»	12 (11; 14,25)	15 (12; 15,5)	↑
	Увлажненный O <sub>2</sub>	14,5 (12; 16,25)	14 (12; 16)	-
TAPS	«ГелиОкс»	20 (18; 22)	18 (16,85; 19,9)	↓
	«АргОкс»	20 (18; 22,5)	24 (17; 21)	↑
	Увлажненный O <sub>2</sub>	20,5 (18,75; 22)	20 (19; 22)	-
Е	«ГелиОкс»	67 (56,25; 82,5)	80 (69,5; 95)	↑
	«АргОкс»	20 (18; 22,5)	24 (17; 21)	↑
	Увлажненный O <sub>2</sub>	20,5 (18,75; 22)	20 (19; 22)	
S, см/с	«ГелиОкс»	8 (7; 8,875)	8,05 (7,525; 9,5)	↑
	«АргОкс»	8 (7; 8)	8 (7,4; 9,45)	↑
	Увлажненный O <sub>2</sub>	8 (7; 8,5)	7,9 (7; 8,5)	-
MPI	«ГелиОкс»	0,555 (0,48; 0,6075)	0,5 (0,45; 0,55)	↓
	«АргОкс»	0,58 (0,52; 0,6)	0,5 (0,45; 0,545)	↓
	Увлажненный O <sub>2</sub>	0,52 (0,48; 0,6)	0,6 (0,55; 0,65)	↑

Увлажненный O<sub>2</sub>-увлажненный кислород; КСО- конечно-систолический объем; КДО- конечно-диастолический объем; иКДО-индексированный конечно-диастолический объем; иКСО- индексированный конечно-систолический объем; иЛП- индекс левого предсердия; иПП-индекс правого предсердия; ПЖ-правый желудочек; ФВ ЛЖ-фракция выброса левого желудочка; Е/е - среднее отношение ранней диастолической скорости потока митраль-

ного клапана к средней ранней диастолической скорости движения митрального кольца; E/A- соотношения скорости кровотока в раннюю диастолу (пик E) к скорости кровотока в позднюю диастолу (пик A);  $Ve''$ - скоростей расслабления фиброзного кольца митрального клапана; MAPS- амплитуда фиброзного кольца митрального клапана; TAPS - систолической экскурсии кольца трёхстворчатого клапана; E - пиковая скорость; S-Пиковая скорость фиброзного кольца митрального клапана в систолу ; MPI (Myocardial Performance Index)-индекс производительности миокарда.

Проведенный анализ выявил статистически значимые положительные изменения основных параметров сердечной функции в группах, получавших ингаляции благородных газов, по сравнению с контрольной группой. В группах «ГелиОкс» и «АргОкс» отмечено достоверное снижение конечно-диастолического объема (КДО) и индексированного КДО (иКДО), тогда как в контрольной группе эти показатели оставались стабильными. Индексированный объем левого предсердия (иЛП) значимо уменьшился только в группе «ГелиОкс». При анализе систолической функции фракция выброса (ФВ) сохранялась стабильной во всех группах, однако в группах исследования отмечалось улучшение индекса производительности миокарда: значимое снижение на 10,2% в группе «ГелиОкс» и 14,3% в группе «АргОкс», в то время как в контрольной группе наблюдалось его повышение на 14,8%.

Параметры диастолической функции также улучшились: в группах «ГелиОкс» и «АргОкс» зафиксировано значимое увеличение соотношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (E/A), а в группе «ГелиОкс» дополнительно отмечено повышение скоростей раннего диастолического расслабления ( $Ve''$  лат и септ), снижение среднего отношения скорости раннего диастолического трансмитрального потока к скорости движения митрального кольца (E/e') и уменьшение систолического давления в легочной артерии. Среди гемодинамических параметров пиковая скорость трансмитрального кровотока (E) значимо увеличилась в группах вмешательства, а скорость движения фиброзного кольца (S) показала тенденцию к улучшению.

При внутригрупповом анализе в группе «АргОкс» отмечено достоверное снижение КСО ( $p=0,004$ ) и КДО ( $p=0,002$ ) после операции, а также тенденция к снижению иКДО ( $52,8 \pm 15,7$  до  $49,8 \pm 14,9$  мл/м<sup>2</sup>;  $p=0,057$ ).

В группе «ГелиОкс» зафиксировано статистически значимое уменьшение КДО ( $p < 0,001$ ) и достоверное снижение иКДО ( $54,2 \pm 13,6$  до  $48,0 \pm 12,9$  мл/м<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ). До операции наблюдались значимые межгрупповые различия по КДО ( $p = 0,035$ ), с более высокими значениями в группе «ГелиОкс» по сравнению с контролем ( $p = 0,037$ ), и по иКДО (ANOVA,  $p = 0,039$ ), с различиями «ГелиОкс» vs контроль ( $p = 0,045$ ). После операции эти межгрупповые различия нивелировались: по КДО ( $p = 0,855$ ), по иКДО (ANOVA,  $p = 0,765$ ). При этом сравнительный анализ не выявил статистически значимых межгрупповых различий по индексированному конечно-систолическому объему (иКСО), фракции выброса, индексированным объемам левого и правого предсердий (иПП), а также по размеру правого желудочка (ПЖ).

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что ингаляции благородных газов способствуют улучшению геометрии сердца за счет уменьшения объемов полостей, нормализации диастолической функции и улучшению глобальной систолической функции миокарда, что наиболее выражено в группе «ГелиОкс».

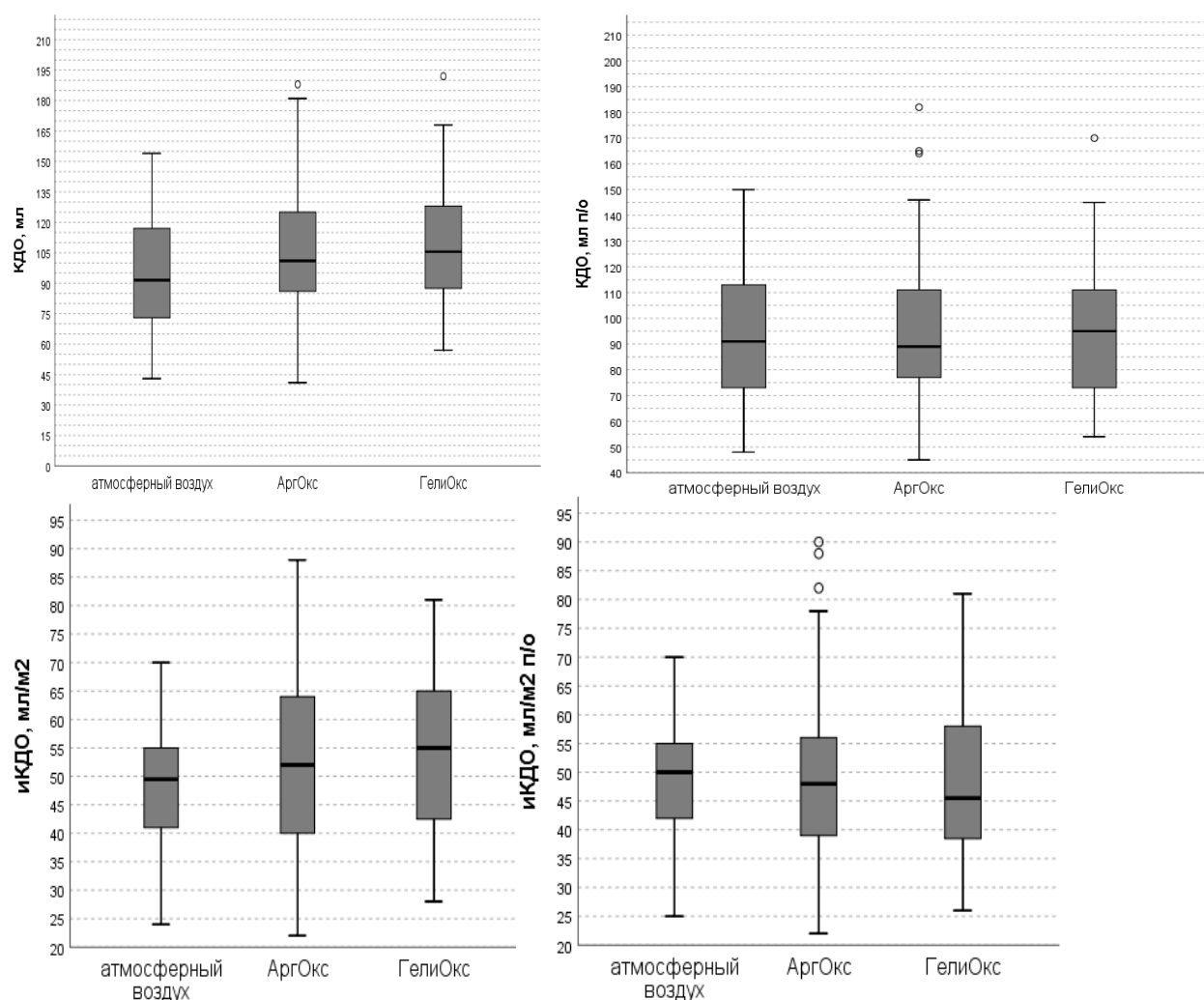


Рисунок 9. Конечный диастолический объем, мл и индекс конечного диастолического объема, мл/м<sup>2</sup> в группах до и после операции.

