

# Применение подогретой гелий-кислородной смеси у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и острым респираторным дистресс-синдромом на фоне стандартной терапии и неинвазивной вентиляции легких

Г.С. Нуралиева<sup>1,2</sup>✉, galia32@yandex.ru, А.Е. Шмидт<sup>1</sup>, А.И. Ярошецкий<sup>1</sup>, Г.В. Неклюдова<sup>1,2</sup>, В.В. Гайнитдинова<sup>1</sup>, Н.А. Царева<sup>1,2</sup>, З.М. Мерджоева<sup>1</sup>, С.Ю. Чикина<sup>1</sup>, Н.В. Трушенко<sup>1,2</sup>, И.С. Авдеев<sup>1</sup>, С.Н. Авдеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

## Резюме

**Введение.** Одним из недостаточно изученных методов терапии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) является терапия подогретой гелий-кислородной смесью. Благодаря своим физико-химическим свойствам, гелий демонстрирует высокую эффективность в лечении различных заболеваний пульмонологического профиля.

**Цель.** Изучить влияние подогретой гелий-кислородной смеси на течение тяжелой формы COVID-19, протекающей с развитием ОРДС.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 58 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции и ОРДС, разделенные на группу НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> (n = 30) и группу контроля НВЛ + O<sub>2</sub> (n = 28). Пациенты группы НВЛ + t-He/O<sub>2</sub>, кроме стандартного лечения согласно клиническим рекомендациям, получали неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ) и терапию подогретой гелий-кислородной смесью. В основной группе ингаляции проходили ежедневно по 60 мин в сутки в течение 5 дней.

**Результаты.** На фоне терапии подогретой гелий-кислородной смесью наблюдался более интенсивный прирост уровня лимфоцитов:  $1,39 (1,09 - 1,66) \times 10^9/\text{л}$  в группе НВЛ+t-He/O<sub>2</sub> против  $1,02 (0,78 - 1,40) \times 10^9/\text{л}$  (p = 0,02). Также в результате лечения наблюдалось достоверное снижение ЧДД, D-димера и СРБ в исследуемой группе: уровень ЧДД (21 (20–22)/мин против 22,5 (21–24)/мин, p = 0,003), D-димер (0,44 (0,29–0,60) FEU нг/мл против 0,79 (0,42–1,34) FEU нг/мл, p = 0,02) и СРБ (1,1 (0,7–3,1) мг/л против 16,6 (8,5–29,5) мг/л, p = 0,03) соответственно. Аналогично в группе НВЛ+t-He/O<sub>2</sub> отмечено повышение уровня PaO<sub>2</sub> и индекса оксигенации. Помимо этого, в группе НВЛ+t-He/O<sub>2</sub> стало статистически значимо меньше пациентов с поражением легких III и IV степени по сравнению с контролем (p = 0,05).

**Выводы.** Применение подогретой гелий-кислородной смеси у пациентов с тяжелой формой COVID-19, протекающей с развитием ОРДС, на фоне стандартной терапии и НВЛ показало свою безопасность и эффективность: отмечено уменьшение интенсивности воспаления, улучшение оксигенации крови пациентов и сокращение потребности в проведении респираторной поддержки.

**Ключевые слова:** подогретая гелий-кислородная смесь, коронавирусная инфекция, неинвазивная вентиляция легких, антибактериальный эффект, противовирусный эффект, ОРДС

**Для цитирования:** Нуралиева ГС, Шмидт АЕ, Ярошецкий АИ, Неклюдова ГВ, Гайнитдинова ВВ, Царева НА, Мерджоева ЗМ, Чикина СЮ, Трушенко НВ, Авдеев ИС, Авдеев СН. Применение подогретой гелий-кислородной смеси у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и острым респираторным дистресс-синдромом на фоне стандартной терапии и неинвазивной вентиляции легких. *Медицинский совет*. 2024;18(20):132–146. <https://doi.org/10.21518/ms2024-458>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The use of a heated helium-oxygen mixture in patients with severe COVID-19 and ARDS against the background of standard therapy and noninvasive ventilation

Galiya S. Nuralieva<sup>1,2</sup>✉, galia32@yandex.ru, Anna E. Shmidt<sup>1</sup>, Andrey I. Yaroshetskiy<sup>1</sup>, Galina V. Nekludova<sup>1,2</sup>, Viliya V. Gaynitdinova<sup>1</sup>, Natalya A. Tsareva<sup>1,2</sup>, Zamira M. Merzhoeva<sup>1</sup>, Svetlana Yu. Chikina<sup>1</sup>, Natalia V. Trushenko<sup>1,2</sup>, Ivan S. Avdeev<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

## Abstract

**Introduction.** One of the insufficiently studied methods of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) therapy is therapy with a heated helium-oxygen mixture. Due to physico-chemical properties, helium demonstrates high efficiency in the treatment of various diseases of the pulmonological profile.

**Aim.** To study the effect of a heated helium-oxygen mixture on the course of a severe form of COVID-19 occurring with the development of ARDS.

**Materials and methods.** The study involved 58 patients with severe and extremely severe coronavirus infection and ARDS, divided into the NVL + t-He/O<sub>2</sub> group (n = 30) and the NVL+O<sub>2</sub> control group (n = 28). In addition to standard treatment, patients of the NVL + t-He/O<sub>2</sub> group received noninvasive ventilation (NVL) and therapy with a heated helium-oxygen mixture, according to clinical recommendations. In the main group, inhalations took place daily for 60 minutes per day for 5 days.

**Results.** Against the background of therapy with a heated helium-oxygen mixture, a more intense increase in the level of lymphocytes was observed:  $1.39 (1.09-1.66) \times 10^9/\text{l}$  in the NVL + t-He/O<sub>2</sub> group versus  $1.02 (0.78-1.40) \times 10^9/\text{l}$  (p = 0.02). Also, as a result of treatment, there was a significant decrease in RR, D-dimer and CRP in the study group: the level of RR (21 (20-22)/minute versus 22.5 (21-24)/minute, p = 0.003), D-dimer (0.44 (0.29-0.60) FEU ng/ml versus 0.79 (0.42-1.34) FEU ng/ml, p = 0.02) and CRP (1.1 (0.7-3.1) mg/l versus 16.6 (8.5-29.5) mg/l, p = 0.03), respectively. Similarly to the NVL + t-He/O<sub>2</sub> group, an increase in the level of PaO<sub>2</sub> and the oxygenation index was noted. In addition, there were significantly fewer patients with grade III and IV lung damage in the NVL + t-He/O<sub>2</sub> group compared with the control (p = 0.05).

**Conclusion.** The use of a heated helium-oxygen mixture in patients with severe COVID-19, occurring with the development of ARDS, against the background of standard therapy and NIV has shown its safety and effectiveness: there was a decrease in the intensity of inflammation, improved oxygenation and a reduction in the need for respiratory support.

**Keywords:** heated helium-oxygen mixture, coronavirus infection, noninvasive ventilation, antibacterial effect, antiviral effect, ARDS

**For citation:** Nuralieva GS, Shmidt AE, Yaroshetskiy AI, Nekludova GV, Gaynitdinova VV, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, Chikina SYu, Trushenko NV, Avdeev IS, Avdeev SN. The use of a heated helium-oxygen mixture in patients with severe COVID-19 and ARDS against the background of standard therapy and noninvasive ventilation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):132-146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-458>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема возникновения тяжелых осложнений COVID-19 делает важными поиск и разработки новых методов лечения, которые расширяют диапазон возможностей их современной терапии и профилактики. Одним из современных методов респираторной поддержки является ингаляционная терапия подогретой гелий-кислородной смесью.

Гелий – самый легкий из благородных газов без запаха, невзрывоопасный и биологически инертный, он в восемь раз менее плотный, чем кислород, а клинически доступная гелий-кислородная смесь в три раза менее плотная, чем воздух. Эта уменьшенная плотность газа приводит к снижению числа Рейнольдса (отношение сил инерции, действующих в потоке, к силам вязкости) и, таким образом, возвращению к ламинарному потоку. За счет увеличения ламинарного потока повышается эффективность дыхания [1, 2]. К тому же гелий обладает такими свойствами, как высокая диффузионная способность, теплоемкость, теплопроводность [3].

Кроме того, подогретая гелий-кислородная смесь улучшает респираторную доставку лекарств за счет увеличения отложения распыляемых лекарств в дистальных дыхательных путях [4, 5], что также можно объяснить улучшенным ламинарным потоком при гелиевой вентиляции и уменьшением аэрозольного воздействия в верхних дыхательных путях, что приводит к более равномерному и периферическому осаждению [6].

Впервые предложение использовать подогретую гелий-кислородную смесь в качестве лечебного газа сделал в 1934 г. Алан Барах. Поскольку гелий/кислородная смесь (79/21) имеет вес, равный одной трети по сравнению с воздухом, Барах предложил использовать его для улучшения потока кислорода у пациентов с обструкцией верхних дыхательных путей и обострением астмы [7].

Позднее в исследованиях было показано, что гелий-кислородная смесь эффективна при лечении тяжелой бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, бронхолита, бронхолегочной дисплазии, муковисцидоза, бронхоальвеолита, постэкстубационных патологий и отека глотки [8]. M.D. Frazier et al. показали, что подогретая гелий-кислородная смесь обеспечивает значительное клиническое улучшение при остром воспалении верхних дыхательных путей. Подогретая гелий-кислородная смесь, снижая сопротивление дыхательных путей, легче достигает альвеол. Таким образом, данная терапия позволяет купировать респираторный дистресс у пациентов с обструкцией верхних дыхательных путей, включая круп и постэкстубационный отек [9].

В ряде исследований установлено, что ингаляции подогретой гелий-кислородной смесью приводят к разрешению ацидоза и гиперкапнии у пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с тяжелыми обострениями бронхиальной астмы, сопровождающимися развитием респираторного ацидоза. В исследовании J.E. Kass et al. было установлено статистически значимое снижение средних значений PaCO<sub>2</sub> (с 57,9 до 47,5 мм рт. ст. (p < 0,005))

в сочетании с увеличением показателя pH артериальной крови (с 7,23 до 7,32 ( $p < 0,001$ )) у всех пациентов с тяжелым обострением бронхиальной астмы и развитием респираторного ацидоза [10]. Аналогичные данные показали Е.Н. Gluck et al., причем каких-либо неблагоприятных событий, ассоциированных с ингаляциями подогретой гелий-кислородной смесью, зарегистрировано не было [11].

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) подогретая гелий-кислородная смесь увеличивает продолжительность физических упражнений, которые могут быть выполнены, увеличивая известные преимущества комплексной программы легочной реабилитации [12]. Также, снижая сопротивление потоку в дыхательных путях, подогретая гелий-кислородная смесь уменьшает работу дыхания при спонтанной и неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением, обеспечивает оптимальное взаимодействие пациента и аппарата ИВЛ, уменьшает деструктивные гемодинамические эффекты [13, 14].

Таким образом, терапия подогретой гелий-кислородной смесью может быть использована у пациентов с дыхательной недостаточностью различного генеза, причем ее назначение рекомендовано произвести в наиболее ранние сроки [15].

В связи с вышеизложенным актуальным представляется использование подогретой гелий-кислородной смеси для лечения коронавирусной инфекции и ее осложнений [3]. Вместе с тем влияние подогретой гелий-кислородной смеси на течение тяжелой формы COVID-19, протекающей с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), не изучено и представляется достаточно сложным и требует дополнительных исследований.

