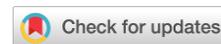


С.С. Петриков¹, С.В. Журавель¹, Л.В. Шогенова²,
 П.В. Гаврилов¹, И.И. Уткина¹,
 С.Д. Варфоломеев^{3, 4, 5}, А.М. Рябоконе^{4, 5}, А.А. Панин⁶, А.Г. Чучалин²



¹ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
 Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ Институт физико-химических основ функционирования сетей нейронов и искусственного интеллекта
 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

⁴ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук,
 Москва, Российская Федерация

⁵ Химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова,
 Москва, Российская Федерация

⁶ Общество с ограниченной ответственностью «МЕДТЕХИННОВАЦИИ»,
 Москва, Российская Федерация

Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19

Обоснование. В представленной работе речь пойдет о новой технологии применения термического гелия и кислорода ($t\text{-He/O}_2$) в лечении больных с вирусным заболеванием COVID-19 на этапе развития жизнеугрожающего синдрома дыхательной недостаточности.

Цель — изучить безопасность и эффективность ингаляционной терапии $t\text{-He/O}_2$ в лечении острой дыхательной недостаточности пациентов с COVID-19 на фоне стандартной терапии. **Материалы и методы.** В одноцентровое рандомизированное проспективное исследование было включено 70 пациентов с COVID-19. Пациенты были разделены на две группы: в первой ($n = 38$) в стандартный протокол лечения COVID-19 была включена терапия $t\text{-He/O}_2$; во второй ($n = 32$) проводилась стандартная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России для больных с COVID. В первой группе соотношение мужчины/женщины — 18/20, а во второй — 18/14. Средний возраст пациентов в исследовании составлял 53,5 года (43 года — мужчины; 62 года — женщины), в первой группе — 56 лет (42 и 64 года соответственно), во второй — 52 года (43 и 66 лет). У всех пациентов имелись КТ-признаки поражения легких по типу «матового стекла», участки консолидации. Тест РНК коронавируса SARS-CoV-2 положительный в первой группе у 30 пациентов, во второй — у 28. Пациенты сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), площади поражения легочной паренхимы, лабораторным данным. Всеми пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. **Результаты.** Вследствие применения термической гелий-кислородной смеси на фоне стандартной терапии ни у одного пациента объективных побочных эффектов, связанных с процедурой, не выявлено. У всех пациентов обнаружены следующие изменения: 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 в течение 3 сут, тогда как во второй группе — 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. **Заключение.** Включение ингаляций термической газовой смеси гелия с кислородом ($t\text{-He/O}_2$) в стандартную терапию пациентов, переносящих инфекционное заболевание, вызванное SARS-CoV-2, с КТ-признаками пневмонии (КТ2, КТ3), с острой дыхательной недостаточностью улучшает газообмен, способствует ускорению элиминации вируса и опосредованно повышает противовоспалительный эффект.

Ключевые слова: термическая гелий-кислородная смесь, гелий, дыхательная недостаточность, COVID-19

Для цитирования: Петриков С.С., Журавель С.В., Шогенова Л.В., Гаврилов П.В., Уткина И.И., Варфоломеев С.Д., Рябоконе А.М., Панин А.А., Чучалин А.Г. Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19. Вестник РАМН. 2020;75(5S):353–362. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1412>

Введение

В конце 2019 г. мировое сообщество столкнулось с невиданной угрозой — респираторной инфекцией, вызванной коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2. Новая острая респираторная вирусная инфекция была зарегистрирована в Ухане, столице китайской провинции Хубей, и с тех пор распространилась по всему миру, что привело к продолжающейся пандемии коронавируса в 2019–2020 гг. [1, 2].

На начало сентября (11.09.2020) в мире зарегистрировано около 28 506 254 случаев заболевания коронавирусом COVID-2019 и 915 920 случаев смерти [3]. У 10–15% пациентов заболевание протекает в тяжелой и крайне тяжелой форме. Развитие острой дыхательной недостаточности

(ДН) является одним из наиболее частых осложнений COVID-19. Даже на фоне усиленной подачи кислорода с потоком 10–15 л/мин через маску с резервуаром, высокопоточной оксигенации с FiO_2 0,60–0,95, неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) респираторная поддержка может быть неэффективна. Статистика летальности пациентов с коронавирусом в России, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), составляет 76,5% [4]. Борьба с осложнениями коронавирусной инфекции — чрезвычайно острая проблема, требующая разработки новых методов, которые расширяют диапазон возможностей современной терапии и профилактики. Одним из современных методов респираторной поддержки является ингаляционная терапия термической гелий-кислородной смесью ($t\text{-He/O}_2$).

Гелий — инертный газ, который был открыт одновременно П. Жансен и Н. Локьер, о чем они независимо друг от друга сообщили во Французскую академию наук в 1868 г. Большую роль в исследовании физико-химических свойств гелия сыграл академик П.Л. Капица. Цикл работ был начат им еще на стажировке в лаборатории Резерфорда в Лондоне (1938), а затем продолжен в Москве совместно с академиком Д.Л. Ландау [5, 6]. Оба ученых удостоены Нобелевской премии за исследования физических свойств гелия.

Гелий обладает такими свойствами, как высокие диффузионная способность, теплоемкость и теплопроводность. Диффузионная способность гелия сквозь твердые материалы в 3 раза выше, чем у воздуха, и приблизительно на 65% больше, чем у водорода. Это свойство гелия необходимо учитывать в случае его применения при диффузном повреждении альвеолокапиллярной мембраны, возникающем у больных в остром периоде COVID-19. Диффузионная способность эритроцитов значительно снижается, что является причиной развития гипоксемии. Ингаляция гелий-кислородной смеси повышает транспортную функцию кислорода легкими.

Необходимо подчеркнуть уникальные свойства гелия по таким характеристикам, как теплоемкость и теплопро-

водность. Удельная теплоемкость гелия чрезвычайно высока и составляет 5,193 кДж/(кг·К); теплопроводность — 0,1437 Вт/(м·К), что больше, чем у других газов. Эти свойства гелия легли в основу разработки применения смеси гелия и кислорода. За счет теплопроводности и теплоемкости гелия во время ингаляции t-He/O₂ повреждения и термического ожога в дыхательных путях не возникает, что было показано в совместном исследовании с С.Д. Варфоломеевым [7].

В настоящее время гелий широко применяется в таких областях, как дирижаблестроение, которое переживает свое новое рождение, ядерная энергетика, водолазная медицина, химия, пищевая промышленность, металлургия, машиностроение. В области медицины гелий используется для профилактики и лечения кессонной болезни, а также для лечения обострения бронхиальной астмы и острых приступов астматического удушья. Столь скромное место в медицине терапия гелием занимает по причине развития побочных эффектов, наступающих во время его ингаляции. Ингаляция гелия может осложняться таким нежелательным явлением, как образование слизистых пробок дистального отдела дыхательных путей, что в ряде случаев становится причиной внезапной смерти больного человека вследствие остро возникшей асфиксии.