Анализ параметров предсердий выявил статистически значимые межгрупповые различия. Как для индексированного объема левого предсердия (иЛП,  $p < 0,001$ ), так и для правого (иПП,  $p < 0,001$  после операции) были зафиксированы достоверно более низкие показатели в группах вмешательства по сравнению с контролем. Значения иЛП в группах «АргОкс» и «ГелиОкс» были значимо ниже как до ( $p = 0,001$  для обоих сравнений), так и после операции ( $p < 0,001$ ). По объему правого предсердия (иПП) до операции значимое отличие от контроля наблюдалось только в группе «АргОкс» ( $p = 0,008$ ), тогда как после операции — в обеих группах вмешательства ( $p < 0,001$ ).

Что касается сердечной функции, в группе «АргОкс» отмечено статистически значимое улучшение диастолических параметров: увеличение от-



ношений  $E/e'$  ( $p = 0,043$ ) и  $E/A$  ( $p = 0,047$ ), повышение скоростей раннего диастолического расслабления  $Ve''(\text{лат})$  и  $Ve''(\text{септ})$  ( $p < 0,001$  для обоих), а также рост пиковой скорости трансмитрального кровотока ( $E$ ,  $p < 0,001$ ) и скорости движения фиброзного кольца ( $S$ ,  $p < 0,001$ ). Параллельно зафиксировано улучшение глобальной систолической функции, выразившееся в достоверном снижении индекса производительности миокарда ( $MPI$ ,  $p = 0,018$  и  $p < 0,001$ ). В группе «ГелиОкс» также наблюдалось значимое улучшение диастолической функции: повышение  $E/A$  ( $p = 0,001$ ), увеличение  $Ve''(\text{лат})$  ( $p = 0,001$ ) и  $Ve''(\text{септ})$  ( $p = 0,013$ ), рост скоростей  $E$  ( $p < 0,001$ ) и  $S$  ( $p = 0,008$ ). Дополнительно в этой группе отмечены положительные структурные и функциональные сдвиги: снижение индексированного объема ЛП ( $p = 0,045$ ), уменьшение отношения  $E/e'$  ( $p = 0,029$ ) и систолического давления в легочной артерии ( $TAPS$ ,  $p < 0,001$ ) на фоне улучшения  $MPI$  ( $p < 0,001$ ).

Анализ систолической функции желудочков показал, что в группе «АргОкс» произошло значимое увеличение показателей продольной сократимости:  $MAPSE$  вырос с 12 [11; 14,25] до 15 [12; 15,5] мм ( $p = 0,001$ ), а  $TAPSE$  — с 20 [18; 22,5] до 24 [17; 21] мм ( $p = 0,018$ ), тогда как в контрольной группе эти параметры значимо не изменялись. Примечательно, что до операции в группе «АргОкс» значения  $MAPSE$  были достоверно ниже, чем в контроле и группе «ГелиОкс», однако после вмешательства эти различия нивелировались, что свидетельствует об относительном улучшении функции. В группе «ГелиОкс» после операции были зафиксированы статистически значимо более низкие значения  $TAPSE$  по сравнению с контролем, однако абсолютные значения этого показателя во всех группах оставались в пределах нормального диапазона ( $> 16$  мм).

Важно отметить динамику интегральных показателей. Отношение  $E/A$  в группе «ГелиОкс» после операции стало достоверно выше, чем в контрольной группе. В то же время, отношение  $E/e'$  в группе «АргОкс» было значимо ниже по сравнению с контролем как до, так и после операции, а после вмешательства — в обеих группах «АргОкс» и «ГелиОкс». При этом все значе-

ния Е/А сохранялись в физиологическом диапазоне (0,7–1,4). Наиболее значимые межгрупповые различия в послеоперационном периоде выявлены для индекса производительности миокарда, показатели которого в группах «АргОкс» и «ГелиОкс» были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, что убедительно свидетельствует об улучшении глобальной систолической функции желудочков под влиянием ингаляций благородных газов.

### 3.2.4 Анализ частоты легочной гипертензии

Результаты исследования демонстрируют статистически значимые различия в частоте легочной гипертензии (ЛГ) между группами ( $p=0,030$ ). Наибольшая частота ЛГ в группе «ГелиОкс» была выше и составила 25%, в отличие от 5% в контрольной группе и 8,2% в группе «АргОкс» ( $p=0,030$ , рисунок 10).

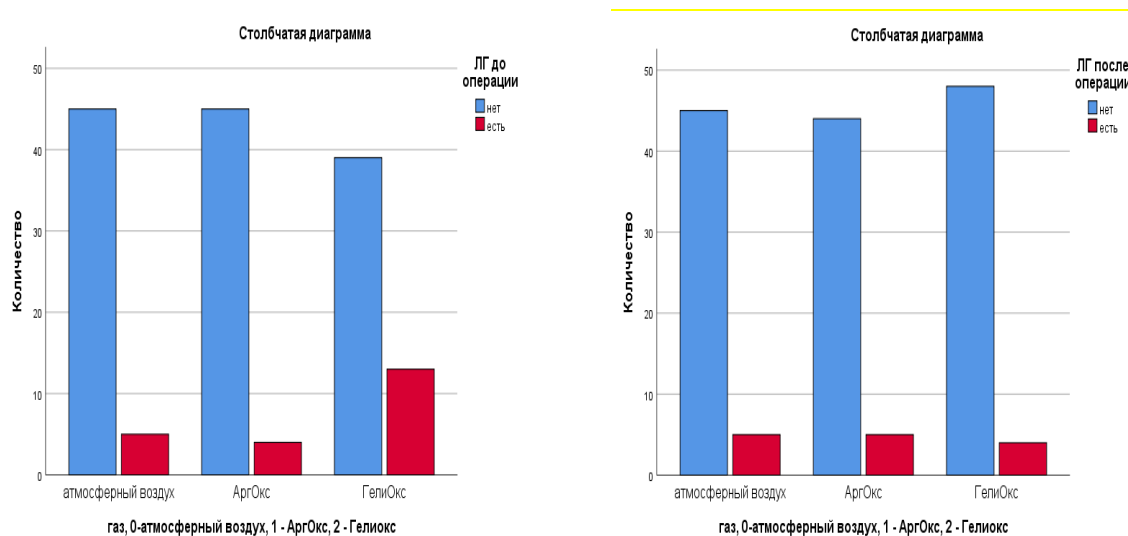


Рисунок 10. Анализ динамики легочной гипертензии

В группе «ГелиОкс» отмечено статистически значимое снижение частоты легочной гипертензии после операции по сравнению с предоперационным периодом (критерий Макнемара,  $p=0,049$ ). Данная динамика демонстрирует положительное влияние ингаляций кислородно-гелиевой смеси на нормализацию легочного сосудистого сопротивления в послеоперационном периоде.

Таблица 11 - Частота легочной гипертензии до и после операции

			ЛГ после операции		Всего
			нет	есть	
ЛГ до операции	нет	Количество	35	4	39
		% в ЛГ до операции	89,7%	10,3%	100,0%
		% в ЛГ после опера- ции	72,9%	100,0%	75,0%
	есть	Количество	13	0	13
		% в ЛГ до операции	100,0%	0,0%	100,0%
		% в ЛГ после опера- ции	27,1%	0,0%	25,0%
Всего		Количество	48	4	52
		% в ЛГ до операции	92,3%	7,7%	100,0%
		% в ЛГ после опера- ции	100,0%	100,0%	100,0%

ЛГ-легочная гипертензия.

### 3.2.5. Послеоперационные осложнения

Частота послеоперационных осложнений представлена в таблице 12.

Таблица 12 - Частота осложнений и исходов

Вмешательство	Контрольная группа	«АргОкс»	«ГелиОкс»	Всего	Значимость, р
Рестернотомия	2 (4%)	2 (4,1%)	2 (3,8%)	6 (4%)	0,998
Послеоперационный инфаркт миокарда	0	0	1 (1,9%)	1 (0,7%)	0,384**
Легочная гипертензия	5 (10%)	5 (10,2%)	4 (7,7%)	14 (9,3%)	0,614**
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (2%)	0	1 (1,9%)	2 (1,3%)	0,998
Синдром полиорганной недостаточности	0	1 (2%)	0	1 (0,7%)	0,351**
Летальный исход	1 (2%)	1 (2%)	0	2 (1,3%)	0,587**

\* статистически значимо

\*\* для вывода о статистической значимости недостаточно наблюдений.

Анализ послеоперационных осложнений и исходов демонстрирует сопоставимый профиль безопасности между группами пациентов, получавших ингаляции увлажненного кислорода (Контроль), газовой смеси "АргОкс" и "ГелиОкс". Частота наиболее клинически значимых осложнений была низкой и статистически не различалась между группами.