**Цель** – изучить влияние подогретой гелий-кислородной смеси на течение тяжелой формы COVID-19, протекающей с развитием ОРДС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены взрослые пациенты ( $n = 58$ ) с тяжелым и крайне тяжелым COVID-ассоциированным (КТ 3–4-й степени) поражением легких и ОРДС. Пациенты находились на лечении в COVID-госпитале на базе Университетской клинической больницы №4 Сеченовского Университета.

Наличие COVID-19 подтверждалось лабораторными исследованиями (мазок на РНК вируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей методом ПЦР) и/или клинко-рентгенологически (наличие характерных клинических и КТ-признаков вирусного поражения легких). При постановке диагноза и назначении лечения COVID-ассоциированной пневмонии руководствовались Временными рекомендациями профилактики, диагностики и лечения COVID-19 Минздрава России, версия 9–14, 2020–2021 гг.).

Критериями включения в исследования были: клинические проявления, характерные для тяжелой и крайне тяжелой формы COVID-19, частота дыхательных движений (ЧДД)  $> 30$ /мин, изменения на КТ, типичные для вирусного поражения (объемом  $\geq 50\%$ ; КТ 3–4-й степени)

или ОРДС, насыщение крови кислородом ( $SpO_2 \leq 93\%$ ;  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  мм рт. ст., нестабильная гемодинамика, ОРДС.

Критерии исключения из исследования:  $SpO_2 \leq 80\%$ , несоответствие критериям включения, неспособность соблюдения пациентом условий протокола, отказ пациента от исследования.

У всех больных оценивались демографические показатели, индекс массы тела, симптомы заболевания, данные объективного, лабораторного (общий анализ крови, С-реактивный белок, коагулограмма, анализ газового состава артериальной крови) и инструментального (компьютерная томография органов грудной клетки) исследований.

Для оценки питательного статуса пациентов использовался индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывался по общепринятой формуле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . Для оценки одышки и утомляемости использовалась модифицированная визуально-аналоговая шкала (ВАШ) Борга (0–10). Индекс ROX определяли как отношение  $SpO_2/FiO_2$ .

Компьютерная томография легких проводилась на спиральном компьютерном томографе Aquillion TSX-101A (Toshiba Medical Medical Systems, толщина среза – 1 мм, pitch – 1,5) при поступлении и через 10 дней от начала лечения.

Количественное определение СРБ в сыворотке крови определяли латексным имунотурбидиметрическим методом (анализатор Beckman Coulter серии AU с использованием реагентов CRP Latex, Россия) в 1, 3 и 7-й дни наблюдения. Фибриноген определялся в плазме крови (анализатор АСК 2-01 – «Астра» с использованием наборов НПО «Ренам»), D-димеры определяли методом микролатексной агглютинации с фотометрической регистрацией реакции (имунотурбидиметрия) с использованием наборов Редимер-латекс тест НПО «Ренам».

Газовый состав артериальной крови определялся методом оптической флуоресценции и фотометрии на анализаторе OPTI CCA-TS ежедневно.

Всего в исследовании участвовало 58 человек, которые случайным образом были разделены на две группы исследования: группа НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> ( $n = 30$ ) и группа контроля НВЛ + O<sub>2</sub> ( $n = 28$ ). Возраст пациентов составлял 63 (57–70) года в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> и 62 (56–69) года – в группе контроля,  $p = 0,25$ , из них было 40 мужчин и 18 женщин (19/11 мужчин и женщин соответственно в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> и 21/7 – в группе контроля,  $p = 0,34$ ). Длительность заболевания на момент включения в исследование была 8 (6–8) дней – 8 (7–8) дней в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> и 8 (6–9) дней в группе контроля,  $p = 0,90$ .

Пациенты группы НВЛ + t-He/O<sub>2</sub>, кроме стандартного лечения согласно Временным клиническим рекомендациям МЗ РФ, получали неинвазивную респираторную поддержку (НВЛ) и терапию t-He/O<sub>2</sub>.

Пациенты группа НВЛ + O<sub>2</sub> получали стандартную медикаментозную терапию (Временные клинические рекомендации МЗ РФ), неинвазивную респираторную поддержку (НВЛ) и малопоточную кислородотерапию (O<sub>2</sub> 5–10 л/мин).

Терапия термической газовой смесью He/O<sub>2</sub> выполнялась на аппарате «Гелиокс-Экстрим» (ООО «Медтехинновации», Россия, код медицинского изделия: 944460

(ТУ 9444-001 0116489960- 2915)) через порт кислорода и порт гелия, куда подавались кислород и гелий соответственно. Кислород поступал из централизованной стационарной кислородной разводки, медицинский гелий марки А (99,995%, ТУ 20.11.11-005-45905715-2017, «НИИ КМ», Россия) – из 10-литрового металлического баллона под давлением 200 атм через регулятор давления на 15 атм (GCE, Китай). В аппарате происходило смешивание двух газов (гелия и кислорода) в соответствии с заданной концентрацией. Затем смесь He и O<sub>2</sub> через дыхательный фильтр Inter-Guard™ (Intersurgical Ltd, Великобритания) и шланг Flextube (Intersurgical Ltd, Великобритания) подавалась в термистор аппарата «Гелиокс-Экстрим», к которому были подсоединены клапан выдоха (Intersurgical Ltd, Великобритания) и лицевая анестезиологическая маска QuadraLite (Intersurgical Ltd, Великобритания). Ингаляции проходили ежедневно по 60 мин в сутки в течение 5 дней. Длительность однократной ингаляции – не менее 7–10 мин в зависимости от комплаенса пациента к проводимой терапии и степени усталости дыхательной мускулатуры.

### Статистика

Проверка нормальности распределения признаков проводилась критерием Шапиро – Уилка. В результате были выявлены значительные отклонения распределения признаков от нормального. Описательная статистика количественных признаков представлена медианой и интерквартильным размахом – Med(Q1–Q3). Дельта изменений показателя рассчитывалась как разница между значениями после лечения и исходными значениями, описательная статистика представлена медианой и ее 95%-ным доверительным интервалом. Анализ двух групп по количественному показателю проводился с помощью критерия Манна – Уитни для независимых выборок и критерия Вилкоксона – для связанных.

Для качественных признаков находили абсолютные и относительные (в %) частоты. Сравнения двух групп по качественным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряженности критерием  $\chi^2$ -квадрат (точным критерием Фишера в случае наличия частот менее 5%). Для связанных выборок (до – после лечения) применялся точный тест МакНемара – Баукера.

Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Расчеты и графические построения производились с использованием программы GraphPad Prism (v.9.3.0 лицензия GPS-1963924) и статистической среды R aa (v.3.6, лицензия GNU GPL2).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследовании участвовало 58 человек, из них 30 человек в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> и 28 – в группе НВЛ + O<sub>2</sub> (группа контроля). На момент включения в исследование возраст пациентов составлял 63 (57–70) года (66 (58–71) лет в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> и 62 (56–69) года в группе контроля,  $p = 0,25$ ), из них было 40 мужчин и 18 женщин (19/11 мужчин и женщин соответственно в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> и 21/7 – в группе

контроля,  $p = 0,34$ ), медиана ИМТ составляла 30 (28–34) кг/м<sup>2</sup> (30 (29–34) кг/м<sup>2</sup> в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> и 30 (28–34) кг/м<sup>2</sup> – в группе контроля,  $p = 0,71$ ), длительность заболевания на момент включения в исследование была 8 (6–8) дней – 8 (7–8) дней в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> и 8 (6–9) дней в группе контроля,  $p = 0,90$ ).

Терапию t-He/O<sub>2</sub> переносили удовлетворительно, нежелательных явлений зафиксировано не было ни в одном случае.

Динамика (до и после лечения) отдельных клинико-лабораторных показателей в группах исследования приведена в *табл. 1*.

Все рассматриваемые клинико-лабораторные показатели исходно были сопоставимы в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> и группе контроля. Абсолютное число лейкоцитов оставалось стабильным на протяжении всего периода лечения в обеих группах исследования, между группами различий также не было выявлено ( $p = 0,11$  – до лечения,  $p = 0,29$  – после лечения). Показатель ЧСС (Heart rate) статистически значимо снизился после лечения относительно исходного уровня, данное изменение было характерно для обеих групп исследования, после лечения статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p = 0,38$ ). Медиана баллов по шкале ВАШ также исходно была сопоставима в группах исследования ( $p = 0,89$ ), после лечения наблюдалось снижение баллов относительно исходных значений в обеих группах исследования, различия между группами были статистически незначимыми ( $p = 0,57$ ).

Остальные рассматриваемые показатели имели схожую динамику в группах исследования, но интенсивность изменений статистически значимо зависла от применяемой терапии. Наблюдался рост абсолютного числа лимфоцитов в обеих группах лечения, но дельта изменений (разница между значениями после лечения и исходными) была статистически значимо выше в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub>:  $+0,52$  [от  $+0,27$  до  $+0,86$ ]  $\times 10^9/\text{л}$  против  $+0,30$  [от  $-0,13$  до  $+0,51$ ]  $\times 10^9/\text{л}$  ( $p = 0,02$ ) (*рис. 1*). В результате более интенсивного прироста уровень лимфоцитов в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> после лечения стал статистически значимо выше контрольных значений:  $1,39$  ( $1,09$ – $1,66$ )  $\times 10^9/\text{л}$  против  $1,02$  ( $0,78$ – $1,40$ )  $\times 10^9/\text{л}$  ( $p = 0,02$ ).

В результате лечения наблюдалось статистически значимое снижение таких показателей, как ЧДД, D-димер и СРБ. Относительно исходных значений снижение было статистически значимым в обеих группах исследования, но более интенсивное снижение было характерно для группы НВЛ + t-He/O<sub>2</sub>. Так, ЧДД в группе контроля снизилось на  $-2$  [от  $-3$  до  $+1$ ] вдоха в минуту (с  $24$  ( $22$ – $25$ ) до  $22,5$  ( $21$ – $24$ ),  $p < 0,001$ ), а в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> на  $-3$  [от  $-4$  до  $-1$ ] вдоха в минуту (с  $24$  ( $22$ – $25$ ) до  $21$  ( $20$ – $22$ ),  $p < 0,001$ ), различия дельты статистически значимы ( $p = 0,004$ ) (*рис. 2*). Уровень D-димера в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> снизился на  $-0,53$  [от  $-0,81$  до  $-0,24$ ] FEU нг/мл (с  $0,92$  ( $0,66$ – $1,27$ ) до  $0,44$  ( $0,29$ – $0,60$ ),  $p < 0,001$ ), а в группе контроля – на  $-0,18$  [от  $-0,46$  до  $-0,01$ ] FEU нг/мл (с  $1,06$  ( $0,66$ – $1,45$ ) до  $0,79$  ( $0,42$ – $1,34$ ),  $p = 0,02$ ), различия

дельты изменения статистически значимы ( $p = 0,01$ ) (рис. 3). Снижение СРБ относительно исходного уровня в группе контроля составило -37,3 [от -82,1 до -16,8] мг/л (с 64,1(32,1–103,0) до 16,6 (8,5–29,5),  $p < 0,001$ ), а в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> – -67,7 [от -90,0 до -38,7] мг/л (с 72,5 (38,9–94,7) до 1,1 (0,7–3,1)), различия дельты статистически значимы ( $p = 0,03$ ) (рис. 4). В результате описанных изменений после лечения в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub>, по сравнению с группой контроля, отмечался статистически значимо более низкий уровень ЧДД (21 (20–22)/мин против 22,5 (21–24)/мин,  $p = 0,003$ ), D-димера – (0,44 (0,29–0,60) FEU нг/мл против 0,79 (0,42–1,34) FEU нг/мл,  $p = 0,02$ ) и СРБ (1,1 (0,7–3,1) мг/л против 16,6 (8,5–29,5) мг/л,  $p = 0,03$ ).