354

S.S. Petrikov¹, S.V. Zhuravel¹, L.V. Shogenova², P.V. Gavrilov¹, I.I. Utkina¹, S.D. Varfolomeev^{3, 4, 5}, A.M. Ryabokon^{4, 5}, A.A. Panin⁶, A.G. Chuchalin²

¹The Moscow Department of Health N.V. Sklifosovsky Federal Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³Institute of Physicochemical Foundations of the Neural Network Functioning and Artificial Intelligence, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁴Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

⁵Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁶Limited Liability Company “MEDTEHINNOVATSII”, Moscow, Russian Federation

Thermal Helium-Oxygen Mixture as Part of a Treatment Protocol for Patients with COVID-19

Background. The paper discusses the use of a thermal helium-oxygen mixture (t-He/O₂), a novel technology, in treating patients with the 2019-nCoV acute respiratory disease (COVID-19) who develop life-threatening respiratory failure. **Aim** — to evaluate the safety and efficacy of t-He/O₂ inhalation combined with standard therapy in the treatment of acute respiratory failure in patients with COVID-19. **Materials and Methods.** This was a single-center, randomized, prospective study of 70 patients with COVID-19. All patients were divided into two groups: in Group 1 (n = 38) patients received t-He/O₂ in addition to the standard COVID-19 treatment; and in Group 2 (n = 32) patients were given the standard treatment in accordance with the Clinical Treatment Guidelines for patients with COVID-19, developed by the Ministry of Health of the Russian Federation. The male/female ratio was 18/20 in Group 1 and 18/14 in Group 2. The mean age of the patients in the study was 53.5 years (43; 62): 56 years (42; 64) in Group 1 and 52 years (43; 66) in Group 2. All patients had computed tomography (CT) signs of lung injury: ground-glass opacities and areas of consolidation. SARS-CoV-2 RNA was detected in 30 Group 1 patients and 28 Group 2 patients. The patients were matched by sex, age, body mass index (BMI), area of pulmonary involvement, and laboratory findings. All patients provided voluntary informed consent to participate in the study and signed a consent form. **Results.** Inhalation of thermal helium-oxygen mixture combined with standard therapy did not cause any procedure-related side effects in any of the patients. The following changes were observed in all patients: pO₂/FiO₂, SpO₂, and lymphocyte counts increased, C-reactive protein (CRP) levels decreased, and D-dimer and ferritin levels returned to normal. In Group 1 statistically significant changes in the above-mentioned parameters were seen within three days, while in Group 2 the same changes were observed between Days 7 and 10 of treatment. In Group 1 patients cleared SARS-CoV-2 within 48–72 hours after initiation of inhalation, which was confirmed by polymerase chain reaction (PCR), and in Group 2 virus elimination was achieved within 72–168 hours. **Conclusion.** The addition of inhalation of a thermal gas mixture of helium and oxygen (t-He/O₂) to the standard therapy for patients with SARS-CoV-2 infection, CT signs of pneumonia (grades CT2 or CT3), and acute respiratory failure improves gas exchange, contributes to a more rapid virus elimination, and indirectly reduces inflammation.

Keywords: thermal mixture of helium and oxygen, helium, respiratory failure, COVID-19

For citation: Petrikov SS, Zhuravel SV, Shogenova LV, Gavrilov PV, Utkina II, Varfolomeev SD, Ryabokon AM, Panin AA, Chuchalin AG. 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(5S):353–362. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1412>

На совместном семинаре с Б.Н. Павловым (1984 г.), который был ведущим российским специалистом в области водолазной медицины, впервые была поставлена задача разработать ингаляционный прибор, позволяющий смешивать гелий и кислород, подогревать ингалируемую смесь и регулировать дозу термического гелия и кислорода. Эта задача была успешно решена А.А. Паниным и его инженерной группой, что позволило применять t-He/O₂ у пациентов с ДН различной этиологии и степени тяжести. Клинический опыт авторов этой статьи насчитывает более 20 лет применения гелия. Общее число больных, которым применялась терапия t-He/O₂, превысило 3 тыс. человек.

Изначально мы применяли термическую гелий-кислородную смесь у больных с гипоксемической формой ДН, а в последующем — и при гиперкапнической форме ДН. Основная группа больных, которым проводилась респираторная поддержка в виде ингаляции термического гелия и кислорода, страдала хронической обструктивной болезнью легких. Как ближайшие, так и отдаленные результаты свидетельствовали о высокой эффективности терапии ингаляции термического гелия в смеси с кислородом. t-He/O₂ хорошо переносится, не влечет клинически значимых побочных эффектов [8]. Клинический опыт, приобретенный за этот период, позволил сформировать лечебный алгоритм и определить критерии терапевтического «окна» для t-He/O₂ [9]. В последние годы этот опыт был перенесен в неврологическую практику для лечения больных ишемическим инсультом с признаками гипоксемической ДН [10, 11] и в акушерство для коррекции кислородного статуса беременных в третьем триместре [12].

Нашим клиническим исследованиям по изучению эффективности ингаляционной терапии t-He/O₂ в лечении острой ДН пациентов с COVID-19 на фоне стандартной терапии предшествовал теоретический анализ динамических процессов развития острой вирусной инфекции с оценкой потенциальных возможностей терапевтических эффектов ингаляций t-He/O₂. Кинетическая модель включала описание динамического поведения концентрации вирусных частиц, клеток организма, патогенной микрофлоры, концентрации ионов водорода и каталитической активности ряда ключевых ферментов. Дана физико-химическая оценка высокой температуры, предсказан высокий терапевтический эффект t-He/O₂ [13].

В апреле 2020 г. появились литературные данные об эффективности применения высоких температур в лечении коронавирусной инфекции. Согласно информации кафедры новых вирусных заболеваний французского Университета Прованса, при воздействии температуры + 92 °С в течение 15 мин вирус погибает полностью, при температуре + 60 °С — в течение 60 мин и + 56 °С в течение 30 мин снижается вирусная активность, но некоторые штаммы вируса еще могут размножаться [14]. По данным Государственного Сианьского Университета, при температуре + 70 °С вирус погибает в течение 5 мин, проявляет активность при + 56 °С < 30 мин, при + 37 °С — не более двух дней, при + 22 °С — около недели [15].

Таким образом, новая технология ингаляции термического гелия и кислорода, а также накопленный на протяжении 20-летнего периода клинический опыт применения t-He/O₂ и литературные данные об эффективности высоких температур в борьбе с коронавирусом легли в основу обоснования применения t-He/O₂ у больных с COVID-19 на этапе развития жизнеугрожающего синдрома острой дыхательной недостаточности.