Потребность в рестернотомии в связи с кровотечением или тампонадой была одинаково низкой во всех трех группах (около 4%), как и частота развития послеоперационного инфаркта миокарда (один случай в группе "ГелиОкс") и острого нарушения мозгового кровообращения (по одному случаю в контрольной группе и группе "ГелиОкс"). Диагноз "легочная гипертензия" в послеоперационном периоде был установлен у 7.7%-10.2% пациентов без межгрупповых различий.

Наиболее тяжелые осложнения, такие как синдром полиорганной недостаточности (один случай в группе "АргОкс") и летальный исход (по одному случаю в контрольной группе и группе "АргОкс"), также встречались редко и не показали статистически значимой разницы в частоте между группами.

Таким образом, можно заключить, что применение ингаляционных газовых смесей "АргОкс" и "ГелиОкс" не ассоциируется с повышением риска развития основных послеоперационных осложнений по сравнению со стандартной терапией увлажненным кислородом. Полученные данные свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности исследуемых газовых смесей в кардиохирургической практике.

### **3.2.6. Анализ качества жизни в послеоперационном периоде**

Результаты исследования демонстрируют положительное влияние ингаляций благородных газов на показатели качества жизни и продолжительность госпитализации. Статистический анализ выявил значимые различия в качестве жизни между группами после операции ( $p=0,009$ ). Наилучшие показатели, о чем свидетельствуют достоверно более низкие баллы, зафиксирова-

ны в группе «АргОкс» по сравнению с контрольной группой ( $p=0,011$ ). При сравнении «ГелиОкс» с контролем значимых различий не выявлено ( $p=1,0$ ), а при сопоставлении групп вмешательства («АргОкс» vs «ГелиОкс») отмечена тенденция к преимуществу аргоновой смеси, не достигшая статистической значимости ( $p=0,068$ ).

Анализ продолжительности стационарного лечения также показал статистически значимые межгрупповые различия. По общей продолжительности госпитализации (койко-дни) зафиксированы значимые различия ( $p=0,004$ ), при этом группа «АргОкс» продемонстрировала достоверное сокращение сроков по сравнению с контролем ( $p=0,002$ ). Группа «ГелиОкс» занимала промежуточное положение, не отличаясь значимо ни от группы «АргОкс» ( $p=0,421$ ), ни от контроля ( $p=0,166$ ). В послеоперационном периоде межгрупповые различия были еще более выражены ( $p<0,001$ ): обе группы вмешательства («АргОкс» и «ГелиОкс») показали значимое сокращение продолжительности лечения по сравнению с контрольной группой ( $p<0,001$  для обоих сравнений), при этом между собой эти группы значимо не различались ( $p=0,249$ ).

Таким образом, применение ингаляций благородных газов, особенно аргоновой смеси, ассоциировано с улучшением качества жизни пациентов и достоверным сокращением продолжительности как общего времени госпитализации, так и послеоперационного периода.

#### **ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Представленные данные демонстрируют удовлетворительную сопоставимость групп по основным демографическим и клиническим параметрам. Сходные возрастные показатели, распределение по полу, значения ИМТ и ЧСС минимизируют потенциальное влияние этих факторов на результаты исследования и позволяют проводить дальнейшее сравнение эффективности вмешательств. Небольшие различия в распространенности постинфарктного кардиосклероза и аневризмы левого желудочка не носят выраженного характера и, вероятно, не оказывают существенного влияния на общие выводы.

Отсутствие межгрупповых различий по уровню  $SpO_2$  указывает на то, что применение кислородно-гелиевой смеси не оказывает дополнительного влияния на насыщение крови кислородом по сравнению со стандартной терапией. Достоверное снижение сатурации в послеоперационном периоде яв-

ляется ожидаемым явлением, отражающим стрессовое воздействие хирургического вмешательства на респираторную функцию. При этом сохранение показателей в пределах нормы ( $\geq 95\%$ ) во всех группах наблюдения демонстрирует хорошую компенсаторную способность дыхательной системы пациентов и подтверждает безопасность проведенного вмешательства, включая ингаляцию исследуемой смеси.

Выявленные изменения демонстрируют положительное влияние кислородно-гелиевых смесей на кислотно-щелочное равновесие. Исходно более низкий pH в группе ГелиОкс, указывающий на ацидотический сдвиг, был скорректирован после ингаляции, что привело к нивелированию межгрупповых различий. Статистически значимое увеличение pH в послеоперационном периоде в группах, получавших газовые смеси, по сравнению со стабильными показателями в контрольной группе, свидетельствует о способности этих вмешательств компенсировать метаболические сдвиги, связанные с хирургическим стрессом. Сохранение pH в пределах физиологической нормы в группах «АргОкс» и «ГелиОкс» в послеоперационном периоде подтверждает их нормализующее влияние на кислотно-щелочной баланс и потенциальный протективный эффект в условиях операционного стресса.

Статистически значимое повышение уровня лактата в группах интервенции по сравнению с контрольной группой, получавшей ингаляцию атмосферного воздуха, может указывать на активацию анаэробного гликолиза на фоне применения газовых смесей. Однако тот факт, что медианные значения сохранялись в пределах нормы, свидетельствует о компенсаторных возможностях метаболической системы пациентов и отсутствии клинически значимого лактатного ацидоза. Преходящее превышение нормальных показателей у отдельных пациентов группы «АргОкс» требует внимания, но в совокупности с данными по pH (нормализация кислотно-щелочного баланса) не свидетельствует о системном негативном эффекте. Полученные данные могут отражать физиологическую адаптацию к оксигенации с помощью гелий-

кислородных смесей и не представляют угрозы для гомеостаза в условиях проведенного исследования.

Отсутствие межгрупповых различий в послеоперационном периоде свидетельствует о том, что предоперационное применение газовых смесей не усугубляет метаболические последствия хирургического стресса. Однородное повышение уровня лактата во всех когортах отражает типичную адаптивную реакцию организма на ишемию-реперфузию и хирургическую травму, характерную для операций с искусственным кровообращением. Сохранение нормальных показателей pH указывает на адекватную компенсацию метаболического ацидоза и подтверждает хорошие буферные резервы организма пациентов. Данная динамика соответствует ожидаемому метаболическому ответу и не свидетельствует о дополнительном негативном влиянии исследуемых интервенций.

Выявленная динамика демонстрирует потенциальный протективный эффект газовых смесей на кальциевый гомеостаз в условиях хирургического стресса. Транзиторное снижение уровня ионизированного кальция после ингаляции в группах интервенции с последующим восстановлением до исходных значений может отражать процессы физиологической адаптации к прекондиционированию. Критически важным является противоположная динамика в контрольной группе, где отмечалось прогрессирующее снижение  $\text{Ca}^{2+}$  без последующего восстановления, что соответствует типичной реакции на хирургический стресс. Способность кислородно-аргоновой и кислородно-гелиевой смесей поддерживать кальциевый гомеостаз свидетельствует об их положительном влиянии на клеточные метаболические процессы и потенциальном кардиопротекторном эффекте в условиях ишемии-реперфузии.

Стабильность показателей  $\text{pCO}_2$  после предоперационных ингаляций указывает на отсутствие немедленного воздействия газовых смесей на вентиляцию. Ключевой находкой является разнонаправленная динамика в послеоперационном периоде: выраженное снижение  $\text{pCO}_2$  в группах интервенции контрастирует с его повышением в контрольной группе. Это демонстрирует



способность кислородно-гелиевых смесей улучшать альвеолярную вентиляцию и эффективность газообмена в условиях послеоперационного стресса. Значимое снижение исходно повышенного  $p\text{CO}_2$  у пациентов, получавших ингаляции гелия, особенно важно в контексте профилактики послеоперационной гиперкапнии и дыхательной недостаточности. Полученные результаты подтверждают положительное влияние исследуемых газовых смесей на респираторный гомеостаз после кардиохирургических вмешательств.

Выявленные статистически значимые, но клинически не выраженные колебания концентрации калия демонстрируют физиологическое влияние газовых смесей на электролитный баланс. Исходные различия могли быть следствием случайного распределения пациентов. Важнейшим является послеоперационное снижение уровня калия в группах интервенции по сравнению с контролем, что может отражать положительный эффект preconditionирования на клеточный гомеостаз в условиях ишемии-реперфузии. Сохранение показателей в пределах нормы во всех группах свидетельствует об отсутствии патологического воздействия на калиевый баланс и подтверждает безопасность применения газовых смесей. Разнонаправленная динамика в до- и послеоперационном периоде может указывать на модулирующее влияние кислородно-гелиевых смесей на электролитный обмен в условиях хирургического стресса.

Сохранение нормального уровня натрия в группах, получавших газовые смеси, свидетельствует о протективном эффекте инертных газов в отношении водно-электролитного баланса и их способности предотвращать развитие послеоперационной гипонатриемии. Дивергентная динамика бикарбоната имеет важное патогенетическое значение: значительное повышение  $\text{HCO}_3^-$  в контрольной группе отражает компенсаторный механизм в ответ на развитие дыхательного ацидоза (вследствие недостаточной элиминации  $\text{CO}_2$ ) и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы под влиянием операционного стресса. Отсутствие подобной компенсаторной реакции в группе «АргОкс», сочетающееся с ранее выявленным улучшением показате-

лей вентиляции (снижение  $p\text{CO}_2$ ), указывает на более эффективный газообмен и лучшую сохранность кардиореспираторной функции. Эти данные подтверждают положительное влияние аргон-кислородной смеси на поддержание кислотно-основного и электролитного гомеостаза в условиях кардиохирургического стресса.