Уровень ЛДГ в результате лечения также снижался в обеих группах исследования (рис. 5). Но если в группе контроля снижение было статистически незначимым ( $p = 0,17$ ), то в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> уровень ЛДГ снизился на -190,0 [от -445,5 до -58,5] Ед/л (с 513,0 (389,3–761,4) до 329,8 (270,3–424,0),  $p < 0,001$ ) и стал

ниже контрольных значений (329,8 (270,3–424,0) Ед/л против 396,5 (285,8–629,5) Ед/л,  $p = 0,04$ ) (рис. 5).

Далее, были проанализированы отдельные показатели газов крови (табл. 2).

Динамика показателей FiO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> и pH статистически значимо не различалась в зависимости от метода лечения. Уровень FiO<sub>2</sub> и PaCO<sub>2</sub> исходно между группами исследования статистически значимо не различался ( $p = 0,32$  – для FiO<sub>2</sub> и  $p = 0,78$  – для PaCO<sub>2</sub>), после лечения показатели снизились в обеих группах относительно исходных значений, но между группами статистически значимых различий выявлено не было ( $p = 0,74$  – для FiO<sub>2</sub> и  $p = 0,97$  – для PaCO<sub>2</sub>). Показатель pH статистически значимо не различался между группами исследования ни до лечения ( $p = 0,31$ ), ни после ( $p = 0,09$ ), динамика показателя характеризуется статистически значимым ростом относительно исходных значений в обеих группах.

Независимо от группы лечения наблюдался статистически значимый рост показателей SpO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> и ROX относительно исходного уровня. Но стоит отметить,

- **Таблица 1.** Динамика клинико-лабораторных показателей в группах исследования
- **Table 1.** Changes in clinical and laboratory test results in the study groups

| Показатели в динамике               | НВЛ + t-He/O <sub>2</sub> ,<br>(n = 30) | НВЛ + O <sub>2</sub> ,<br>(n = 28) | Между группами (p <sup>1</sup> ) |
|-------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| Heart rate (ЧСС), мин <sup>-1</sup> |                                         |                                    |                                  |
| Исходно                             | 79 (72–85)                              | 79 (72–88)                         | $p = 0,82$                       |
| После лечения                       | 72 (65–81)                              | 76 (67–81)                         | $p = 0,38$                       |
| Дельта                              | -3 [от -15 до +3]                       | -5 [от -12 до +1]                  | $p = 0,99$                       |
| Изменение (p)                       | <b><math>p = 0,04</math></b>            | <b><math>p = 0,04</math></b>       |                                  |
| RR (ЧДД), мин <sup>-1</sup>         |                                         |                                    |                                  |
| Исходно                             | 24 (22–25)                              | 24 (22–25)                         | $p = 0,67$                       |
| После лечения                       | 21 (20–22)                              | 22,5 (21–24)                       | <b><math>p = 0,003</math></b>    |
| Дельта                              | -3 [от -4 до -1]                        | -2 [от -3 до +1]                   | <b><math>p = 0,004</math></b>    |
| Изменение (p)                       | <b><math>p &lt; 0,001</math></b>        | <b><math>p = 0,005</math></b>      |                                  |
| Шкала ВАШ, баллы                    |                                         |                                    |                                  |
| Исходно                             | 7 (4–8)                                 | 7 (3–8)                            | $p = 0,89$                       |
| После лечения                       | 3 (2–4)                                 | 4 (3–5)                            | $p = 0,57$                       |
| Дельта                              | -2 [от -2 до -1]                        | -1 [от -2 до -1]                   | $p = 0,28$                       |
| Изменение (p)                       | <b><math>p &lt; 0,001</math></b>        | <b><math>p &lt; 0,001</math></b>   |                                  |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л         |                                         |                                    |                                  |
| Исходно                             | 8,7 (6,6–13,3)                          | 7,6 (5,8–9,1)                      | $p = 0,11$                       |
| После лечения                       | 8,9 (7,3–11,8)                          | 8,3 (6,3–11,7)                     | $p = 0,40$                       |
| Дельта                              | +0,1 [от -3,9 до +4,7]                  | +1,3 [от -2,3 до +5,8]             | $p = 0,29$                       |
| Изменение (p <sup>2</sup> )         | $p = 0,81$                              | $p = 0,23$                         |                                  |

Примечание: Переменные представлены как медиана и интерквартильный размах, дельта представлена как медиана и 95% ДИ. <sup>1</sup>Применялся критерий Манна – Уитни. <sup>2</sup>Применялся критерий Вилкоксона.

| Показатели в динамике       | НВЛ + t-He/O <sub>2</sub> ,<br>(n = 30) | НВЛ + O <sub>2</sub> ,<br>(n = 28) | Между группами (p <sup>1</sup> ) |
|-----------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| Лимфоциты, $\times 10^9$ /л |                                         |                                    |                                  |
| Исходно                     | 0,75 (0,61–0,90)                        | 0,70 (0,60–1,25)                   | $p = 0,88$                       |
| После лечения               | 1,39 (1,09–1,66)                        | 1,02 (0,78–1,40)                   | <b><math>p = 0,04</math></b>     |
| Дельта                      | +0,52<br>[от +0,27 до +0,86]            | +0,30<br>[от -0,13 до +0,51]       | <b><math>p = 0,02</math></b>     |
| Изменение (p)               | <b><math>p &lt; 0,001</math></b>        | <b><math>p = 0,05</math></b>       |                                  |
| D-димер, FEU нг/мл          |                                         |                                    |                                  |
| Исходно                     | 0,92 (0,66–1,27)                        | 1,06 (0,66–1,45)                   | $p = 0,62$                       |
| После лечения               | 0,44 (0,29–0,60)                        | 0,79 (0,42–1,34)                   | <b><math>p = 0,02</math></b>     |
| Дельта                      | -0,53<br>[от -0,81 до -0,24]            | -0,18<br>[от -0,46 до -0,01]       | <b><math>p = 0,01</math></b>     |
| Изменение (p)               | <b><math>p &lt; 0,001</math></b>        | <b><math>p = 0,02</math></b>       | -                                |
| СРБ, мг/л                   |                                         |                                    |                                  |
| Исходно                     | 72,5 (38,9–94,7)                        | 64,1 (32,1–103,0)                  | $p = 0,60$                       |
| После лечения               | 1,1 (0,7–3,1)                           | 16,6 (8,5–29,5)                    | <b><math>p &lt; 0,001</math></b> |
| Дельта                      | -67,7<br>[от -90,0 до -38,7]            | -37,3<br>[от -82,1 до -16,8]       | <b><math>p = 0,03</math></b>     |
| Изменение (p)               | <b><math>p &lt; 0,001</math></b>        | <b><math>p &lt; 0,001</math></b>   |                                  |
| ЛДГ, Ед/л                   |                                         |                                    |                                  |
| Исходно                     | 513,0 (389,3–761,4)                     | 522,0 (333,3–637,5)                | $p = 0,24$                       |
| После лечения               | 329,8 (270,3–424,0)                     | 396,5 (285,8–629,5)                | <b><math>p = 0,04</math></b>     |
| Дельта                      | -190,0<br>[от -445,5 до -58,5]          | -124,5<br>[от -232,0 до +81,5]     | <b><math>p = 0,01</math></b>     |
| Изменение (p)               | <b><math>p &lt; 0,001</math></b>        | $p = 0,17$                         |                                  |

● **Таблица 2.** Динамика показателей газов крови в группах исследования

● **Table 2.** Trends in changes in blood gas levels in the study groups

| Показатели в динамике    | НВЛ + HeO <sub>2</sub>    | НВЛ + O <sub>2</sub>      | Между группами (p <sup>1</sup> ) |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| SpO <sub>2</sub> , %     |                           |                           |                                  |
| Исходно                  | 87 (85–89)                | 88 (85–93)                | p = 0,19                         |
| После лечения            | 93 (92–95)                | 92 (87–95)                | <b>p = 0,05</b>                  |
| Дельта                   | +6 [от +4 до +8]          | +3 [от +0 до +5]          | <b>p &lt; 0,001</b>              |
| Изменение (p)            | <b>p &lt; 0,001</b>       | <b>P = 0,01</b>           |                                  |
| pH                       |                           |                           |                                  |
| Исходно                  | 7,27 (7,24–7,29)          | 7,27 (7,24–7,28)          | p = 0,31                         |
| После лечения            | 7,36 (7,34–7,37)          | 7,34 (7,31–7,36)          | p = 0,09                         |
| Дельта                   | +0,08 [от +0,06 до +0,11] | +0,07 [от +0,06 до +0,10] | p = 0,61                         |
| Изменение (p)            | <b>p &lt; 0,001</b>       | <b>p &lt; 0,001</b>       |                                  |
| PaO <sub>2</sub> , mmHg  |                           |                           |                                  |
| Исходно                  | 52 (45–67)                | 56 (49–75)                | p = 0,23                         |
| После лечения            | 83 (73–102)               | 72 (56–87)                | <b>p = 0,04</b>                  |
| Дельта                   | +31 [от +10 до +49]       | +11 [от +1 до +25]        | <b>p = 0,007</b>                 |
| Изменение (p)            | <b>p &lt; 0,001</b>       | <b>p = 0,01</b>           | -                                |
| PaCO <sub>2</sub> , mmHg |                           |                           |                                  |
| Исходно                  | 38 (35–41)                | 38 (33–43)                | p = 0,78                         |
| После лечения            | 36 (32–39)                | 36 (33–39)                | p = 0,97                         |
| Дельта                   | -2 [от -6 до 0]           | -5 [от -7 до +3]          | p = 0,74                         |
| Изменение (p)            | <b>p = 0,01</b>           | <b>p = 0,05</b>           |                                  |

Примечание: Переменные представлены как медиана и интерквартильный размах, дельта представлена как медиана и 95% ДИ. <sup>1</sup> Применялся критерий Манна – Уитни. <sup>2</sup> Применялся критерий Вилкоксона.

что интенсивность роста рассматриваемых показателей статистически значимо зависела от применяемого метода лечения (НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> или НВЛ + O<sub>2</sub>), а именно в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> медиана изменений относительно исходного уровня была выше, чем в группе НВЛ + O<sub>2</sub>. Исходно уровень сатурации между группами лечения статистически значимо не различался (p = 0,19), после лечения показатель вырос на +6 [от +4 до +8]% (с 87 (85–89)% до 93 (92–95)%, p < 0,001) в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> против +3 [от +0 до +5]% (с 88 (85–93) до 92 (87–95)), p = 0,01) – в группе контроля (p < 0,001 между группами для медиан изменений), в результате чего после лечения уровень SpO<sub>2</sub> стал выше в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> по сравнению с группой контроля (93 (92–95)% против 92 (87–95)%, p = 0,05) (рис. 6).