Материалы и методы

В одноцентровое рандомизированное проспективное исследование было включено 70 пациентов с COVID-19 и острой ДН. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу ($n = 38$) вошли пациенты, которым в стандартный протокол лечения COVID-19 была включена терапия термической гелий-кислородной смесью (t-He/O₂), во вторую группу ($n = 32$) — пациенты, получавшие стандартную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России для лечения пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией. Соотношение мужчины/женщины в первой группе — 18/20, а во второй — 18/14. В обеих группах пациенты были сопоставимы по полу. Средний возраст пациентов в исследовании составлял 53,5 года (45 лет — мужчины и 61 год — женщины), в первой группе (t-He/O₂) — 56 лет (45 и 59,5 года соответственно), во второй — 52 года (46 и 66 лет). Пациенты были сопоставимы по возрасту. Все пациенты, включенные в протокол исследования № 10-20, одобренный этическим комитетом по биомедицинской этике, проходили лечение пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в период с 21 апреля по июнь 2020 г. включительно. Всеми пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Все пациенты имели КТ-признаки поражения легких по типу «матового стекла», участки консолидации, признаки острой ДН и соответствовали следующим критериям включения в исследование:

- 1) возраст > 18 лет;
- 2) шкала SOFA (Sepsis-related Organ Failure) < 6 баллов;
- 3) КТ-признаки вирусной пневмонии (КТ2, КТ3);
- 4) PaO₂/FiO₂ > 100 согласно Берлинской классификации.

Из исследования исключались пациенты с индексом оксигенации ≤ 100, находящиеся на ИВЛ, с выраженными нарушениями сознания (число баллов по шкале Глазго — > 10), нестабильной гемодинамикой (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) < 50 или > 160 в минуту), гемоглобином < 115, обильной секрецией мокроты и рвотой, препятствующими использованию масок, острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и острым инфарктом миокарда (ОИМ) в течение последних 6 мес, а также беременные. Общая характеристика пациентов в группах на момент включения в исследование представлена в табл. 1.

Исследование проводилось на фоне стандартной терапии по временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версий 5, 6 и 7 (утверждены Минздравом России 8 марта, 28 апреля и 3 июня 2020 г. соответственно).

Дизайн исследования

Исходно оценивали клиническое состояние всех пациентов: частоту дыхательных движений (ЧДД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), одышку по шкале MRS (Medical Research Council Scale), органную недостаточность, риск смертности и сепсиса у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), заполняли разработанный нами опросник симптомов (табл. 2). Далее проводились: ПЦР-тест на COVID-19, КТ легких, исследование газов крови (рН, парциальное

Таблица 1. Общая характеристика пациентов в группах на момент включения в исследование Me (25%; 75%)

Показатель	Группа пациентов	
	первая (n = 38)	вторая (n = 32)
Возраст, лет	56 [42; 64]	52 [43; 66]
Пол, м/ж	18/20	18/14
ИМТ, кг/м ²	29,61 [26,8; 34,1]	29,11 [25,8; 33,7]
Длительность заболевания, сут	8 [7; 10]	7 [5; 9]
ЧСС, мин ⁻¹	120,6 [95,2; 130,3]	118,9 [93,4; 128,2]
ЧДД, мин ⁻¹	26,3 [21; 28]	25,7 [21,4; 27]
SpO ₂ , %	88 [82; 92]	86 [84; 90]
Одышки по шкале mMRC, степень	1,6 [0; 3]	1,75 [0 ;3,2]
Положительный ПЦР-тест на коронавирус SARS-CoV-2, n	32	27
КТ-пневмония, объем поражения, %	44, 1 [25; 75]	35,4 [25; 50]
НИВЛ/высокопоточная оксигенотерапия, %	100	100

Примечания. ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИМТ — индекс массы тела; SpO₂ — насыщение гемоглобина кислородом; КТ — компьютерная томография легких; НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких; mMRC — шкала одышки (Medical Research Council Scale).

Таблица 2. Опросник симптомов пациентов

Симптом	Группа пациентов			
	первая (n = 38)		вторая (n = 32)	
	Да, n (%)	Нет, n (%)	Да, n (%)	Нет, n (%)
Ощущение потери обоняния и вкуса	27 (71)	11 (29)	25 (78,1)	7 (21,9)
Насморк	7 (18,4)	31 (81,5)	6 (18,7)	26 (81,3)
Чувство нехватки воздуха	37 (97,3)	1 (2,7)	32 (100)	0
Одышка	30 (78,9)	8 (21,1)	28 (87,5)	4 (12,5)
Слабость	34 (89,4)	4 (10,6)	27 (84,3)	5 (15,7)
Повышение температуры > 38 °С	32 (84,2)	6 (15,3)	29 (90,6)	3 (9,4)
Повышение температуры > 37 °С	34 (89,5)	4 (10,5)	30 (93,7)	2 (6,3)
Головная боль	29 (76,4)	9 (32,6)	25 (78,1)	7 (21,9)
Боль в мышцах	28 (73,6)	10 (26,4)	26 (81,2)	6 (18,8)
Боль в горле	20 (52,6)	18 (47,4)	15 (46,8)	17 (53,2)
Кашель сухой	37 (97,3)	1 (2,7)	32 (100)	0
Кашель с мокротой	—	—	—	—
Кровохарканье	—	—	—	—

напряжение кислорода в артериальной крови (PaO₂), парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂), измерение концентрации ионов бикарбоната (HCO₃⁻), лактата), общий анализ крови (гемоглобин, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, тромбоциты), биохимия крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин общий, прямой, ферритин, С-реактивный белок, прокальцитонин), коагулограмма крови (продукт распада фибрина (Д-димер)), международное нормализованное отношение (МНО), эхокардиография (ЭхоКГ), сердечный выброс (СВ), среднее давление в легочной артерии (ДЛАСр). Интервал мониторингования по дням в исследуемых группах представлен в табл. 3, дизайн исследования — на рис. 1.