Динамика АВЕ демонстрирует различные метаболические реакции на вмешательство. Снижение отрицательных значений АВЕ в группе «АргОкс» в послеоперационном периоде отражает улучшение метаболического компонента кислотно-основного состояния, что может свидетельствовать о лучшей периферической перфузии и оксигенации тканей. Более высокие показатели АВЕ в группе «АргОкс» после ингаляции указывают на преимущественное влияние аргоновой смеси на метаболические процессы, возможно, за счет улучшения микроциркуляции и клеточного метаболизма. Отсутствие динамики АВЕ в контрольной группе на фоне ранее выявленных нарушений вентиляции и компенсаторного повышения бикарбонатов свидетельствует о сохранении метаболического дисбаланса, характерного для послеоперационного стресса. Нормализация показателя во всех группах в послеоперационном периоде демонстрирует компенсаторные возможности организма в восстановлении кислотно-основного равновесия, однако более благоприятная динамика в группе «АргОкс» подчеркивает потенциальный метаболический преимущества аргон-кислородной смеси.

Выраженные колебания SBE в группе ГелиОкс демонстрируют модулирующее влияние гелий-кислородной смеси на метаболический компонент кислотно-основного состояния. Транзиторное снижение показателя после ингаляции с последующей нормализацией в послеоперационном периоде может отражать процессы метаболической адаптации к прекондиционированию. Отсутствие значимой динамики в контрольной группе свидетельствует о сохранении метаболического дисбаланса, характерного для послеоперационного стресса. Нормализация SBE в группе «ГелиОкс» к концу наблюдения, в отличие от стабильно измененных показателей в контроле, указывает на спо-

способность гелий-кислородной смеси оптимизировать кислотно-основное равновесие и поддерживать метаболический гомеостаз в условиях кардиохирургического вмешательства. Данный эффект может быть связан с улучшением тканевой перфузии и оксигенации, а также с влиянием на клеточный метаболизм в условиях ишемии-реперфузии.

Системно более низкие показатели  $pO_2$  и  $sO_2$  в венозной крови в исследуемых группах при сохранении их в пределах нормы могут отражать изменение кислородной экстракции на тканевом уровне. В сочетании с более низкими показателями послеоперационной гликемии это свидетельствует о модулирующем влиянии инертных газов на метаболический ответ на хирургический стресс. Меньшая выраженность стрессовой гипергликемии в группах «АргОкс» и «ГелиОкс» указывает на потенциальное благоприятное влияние прекондиционирования на метаболические процессы, возможно, за счет улучшения утилизации субстратов и оптимизации энергетического метаболизма в условиях ишемии-реперфузии. Данные согласуются с концепцией метаболического репрограммирования под влиянием благородных газов и могут объяснять их кардиопротекторные свойства через оптимизацию баланса между доставкой и потреблением кислорода на тканевом уровне.

Различная динамика гематокрита отражает влияние инертных газов на реологические свойства крови и водно-электролитный баланс. Более высокие показатели гематокрита в группах исследования после ингаляции могут свидетельствовать о меньшей гемодилюции, возможно, за счет модуляции сосудистой проницаемости или влияния на жидкостные компартменты. Стабилизация показателей в послеоперационном периоде во всех группах, несмотря на проведение инфузионной терапии, указывает на адекватный волемический контроль. Сохранение более высоких значений гематокрита в группах «АргОкс» и «ГелиОкс» в предоперационном периоде может способствовать улучшению кислородтранспортной функции крови, что особенно важно в условиях предстоящего хирургического стресса и искусственного кровообращения. Отсутствие межгрупповых различий в послеоперационном периоде

демонстрирует, что начальные различия нивелируются на фоне стандартной интра- и послеоперационной инфузионной терапии.

Стабильно более высокие показатели гемоглобина и эритроцитов в послеоперационном периоде в исследовательских группах свидетельствуют о протективном влиянии инертных газов на эритроцитарное звено гемопоза. Это может быть связано с уменьшением гемолиза во время искусственного кровообращения или улучшением сохранности эритроцитов. Транзиторное снижение уровня тромбоцитов в группе «АргОкс» в предоперационном периоде с последующей нормализацией после операции может отражать модуляцию тромбоцитопоза или потребления тромбоцитов, что требует дальнейшего изучения. Совокупность этих данных указывает на положительное влияние газовых смесей на гематологический гомеостаз в условиях кардиохирургического стресса, проявляющееся в лучшем сохранении кислородтранспортной функции крови после операции.

#### **4.1. Неинвазивное артериальное давление**

Проведенный анализ выявил выраженное и пролонгированное гипотензивное действие ингаляций «ГелиОкс», которое устойчиво сохранялось как на этапе подготовки к операции, так и в послеоперационном периоде. Наблюдаемый эффект, вероятно, обусловлен комплексом взаимосвязанных физиологических механизмов. К ним относятся существенное улучшение реологических свойств крови, что облегчает периферическую перфузию, прямая вазодилатация, а также модуляция эндотелиальной функции и сосудистого тонуса под влиянием гелия.

В сравнении с этим, динамика артериального давления в группе «АргОкс» была статистически менее значимой, что указывает на принципиально иной механизм действия аргоновой смеси. Можно предположить, что в основе эффекта аргона лежат иные, вероятно, более специфические клеточно-метаболические пути, требующие дальнейшего изучения. Клинически важным аспектом является тот факт, что стабильно более низкие показатели си-

стемного артериального давления в группе «ГелиОкс» сочетались с сохранением адекватного уровня тканевой перфузии и оксигенации. Такая гемодинамическая профиль может рассматриваться как благоприятный фактор, снижающий постнагрузку на миокард, как следствие, потенциально уменьшающий риск развития таких послеоперационных осложнений, как ишемия миокарда, нарушения ритма или острая сердечная недостаточность.

Таким образом, полученные результаты подчеркивают значимые потенциальные преимущества профилактического и терапевтического применения гелий-кислородной смеси для оптимизации контроля гемодинамики и улучшения периоперационного прогноза у пациентов кардиохирургического профиля.

#### **4.2. Электрокардиографическое исследование**

Проведенный анализ электрофизиологических показателей выявил комплексное и дифференцированное влияние ингаляции благородных газов на проводящую систему сердца. Наиболее значимыми находками стали укорочение интервала PQ на фоне применения газовых смесей, что можно интерпретировать как улучшение атриовентрикулярной проводимости, и одновременное удлинение скорректированного интервала QT, отражающее модуляцию процессов реполяризации миокарда желудочков. При этом стабильность продолжительности комплекса QRS во всех группах наблюдения свидетельствует о сохранности функции внутрижелудочковой проводимости, что исключает потенциально неблагоприятное воздействие на дистальные отделы проводящей системы.

Отдельного внимания заслуживает более высокая частота сердечных сокращений, зарегистрированная в группе «АргОкс» в послеоперационном периоде. Данный феномен, вероятно, отражает специфическую адаптивную реакцию сердечно-сосудистой системы на хирургический стресс, протекающую на фоне общей электрофизиологической сохранности миокарда. Сово-

купность выявленных изменений — а именно укорочение атриовентрикулярной задержки (PQ) и увеличение продолжительности реполяризации (QT) — формирует уникальный электрофизиологический профиль, который может указывать на потенциальные антиаритмические свойства исследуемых газовых смесей. Предполагаемый механизм может быть связан с модулирующим влиянием гелия и аргона на функцию трансмембранных ионных каналов кардиомиоцитов, в частности, калиевых и кальциевых, что требует дальнейших целенаправленных исследований. Ключевым аспектом, подтверждающим безопасность методики, является тот факт, что все зафиксированные сдвиги параметров оставались строго в пределах общепринятой физиологической нормы и не сопровождалось клиническими или электрокардиографическими признаками нестабильности.

Таким образом, модуляция электрофизиологических свойств миокарда с формированием потенциально протекторного паттерна представляет собой важный дополнительный механизм благотворного влияния гелий- и аргон-кислородных смесей на состояние кардиохирургических пациентов в периперационном периоде.

#### **4.3. Результаты эхокардиографического исследования**

Полученные данные свидетельствуют о комплексном кардиопротективном эффекте ингаляций благородными газами. Уменьшение объемов полостей сердца при сохранении фракции выброса указывает на улучшение геометрии сердца и эффективности сердечной функции. Улучшение диастолических параметров, особенно снижение  $E/e'$  и давления в легочной артерии, демонстрирует оптимизацию наполнения желудочков и снижение пред- и постнагрузки. Значимое улучшение индекса производительности миокарда в группах вмешательства при его ухудшении в контроле подтверждает положительное влияние на глобальную сердечную функцию.

Сокращение продолжительности послеоперационного периода и общей госпитализации в группах «АргОкс» и «ГелиОкс», наряду с улучшением показателей качества жизни, особенно в группе «АргОкс», отражает клиническую значимость этих улучшений. Нормализация легочного сосудистого сопротивления в группе «ГелиОкс», несмотря на исходно более высокую частоту легочной гипертензии, подчеркивает потенциал гелий-кислородной смеси в управлении легочной гемодинамикой.