Уровень PaO<sub>2</sub> в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> после лечения вырос относительно исходных значений на +31 [от +10 до +49] mmHg (с 52 (45–67) до 83 (73–102), p < 0,001), а в группе контроля на +11 [от +1 до +25] mmHg (с 56 (49–75) до 72 (56–87)), p = 0,01, различия дельты статистически значимы (p = 0,007) (рис. 7). После лечения

| Показатели в динамике              | НВЛ + HeO <sub>2</sub>       | НВЛ + O <sub>2</sub>        | Между группами (p <sup>1</sup> ) |
|------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| FiO <sub>2</sub> , %               |                              |                             |                                  |
| Исходно                            | 31 (21–50)                   | 40 (21–50)                  | p = 0,32                         |
| После лечения                      | 21 (21–34)                   | 21 (21–21)                  | p = 0,74                         |
| Дельта                             | -7 [от -22 до 0]             | -9 [от -29 до 0]            | p = 0,46                         |
| Изменение (p <sup>2</sup> )        | <b>p = 0,003</b>             | <b>p = 0,005</b>            |                                  |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> |                              |                             |                                  |
| Исходно                            | 175,3 (136,1–210,1)          | 167,4 (102,2–266,7)         | p = 0,34                         |
| После лечения                      | 378,6 (307,6–484,6)          | 309,5 (219,0–376,2)         | <b>p = 0,01</b>                  |
| Дельта                             | +202,1 [от +145,7 до +274,1] | +102,4 [от +11,9 до +178,4] | <b>p &lt; 0,001</b>              |
| Изменение (p)                      | <b>p &lt; 0,001</b>          | <b>p &lt; 0,001</b>         |                                  |
| ROX                                |                              |                             |                                  |
| Исходно                            | 10,0 (7,3–17,4)              | 9,7 (6,8–18,6)              | p = 0,98                         |
| После лечения                      | 20,4 (12,8–22,6)             | 18,0 (11,0–19,9)            | <b>p = 0,01</b>                  |
| Дельта                             | +7,0 [от +3,5 до +12,6]      | +4,0 [от -0,5 до +10,5]     | <b>p = 0,05</b>                  |
| Изменение (p)                      | <b>p &lt; 0,001</b>          | <b>p = 0,02</b>             |                                  |

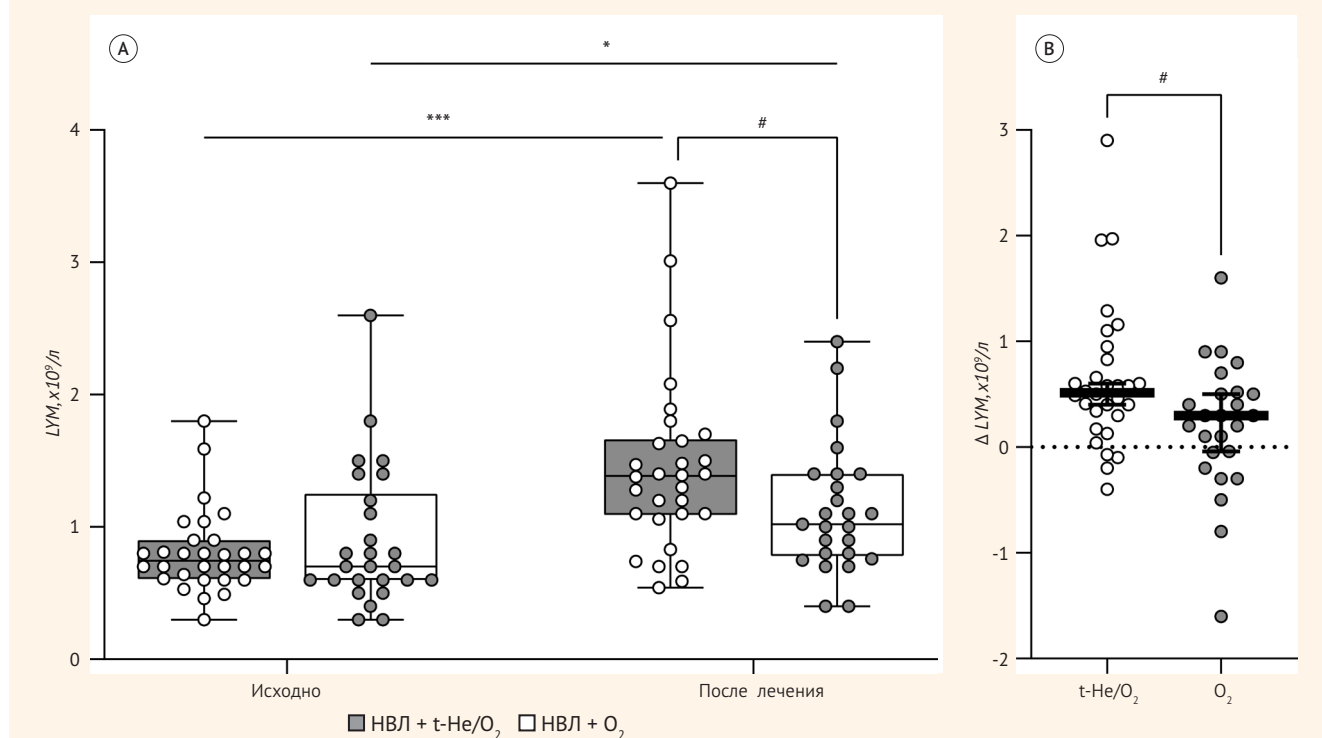
исходно сопоставимый в группах исследования уровень PaO<sub>2</sub> (p = 0,23) стал статистически значимо выше в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub>: 83 (73–102) mmHg против 72 (56–87) mmHg (p = 0,04).

Прирост индекса оксигенации после лечения относительно исходных значений в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> составил +202,1 [от +145,7 до +274,1] пунктов (с 175,3 (136,1–210,1) до 378,6 (307,6–484,6), p < 0,001), а в группе контроля – +102,4 [от +11,9 до +178,4] пунктов (с 167,4 (102,2–266,7) до 309,5 (219,0–376,2), p < 0,001), различия медианы изменений (дельты) между группами статистически значимы (p < 0,001), после лечения индекс оксигенации статистически значимо стал выше в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> (378,6 (307,6–484,6) против 309,5 (219,0–376,2), p = 0,01) (рис. 8).

Аналогичная динамика наблюдалась и для индекса ROX: более интенсивный прирост в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> (на +7,0 [от +3,5 до +12,6] пунктов против +4,0 [от -0,5 до +10,5] пунктов в группе контроля, p = 0,05), в результате которого после лечения значения показателей стали статистически значимо выше в группе

● **Рисунок 1.** Абсолютное число лимфоцитов в группах исследования

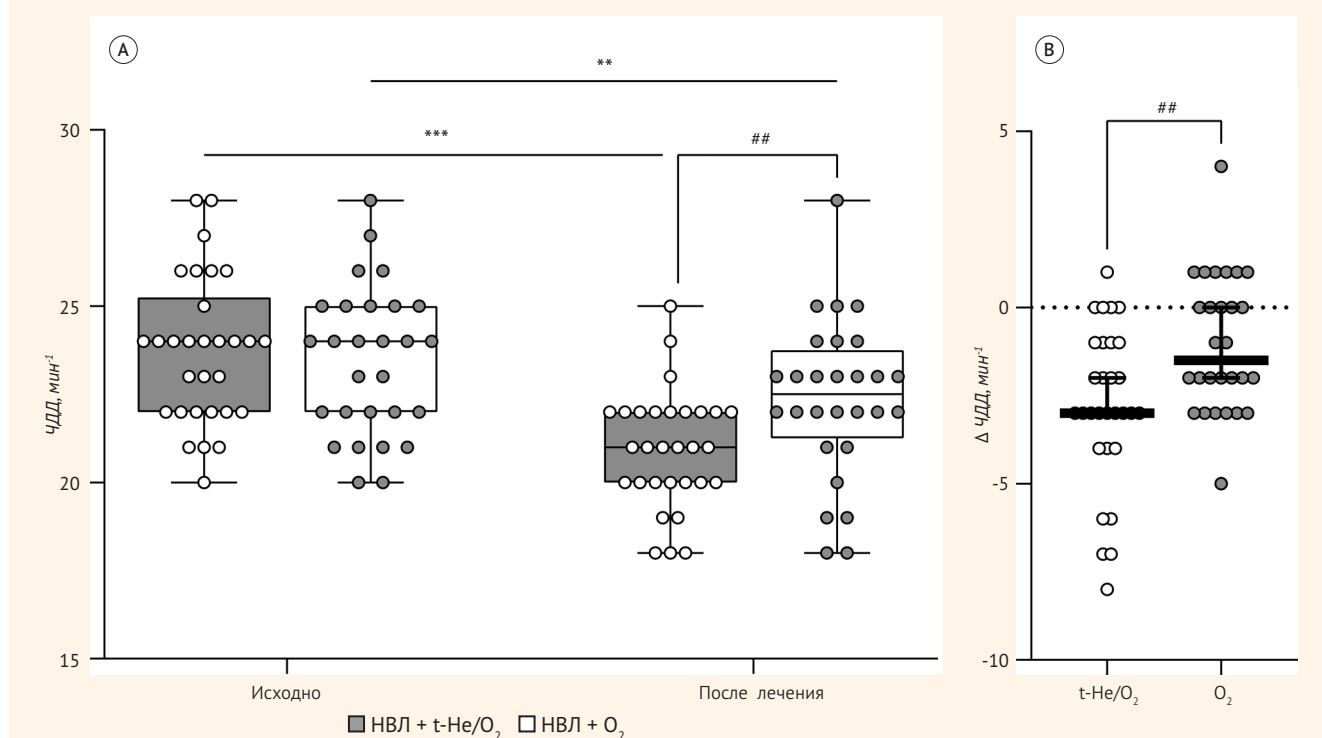
● **Figure 1.** Absolute lymphocyte counts in the study groups



Примечание: А – динамика показателя (до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум. В – дельта изменения (разница значений до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана и ее 95%-ный доверительный интервал  
 $^*p \leq 0,05$ ,  $^{**}p < 0,01$ ,  $^{***}p < 0,001$  – применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок;  
 $\#p \leq 0,05$ ,  $\#\#p < 0,01$ ,  $\#\#\#p < 0,001$  – применялся критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 2.** Частота дыхательных движений (ЧДД) в группах исследования