Терапия газовыми смесями

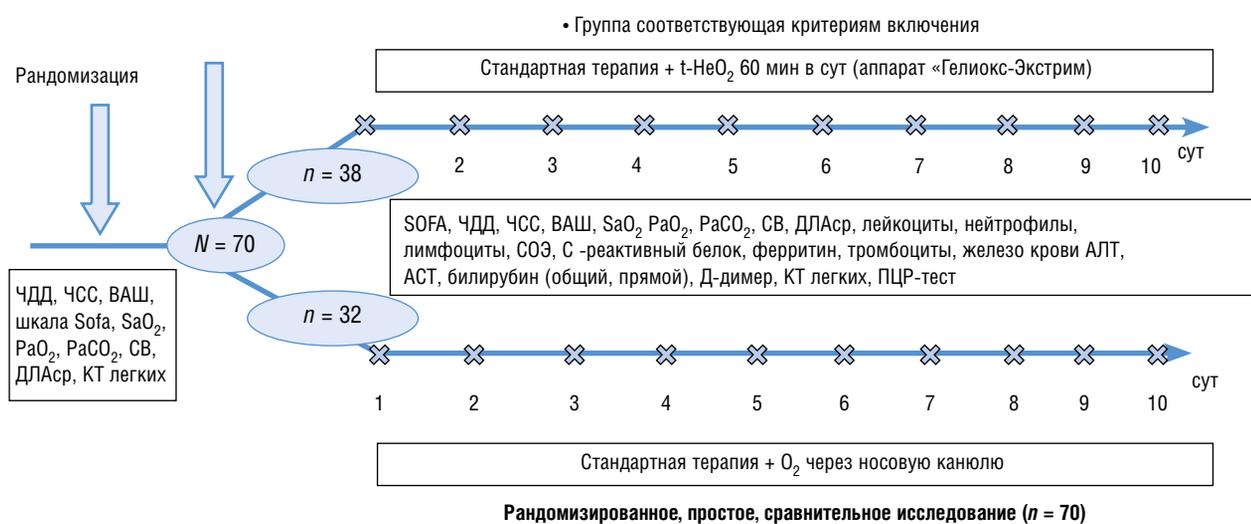
Терапия t-He/O₂ выполнялась на аппарате «Гелиокс-Экстрим» (ООО «Медтехинновации», Россия, код медицинского изделия: 944460 (ТУ 9444-001 0116489960-2915)) через порт кислорода и порт гелия, куда подава-

лись 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 (GSE, Китай). В аппарате происходило смешивание двух газов (гелия и кислорода) в соответствии с заданной концентрацией. Затем смесь He и O₂ 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 10 дней. Длительность однократной ингаляции — не менее 7–10 мин в зависимости от compliance пациента к проводимой терапии и степени усталости дыхательной мускулатуры.

Таблица 3. Интервал мониторингования по дням в исследуемых группах

Исследование	Скрининг Рандомизация	День									
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
Опросник симптомов		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Температура тела		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ПЦР	+		+	+			+				+
КТ	+							+			+
Клиническое состояние		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Газы крови	+		+		+		+		+		+
Клинический анализ крови	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Биохимический анализ крови	+			+						+	+
Прокальцитонин	+		+		+		+		+		
Коагулограмма	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ЭхоКГ	+		+		+		+		+		+



357

Рис. 1. Дизайн исследования в параллельных группах

Концентрация He и O₂ подбирались индивидуально каждому пациенту в пределах от 79 до 50% (He) и от 21 до 50% (O₂) для поддержания SpO₂ в пределах 97–99%. Выбор температурного режима также осуществлялся индивидуально в пределах от 75 до 100 °С в зависимости от показателя сатурации, дыхательного объема и комфортности пациента.

При SpO₂ ≥ 93% мы начинали ингаляцию термической гелий-кислородной смесью в соотношении He — 79%, O₂ — 21% при температуре 85–96 °С, с постепенным повышением фракции O₂ каждую минуту на 2% до достижения целевых показателей SpO₂ 97–99%.

При 85 ≤ SpO₂ ≤ 92% ингаляцию t-He/O₂ начинали в соотношении He — 70%, O₂ — 30% при температуре 85–96 °С, с постепенным повышением концентрации O₂ каждую минуту на 2% до целевых значений SpO₂ 97–99%.

При SpO₂ < 85% ингаляцию t-He/O₂ начинали в соотношении He — 65%, O₂ — 35% при температуре вдыхаемой гелий-кислородной смеси 75–84 °С, с постепенным повышением концентрации O₂ каждую минуту на 2%, но не более чем 50%, т.е. с достижением соотношения гелия и кислорода не более чем 50:50% с условием поддержания SpO₂ 97–99%.

Ингаляционную терапию продолжали до момента повышения дыхательного объема (ДО) не более 1000 мл. В случае превышения ДО более 1000 мл мы прерывали дыхательный цикл из контура аппарата и больные делали

один-два вдоха воздушной смесью, для того чтобы избежать гипервентиляции. После вновь прикладывали маску к лицу пациента и продолжали дыхание t-He/O₂ с той же концентрацией He и O₂, на которой прервали дыхание из контура аппарата. Контроль SpO₂ осуществляли при помощи пульсоксиметра OxyShuttle (Sensor Medics, США), контроль ДО — при помощи монитора, встроенного в аппарат «Гелиокс-Экстрим».

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного пакета SPSS 17.0 (SPSS Inc., USA). Для количественных переменных данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (нижний-верхний). Использовались методы непараметрической статистики с применением U-критерия Манна–Уитни. Для сравнения переменных между группами применялся критерий Фридмана (ANOVA) с последующим парным анализом с помощью критерия Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.

Результаты

Применение термической гелий-кислородной смеси на фоне стандартной терапии ни у одного пациента объ-

активных побочных эффектов, связанных с процедурой, не выявило. Два пациента отказались от ингаляционной терапии на 2-е и 3-е сут, так как субъективно плохо переносили высокую температуру. В дальнейшем в первой группе принимали участие 36 пациентов. У всех пациентов этой группы в течение первых 5–7 мин от начала ингаляции отмечалось повышение SpO₂ на 8–10%, ДО — в 2–3 раза. Никто из пациентов первой и второй групп на искусственную вентиляцию легких не был переведен. Летальных исходов в обеих группах не было. Все пациенты были выписаны.

Динамика показателя pO₂/FiO₂ в группах сравнения.

Статистически значимое повышение индекса оксигенации в течение 10 сут наблюдалось в первой группе. Уже на 3-е сут отмечалось значительное различие в повышении pO₂/FiO₂ между первой и второй группами, с сохранением данной тенденции на 7-е и 10-е сут (рис. 2).

Динамика показателя SpO₂ в группах сравнения.

Все пациенты первой и второй групп исходно были с признаками десатурации крови. У всех пациентов первой группы после применения t-He/O₂ достигнутая во время ингаляции SpO₂ снижалась до значения выше исходного. На следующий день SpO₂ перед ингаляцией была выше, чем исходно до t-He/O₂ в предыдущие сутки, и возрастала с каждым днем. В первой группе статистически значимый

рост SpO₂ был достигнут на 3-и сут, с достоверным повышением на 7-е и 10-е сут. У пациентов второй группы статистически значимый рост SpO₂ был достигнут только на 7-е и 10-е сут (рис. 3).

Динамика потребности в проведении респираторной поддержки в группах сравнения. У пациентов первой группы статистически достоверное снижение потребности в проведении респираторной поддержки отмечалось на 3–7-е сут, а во второй группе потребность в НИВЛ оставалась достоверно выше в течение 10 дней (рис. 4).