Отсутствие различий в частоте послеоперационных осложнений при лучших функциональных показателях свидетельствует о безопасности применения газовых смесей. Совокупность этих результатов позволяет заключить, что пре- и посткондиционирование благородными газами способствует оптимизации сердечной функции, улучшает клинические исходы и качество жизни пациентов после кардиохирургических вмешательств.

## ВЫВОДЫ

1. Применение кислородно-гелиевой и кислородно-аргоновой смесей является безопасным, о чем свидетельствует отсутствие клинически значимых негативных эффектов на показатели газообмена ( $SpO_2$ ), кислотно-щелочное состояние, электролитный баланс и частоту послеоперационных осложнений. Параллельно подтверждено их положительное влияние на респираторную функцию: смеси, и особенно «ГелиОкс», достоверно улучшают альвеолярную вентиляцию и эффективность газообмена ( $p < 0,001$ ), предотвращая развитие гиперкапнии в раннем послеоперационном периоде.
2. Установлен кардиопротективный эффект газовых смесей, который проявляется в положительном влиянии на геометрию сердца ( $p < 0,001$ ), диа-



столическую функцию ( $E_p < 0,001$ ,  $E/e' p = 0,043$ ,  $E/A p = 0,047$ ,  $Ve''(\text{лат})$  и  $Ve''(\text{септ}) p < 0,001$ ), индекс производительности миокарда (MPI  $p < 0,001$ ) и снижении давления в легочной артерии (критерий Макнемара,  $p = 0,049$ ). Кроме того, для смеси «ГелиОкс» выявлен выраженный гипотензивный эффект ( $p = 0,001$ ), что в совокупности снижает нагрузку на миокард в периоперационном периоде.

3. Смеси демонстрируют протективное влияние на метаболический гомеостаз, нивелируя ацидотический сдвиг и компенсируя метаболические последствия хирургического стресса, что подтверждается динамикой pH ( $p < 0,001$ ), бикарбонатов ( $\text{HCO}_3^-$ ) ( $p = 0,038$ ), ABE (актуального бикарбонатного основания) ( $p < 0,001$ ) и SBE (стандартного бикарбонатного основания) ( $p < 0,001$ ).

4. Методика демонстрирует высокую клиническую эффективность, подтвержденную достоверным сокращением продолжительности послеоперационного периода и общей госпитализации ( $p = 0,004$ ), а также улучшением показателей качества жизни пациентов ( $p = 0,009$ ) (особенно в группе «АргОкс» ( $p = 0,011$ )), что обосновывает целесообразность ее применения у больных при хирургической реваскуляризации миокарда.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Предоперационные ингаляции кислородно-гелиевой («ГелиОкс») или кислородно-аргоновой («АргОкс») смеси могут быть рекомендованы в качестве адъювантного метода для улучшения исходов у пациентов, планируемых на операции с искусственным кровообращением.

2. Выбор смеси в зависимости от цели:

- Кислородно-гелиевая смесь («ГелиОкс») предпочтительна для: контроля артериального давления и снижения нагрузки на миокард у пациентов с артериальной гипертензией, улучшения вентиляции и профилактики послеопераци-



онной гиперкапнии и дыхательной недостаточности, особенно у пациентов с исходными нарушениями функции легких, управления легочной гипертензией (наблюдалась нормализация легочного сосудистого сопротивления).

-Кислородно-аргоновая смесь предпочтительна для: оказания более выраженного положительного влияния на метаболические параметры (кислотно-щелочное состояние, тканевую перфузию), улучшения качества жизни в послеоперационном периоде.

3. При применении смесей стандартный периоперационный мониторинг (ЭКГ, АД, SpO<sub>2</sub>, газы крови, электролиты, лактат) является достаточным. Специфического дополнительного мониторинга не требуется, так как все изменения оставались в пределах физиологической нормы.

4. Критериями эффективности вмешательства помимо стандартных могут служить: стабильность кислотно-щелочного состояния (рН, бикарбонаты), динамика лактата (отсутствие клинически значимого роста), показатели эхокардиографии (диастолическая функция, МРІ, давление в ЛА), длительность ИВЛ и послеоперационного койко-дня.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонов Е. Г., Золотарева Л. С., Зыбин Д. И., Соколова Е. В., Шаталов А. В. Возможности применения смесей, содержащих кислород и аргон, в целях кардиопротекции в раннем послеоперационном периоде при ИБС // Московский хирургический журнал. 2024. № 2(80). С. 101-115. doi: 10.17238/issn2072-3180.2024.2.101-115.

2. Агафонов Е. Г., Золотарева Л. С., Мамешева Л. Ж., Зыбин Д. И., Попов М. А., Донцов В. В., Пронина В. П., Масленников Р. А., Марченко Л. Ю., Сигалева Е. Э., Шумаков Д. В. Препрекондиционирование и постпрекондиционирование кислородно-гелиевыми смесями при ишемии миокарда // Кардиологический

вестник. – 2024. – Т. 19, № 1-2. – С. 5-12. doi:10.37688/2072-3180-2024-19-1-2-5-12.

3. **Бобкина Н.В.** Опыт применения подогретой кислородно-гелиевой смеси (обзор литературы) Инновационные научные исследования. 2021;(2-1):160-172.

4. **Бобкина Н.В., Лядов М.В., Герасименко М.Ю.** Влияние методики дыхания подогретой кислородногелиевой смеси на показатели вариабельности сердечного ритма и функции внешнего дыхания у военнослужащих с хроническим обструктивным бронхитом Инновационные научные исследования. 2021;(1-2):147-156.

5. **Бобкина Н.В., Лядов М.В., Герасименко М.Ю., Житарева И.В.** Влияние методики дыхания подогреваемой кислородно-гелиевой смеси на показатели функции внешнего дыхания и гарварского степ-теста у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом Инновационные научные исследования: теория, методология, тенденции развития. 2021:132-141.

6. **Боева Е.А., Гребенчиков О.А.** Органопротективные свойств аргона (обзор) Общая реаниматология. 2022;18(5):44-59.

doi: 10.15360/1813-9779-2022-5-44-59

7. **Бойцов С.А., Лупанов В.П., Оганов Р.Г., Драпкина О.М., Концевая А.В., и др.** Влияние социально-экономических факторов на распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в трудоспособном населении (по данным эпидемиологических исследований) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 56–68. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3245

8. **Дудкина М.П.** Традиционные и перспективные области применения гелия Вестник науки. 2022;4(5):205-209.

9. **Иванов И.И., Петров П.П., Сидорова С.С.** Применение гелий-кислородной смеси в терапии обострений хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 4. – С. 512-525. – doi:10.18093/0869-0189-2021-31-4-512-525.

10. **Иванова И.И., Петров С.В., Сидорова М.К., Кузнецов А.А.** Влияние различных методик лечебной гимнастики на показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени на фоне исходной вегетативной дисфункции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):112-121. doi:10.15829/1728-8800-2022-3224
11. **Козлов И. А. Власов А.П., Тарасенко С.В.** Применение гелия в интенсивной терапии острых респираторных нарушений (обзор литературы). Общая реаниматология. – 2022. – Т. XVIII, № 1. – С. 68–80. doi:10.15360/1813-9779-2022-1-68-80.
12. **Крюков И.А., Ершов А.В., Черпаков Р.А., Гребенчиков О.А.** Выраженность когнитивных и неврологических нарушений у крыс после ишемического инсульта на фоне применения ксенона 0,5 МАК Вестник Российского государственного медицинского университета. 2022;(3):91-97.
13. **Лахин Р.Е., Жданов А.Д., Щеголев А.В., Козлов К.В.** Применение кислородно-гелиевой газовой смеси «гелиокс» для лечения дыхательной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (рандомизированное одноцентровое контролируемое исследование) *НМП*. 2021;(3). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-kislorodno-gelievoy-gazovoy-smesi-gelioks-dlya-lecheniya-dyhatelnoy-nedostatochnosti-u-patsientov-s-novoy-koronavirusnoy> (дата обращения: 29.05.2022)
14. **Ликун М. М., Белоусов И. В., Закревский А. К.** Перспективы применения аргона в медицине: от эксперимента к клинической практике // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2023. – Т. 21, № 4. – С. 45-56. – doi:10.17816/RCF21445-56.
15. **Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б.** Ишемическое посткондиционирование сердца. Часть I *СМЖ*. 2012;(3). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ishemicheskoe-postkonditsionirovanie-serdtsa-chast-i> (дата обращения: 29.05.2022)