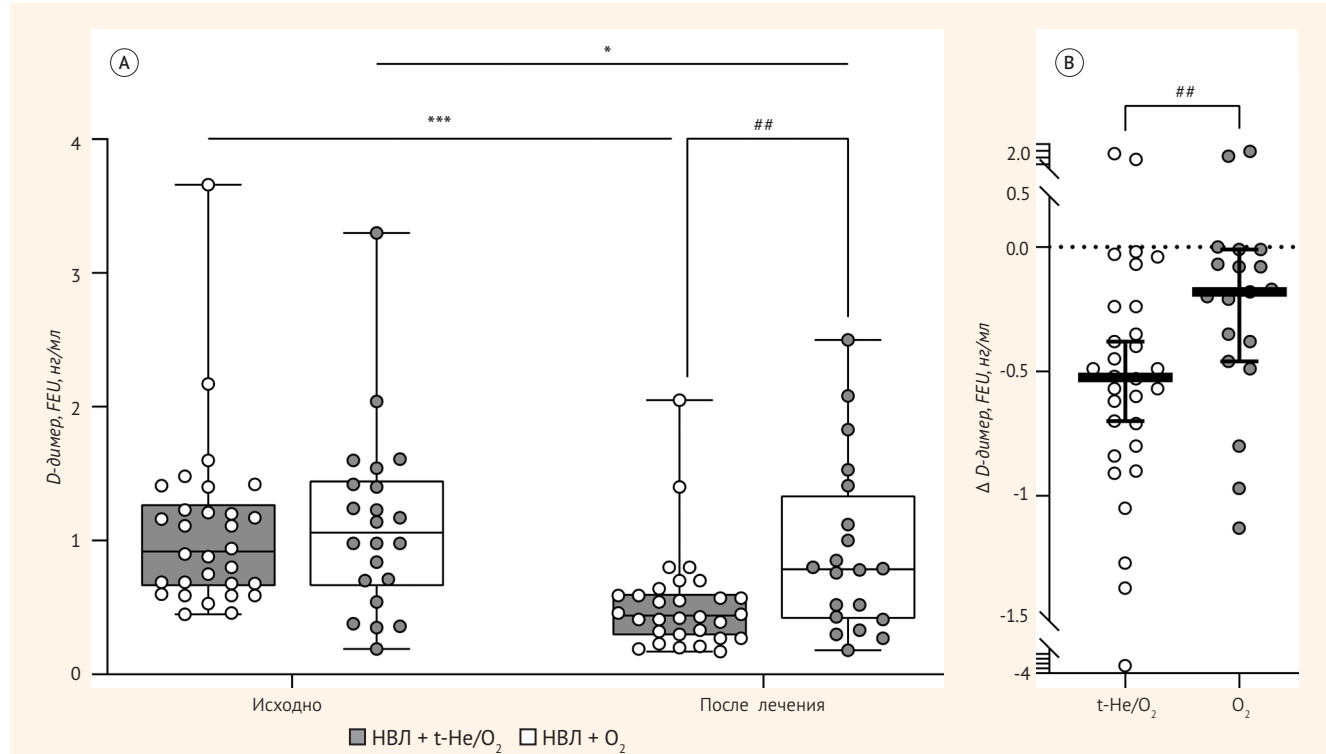
● **Figure 2.** Respirations per minute (RPM) in the study groups



Примечание: А – динамика показателя (до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум. В – дельта изменения (разница значений до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана и ее 95%-ный доверительный интервал  
 $^*p \leq 0,05$ ,  $^{**}p < 0,01$ ,  $^{***}p < 0,001$  – применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок;  
 $\#p \leq 0,05$ ,  $\#\#p < 0,01$ ,  $\#\#\#p < 0,001$  – применялся критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 3.** Уровень D-димера в группах исследования

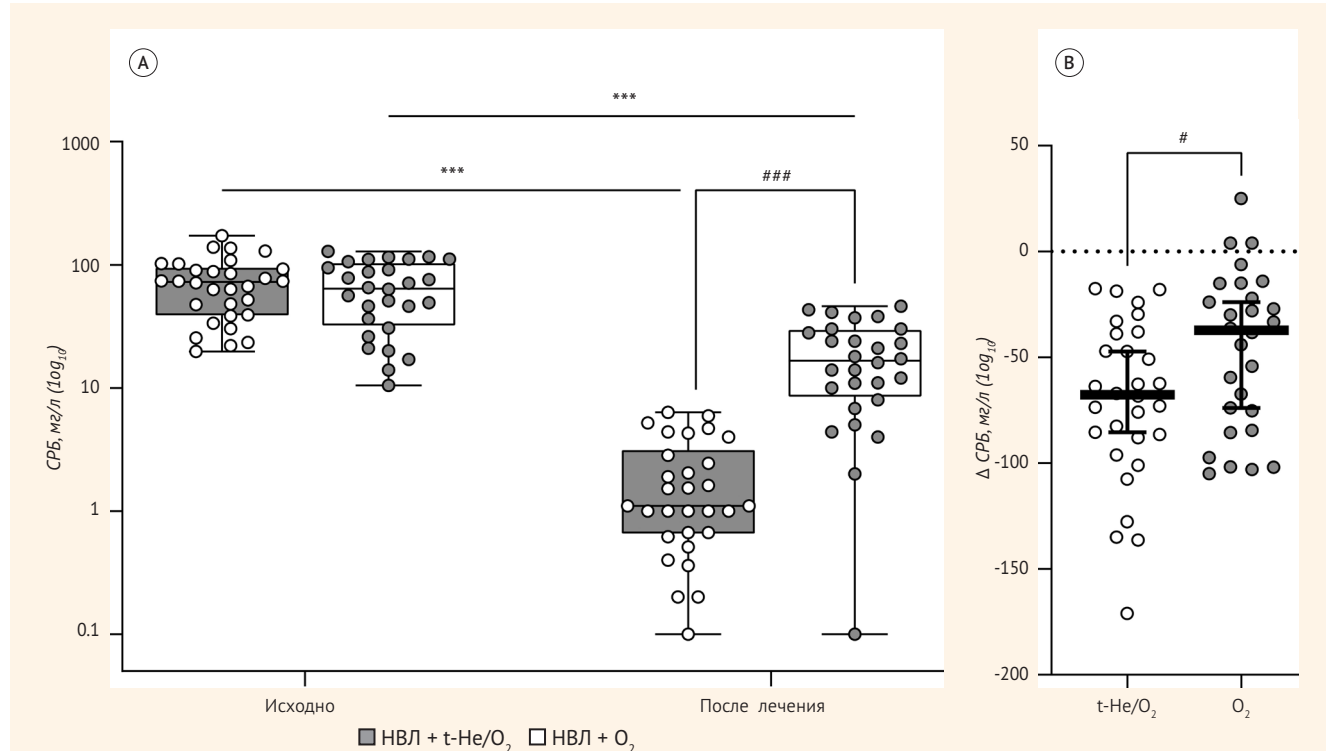
● **Figure 3.** D-dimer levels in the study groups



Примечание: А – динамика показателя (до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум. В – дельта изменения (разница значений до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана и ее 95%-ный доверительный интервал  
 $^*p \leq 0,05$ ,  $^{**}p < 0,01$ ,  $^{***}p < 0,001$  – применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок;  
 $^{\#}p \leq 0,05$ ,  $^{\#\#}p < 0,01$ ,  $^{\#\#\#}p < 0,001$  – применялся критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 4.** Уровень С-реактивного белка (СРБ) в группах исследования

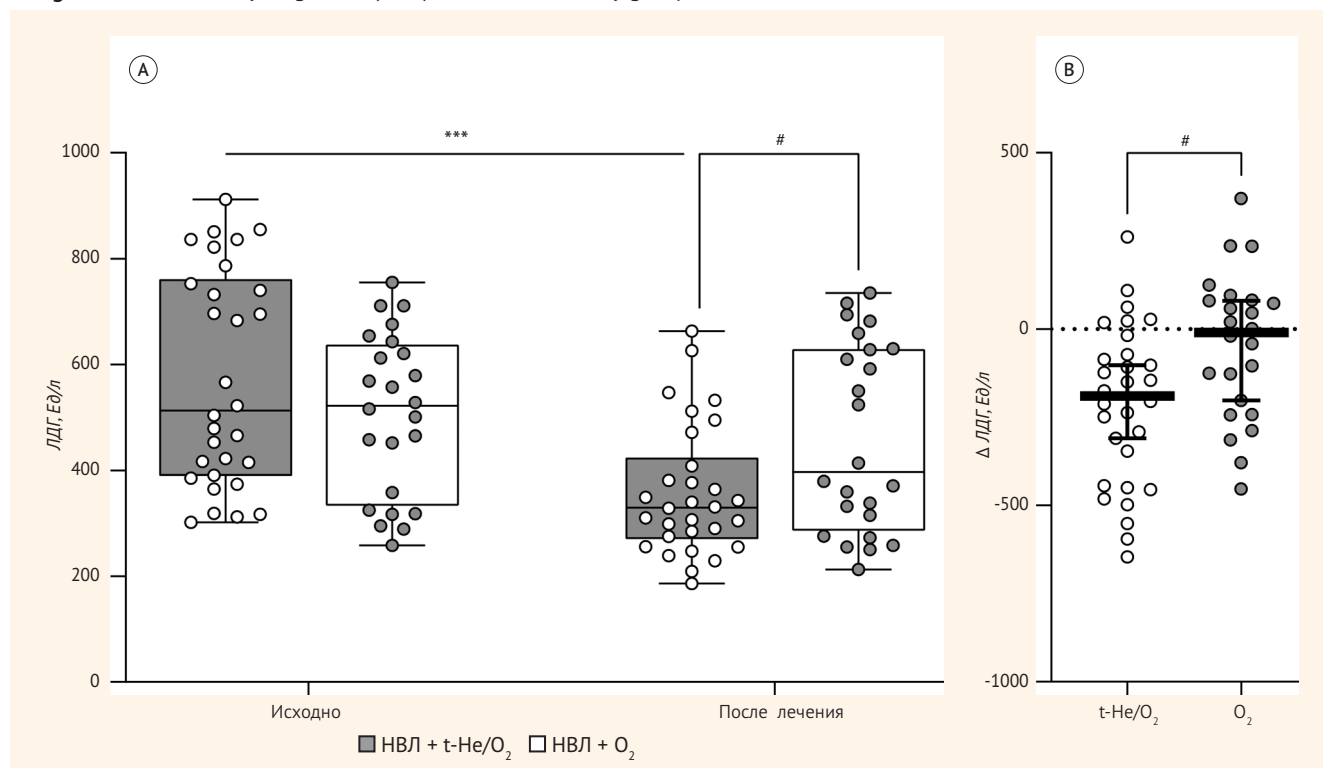
● **Figure 4.** C-reactive protein (CRP) levels in the study groups



Примечание: А – динамика показателя (до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум. В – дельта изменения (разница значений до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана и ее 95%-ный доверительный интервал  
 $^*p \leq 0,05$ ,  $^{**}p < 0,01$ ,  $^{***}p < 0,001$  – применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок;  
 $^{\#}p \leq 0,05$ ,  $^{\#\#}p < 0,01$ ,  $^{\#\#\#}p < 0,001$  – применялся критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 5.** Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в группах исследования

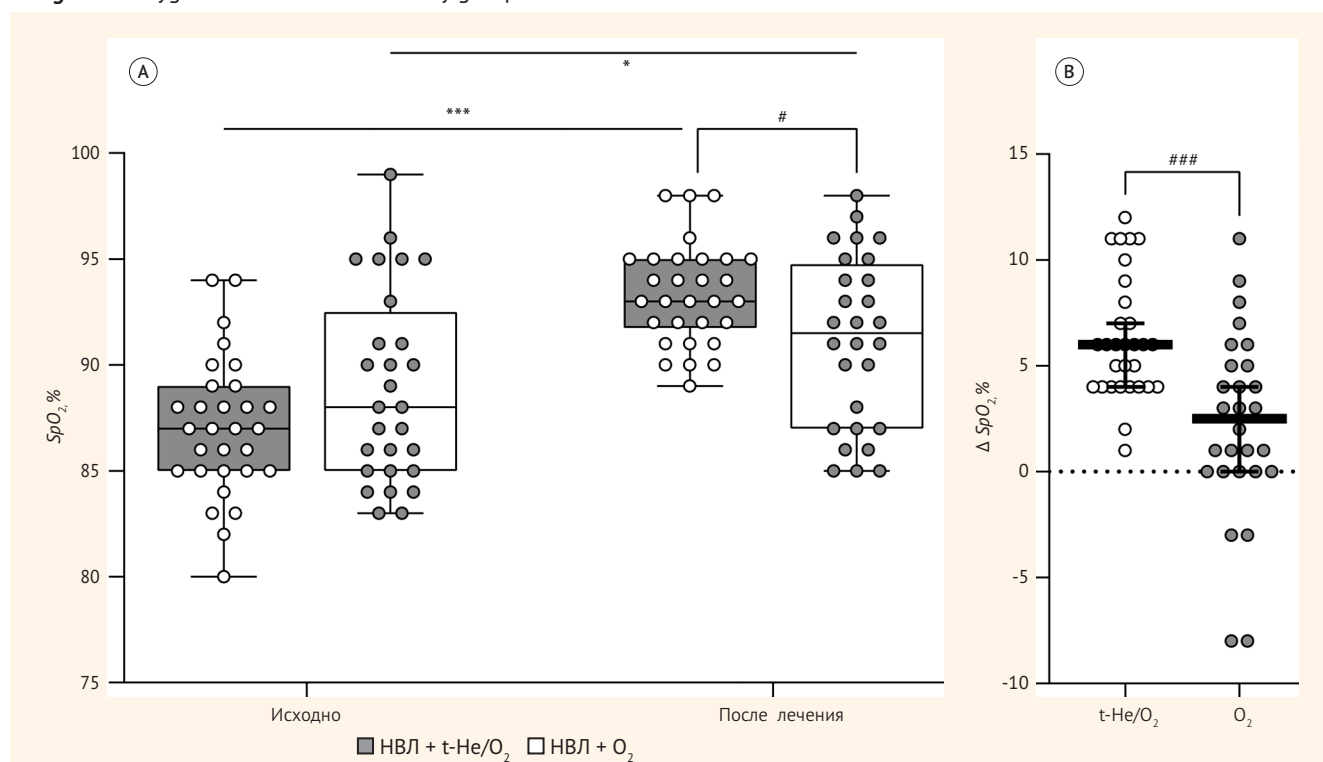
● **Figure 5.** Lactate dehydrogenase (LDH) levels in the study groups