Динамика показателя ПЦР в группах сравнения. В нашем исследовании с помощью ПЦР-реакции устанавливался факт коронавирусной инфекции и в последующем отслеживался день элиминации вируса. У пациентов первой группы отмечалось статистически достоверное снижение положительных тестов РНК коронавируса SARS-CoV-2. По нашим наблюдениям, в первой группе больных COVID-19, получавшей ингаляцию t-He/O₂, отрицательная ПЦР-реакция приходилась на 3-й день, а у некоторых больных она становилась отрицательной уже в 1-е сут после начала терапии. На фоне стандартной терапии во второй группе положительная реакция на вирусный антиген выявлялась от 7 дней до 4 нед с начала заболевания, а в отдельных случаях и дольше (рис. 5).

358

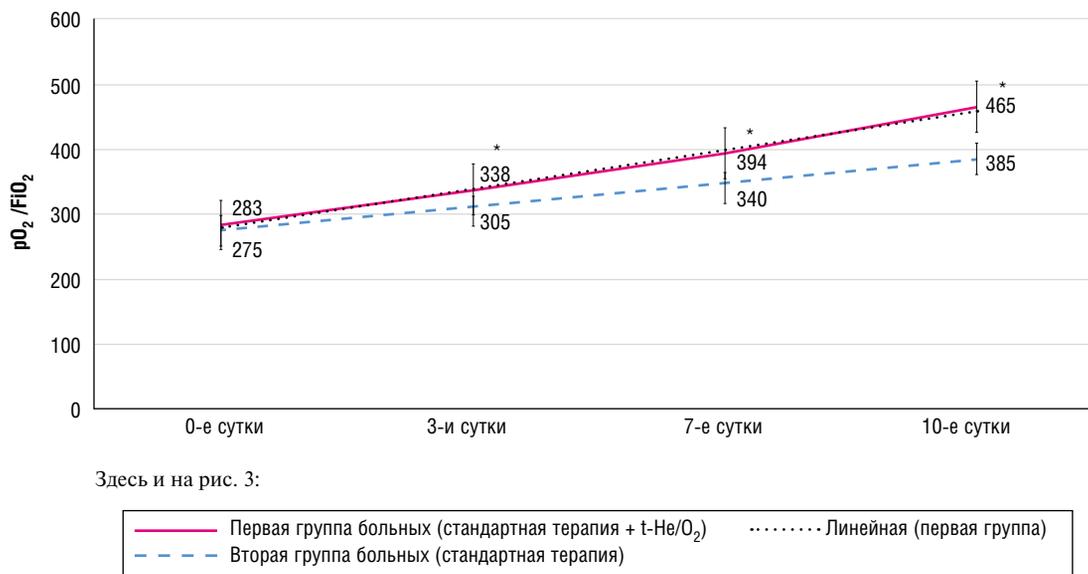


Рис. 2. Динамика pO₂/FiO₂ в группах сравнения (*p < 0,05)

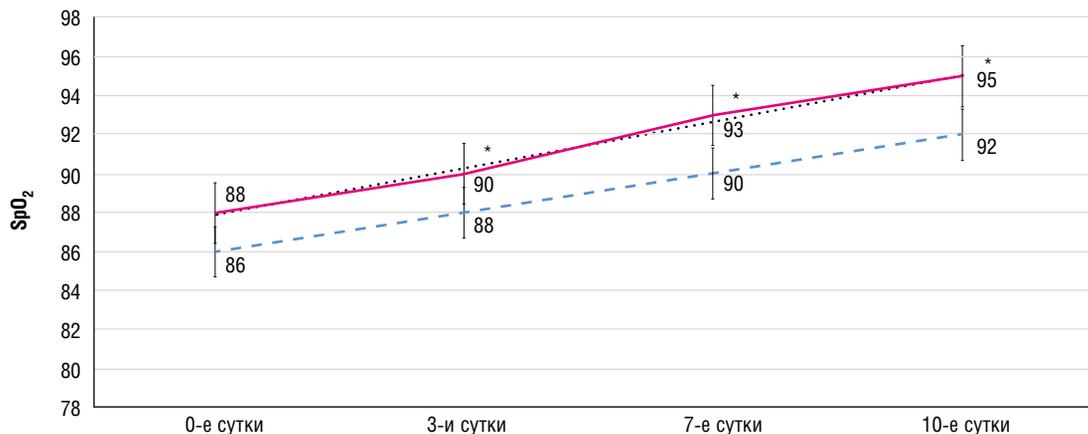
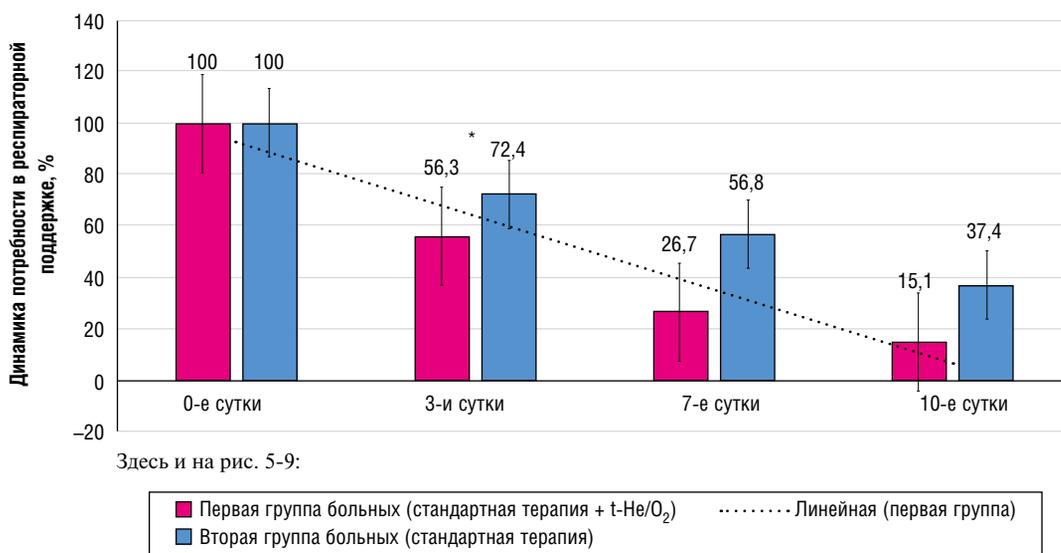


Рис. 3. Динамика SpO₂ в группах сравнения (*p < 0,05)



Здесь и на рис. 5-9:

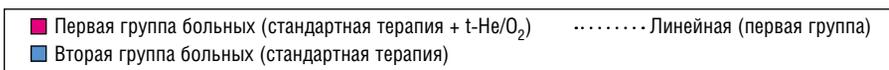


Рис. 4. Динамика потребности в проведении респираторной поддержки в группах сравнения (**p* < 0,05)