16. **Павлов Б.Н., Павлов Н.Б., Куссмауль А.Р., Тугушева М.П., Жданов В.Н.** Физиологические эффекты газовых смесей и сред, содержащих аргон, гелий, ксенон и криптон *ББК 54.5 К 86*. 2008:86.
17. **Павлов Н.Б., Гришин В.И., Логунов А.Т., Кузнецова Т.Е.** Кислородно-гелиевая терапия при оказании помощи пострадавшим с оксидантной гипотермией *Морская медицина*. 2015;1(2):47-54.
18. **Петров В.А., Иванов А.О., Киндзерский А.В., Майоров И.В.** Способ экстренного купирования острых ишемических приступов с нарушением мозгового или коронарного кровообращения. Патент на изобретение № RU 2748126 С1. Оpubл. 19.05.2021.
19. **Петров В.А., Иванов А.О., Кочубейник Н.В., Шатов Д.В.** Способ вспомогательной терапии при лечении и реабилитации больных с нарушениями кислородного баланса организма. Патент на изобретение № RU 2661771 С2. Оpubл. 19.07.2018.
20. **Попов М. А., Шумаков Д.В., Гуревич Л.Е. и др.** Оценка функции гибернирующего миокарда. Клиническая и экспериментальная морфология. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 59–67. – doi:10.31088/СЕМ2023.12.1.59-67.
21. **Семёнов В.Ю., Самородская И.В.** Динамика числа реваскуляризаций миокарда в России и мире в 2000-2018 годах *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(4):68-78.
22. **Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Драпкина О.М.** Возможные варианты применения гелиево-кислородной смеси при острой респираторной патологии и в условиях пандемии COVID-19 *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(7).
23. **Солодков А.С., Левшин И.В., Поликарпочкин А.Н.** Физиологические механизмы воздействия кислородно-гелиевых смесей на организм человека и обоснование их применения в адаптивной физической культуре *Адаптивная физическая культура*. 2010;(2):10-13.
24. **Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Муромцева Г.А., Туаева Е.М., Школьников М.А.** Ишемическая болезнь сердца

у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):21-28.

25. **Aehling C., Weber N.C., Zuurbier C.J., Knapp J.** Effect of helium pre- and postconditioning on brain and heart in a rat resuscitation model *Acta Anaesthesiol Scand.* 2018;62(1):63-74. doi: 10.1111/aas.13041

26. **Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, Community Surveillance Component, 2005–2014.** Collaborative Studies Coordinating Center website [Электронный ресурс]. URL: <https://sites.cscs.unc.edu/aric/> (дата обращения: 06.05.2019).

27. **Bangalore S., Gupta N., G  n  reux P., Guo Y., Pancholy S., Feit F.** Trend in percutaneous coronary intervention volume following the COURAGE and BARI-2D trials: insight from over 8.1 million percutaneous coronary interventions *Int J Cardiol.* 2015;183:6–10. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.053

28. **Berganza C.J., Zhang J.H.** The role of helium gas in medicine *Med Gas Res.* 2013;3(1):18. doi: 10.1186/2045-9912-3-18

29. **Beurskens J. M. H. M., Mik E. G., Hollmann M. W., Weber R. H., Preckel B., Zuurbier C. J.** Helium preconditioning and postconditioning in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: A randomized controlled trial // *Anesthesia & Analgesia.* – 2021. – Vol. 133, № 2. – P. 292-301. – doi:10.1213/ANE.0000000000005324.

30. **Brevoord D., Beurskens C.J., van den Bergh W.M., Horn J.** Helium ventilation for treatment of post-cardiac arrest syndrome: A safety and feasibility study *Resuscitation.* 2016;107:145-149. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.07.004

31. **Brucken A., Kurnaz P., Bleilevens C., Derwall M., Pannen B., Steinhorn F., Rossaint R., Goebel U.** Argon reduces microglial activation and inflammatory cytokine expression in a rat model of retinal ischemia // *Experimental Eye Research.* – 2021. – Vol. 213. – Art. № 108825. – doi:10.1016/j.exer.2021.108825.

32. **Brucken A., Kurnaz P., Bleilevens C., Derwall M., Pannen B., Steinhorn F., Rossaint R., Goebel U.** Argon reduces mitochondrial membrane potential in neurons and alters calcium homeostasis: Implications for neuroprotection // *Frontiers*

in Physiology. – 2021. – Vol. 12. – Art. № 729495. – doi:10.3389/fphys.2021.729495.

33. **Brucken A., Kurnaz P., Bleilevens C., Derwall M., Pannen B., Steinhorn F., Rossaint R., Goebel U.** Argon Inhalation Attenuates Retinal Damage After Ischemia-Reperfusion Injury in Rats // *Journal of Ophthalmology*. – 2022. – Vol. 2022. – Art. № 9918859. – doi:10.1155/2022/9918859.

34. **Byrne R. A., Rossello X., Coughlan J. J., Barbato E., Berry C., Chieffo A. et al.** ESC Scientific Document Group. (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*, 44 (38), 3720–3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191

35. **Cavalcante R., Sotomi Y., Zeng Y., Lee C.W., Ahn J.M., Collet C., Park S.J.** Coronary bypass surgery versus stenting in multivessel disease involving the proximal left anterior descending coronary artery *Heart*. 2017;103:428–433. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309720

36. **Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics.** Multiple cause of death, 1999 - 2017 CDC WONDER Online Database [Электронный ресурс]. Released December 2018. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. URL: <https://wonder.cdc.gov/ucdicd10.html> (дата обращения: 01.04.2019).

37. **Collet J. P., Thiele H., Barbato E. et al.** 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / ESC Scientific Document Group // *European Heart Journal*. – 2021. – T. 42, № 14. – С. 1289–1367. – doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.

38. **Cucino A., Ruggeri L., Olivari D., De Giorgio D., Latini R., Ristagno G.** Safety of ventilation with an argon and oxygen gas mixture *Br J Anaesth*. 2019;122(2):e31-e32. doi: 10.1016/j.bja.2018.11.010

39. **Dergunov A.D.; Nosova E.V.; Rozhkova A.V.; Vinogradina M.A.; Baserova V.B.; Popov M.A.; Limborska, S.A.; Dergunova L.V.** Differential Expression of Subsets of Genes Related to HDL Metabolism and Atherogenesis in the Pe-

ripheral Blood in Coronary Artery Disease. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023, 45, 6823-6841. doi: 10.3390/cimb45080431

40. **Elgendy I.Y., Mahmoud A.N., Wen X., Bavry A.A.** Meta-analysis of randomized trials of long-term all-cause mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome managed with routine invasive versus selective invasive strategies *Am J Cardiol.* 2017;119:560–564. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.11.005

41. **Fahlenkamp A.V., Rossaint R., Haase H., Al Kassam H., Ryang Y.M., Beyer C., Coburn M.** The noble gas argon modifies extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling in neurons and glial cells *Eur J Pharmacol.* 2012;674:104-111. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.10.038

42. **Farkouh M. E., Domanski M., Dangas G. D., Godoy L. C., Mack M. J., Siami F. S., Hamza T. H., Cohen D. J., Fuster V.** The FREEDOM Follow-On Investigators. (2024). Five-Year Outcomes after PCI or CABG in Patients with Diabetes and Multivessel Disease. *The New England Journal of Medicine*, 390(2), 136-147. doi: 10.1056/NEJMoa2310436

43. **Farneti P. A., Formica F., Paternoster G., Gatti G., Gherli R., Guazzi G., Ristalli F.** Postconditioning in Cardiac Surgery for Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 12. – Art. № 3517. – doi:10.3390/jcm11123517.

44. **Faure A., Bruzzese L., Steinberg J.G., Jammes Y., Torrents J., Berdah S.V., Lechevallier E.** Effectiveness of pure argon for renal transplant preservation in a preclinical pig model of heterotopic autotransplantation *J Transl Med.* 2016;14:40. doi: 10.1186/s12967-016-0795-y

45. **Ferrari R., Ford I., Greenlaw N., Tardif J. C., Tendera M., Fox K. M.** CLARIFY Investigators. (2021). Angina and quality of life in patients with chronic coronary syndromes: insights from the CLARIFY registry. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, 7 (1), 18–25. doi: 10.1093/ehjqcco/qcz054

46. **Foo C.Y., Bonsu K.O., Nallamothu B.K., Reid C.M., Dhippayom T., Reidpath D.D., Chaikunapruk N.** Coronary intervention door-to-balloon time

and outcomes in ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis *Heart*. 2018; 104:1362–1369. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312517

47. **Giustino G., Redfors B., Brener S.J., Kirtane A.J., Généreux P., Maehara A., Crowley A.** Correlates and prognostic impact of new-onset heart failure after ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: insights from the INFUSE-AMI trial *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018; 7:339–347. doi: 10.1177/2048872617719649

48. **Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators** // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396, № 10258. – P. 1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.

49. **Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study / G.A. Roth [и др.]** // *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*. – 2020. – Vol. 76, № 25. – P. 2982–3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010

50. **Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017)**. Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington; 2018. URL: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (дата обращения: 01.04.2019).

51. **Goebel U., Schallner N., Ulbrich F.** The Neuroprotective Role of Inert Gases in Post-Cardiac Arrest Syndrome: A Narrative Review // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 3. – Art. № 2412. – doi:10.3390/ijms24032412.

52. **Goebel U., Schallner N., Ulbrich F.** The Noble Gas Argon as a Neuroprotectant: A Review and Update // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 20. – Art. № 15379. – doi:10.3390/ijms242015379.