Примечание: А – динамика показателя (до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум. В – дельта изменения (разница значений до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана и ее 95%-ный доверительный интервал  
 $^*p \leq 0,05$ ,  $^{**}p < 0,01$ ,  $^{***}p < 0,001$  – применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок;  
 $\#p \leq 0,05$ ,  $^{##}p < 0,01$ ,  $^{###}p < 0,001$  – применялся критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 6.** Уровень сатурации в группах исследования

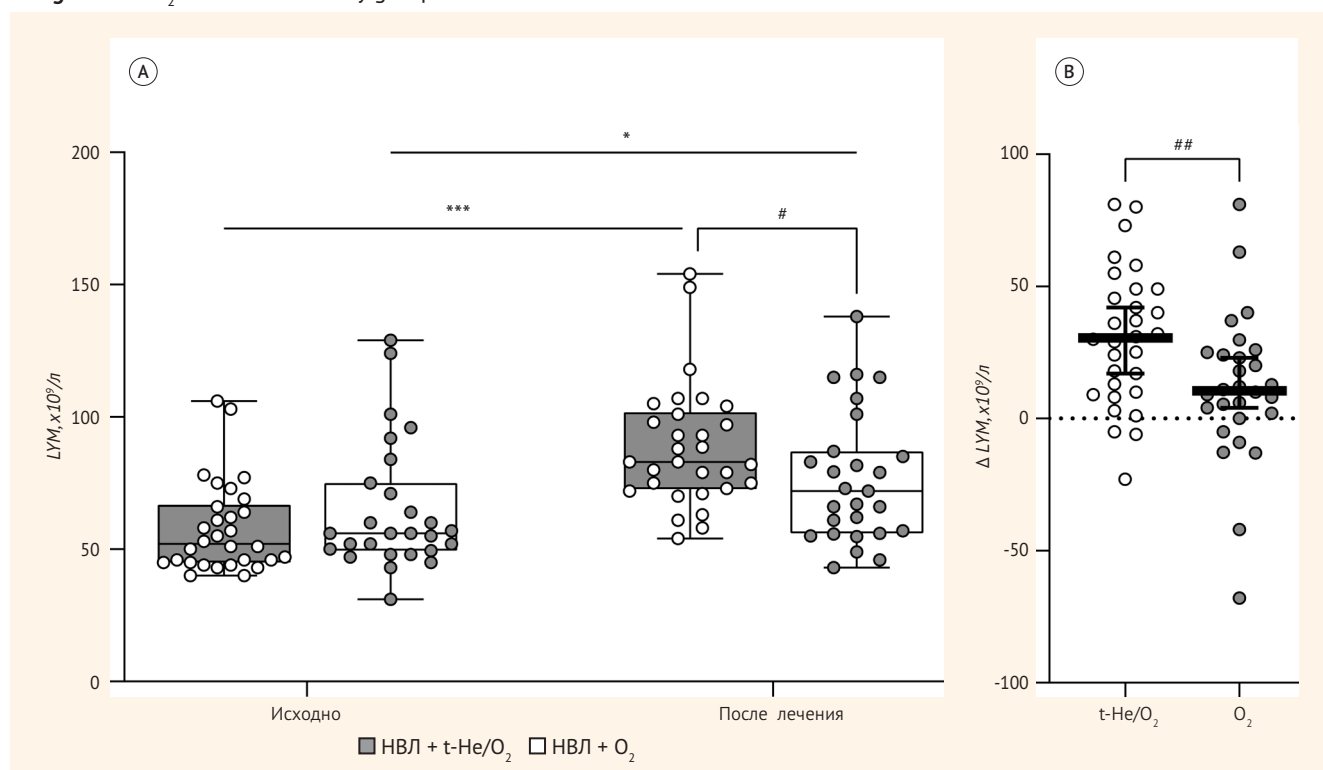
● **Figure 6.** Oxygenation levels in the study groups



Примечание: А – динамика показателя (до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум. В – дельта изменения (разница значений до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана и ее 95%-ный доверительный интервал  
 $^*p \leq 0,05$ ,  $^{**}p < 0,01$ ,  $^{***}p < 0,001$  – применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок;  
 $\#p \leq 0,05$ ,  $^{##}p < 0,01$ ,  $^{###}p < 0,001$  – применялся критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 7.** Уровень  $\text{PaO}_2$  в группах исследования

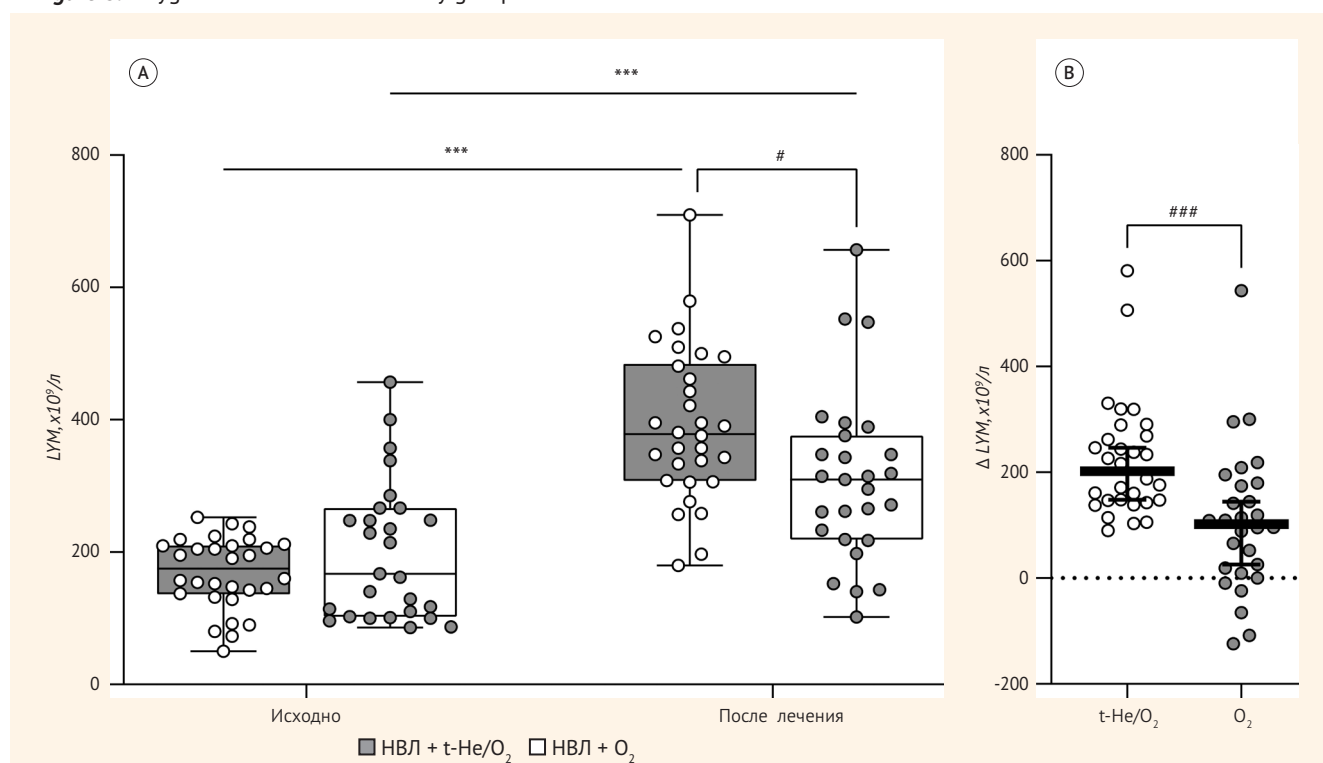
● **Figure 7.**  $\text{PaO}_2$  levels in the study groups



Примечание: А – динамика показателя (до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум. В – дельта изменения (разница значений до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана и ее 95%-ный доверительный интервал  
 $^*p \leq 0,05$ ,  $^{**}p < 0,01$ ,  $^{***}p < 0,001$  – применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок;  
 $^{\#}p \leq 0,05$ ,  $^{\#\#}p < 0,01$ ,  $^{\#\#\#}p < 0,001$  – применялся критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 8.** Индекс оксигенации в группах исследования

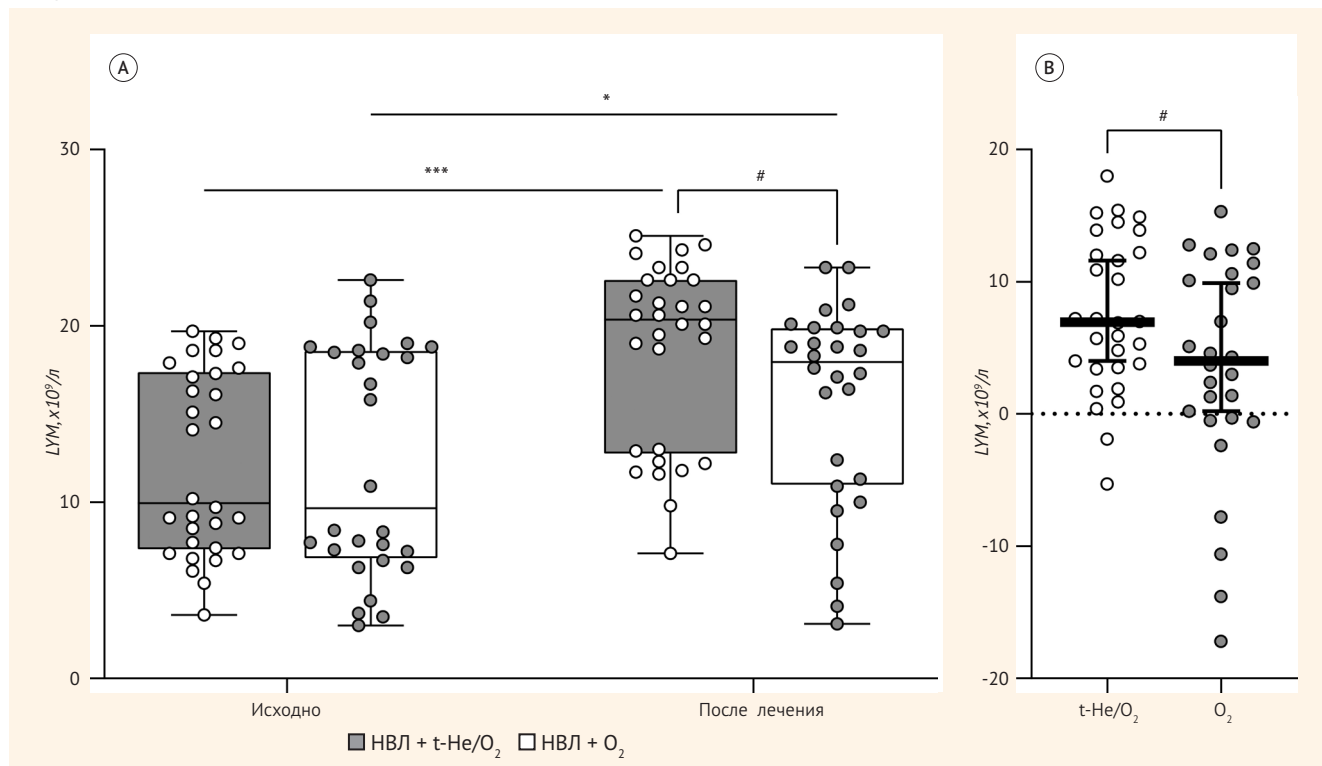
● **Figure 8.** Oxygenation index in the study groups