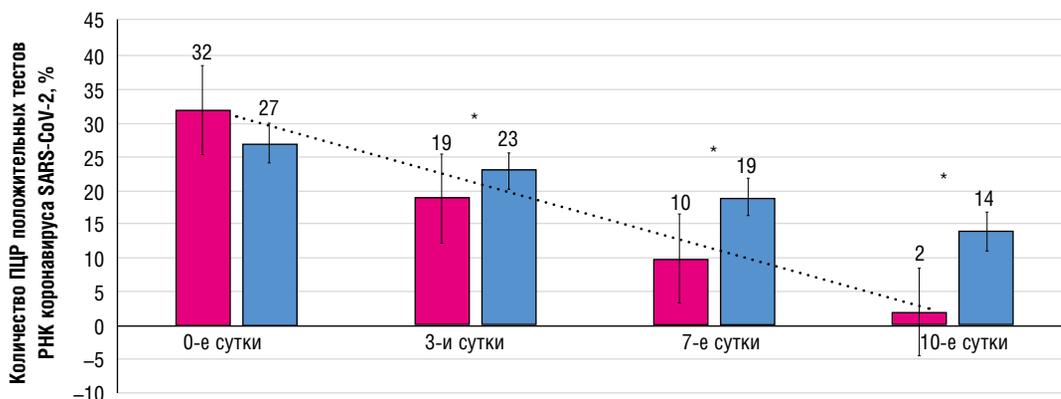


Рис. 5. Динамика количества положительных ПЦР-тестов в группах сравнения (**p* < 0,05)

Динамика показателя Д-димера в группах сравнения. У всех пациентов первой и второй групп был повышен уровень Д-димера. На фоне ингаляции t-He/O₂ у пациентов первой группы отмечалось статистически достоверное снижение показателя Д-димера уже на 3-и сут, тогда как во второй — на 7-е сут. Динамика понижения уровня Д-димера в течение 10 дней достоверно выше в первой группе (рис. 6).

Динамика показателя СРБ в группах сравнения. И в первой, и во второй группах в первые трое суток

значительных изменений в концентрации СРБ не наблюдалось. Динамика изменения СРБ на 7-е и 10-е сут показала, что снижение этого параметра в первой группе было более выражено (рис. 7).

Динамика показателя ферритина в группах сравнения. В первой группе статистически значимое снижение уровня ферритина наблюдалось на 3-е сут, с последующим снижением на 7-е и 10-е сут, во второй группе — только на 7-е и 10-е сут. При сравнении первой и второй групп

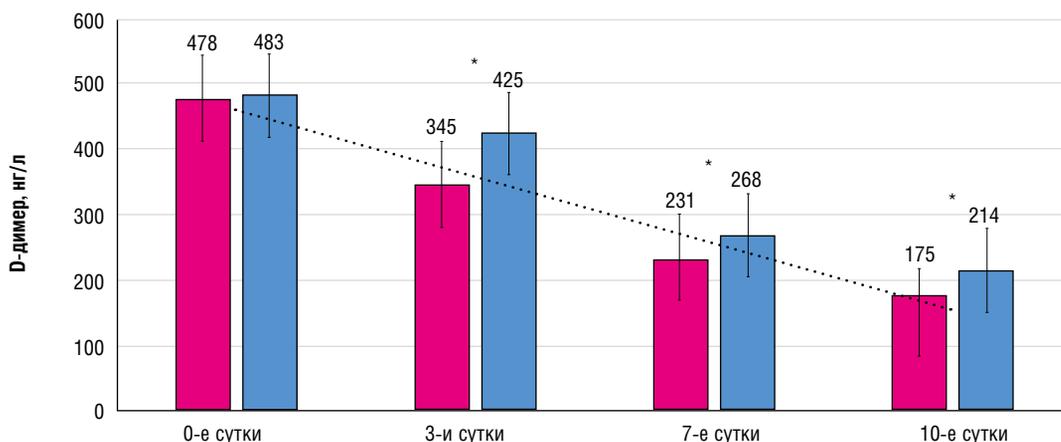


Рис. 6. Динамика показателя Д-димера в группах сравнения (**p* < 0,05)

в течение всех 10 сут уровень ферритина оставался высоким во второй группе (рис. 8).

Динамика лимфоцитов в группах сравнения. Исходно в первой и второй группах наблюдался низкий уровень лимфоцитов. Включение t-He/O₂ в комплексную терапию позволило статистически повысить уровень лимфоцитов в первой группе на 3-и сут и добиться полного восстановления до нормы на 7-е сут. Во второй группе на 3-и сут отмечалось снижение количества лимфоцитов в сравнении с исходными цифрами. На 7-е, 10-е сут отмечался значимый рост уровня лимфоцитов, но статистически меньше в сравнении с первой группой (рис. 9).

Обсуждение

В данном исследовании стояли две принципиальные задачи: установить факт безопасности ингаляций термической гелий-кислородной смеси и оценить их эффективность по симптоматологии клинической картины заболевания, обратив особое внимание на динамику вирусной нагрузки, кислородного статуса больных с COVID-19 и воспалительных маркеров.

Больные хорошо переносили ингаляции t-He/O₂. Из всей когорты пациентов, участвующих в исследовании, только двое отказались продолжить сеансы ингаляций

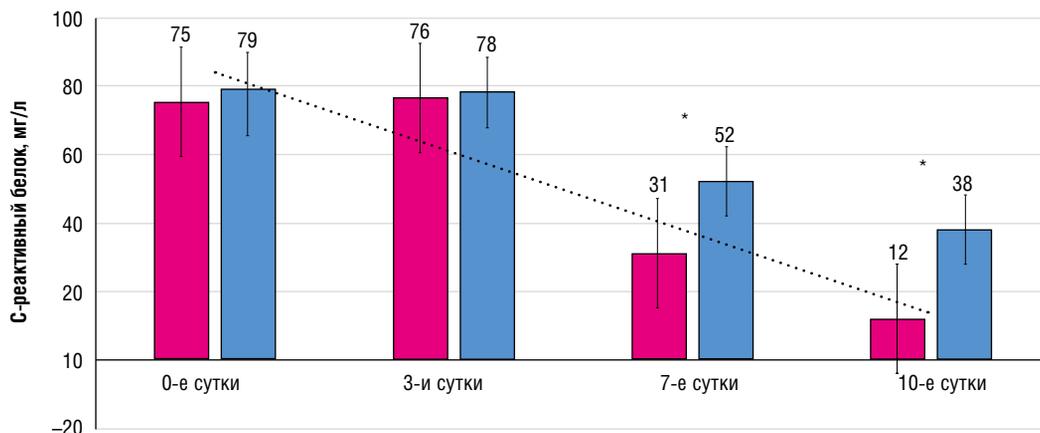


Рис. 7. Динамика показателя СРБ в группах сравнения (**p* < 0,05)

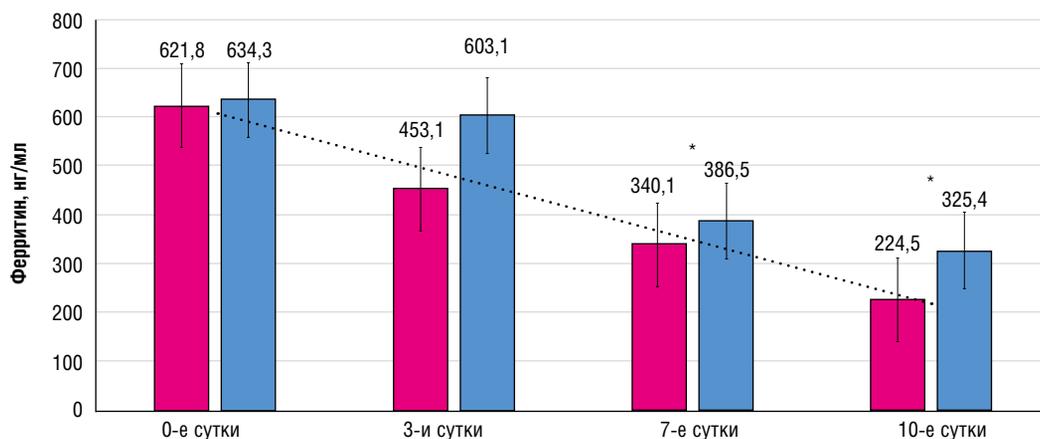


Рис. 8. Динамика показателя ферритина в группах сравнения (**p* < 0,05)

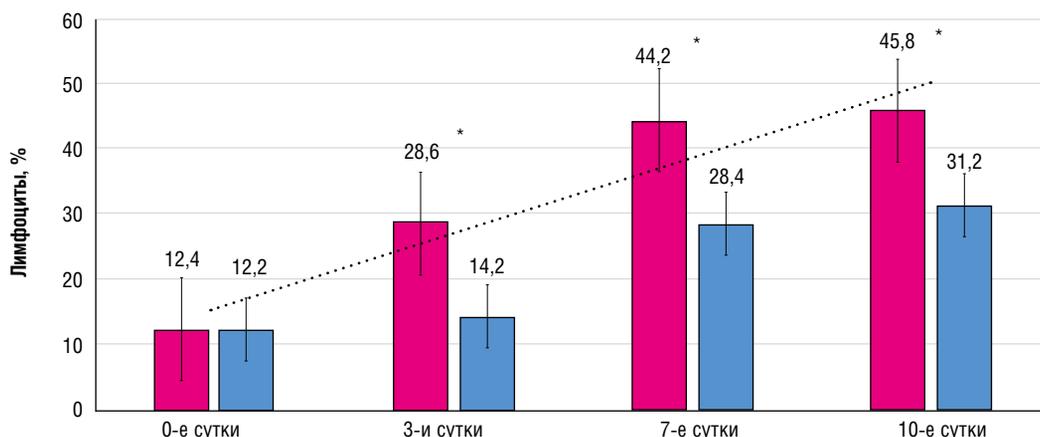


Рис. 9. Динамика показателя лимфоцитов в группах сравнения (**p* < 0,05)

t-He/O₂. Одна больная плохо переносила сам факт маски, расположенной на лице, другой больной реагировал на повышенную температуру гелий-кислородной смеси. Каждому пациенту индивидуально подбирался тепловой режим ингаляций. Минимальная температура составила +75 °С, максимальная достигала +100 °С. Необходимо отметить, что температурный режим t-He/O₂ переносился больными хорошо и они активно сотрудничали с медицинским персоналом, отмечая, что в период ингаляции проявления дыхательного дискомфорта значительно снижаются. Большинство пациентов обращались с просьбой повторить сеанс ингаляции t-He/O₂. Среди больных отделения интенсивной терапии, в котором проводилось данное исследование, сложилась благоприятная обстановка, что свидетельствовало о достаточно высоком уровне перцепции к данному методу лечения.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что ингаляции термического гелия в смеси с кислородом — достаточно безопасный метод для пациента, положительный эффект терапевтического воздействия гелия проявляется также в высокой степени перцепции больных.

Пик вирусной нагрузки при COVID-19 приходится к концу 2-й нед от проникновения вируса в организм человека. Первые 5–7 дней — это инкубационный период, когда каких-либо клинических признаков вирусного заболевания у человека нет. В этот период происходит мультиплицирование вирусных частиц в эпителиальных и нейроэпителиальных клетках верхнего отдела дыхательных путей. Следующие 5–7 дней болезнь проявляется симптомами простуды. Первый критический день заболевания и пик вирусной нагрузки приходятся на конец 2-й нед от начала инфекционного процесса. Чем тяжелее течет COVID-19, тем активнее идет процесс репликации вируса в организме человека. В нашем исследовании с помощью ПЦР-реакции подтверждали заболевание COVID-19 и в последующем контролировали ПЦР на 1-е, 3-е, 7-е сут исследования и при выписке из стационара. На фоне стандартной терапии во второй группе положительная реакция на вирусный антиген выявлялась от 7 дней до 4 нед от начала заболевания, в отдельных случаях и дольше. По нашим наблюдениям, в первой группе больных с COVID-19, получавших ингаляции t-He/O₂, отрицательная ПЦР-реакция приходилась уже на 3-й день, а у некоторых она становилась отрицательной уже в 1-е сут после начала терапии. Закономерно возникает вопрос: за счет какого механизма происходит столь быстрая элиминация вируса по дан-

ном ПЦР. Мы можем объяснить это термическим эффектом гелия, который приводит к деградации вирусных структур. Еще одним фактом, который подтверждает влияние t-He/O₂ на репликацию вируса, является содержание лимфоцитов. Оно относится к одному из маркеров вирусного проникновения в организм человека, о чем свидетельствует эффект лимфопении. В процессе лечебных сеансов ингаляций t-He/O₂ можно было наблюдать феномен восстановления пула лимфоцитов у больных с COVID-19.

Необходимо отметить, что пациенты с COVID-19 характеризовались тканевой резистентностью к терапии кислородом. Включение в стандартную терапию t-He/O₂ позволяло улучшить оксигенацию крови пациентов и сократить потребность в проведении НИВЛ и высокопоточной оксигенотерапии.

Заключение

Включение ингаляций термической газовой смеси гелия с кислородом (t-He/O₂) в стандартную терапию пациентов, переносящих инфекционное заболевание, вызванное SARS-CoV-2, с КТ-признаками пневмонии (КТ2, КТ3), с острой дыхательной недостаточностью улучшает газообмен, способствует ускорению элиминации вируса и опосредованно повышает противовоспалительный эффект.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проводилось за счет бюджетных средств организации.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. С.С. Петриков, А.Г. Чучалин, С.В. Журавель, Л.В. Шогенова, С.Д. Варфоломеев, А.А. Панин — концепция и дизайн исследования; С.В. Журавель, Л.В. Шогенова, П.В. Гаврилов, И.И. Уткина — сбор и обработка материала; С.В. Журавель, И.И. Уткина, Л.В. Шогенова — статистическая обработка; А.Г. Чучалин, Л.В. Шогенова, С.В. Журавель — написание текста; А.М. Рябоконе, Л.В. Шогенова — редактирование; А.Г. Чучалин — утверждение окончательного варианта статьи; А.М. Рябоконе, Л.В. Шогенова — ответственность за целостность всех частей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Hui DS, Azhar EI, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91:264–266. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>
- who.int [internet] WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020 [updated 2020 Mar 11; cited 2020 Oct 17]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- mail.ru [интернет] Коронавирус COVID-19 [доступ от 17.10.2020]. Available from: <https://news.mail.ru/story/incident/coronavirus/>
- tass.ru [интернет] Эксперт Минздрава: в реанимации умирают более 76% пациентов с коронавирусом на ИВЛ [доступ от 17.10.2020]. Available from: <https://tass.ru/obschestvo/9642091>
- Kapitza P. Liquefaction of helium by an adiabatic method without pre-cooling with liquid hydrogen. *Nature*. 1934;133:708–709. doi: <https://doi.org/10.1038/133708a0>
- Kapitza P. The liquefaction of helium by an adiabatic method. *Proceedings of the Royal Society*. 1934;147(860):189–211.
- Варфоломеев С.Д., Панин А.А., Цыбенова С.Б., и др. Протеом термического гелиокса. Высокотемпературный гелиокс не вызывает разрушение клеток дыхательной системы человека // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — № 6. — С. 69–72. [Varfolomeev SD, Panin AA, Tsybenova SB, et al Thermal heliox proteome. High-temperature

- heliox does not cause destruction of human respiratory system cells. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2020;92(6):69–72 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.06.000769>
8. Куценко М.А. *Острая дыхательная недостаточность у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких и ее лечение кислородно-гелиевой смесью*: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. [Kuzenko M.A. Acute respiratory failure in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and its treatment with an oxygen-helium mixture. dissertation] Moscow; 2000. (In Russ.) Available from: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_271311 (accessed: 22.09.2020).
 9. Шогенова Л.В. *Эффективность терапии гелиоксом больных обструктивными болезнями легких при острой дыхательной недостаточности*. Дис. ... канд. мед. наук. — Москва; 2003. [Shogenova L.V. The effectiveness of heliox therapy in patients with obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure [dissertation]. Moscow; 2000. (In Russ.)]. Available from: <https://www.disserscat.com/content/effektivnost-terapii-gelioksom-bolnykh-obstruktivnymi-boleznyami-legkikh-pri-ostroi-dykhatel>. (accessed: 22.09.2020).
 10. Kim T, Chuchalin A, Martynov M, et al. Efficacy and safety of thermic helium-oxygen (t-He/O₂) mixture in reducing hypoxemia in acute ischemic stroke Patients. *European Respiratory Journal*. 2009;54(Suppl63):PA2284. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA2284>
 11. Чучалин А.Г., Гусев У.И., Мартынов М.Ю., и др. Дыхательная недостаточность в остром периоде церебрального инсульта: факторы риска и механизмы развития // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* — 2020. — Т. 120. — № 4. — С. 7–16. [Chuchalin AG, Gusev UI, Martynov MYu, et al. Respiratory failure in the acute period of cerebral stroke: risk factors and mechanisms of development. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(7):7–16 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200717>
 12. Патент РФ на изобретение № 2019135959/ 08.11.2019. Бюл. № 21. Шугинин И.О., Панин А.А., Чучалин А.Г., Петрухин В.А., Шидловская Н.В., Лысенко С.Н. «Способ лечения беременных с фетоплацентарной недостаточностью. [Patent RUS № 2019135959/ 08.11.2019. Byul. № 21 Shuginin IO, Panin AA, Chuchalin AG, Petrukhin VA., Shidlovskaya NV., Lysenko SN. Method for the treatment of pregnant women with placental insufficiency (In Russ.)] Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2324486C212.08.2020>
 13. Варфоломеев С.Д., Панин А.А., Цыбенкова С.Б., и др. Кинетическая модель развития острой инфекции в организме человека. Критические условия, механизмы управления, термогелиокс // *Известия Академии наук. Серия химическая*. — 2020. — № 6. — С. 1179–1184. [Varfolomeev S.D., Panin A.A., Ryabokon A.M., et al. Kinetic model of development of acute viral infection in the human body. Critical conditions, control mechanisms, “Thermo-heliox”. *Russian Chemical Bulletin*. 2020;6:1179–1184. (In Russ.)]
 14. Pastorino B., Touret F, Gilles M, et al. Evaluation of heating and chemical protocols for inactivating SARS-CoV-2. *BioRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.036855>
 15. Lin J, Huang W, Wen M, et al. Containing the Spread of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Meteorological Factors and Control Strategies. *Science of the Total Environment*. 2020;744:140935. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140935>

362

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шогенова Людмила Владимировна, к.м.н., доцент кафедры [*Lyudmila V. Shogenova*, MD, PhD, Associate Professor]; адрес: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, корп. 4 [address: 32 bld 4, 11 Parkovaya str., 105077, Moscow, Russia]; e-mail: Luda_Shog@list.ru, SPIN-код: 6210-7482; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9285-9303>

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Sergey S. Petrikov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: petrikovss@sklif.mos.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

Журавель Сергей Владимирович, д.м.н. [*Sergey V. Zhuravel*, MD, PhD]; e-mail: zhsergey5@gmail.com, SPIN-код: 5338-0571, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9992-9260>

Гаврилов Павел Викторович, м.н.с. [*Pavel V. Gavrilov*, Junior Research Associate]; e-mail: likesport10@mail.ru, SPIN-код: 8290-5602, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-201X>

Уткина Ирина Игоревна, к.м.н. [*Irina I. Utkina*, PhD in Medicine]; e-mail: irishka_utkina@list.ru, SPIN-код: 8105-7338, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5685-4916>

Варфоломеев Сергей Дмитриевич, д.х.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Sergey D. Varfolomeev*, PhD in Chemistry, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: sdvarf@bk.ru, SPIN-код: 7873-3673

Рябокоть Анна Монолитовна, к.х.н., с.н.с. [*Anna M. Ryabokon*, PhD in Chemistry, Senior Research Associate]; e-mail: amryabokon@gmail.com, SPIN-код: 7322-5643, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9043-9129>

Панин Александр Андреевич, д.э.н. [*Alexander A. Panin*, PhD in Economics]; e-mail: panin.alexander2009@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0114-4976>

Чучалин Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН [*Alexander G. Chuchalin*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: pulmomoskva@mail.ru, SPIN-код: 7742-2054, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>