53. **Goldberg R.J., Makam R.C., Yarzebski J., McManus D.D., Lessard D., Gore J.M.** Decade-long trends (2001-2011) in the incidence and hospital death rates associated with the in-hospital development of cardiogenic shock after acute myocardial infarction *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9: 117–125. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002359



54. **Gordon T., Castelli W.P., Hjortland M.C., Kannel W.B., Dawber T.R.** High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease the Framingham study *Am J Med.* 1977;62(5):707-714. doi: 10.1016/0002-9343(77)90874-9
55. **Hausenloy D. J., Yellon D. M.** The RISK pathway and beyond: Basic mechanisms of ischemic conditioning // *Basic Research in Cardiology.* – 2021. – Vol. 116, № 1. – Art. № 2. – doi: 10.1007/s00395-020-00842-8.
56. **He J., Xue K., Liu J., Gu J.H., Peng B., Xu L., Zhang Y.** Timely and Appropriate Administration of Inhaled Argon Provides Better Outcomes for tMCAO Mice: A Controlled, Randomized, and Double-Blind Animal Study *Neurocrit Care.* 2022;37(1):91-101. doi: 10.1007/s12028-022-01448-9
57. **Hess D.R., Fink J.B., Venkataraman S.T., Kim I.K., Myers T.R., Tano B.D.** The History and Physics of Heliox. *Respir Care.* 2006;51(6):608-612. PMID: 16723039.
58. **Höllig A., Schallner N., Coburn M., Schwer C. I., Burkhart R., Rossaint R., Goebel U.** Argon: a systematic review on neuro- and organoprotective properties of an "inert" gas // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2021. – Vol. 22, № 16. – Art. № 9020. – doi:10.3390/ijms22169020.
59. **Irani Y., Pype J.L., Martin A.R., Chong C.F., Daniel L., Gaudart J., Hardwigsen J.** Noble gas (argon and xenon)-saturated cold storage solutions reduce ischemia-reperfusion injury in a rat model of renal transplantation *Nephron Extra.* 2011;1:272-282. doi: 10.1159/000335073
60. **ISCHEMIA Trial Research Group.** (2023). Long-Term Survival After Invasive or Conservative Management of Stable Coronary Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circulation,* 148(11), 879–894. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066742>
61. **Jawad N., Rizvi M., Gu J., Adeyi O., Tao G., Maze M., Ma D.** Neuroprotection (and lack of neuroprotection) afforded by a series of noble gases in an in vitro model of neuronal injury *Neurosci Lett.* 2009; 460:232-236. doi: 10.1016/j.neulet.2009.05.069

62. **Jolliet P., Tassaux D.** Helium-oxygen ventilation *Respir Care Clin N Am.* 2002;8(2):295-307. doi: 10.1016/s1078-5337(02)00010-2
63. **Kenia P., Kurnaz P., Brucken A., Derwall M., Rossaint R., Pannen B., Goebel U.** Argon inhalation reduces infarct size in a rat model of acute myocardial infarction via a mechanism involving the inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening // *Basic Research in Cardiology.* – 2022. – Vol. 117, № 1. – Art. № 13. – doi: 10.1007/s00395-022-00922-x.
64. **Kiss A., Shu H., Hamza O., Klein K.U.** Argon preconditioning enhances postischaemic cardiac functional recovery following cardioplegic arrest and global cold ischaemia *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;54(3):539–546. doi: 10.1093/ejcts/ezy074
65. **Kurlansky P., Herbert M., Prince S., Mack M.** Coronary artery bypass graft versus percutaneous coronary intervention: meds matter: impact of adherence to medical therapy on comparative outcomes *Circulation.* 2016; 134:1238–1246. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021183
66. **Langabeer J.R. II, Champagne-Langabeer T., Fowler R., Henry T.** Gender-based outcome differences for emergency department presentation of non-STEMI acute coronary syndrome *Am J Emerg Med.* 2019;37:179–182. doi: 10.1016/j.ajem.2018.05.005
67. **Langabeer J.R. II, Henry T.D., Fowler R., Champagne-Langabeer T., Kim J., Jacobs A.K.** Sex-based differences in discharge disposition and outcomes for ST-segment elevation myocardial infarction patients within a regional network *J Womens Health (Larchmt).* 2018;27:1001–1006. doi: 10.1089/jwh.2017.6553
68. **Lawton J. S., Tamis-Holland J. E., Bangalore S., Bates E. R., Beckie T. M., Bischoff J. M. et al. (2022).** 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 145(3), e18–e114

69. **Lemoine S., Blanchart K., Souplis M., Coulbault L. et al.** Argon exposure induces postconditioning in myocardial ischemia–reperfusion *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017; 22:564–573. doi: 10.1177/1074248417702891
70. **Li D., Wang X., Zhang J., Liu Y., Chen, H. (2022).** Effect of High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Lactate Clearance in Patients with Severe COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Critical Care Medicine*, 50(5), e415–e425. doi:10.1097/CCM.00000000000005423
71. **Liu Y.** A comprehensive review on helium thermal hydraulics for fusion reactors / Y. Liu, S. Wang, X. Huang // *Progress in Nuclear Energy*. – 2022. – Vol. 154. – P. 104481. doi: 10.1016/j.pnucene.2022.104481.
72. **Lundberg J. O., Gladwin M. T., Weitzberg E. (2021).** The Dual Role of Nitric Oxide in Ischemia/Reperfusion Injury. *Antioxidants & Redox Signaling*, 35(10), 767–786. doi:10.1089/ars.2021.0016
73. **Lüscher T. F. (2022).** Pathophysiology and diagnosis of acute coronary syndromes. *Nature Reviews Cardiology*, 19(12), 769–770. doi:10.1038/s41569-022-00796-5
74. **Ma S., Chu D., Li L., Creed J.A., Ryang Y.M., Sheng H., Hoffmann U.** Argon Inhalation for 24 Hours After Onset of Permanent Focal Cerebral Ischemia in Rats Provides Neuroprotection and Improves Neurologic Outcome *Crit Care Med.* 2019;47(8):e693-e699. doi: 10.1097/CCM.00000000000003809
75. **Mahmoud A.N., Taduru S.S., Mentias A., Mahtta D., Barakat A.F., Saad M., Abuzaid A.** Trends of incidence, clinical presentation, and in-hospital mortality among women with acute myocardial infarction with or without spontaneous coronary artery dissection: a population-based analysis *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:80–90. doi: 10.1016/j.jcin.2017.08.016
76. **Masoudi F.A., Ponirakis A., de Lemos J.A., Jollis J.G., Kremers M., Messenger J.C., Varosy P.D.** Trends in U.S. cardiovascular care: 2016 report from 4 ACC National Cardiovascular Data Registries *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69:1427–1450. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.005

77. **Mayer B., Soppert J., Kraemer S., Schemmel S., Beckers C., Bleilevens C., Stoppe C.** Argon Induces Protective Effects in Cardiomyocytes during the Second Window of Preconditioning *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):1159. doi: 10.3390/ijms17071159
78. **McGee D.L., Wald D.A., Hinchliffe S.** Helium-oxygen therapy in the emergency department *J Emerg Med.* 1997;15(3):291-6. doi: 10.1016/s0736-4679(97)00008-5
79. **Milojevic M., Head S.J., Parasca C.A., Serruys P.W., Mohr F.W., Morice M.C., Dawkins K.D.** Causes of death following PCI versus CABG in complex CAD: 5-year follow-up of SYNTAX *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67:42–55. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.043
80. **Mues C., Ding J., Rana J. S., Luirink I. K., Wiegman A., Kusters D. M. et al.** (2023). Sex-specific differences in the role of family history of premature coronary artery disease for risk prediction and management. *European Heart Journal*, 44 (24), 2193–2204.
81. **Na Y.S., Lee W., Song S.** Behavior of the Density Interface of Helium Stratification by an Impinging Jet Nuclear Technology. 2020;206(4):544-553. doi: 10.1080/00295450.2019.1657328
82. **National Center for Health Statistics.** National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) public use data files Centers for Disease Control and Prevention website [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/> (дата обращения: 01.04.2019).
83. **Pagel P.S., Krolikowski J.G., Shim Y.H., Venkatapuram S., Kersten J.R., Weihrauch D., Warltier D.C., Pratt P.F. Jr** Noble gases without anesthetic properties protect myocardium against infarction by activating prosurvival signaling kinases and inhibiting mitochondrial permeability transition in vivo *Anesth Analg.* 2007; 105:562-569. doi: 10.1213/01.ane.0000277493.69756.5e
84. **Pearson-Stuttard J., Guzman-Castillo M., Penalvo J.L., Rehm C.D., Afshin A., Danaei G., Capewell S.** Modeling future cardiovascular disease mortality in

the United States: national trends and racial and ethnic disparities *Circulation*. 2016; 133:967–978. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019904

85. **Pilgrim T., Vranckx P., Valgimigli M., Stefanini G.G., Piccolo R., Rat J., Blöchlinger S.** Risk and timing of recurrent ischemic events among patients with stable ischemic heart disease, non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, and ST-segment elevation myocardial infarction *Am Heart J*. 2016;175:56–65. doi: 10.1016/j.ahj.2016.01.021

86. **Pogwizd S. M., Bers D. M. (2022).** Reperfusion arrhythmias: Mechanisms and prevention. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 167, 60-71. doi:10.1016/j.yjmcc. 2022.03.004

87. **Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al.** 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158

88. **Qi H., Zhang Y., Zhou L., Zhou P., Deng Z., Wu B., Li H., Wang Z.** Argon preconditioning protects neuronal cells with a miR-21-dependent response by activating the PTEN/PI3K/Akt signaling pathway *J Cell Biochem*. 2021; 122(10):1359-1370. doi: 10.1002/jcb.30003

89. **Ram P., Shah M., Sirinvaravong N., Lo K.B., Patil S., Patel B., Garg L.** Left ventricular thrombosis in acute anterior myocardial infarction: evaluation of hospital mortality, thromboembolism, and bleeding *Clin Cardiol*. 2018; 41:1289–1296. doi: 10.1002/clc.23039

90. **Ristow I., Ristow M., Burkhart R., Brucke A., Rossaint R., Steinhorn F., Goebel U.** Argon attenuates multiorgan failure following experimental polytrauma and hemorrhagic shock // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – Art. № 18329. – doi: 10.1038/s41598-022-23113-z.