Примечание: А – динамика показателя (до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум. В – дельта изменения (разница значений до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана и ее 95%-ный доверительный интервал  
 $^*p \leq 0,05$ ,  $^{**}p < 0,01$ ,  $^{***}p < 0,001$  – применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок;  
 $^{\#}p \leq 0,05$ ,  $^{\#\#}p < 0,01$ ,  $^{\#\#\#}p < 0,001$  – применялся критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 9.** Индекс ROX в группах исследования

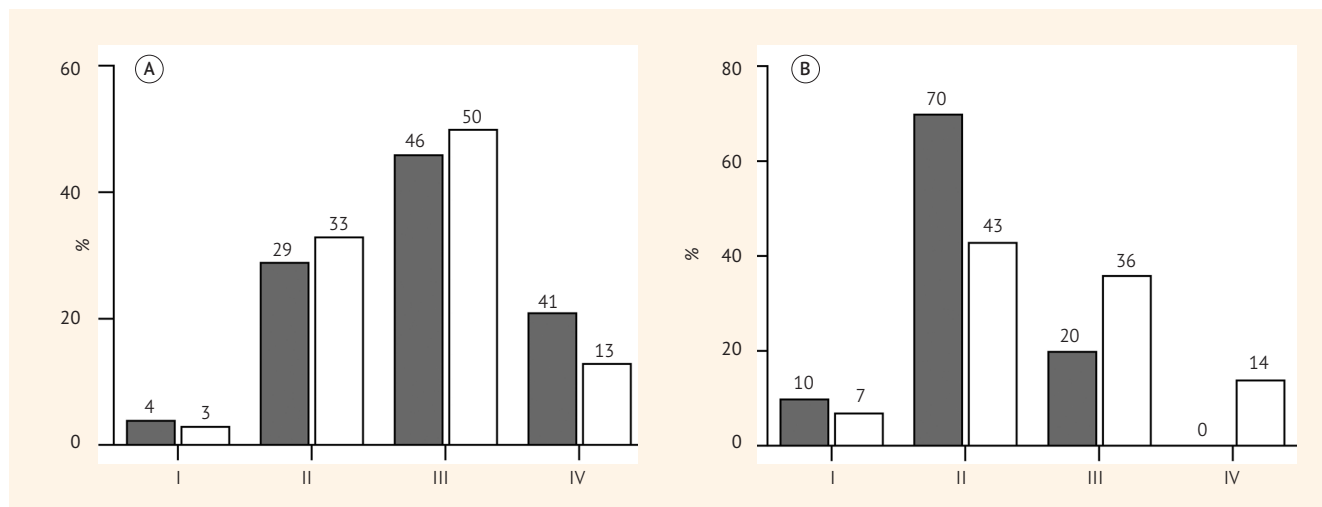
● **Figure 9.** ROX index in the study groups



Примечание: А – динамика показателя (до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум. В – дельта изменения (разница значений до и после лечения), приведены индивидуальные значения, медиана и ее 95%-ный доверительный интервал  
<sup>\*</sup>p ≤ 0,05, <sup>\*\*</sup>p < 0,01, <sup>\*\*\*</sup>p < 0,001 – применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок;  
<sup>#</sup>p ≤ 0,05, <sup>##</sup>p < 0,01, <sup>###</sup>p < 0,001 – применялся критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 10.** Распределение пациентов в группах исследования по степени тяжести поражения легких по КТ

● **Figure 10.** Distribution of patients in the study groups according to lung CT severity score



Примечание: А – до лечения, В – после лечения

НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> по сравнению с контрольными значениями (20,4 (12,8–22,6) против 18,0 (11,0–19,9), p = 0,01) (рис. 9).

Также был проведен анализ такого показателя, как степень поражения легких по КТ. Исходно распределение пациентов по тяжести поражения легких в группах исследования не различалось (p = 0,87) (рис. 10А). После лечения в группе контроля относительно исходного уровня стала ниже доля пациентов с поражением III и IV степени (снижение составило с 46% (13 из 28) до 35% (10 из 28)

и с 21% (6 из 28) до 14% (4 из 28) соответственно), но снижение было статистически незначимым (p = 0,16). В то же время в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> после лечения относительно исходного уровня распределение пациентов по тяжести степени поражения легких по КТ изменилось статистически значимо (p = 0,03): доля пациентов с поражением III степени снизилась с 50% (15 из 30) до 20% (6 из 30), а доля пациентов с поражением IV степени – с 13% (4 из 30) до 0. Таким образом, после лечения пациенты

группы НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> и контроля по степени тяжести поражения легких различались статистически значимо ( $p = 0,05$ ): в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> стало статистически значимо меньше пациентов с поражением легких III и IV степени по сравнению с контролем (рис. 10В).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью проведенного исследования явилось использование термической гелий-кислородной смеси у больных с тяжелой формой COVID-19, протекающей с развитием ОРДС на фоне стандартной терапии и НВЛ. Результаты исследования показали безопасность и отсутствие нежелательных явлений (НЯ) при применении подогретой гелий-кислородной смеси у этой категории пациентов.

Рассматриваемые клинико-лабораторные показатели в группах НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> и контроля были исходно сопоставимы и имели схожую динамику. Но интенсивность изменений статистически значимо зависела от используемой терапии. Так, наблюдаемый в обеих группах рост абсолютного числа лимфоцитов сопровождался статистически значимо большей дельтой изменений (разница между значениями после лечения и исходными) в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub>. В результате более интенсивного прироста уровня лимфоцитов в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> после лечения стал статистически значимо выше контрольных значений.

Также на фоне лечения наблюдалось статистически значимое снижение таких показателей, как частота дыхания, уровни ЛДГ, D-димера и СРБ. Относительно исходных значений их снижение было статистически значимым в обеих группах исследования, но более интенсивное снижение было характерно для группы НВЛ + t-He/O<sub>2</sub>.

Однако динамика показателей  $\text{FiO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$  и pH статистически значимо не различалась в зависимости от метода лечения. В обеих группах наблюдался статистически значимый рост показателей  $\text{SpO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  и ROX относительно исходного уровня. Однако интенсивность роста рассматриваемых показателей относительно исходного уровня статистически значимо выше была в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> по сравнению с группой НВЛ + O<sub>2</sub>.

Проведенный анализ изменения степени поражения легких по КТ показал, что после лечения в группе контроля относительно исходного уровня стала ниже доля пациентов с поражением III и IV степени, но снижение не было статистически значимым. В группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> на фоне лечения распределение пациентов по тяжести степени поражения легких по КТ изменилось статистически значимо: доля пациентов с поражением III степени снизилось с 50 до 20%, а доля пациентов с поражением IV степени – с 13% до 0. Таким образом, после проведенного лечения пациенты группы НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> и контроля по степени тяжести поражения легких различались статистически значимо: в группе НВЛ + t-He/O<sub>2</sub> стало статистически значимо меньше пациентов с поражением легких III и IV степени по сравнению с контролем.

Применение подогретой гелий-кислородной смеси в качестве носителя кислорода в клинических условиях

в значительной степени основано на его низкой плотности и высокой диффузионной способности из-за низкого атомного веса гелия по сравнению с азотом, что заметно снижает сопротивление дыхания. Улучшенная элиминация CO<sub>2</sub> и снижение потребности в кислороде в сочетании с противовоспалительными действиями приводят к повышению эффективности вентиляции и предполагают потенциальную стратегию защиты легких. Интересно, что дыхание гелием преимущественно снижает экспрессию молекул клеточной адгезии ICAM-1 на лейкоцитах, которые играют ключевую роль во взаимодействии лейкоцитов и клеток эндотелия. Кроме того, адгезия гликопротеинового лиганда Р-селектина-1 (PSGL-1) на лейкоцитах и активированных воспалением тромбоцитах и количество рецепторов тромбоцитов для фактора фон Виллебранда (CD42b) (в меньшей степени) также уменьшаются при вдыхании гелия [16].

Показано, что газовые смеси низкой плотности, такие как подогретая гелий-кислородная смесь, уменьшают чрезмерную частоту дыхания и облегчают распределение вдыхаемого газа. U.S. Nawab et al. в своем исследовании показали, что подогретая гелий-кислородная смесь улучшила распределение вдыхаемого газа, повысила эффективность газообмена, снизила интенсивность вентиляции и потребность в кислороде, ослабив при этом воспалительный процесс в легких. Уменьшение воспалительного профиля, возникающего при дыхании подогретой гелий-кислородной смеси, отражает значительное снижение биофизического и биохимического стресса в легких. В связи с этим усиленное и более однородное расширение легких, в сочетании с меньшими объемом, экскурсией и частотой дыхания, способствует меньшей ателектатической травме и механическому стрессу, в то время как более низкое напряжение вдыхаемого кислорода снижает окислительный стресс. Эти данные свидетельствуют о том, что дыхание подогретой гелий-кислородной смеси может иметь комбинированные терапевтические преимущества ослабления воспаления легких за счет снижения механического и окислительного стресса при клиническом лечении острого повреждения легких [17].

В другом исследовании применение подогретой гелий-кислородной смеси в режиме с управляемым давлением при моделировании нормальной механики дыхания, острого респираторного дистресс-синдрома и хронической обструктивной болезни легких сопровождалось статистически значимым увеличением давления в верхних дыхательных путях и объема вдоха [18].

В России был проведен ряд исследований по изучению безопасности и эффективности использования подогретой гелий-кислородной смеси при COVID-19. В одном из первых исследований доказано отсутствие разрушения клеток дыхательной системы человека при воздействии на них гелием, т. е. полученные результаты продемонстрировали относительную безопасность применения подогретой гелий-кислородной смеси как терапевтического средства.