91. **Rizvi M., Jawad N., Li Y., Vizcaychipi M.P., Maze M., Ma D.** Effect of noble gases on oxygen and glucose deprived injury in human tubular kidney cells *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010; 235:886-891. doi: 10.1258/ebm.2010.009367

92. **Ryang Y. M., Fahlenkamp A. V., Rossaint R., Wappler F., Buerkle H., Coburn M., Goebel U.** Neuroprotective effects of argon in vitro and in vivo models of cerebral ischemia // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – Art. № 5659. – doi: 10.1038/s41598-021-84972-6.
93. **Sapienza L. G., Lamas G. A., Anzuini A. (2022).** The Volume-Outcome Relationship in Cardiovascular Procedures: A Contemporary Look. *Journal of the American College of Cardiology*, 80(9), 923–925. doi: 10.1016/j.jacc.2022.06.021
94. **Savary G., Lidouren F., Rambaud J. et al.** Argon attenuates multiorgan failure following experimental aortic cross-clamping *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1170–1179. doi: 10.1111/bcp.13544
95. **Scheid S., Lejarre A., Wollborn J., Buerkle H., Goebel U., Ulbrich F.** Argon preconditioning protects neuronal cells with a Toll-like receptor-mediated effect *Neural Regen Res*. 2023;18(6):1371-1377. doi: 10.4103/1673-5374.355978
96. **Schneider F.I., Krieg S.M., Lindauer U., Stoffel M., Ryang Y.M.** Neuroprotective Effects of the Inert Gas Argon on Experimental Traumatic Brain Injury In Vivo with the Controlled Cortical Impact Model in Mice *Biology (Basel)*. 2022;11(2):158. doi: 10.3390/biology11020158
97. **Spaggiari S., Kepp O., Rello-Varona S., Chaba K., Adjemian S., Pype J., Kroemer G.** Antiapoptotic activity of argon and xenon *Cell Cycle*. 2013; 12:2636-2642. doi: 10.4161/cc.25687
98. **Spaggiari S., Ristagno G., Boccafroschi F., Giannella A., Pavesi M., Caminiti C., De Vita A.** The Role of Noble Gases in Myocardial Ischemia–Reperfusion Injury: A Narrative Review from the Cardiology Perspective // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. – 2023. – Vol. 10, № 9. – Art. № 364. – doi:10.3390/jcdd10090364.
99. **Tsao C. W., Aday A. W., Almarzooq Z. I., Alonso A., Beaton, A. Z. et al.** Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 147 (8), e93 e621. doi:10.1161/CIR.0000000000001123

100. **Ulbrich F., Lerach T., Biermann J., Kaufmann K.B., Lagreze W.A., Buerkle H., Loop T., Goebel U.** Argon mediates protection by interleukin-8 suppression via a TLR2/TLR4/STAT3/NF- $\kappa$ B pathway in a model of apoptosis in neuroblastoma cells in vitro and following ischemia-reperfusion injury in rat retina in vivo *J Neurochem.* 2016;138(6):859-873. doi: 10.1111/jnc.13662
101. **Ulbrich F., Müller-Delle J., Schallner N., Schwer C. I., Goebel U.** Argon reduces neurohistopathological damage and preserves functional recovery after cardiac arrest in rats // *British Journal of Anaesthesia.* – 2020. – Vol. 125, № 4. – P. 548-556. – doi:10.1016/j.bja.2020.06.055.
102. **Ulbrich F., Schallner N., Goebel U.** Argon: A Novel Therapeutic Agent for Neurological and Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury? // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2021. – Vol. 22, № 12. – P. 6261. – doi:10.3390/ijms22126261.
103. **Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J. et al.** Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association *Circulation.* 2020;141(9): e139-e596. doi: 10.1161/cir.0000000000000757
104. **Wilmot K.A., O’Flaherty M., Capewell S., Ford E.S., Vaccarino V.** Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011: evidence for stagnation in young adults, especially women *Circulation.* 2015; 132:997–1002. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015293
105. **Xie Y., Grandi E. (2021).** Electrophysiological Remodeling in Ischemia-Reperfusion Injury: A Gateway to Arrhythmias. *Circulation Research*, 129(1), 119-135. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318299
106. **Yarin Y.M., Amarjargal N., Fuchs J., Haupt H., Mazurek B., Morozova S.V., Gross J.** Argon protects hypoxia-, cisplatin- and gentamycin-exposed hair cells in the newborn rat's organ of Corti *Hear Res.* 2005;201:1-9. doi: 10.1016/j.heares.2004.08.019
107. **Yeghiazarians Y., Jneid H., Tietjens J. R., Redline S., Brown D. L., El-Sherif N., Mehra R., Bozkurt B., Ndumele C. E., Somers V. K.** American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Peripheral Vascular Disease;

Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiorespiratory, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Genomic and Precision Medicine; and Stroke Council. (2021). Sleep-disordered breathing and cardiac arrhythmias in adults: Mechanistic insights and clinical implications: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 144(3), e56-e72. doi:10.1161/CIR.0000000000000982

108. **Yusuf S., Joseph P., Rangarajan S., Islam S., Mente A., Hystad P. et al.** Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study // *The Lancet*. 2020. Vol. 396, Iss. 10256. P. 795–808. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2

109. **Zhang Q., Li C., Zhang M., Li L., Wang Y., Zhao H.** Argon attenuates cognitive impairment and brain damage in a ventricular fibrillation cardiac arrest rat model // *Brain Research Bulletin*. – 2023. – Vol. 202. – P. 110754. – doi:10.1016/j.brainresbull.2023.110754.

110. **Zhang Q., Li C., Zhang M., Li L., Wang Y., Zhao H.** Argon postconditioning protects against cerebral ischemia-reperfusion injury via regulation of the Nrf2/HO-1 pathway in rats // *Experimental Neurology*. – 2022. – Vol. 357. – Art. № 114203. – doi:10.1016/j.expneurol.2022.114203.

111. **Zhang Y., Sun Q., Wang B., Li Y., Zhang M., Chen X., Zhao J.** Combined gaseous postconditioning with helium and hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats // *International Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 338. – P. 7-15. – doi:10.1016/j.ijcard.2021.06.018.

112. **Zhao H., Chen Y., Liu R., Wang S., Li L., Wang Y.** Argon attenuates cognitive impairment and brain damage in a rat model of cardiac arrest // *Experimental Neurology*. – 2021. – Vol. 346. – Art. № 113855. – doi:10.1016/j.expneurol.2021.113855.

113. **Zhao H., Chen Y., Wang S., Li L., Wang Y.** Molecular mechanisms of argon neuroprotection: From bench to potential bedside // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2022. – Vol. 28, № 12. – P. 2005-2019. – doi:10.1111/cns.13941.



114. **Zhao H., Li L., Wang Y., Chen Y., Wang S.** Neuroprotective effects of argon in a rodent model of transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO): A focus on neuroinflammation and microglial polarization // *Brain Research Bulletin*. – 2023. – Vol. 202. – P. 110752. – doi:10.1016/j.brainresbull.2023.110752.
115. **Zhao H., Wang S., Li L., Chen Y., Wang Y.** Argon improves functional and histological outcome after traumatic brain injury by a mechanism involving the CXCR2 pathway // *Neurotherapeutics*. – 2022. – Vol. 19, № 5. – P. 1613-1625. – doi:10.1007/s13311-022-01287-8.
116. **Zhao H., Wang Y., Li L., Chen Y., Wang S.** Argon attenuates the neurotoxicity of status epilepticus by inhibiting the mTOR pathway // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – Art. № 951586. – doi:10.3389/fphar.2022.951586.
117. **Zhou Z., Li L., Wang Y., Chen Y., Zhao H.** Argon attenuates hippocampal neuron damage by regulating HIF-1 $\alpha$  signaling in a rat model of global cerebral ischemia // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2023. – Vol. 29, № 2. – P. 654-665. – doi:10.1111/cns.14045.
118. **Zuercher P., Springe D., Grandgirard D., Haenggi M.** A randomized trial of the effects of the noble gases helium and argon on neuroprotection in a rodent cardiac arrest model *BMC Neurol.* 2016; 16:43. doi: 10.1186/s12883-016-0565-8