В другой работе подогретая гелий-кислородная смесь применялась в лечении больных с COVID-19 на этапе

развития жизнеугрожающего синдрома дыхательной недостаточности. Была изучена безопасность и эффективность ингаляционной терапии подогретой гелий-кислородной смесью в лечении острой дыхательной недостаточности пациентов с COVID-19 на фоне стандартной терапии в одноцентровом рандомизированном проспективном исследовании ( $n = 70$ ). Вследствие применения подогретой гелий-кислородной смеси на фоне стандартной терапии ни у одного пациента объективных побочных эффектов, связанных с процедурой, выявлено не было. Показано повышение  $pO_2/FiO_2$ ,  $SpO_2$  и уровня лимфоцитов, снижение концентрации С-реактивного белка, восстановление уровней Д-димера, ферритина. Эти признаки статистически значимо изменились в первой группе (на фоне  $t\text{-He}/O_2$ ) в течение 3 сут., тогда как во второй группе (контроле) – только на 7–10-е сут. терапии. Элиминация вируса SARS-CoV-2 в первой группе происходила в течение 48–72 ч от момента начала ингаляции, что подтверждалось методом ПЦР, а во второй – в течение 72–168 ч. Авторами сделан вывод, что включение ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси в стандартную терапию пациентов

с COVID-19 с КТ-признаками пневмонии (КТ 2–3), с острой дыхательной недостаточностью улучшает газообмен, способствует ускорению элиминации вируса и опосредованно повышает противовоспалительный эффект. Также отмечено, что включение в стандартную терапию подогретой гелий-кислородной смеси позволяло улучшить оксигенацию крови пациентов и сократить потребность в проведении НВЛ и высокопоточной оксигенотерапии [3].

## ВЫВОДЫ

Таким образом, применение подогретой гелий-кислородной смеси у больных с тяжелой формой COVID-19, протекающей с развитием ОРДС, на фоне стандартной терапии и НВЛ показало свою безопасность и эффективность: отмечено уменьшение интенсивности воспаления, улучшение оксигенации крови пациентов и сокращение потребности в проведении респираторной поддержки.



Поступила / Received 03.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 10.10.2024

Принята в печать / Accepted 14.10.2024

## Список литературы / References

- Harris PD, Barnes R. The uses of helium and xenon in current clinical practice. *Anaesthesia*. 2008;63(3):284–293. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05253.x>.
- Kass JE, Terregino CA. The effect of heliox in acute severe asthma: a randomized controlled trial. *Chest*. 1999;116(2):296–300. <https://doi.org/10.1378/chest.116.2.296>.
- Петриков СС, Журавель СВ, Шогенова ЛВ, Гаврилов ПВ, Уткина ИИ, Варфоломеев СД и др. Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(55):353–362. <https://doi.org/10.15690/vramn1412>.
- Petrikov SS, Zhuravel SV, Shogenova LV, Gavrilo PV, Utkina II, Varfolomeev SD et al. Thermal Helium-Oxygen Mixture as Part of a Treatment Protocol for Patients with COVID-19. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(55):353–362. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1412>.
- Hess DR, Acosta FL, Ritz RH, Kacmarek RM, Camargo CA Jr. The effect of heliox on nebulizer function using a beta-agonist bronchodilator. *Chest*. 1999;115(1):184–189. <https://doi.org/10.1378/chest.115.1.184>.
- Bag R, Bandi V, Fromm RE Jr, Guntupalli KK. The effect of heliox-driven bronchodilator aerosol therapy on pulmonary function tests in patients with asthma. *J Asthma*. 2002;39(7):659–665. <https://doi.org/10.1081/jas-120014931>.
- Bandi V, Velamuri S, Sirgi C, Wendt J, Wendt R, Guntupalli K. Deposition pattern of heliox-driven bronchodilator aerosol in the airways of stable asthmatics. *J Asthma*. 2005;42(7):583–586. <https://doi.org/10.1080/02770900500216135>.
- Berganza CJ, Zhang JH. The role of helium gas in medicine. *Med Gas Res*. 2013;3(1):18. <https://doi.org/10.1186/2045-9912-3-18>.
- Myers TR. Use of heliox in children. *Respir Care*. 2006;51(6):619–631. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16723039>.
- Frazier MD, Cheifetz IM. The role of heliox in paediatric respiratory disease. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(1):46–53. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2009.10.008>.
- Kass JE, Castriotta RJ. Heliox therapy in acute severe asthma. *Chest*. 1995;107(3):757–760. <https://doi.org/10.1378/chest.107.3.757>.
- Gluck EH, Onorato DJ, Castriotta R. Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *Chest*. 1990;98(3):693–698. <https://doi.org/10.1378/chest.98.3.693>.
- Eves ND, Sandmeyer LC, Wong EY, Jones LW, MacDonald GF, Ford GT et al. Helium-hyperoxia: a novel intervention to improve the benefits of pulmonary rehabilitation for patients with COPD. *Chest*. 2009;135(3):609–618. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1517>.
- Gainnier M, Forel JM. Clinical review: use of helium-oxygen in critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10(6):241. <https://doi.org/10.1186/cc5104>.
- Tamburro RF, Jenkins TL, Kochanek PM. Strategic Planning for Research in Pediatric Critical Care. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(11):e539–e542. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000946>.
- Чучалин АГ, Гусев ЕИ, Краснополянский ВИ, Петрухин ВА, Мартынов МЮ, Ильенко ЛИ и др. Применение термического гелиокса ( $t\text{-He}/O_2$ ) в лечении больных с дыхательной недостаточностью (синдромом дыхательных расстройств): клинические рекомендации. М.: 2018. Режим доступа: <https://spulmo.ru/download/geliox2018.pdf>.
- Weber NC, Preckel B. Gaseous mediators: an updated review on the effects of helium beyond blowing up balloons. *Intensive Care Med Exp*. 2019;7(1):73. <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0288-4>.
- Nawab US, Touch SM, Irwin-Sherman T, Blackson TJ, Greenspan JS, Zhu G et al. Heliox attenuates lung inflammation and structural alterations in acute lung injury. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(6):524–532. <https://doi.org/10.1002/ppul.20304>.
- Грачев ИН, Богомолов БН, Щеголев АВ, Макаренко ЕП, Ершов ЕН. Особенности биомеханики дыхания при искусственной вентиляции лёгких гелиево-кислородной смесью в режиме управления давлением. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(3):445–450. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-445>.
- Grachev IN, Bogomolov BN, Shchegolev AV, Makarenko EP, Ershov EN. Features of respiration biomechanics at mechanical pressure-controlled helium-oxygen ventilation. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(3):445–450. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-445>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.С. Нуралиева

Концепция и дизайн исследования – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, А.И. Ярошецкий, Г.В. Неклюдова, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева, З.М. Мержоева, С.Ю. Чикина, Н.В. Трушенко, С.Н. Авдеев

Написание текста – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, С.Н. Авдеев

Сбор и обработка материала – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, А.И. Ярошецкий, Г.В. Неклюдова, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева, З.М. Мержоева, С.Ю. Чикина, Н.В. Трушенко, И.С. Авдеев

Обзор литературы – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, С.Н. Авдеев

*Анализ материала* – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, А.И. Ярошецкий, Г.В. Неклюдова, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева, З.М. Мержоева, С.Ю. Чикина, Н.В. Трушенко

*Статистическая обработка* – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, В.В. Гайнитдинова

*Редактирование* – Г.С. Нуралиева, С.Н. Авдеев

*Утверждение окончательного варианта статьи* – С.Н. Авдеев

### **Contribution of authors:**

*Concept of the article* – Galiya S. Nuralieva

*Study concept and design* – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Andrey I. Yaroshetskiy, Galina V. Nekludova, Viliya V. Gaynitdinova, Natalya A. Tsareva, Zamira M. Merzhoeva, Svetlana Yu. Chikina, Natalia V. Trushenko, Sergey N. Avdeev

*Text development* – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Sergey N. Avdeev

*Collection and processing of material* – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Andrey I. Yaroshetskiy, Galina V. Nekludova, Viliya V. Gaynitdinova, Natalya A. Tsareva, Zamira M. Merzhoeva, Svetlana Yu. Chikina, Natalia V. Trushenko, Ivan S. Avdeev

*Literature review* – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Sergey N. Avdeev

*Material analysis* – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Andrey I. Yaroshetskiy, Galina V. Nekludova, Viliya V. Gaynitdinova, Natalya A. Tsareva, Zamira M. Merzhoeva, Svetlana Yu. Chikina, Natalia V. Trushenko

*Statistical processing* – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Viliya V. Gaynitdinova

*Editing* – Galiya S. Nuralieva, Sergey N. Avdeev

*Approval of the final version of the article* – Sergey N. Avdeev

### **Информация об авторах:**

**Нуралиева Галия Сериковна**, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>; [galia32@yandex.ru](mailto:galia32@yandex.ru)

**Шмидт Анна Евгеньевна**, ассистент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1314-0091>; [a\\_e\\_schmidt@mail.ru](mailto:a_e_schmidt@mail.ru)

**Ярошецкий Андрей Игоревич**, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1484-092X>; [dr.intensivist@gmail.com](mailto:dr.intensivist@gmail.com)

**Неклюдова Галина Васильевна**, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>; [nekludova\\_gala@mail.ru](mailto:nekludova_gala@mail.ru)

**Гайнитдинова Вилия Вилевна**, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; [ivv\\_08@mail.ru](mailto:ivv_08@mail.ru)

**Царева Наталья Анатольевна**, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>; [n\\_tsareva@mail.ru](mailto:n_tsareva@mail.ru)

**Мержоева Замира Магомедовна**, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, заведующая отделением пульмонологии Университетской клинической больницы, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; [zamira.merzhoeva@bk.ru](mailto:zamira.merzhoeva@bk.ru)

**Чикина Светлана Юрьевна**, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>; [svch@list.ru](mailto:svch@list.ru)

**Трушенко Наталья Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник клинической лаборатории, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>; [trushenko.natalia@yandex.ru](mailto:trushenko.natalia@yandex.ru)

**Авдеев Иван Сергеевич**, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>; [ivan.avdeev@list.ru](mailto:ivan.avdeev@list.ru)

**Авдеев Сергей Николаевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; руководитель клинического отдела, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru)

### **Information about the authors:**

**Galiya S. Nuralieva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher, Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>; [galia32@yandex.ru](mailto:galia32@yandex.ru)

**Anna E. Shmidt**, Assistant of the Department of Pulmonology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1314-0091>; [a\\_e\\_schmidt@mail.ru](mailto:a_e_schmidt@mail.ru)

**Andrey I. Yaroshetskiy**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1484-092X>; [dr.intensivist@gmail.com](mailto:dr.intensivist@gmail.com)

**Galina V. Nekludova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher at the Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>; [nekludova\\_gala@mail.ru](mailto:nekludova_gala@mail.ru)

**Viliya V. Gaynitdinova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>; [ivv\\_08@mail.ru](mailto:ivv_08@mail.ru)

**Natalya A. Tsareva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher, Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>; [n\\_tsareva@mail.ru](mailto:n_tsareva@mail.ru)

**Zamira M. Merzhoeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Pulmonology Department, Head of the Department of Pulmonology at the University Clinical Hospital, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; [zamira.merzhoeva@bk.ru](mailto:zamira.merzhoeva@bk.ru)

**Svetlana Yu. Chikina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>; [svch@list.ru](mailto:svch@list.ru)

**Natalia V. Trushenko**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher, Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>; [trushenko.natalia@yandex.ru](mailto:trushenko.natalia@yandex.ru)

**Ivan S. Avdeev**, Student, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>; [ivan.avdeev@list.ru](mailto:ivan.avdeev@list.ru)

**Sergey N. Avdeev**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the Clinical Department, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru)