

Гаврилов

Павел Викторович

**ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРМИЧЕСКОЙ ГЕЛИО-КИСЛОРОДНОЙ СМЕСИ В  
КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

**Научный руководитель:**

**Журавель Сергей Владимирович** – доктор медицинских наук.

**Официальные оппоненты:**

**Свиридов Сергей Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии имени профессора В. Д. Малышева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России;

**Клыпа Татьяна Валерьевна** – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по анестезиологии – реанимации, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии Академии постдипломного образования федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно – клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико – биологического агентства».

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского».

Защита состоится «    » \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.044.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27.

С диссертацией можно ознакомиться в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27 и на сайте [www.vinevskogo.ru](http://www.vinevskogo.ru)

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Сапелкин Сергей Викторович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) – новое для человека инфекционное респираторное заболевание с потенциальным смертельным исходом, появившееся в конце декабря 2019 г. и приведшее к пандемии. Возбудителем заболевания является коронавирус второго типа тяжелого острого респираторного синдрома (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2).

В большинстве случаев (около 80%) заболевание COVID-19 протекает либо бессимптомно, либо в форме легкого течения с клиническими проявлениями, схожими с ОРВИ [Huang C. et al., 2020]. Однако в 15% случаев заболевание осложняется развитием двусторонней пневмонии, сопровождающейся острой дыхательной недостаточностью, требующей различных методов респираторной поддержки. У 5% пациентов развивается крайне тяжелое течение заболевания с формированием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), необходимостью применения искусственной вентиляции легких и при неэффективности – экстракорпоральной мембранной оксигенации [Huang C. et al., 2020; Wu Z. et al., 2020].

Стремительное распространение нового заболевания, вызванного SARS-CoV-2, поставило перед научным мировым сообществом целый комплекс задач, в частности найти в кратчайшие сроки безопасные и эффективные методы лечения.

Было проведено множество клинических исследований по изучению эффективности и безопасности широкого спектра различных фармакологических агентов, применяющихся при других заболеваниях.

Включенные в схемы лечения перепрофилированные препараты с предполагаемой этиотропной активностью, к сожалению, не смогли подтвердить эффективности. Так, изначально включенные в схемы лекарственной терапии против SARS-CoV-2 препараты гидроксихлорохин, лопинавир (ритонавир) и др., в исследованиях не продемонстрировали своей эффективности [Cao B. et al., 2020; Yang T. et al., 2020].

Методика ингаляций гелий-кислородной смеси применяется при гетерогенной группе заболеваний органов дыхания, которые требуют применения различных методов респираторной поддержки. Показаны преимущества гелий-кислородной смеси перед стандартными кислородно-воздушными смесями у пациентов, испытывающих синдром острой дыхательной недостаточности на фоне обструктивных заболеваний органов дыхания [Barach A. L., 1935; Hashemian S. M., 2014].

Данное преимущество обусловлено прежде всего кратно меньшей плотностью дыхательной смеси, что улучшает вентиляцию легких. Значимыми достоинствами гелия в условиях клинической практики также считаются следующие его физические свойства: высокая диффузионная способность, крайне низкая растворимость, высокая теплопроводность [Colebourn C. L. et al., 2007; Chiappa G. R., 2009; Lee D. L. et al., 2009; Krasnovsky A. L. et al., 2012; Beurskens C. J. et al., 2015; Hopster K. et al., 2018; Beurskens C. J. et al., 2014].

Последние работы указывают на потенциальную эффективность гелия и при парехниматозных формах дыхательной недостаточности, в частности при внебольничной пневмонии [Krasnovsky A. L. et al., 2012; Красновский А. Л. и др., 2013].

Стоит отметить также: находится достаточно много подтверждений того, что гелий обладает цито- и органопротекторными свойствами. Существует ряд работ, в которых указывается на противовоспалительный и потенциальный антиоксидантный эффект гелия, способность уменьшить повреждение легких [Nawab U. S. et al., 2005; Weber N. C. et al., 2019; Martusevich A. et al., 2022].

Последнее обстоятельство в дополнение к перечисленным преимуществам гелий-кислородной смеси предопределило повышенный интерес данной методики в условиях поражения легких у пациентов с COVID-19 и позволило сформулировать цель и задачи настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения пациентов с COVID-19 при включении ингаляций термической гелий-кислородной смеси в комплексную терапию.

### **Задачи исследования**

1. Оценить клиническую эффективность применения термической гелий-кислородной смеси у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации.
2. Изучить динамику лабораторных показателей при включении термической гелий-кислородной смеси в стандартную терапию у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в отделении реанимации.
3. Обосновать целесообразность применения термической гелий-кислородной смеси у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сопровождающейся пневмонией разной степени тяжести.

4. Разработать алгоритм применения термической гелий-кислородной смеси для пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сопровождающейся пневмонией разной степени тяжести.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые проведено исследование эффективности ингаляций термической гелий-кислородной смеси у госпитализированных в отделение реанимации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной пневмонией с легкой, среднетяжелой и тяжелой степенями тяжести заболевания.

Выявлено, что применение термической гелий-кислородной смеси в составе комплексной терапии у госпитализированных пациентов с COVID-19, осложненной пневмонией, эффективно и способствует более быстрому улучшению клинического состояния.

Впервые изучено влияние ингаляций термической гелий-кислородной смеси на динамику лабораторных показателей у госпитализированных пациентов с заболеванием COVID-19, осложненным пневмонией с легкой, среднетяжелой и тяжелой степенями тяжести заболевания.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В исследовании показано, что включение термической гелий-кислородной смеси в комплексную терапию пациентов, госпитализированных с COVID-19, осложненным пневмонией, с легким, средним и среднетяжелым течением, позволит облегчить течение и прогноз заболевания.

Внедрение в практику разработанного алгоритма ингаляции гелий-кислородной смеси поможет сократить время до нормализации насыщения крови кислородом и период оксигенотерапии, снизит частоту переводов на ВПО, и частоту применения СРАР-терапии.

Методика ингаляции термической гелий-кислородной смеси может быть использована при лечении госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, и сократить продолжительность госпитализации.

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

1. Применение термической гелий-кислородной смеси в дополнение к стандартной терапии у госпитализированных пациентов с COVID-19 обеспечивает уменьшение

сроков респираторной поддержки и снижает частоту переводов на следующий уровень респираторной поддержки.

2. Включение ингаляций термической гелий-кислородной смеси в комплексную терапию приводит к более быстрому клиническому выздоровлению пациентов с COVID-19 легкого, среднетяжелого и тяжелого течений.
3. Применение ингаляций термической гелий-кислородной смеси сокращает продолжительность госпитализации.

### **Апробация результатов работы**

Апробация работы состоялась на заседании ученого совета ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» 09.06.2023.

Основные положения и материалы научной работы в форме доклада обсуждены на следующих съездах и конференциях:

- 1) 14-я научно-практическая конференция молодых специалистов медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы «Актуальные вопросы неотложной медицины», 6 апреля 2021 года, г. Москва;
- 2) 5-й съезд врачей неотложной медицины с международным участием «Вызовы современности и неотложная медицина» (к 10-летию создания Научно-практического общества врачей неотложной медицины и научно-практического журнала им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»), секционное заседание «Организация помощи больным с новой коронавирусной инфекцией», 15–16 октября 2021 года, г. Москва;
- 3) Нейрошкола «КЛУБ РУНЕЙРО», организованное межрегиональной общественной организацией "Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов" на тему «Интенсивная терапия больных COVID-19», 3 ноября 2021 года, г. Москва.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано шесть научных работ, в том числе четыре публикации в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и две – в научной базе Scopus; опубликована глава в монографии и два тезиса.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Разработанный алгоритм терапии гелий-кислородной смеси в результате проведенного исследования успешно внедрен в клиническую практику ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автор самостоятельно выполнил сбор и анализ имеющихся литературных источников, как отечественных, так и зарубежных, по теме диссертационной работы; собрал данные в соответствии с разработанным протоколом исследования; выполнил клиническое обследование и наблюдение пациентов, включенных в исследование; выполнил процедуры ингаляционной терапии гелий-кислородной смеси, статистический анализ данных; написал диссертацию и автореферат.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа на тему «Применение термической гелио-кислородной смеси в комплексной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19» соответствует специальности 3.1.12. «Анестезиология и реаниматология».

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 126 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 197 источников (28 отечественных и 169 иностранных). Иллюстративный материал представлен 24 таблицами, 26 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе инфекционного корпуса в отделениях реанимации и интенсивной терапии, терапевтического отделения для больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Данное клиническое исследование проводилось с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г. и было открытым, одноцентровым, проспективным, рандомизированным активно контролируемым клиническим изучением применения термической гелий-кислородной смеси в сравнении со стандартной терапией госпитализированных взрослых пациентов с заболеванием COVID-19, осложненным пневмонией.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше;
- пациенты, госпитализированные в острую фазу заболевания в отделение реанимации и интенсивной терапии с подтвержденным диагнозом COVID-19, осложненным пневмонией, на основании двух факторов:

- 1) положительного качественного анализа РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и (или) наличия антител класса М и G против SARS-CoV-2;
- 2) диагностированной COVID-19 пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки;

Критерии исключения:

- крайне тяжелое течение заболевания в соответствии с классификацией ВМР;
- наличие бактериальной инфекции;
- наличие тяжелых хронических заболеваний в стадии декомпенсации;
- отказ в связи с плохой переносимостью высокой температуры ингалируемой дыхательной гелий-кислородной смеси, клаустрофобия.

Всем пациентам проведены лечебные мероприятия (лекарственная терапия, респираторная поддержка) в соответствии с Временными методическими рекомендациями

(ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации актуальной версии указанного периода исследования.

Всего обследовано 95 пациентов, из которых два были исключены из исследования в связи с отказом после первых ингаляций.

Все пациенты были распределены на две группы методом рандомизации.

Пациенты первой группы (группа Не/О<sub>2</sub>, n = 52) в дополнение к лечебным мероприятиям, установленным ВМР, получали ингаляции гелий-кислородной смеси 10 дней с момента включения в исследование.

Пациенты второй группы (группа 2, n = 41) получали стандартную терапию в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», действовавшими в период исследования.

В первые 48 часов госпитализации пациентов оценивали на соответствие критериям отбора для исследования, собирали следующие показатели: демографические (пол, возраст), антропометрические (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ)), время от появления первых клинических симптомов заболевания, уровень насыщения гемоглобина кислородом, частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), температура тела, сопутствующая патология пациентов с оценкой индекса коморбидности Чарлсона, данные компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) (1-я степень – выраженность патологических изменений менее 25 %; 2-я степень – от 25 до 50 %; 3-я степень – от 50 до 75 %; 4-я степень – более 75 %), степень тяжести течения заболевания COVID-19 (оценивали в соответствии с ВМР), клинический статус в соответствии с семикатегориальной шкалой клинического улучшения, исходное состояние по шкале NEWS, исходные лабораторные показатели (С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа, лейкоциты, лимфоциты, D-димер, ПЦР-тест на определение SARS-COV-2).

Для достижения поставленной цели и решения сформулированных задач дизайн исследования предполагал сбор и анализ следующих данных пациентов: применяемая респираторная терапия, ее вид и продолжительность (частота применения низкотоочной оксигенотерапии (НПО), высокопоточной оксигенотерапии (ВПО), неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ)), сроки пребывания в отделении, в стационаре, изменения показателя сатурации ежедневно на протяжении 10 дней, время в днях до достижения уровня насыщения крови кислородом 95 % и более, динамика уровня лабораторных

показателей на третьи и седьмые сутки, статус пациента в соответствии семикатегориальной шкалой клинического улучшения ежедневно до 18-го дня (время в днях до улучшения клинического статуса на 1 категорию, 2 категории), динамика КТ-картины (время до улучшения результатов исследования, определяемое как стабилизация или регрессия зон поражения).

Ингаляции термической гелий-кислородной смеси проводили с помощью специального аппарата, который смешивает два газа, нагревает смесь до заданной температуры и подает пациенту при самостоятельном дыхании.

Ингаляции проводили ежедневно суммарно 60 минут в сутки в течение 10 дней. Длительность однократной ингаляции 10–15 минут. Концентрация He и O<sub>2</sub> и температура вдыхаемой газовой смеси подбирались индивидуально для каждого пациента.

В течение ингаляции вели контроль следующих параметров: сатурация и пульс с помощью пульсоксиметра, дыхательный объем, минутный объем дыхания и частота дыхательных движений, что отображалось на мониторе ингаляционного аппарата.

#### Исходные характеристики пациентов

Группа He/O<sub>2</sub> и группа 2 (стандартная терапия) исходно были сопоставимы по основным демографическим, антропометрическим и различным клиническим характеристикам (тяжесть течения заболевания, сопутствующей патологии). Соответствующие данные представлены в табл. 1–3.

#### Клиническая характеристика

Таблица 1

#### Характеристика пациентов по группам

| Характеристика                | He/O <sub>2</sub> (n = 52) | Стандартная терапия (n = 41) | p*    |
|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|-------|
| Возраст, лет                  | 51 (42; 57,5)              | 53 (48; 61)                  | 0,074 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>        | 27,7 (25,1; 33,3)          | 30,4 (25,8; 32,5)            | 0,245 |
| День заболевания              | 7 (6; 9)                   | 8 (5; 10)                    | 0,820 |
| Температура, °С               | 38 (37,4; 38,4)            | 38 (37,6; 38,5)              | 0,452 |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л | 4,07 (3,5; 5,8)            | 4,2(3,5; 5,0)                | 0,844 |
| Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л | 0,88 (0,6;1,3)             | 1 (0,7; 1,3)                 | 0,262 |
| Фибриноген, г/л               | 4,6 (4,1;5,5)              | 4,4 (3,8; 6,0)               | 0,749 |

|                |                   |                 |       |
|----------------|-------------------|-----------------|-------|
| D-димер, мкг/л | 0,5 (0,3; 0,7)    | 0,6 (0,4; 1,0)  | 0,207 |
| СРБ, мг/л      | 40,9 (18,5; 70,6) | 59 (21,8; 81,2) | 0,199 |
| ЛДГ, мг/л      | 286,5 (239; 316)  | 280 (232; 335)  | 0,680 |
| ИКЧ, балл      | 1 (0; 2)          | 1(0; 3)         | 0,495 |

*Примечание:* данные представлены в виде Me, нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3);  
p-кр. U – критерий Манна – Уитни.

Таблица 2

### Клиническая характеристика больных в группах

| Характеристика пациентов                             |                      | Группа He/O <sub>2</sub> (n = 52) | Стандартная терапия (n = 41) | p*    |
|--|----------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------|
| Пол  | М                    | 24 (46%) **                       | 23 (56%)                     | 0,405 |
|  | Ж                    | 28 (54)                           | 18 (44)                      |       |
| КТ   | 1                    | 20 (39%)                          | 21 (51%)                     | 0,293 |
|  | 2                    | 24 (46%)                          | 15 (37%)                     | 0,406 |
|  | 3                    | 8 (15%)                           | 5 (12%)                      | 0,768 |
| Респираторная поддержка в первый день госпитализации | Да                   | 32 (61%)                          | 25 (61%)                     | 0,999 |
|  | Нет                  | 20 (39%)                          | 16 (39%)                     |       |
| Вид респираторной поддержки                          | ВПО                  | 8 (15%)                           | 1 (2%)                       | 0,072 |
|  | Носовые канюли (НПО) | 24 (46%)                          | 24 (58%)                     | 0,084 |
| ПЦР  | Положительный        | 42 (81%)                          | 30 (73%)                     | 0,457 |
|  | Отрицательный        | 10 (19%)                          | 11 (27%)                     |       |

*Примечание:* \* p – уровень значимости определен с помощью точного критерия Фишера; \*\* данные представлены в виде абсолютных величин и их относительных частот.

Группа Не/О<sub>2</sub> и группа 2 (стандартная терапия) были сопоставимы и не имели статистически значимых различий по долям пациентов, оцененных по семикатегориальной порядковой шкале клинического улучшения, по долям пациентов, отнесенных к легкой, среднетяжелой и тяжелой степени тяжести течения заболевания COVID-19; по долям пациентов, отнесенных в интервал баллов 0–2, 3–4, 5–6, 7 по шкале NEWS.

Группы были сопоставимы по наличию различных сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии (48% против 68%, p = 0,06), наличие инфаркта миокарда в анамнезе (2% против 5%), ишемической болезни сердца (8% против 5%, p = 0,690), стенокардии напряжения (4% против 0%, p = 0,501), постоянной формы фибрилляции предсердий (4% против 5%, p = 0,999), транзисторной ишемической атаки (2% против 0%, p = 0,999), хронической сердечной недостаточности (17% против 27%, p = 0,202), поражению сосудов нижних конечностей атеросклеротического генеза (2% против 0, p = 0,999) и варикозному расширению вен (2% против 2%, p = 0,999), сахарному диабету 2-го типа (13% против 7%, p = 0,501), хронической обструктивной болезни легких (4% против 0%, p = 0,501), бронхиальной астме (6% против 2%, p = 0,627), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (8% против 0%, p = 0,127), хроническому панкреатиту (4% против 7%, p = 0,651), гипотиреозу (4% против 2%, p = 0,999), хронической болезни почек 1-й стадии (2% против 0%, p = 0,999), 2-й стадии (0% против 5%, p = 0,191), 3-й стадии (2% против 2%, p = 0,999), ожирению 1-й степени (12% против 17%, p = 0,551), 2 -й степени (8% против 7%, p = 0,999), 3-й степени (10% против 7%, p = 0,999).

Пациенты групп были сопоставимы по применяемой лекарственной терапии для лечения COVID-19, а именно: гидроскихлорохин + азитромицин, лопинавир + ритонавир, фавипиравир, плазма реконвалесценто́в, блокаторы рецепторов IL-6 и IL-6.

#### **Методы статистического анализа**

Сбор данных проводили с использованием пакета программы MS Excel. Статистическая обработка выполнена с помощью программы Statistica 13.3 TIBCO Software Inc.

Рисунки выполнены в программах MS Excel и Statistica 13.3.

Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) величин. Описательная статистика количественных переменных приведена в виде медиан (Me), первого и третьего квартилей ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ). Поскольку подавляющая часть переменных имела распределение, отличное от нормального, использовали непараметрические методы статистического анализа.

Сравнение количественных данных двух независимых групп осуществляли с помощью U-критерия Манна – Уитни, сравнение групп по качественному признаку проводили с помощью точного критерия Фишера.

В двух связанных выборках непрерывные данные сравнивали с помощью W-критерия Вилкоксона. Тест Q Кохрена применялся при сравнении нескольких дихотомических переменных для нескольких связанных выборок.

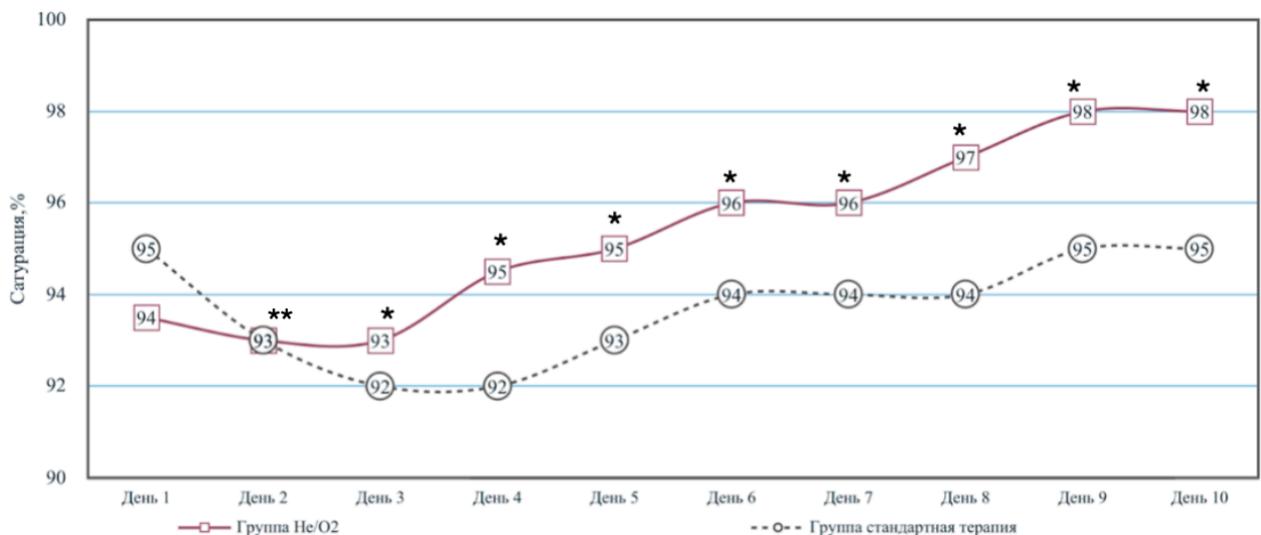
В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей применялся показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ).

Различия показателей статистически значимы приняты при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Динамика показателя $SpO_2$ и $SpO_2/FiO_2$ в группах сравнения

Медиана сатурации при включении в исследование в группе  $He/O_2$  составила 93,5 (90; 95), в группе стандартной терапии – 95 (93; 96), различия статистически не значимы ( $p = 0,121$ ; U-критерий Манна – Уитни).



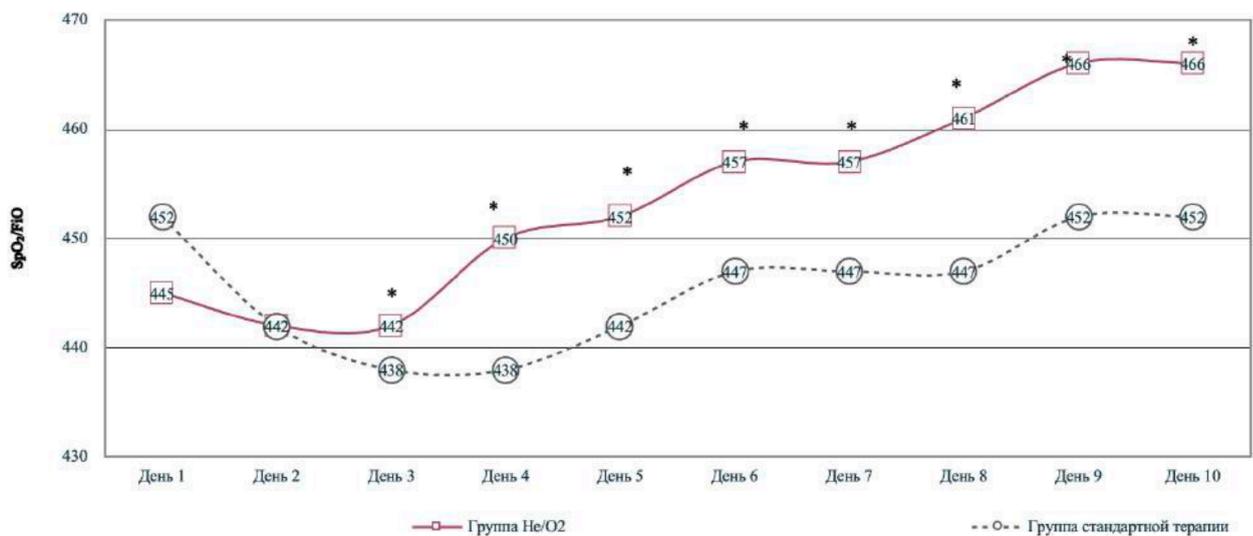
Примечание: \*\* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ), установлены с помощью U-критерию Манна–Уитни); \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ), установлены по W-критерию Вилкоксона.

**Рис. 1.** Динамика показателя  $SpO_2$  в группах сравнения с первого по десятый день

При анализе полученных данных следует отметить, что значения сатурации снизились на второй день в обеих группах по сравнению с первым, однако статистически значимое снижение наблюдалось только в группе стандартной терапии ( $p < 0,001$ ; W-критерий Вилкоксона). При этом на третий день сатурация стабилизировалась в группе  $He/O_2$ , тогда как в группе стандартной терапии продолжила снижаться (рис. 1).

При сравнении групп попарно наблюдаются статистически значимые различия по показателю сатурации с третьего по десятый день ( $p < 0,05$ ) с превосходством медиан в группе  $He/O_2$ .

При анализе показателя  $SpO_2/FiO_2$  наблюдалась схожая динамика, как и в случае с показателем  $SpO_2$ . Индекс  $SpO_2/FiO_2$  также снизился на второй день в обеих группах, однако на третий день в группе  $He/O_2$  индекс вышел на плато, тогда как в группе 2 продолжил снижаться, что было статистически значимо (442 против 438,  $p = 0,036$ ). С четвертого дня показатель прирастал со статистически значимыми различиями по отношению к группе 2 до десятого дня (рис. 2).



\* Изменения показателей статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ), установлены с помощью U-критерия Манна – Уитни.

\*\* -  $p < 0,05$  – по W-критерию Вилкоксона.

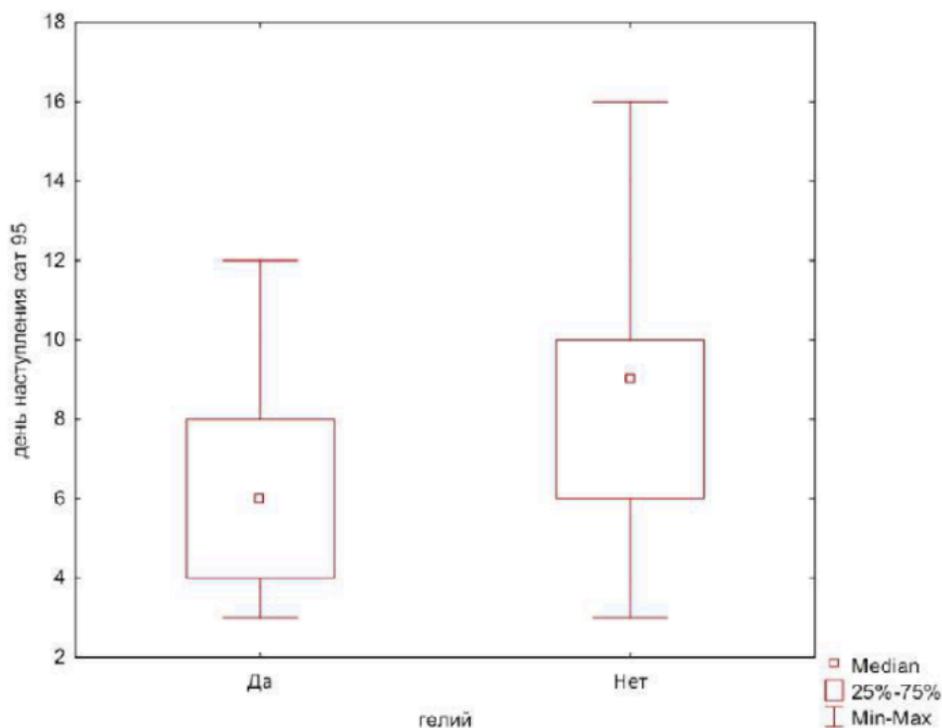
**Рис. 2.** Динамика  $SpO_2/FiO_2$  в группах сравнения

## 2. Время наступления нормализации показателя $SpO_2$ ( $\geq 95\%$ ) в группах сравнения

При сравнении двух групп по времени наступления устойчивого значения сатурации более 95% при дыхании атмосферного воздуха установлено статистически значимое различие ( $p = 0,01$ ; U-критерий Манна – Уитни).

Несмотря на более высокие исходные значения сатурации в стандартной терапии, нормализация сатурации ( $> 95\%$ ) наступила быстрее в группе He/O<sub>2</sub> – медиана на шестой день исследования, тогда как в группе стандартной терапии – девятый ( $p = 0,010$ ; U-критерий Манна – Уитни).

Таким образом, нормализация сатурации наступила быстрее в группе He/O<sub>2</sub>, несмотря на более низкие исходные значения. Графическое представление данных на рис. 3.



**Рис. 3.** Время достижения нормализации сатурации ( $>95\%$ ) в группах сравнения

### 3. Оценка частоты переводов на следующую ступень респираторной поддержки в группах сравнения

Мы проанализировали частоту переводов на следующую ступень респираторной поддержки (с низкопоточной оксигенации на высокопоточную) в обеих группах.

В группе He/O<sub>2</sub> данное событие встречалось в 4% случаев (2/52), тогда как в контрольной группе – в 17% (7/41). При сравнении частот переходов на следующий шаг респираторной терапии выявлено статистически значимое различие между группами по изучаемому событию ( $p = 0,03$ ; ТКФ). Отношение шансов – 0,194 (ДИ: 0,038; 0,992), что соответствует снижению шансов в 5,15 раз (ОШ располагается от 0 до 1 – снижение риска

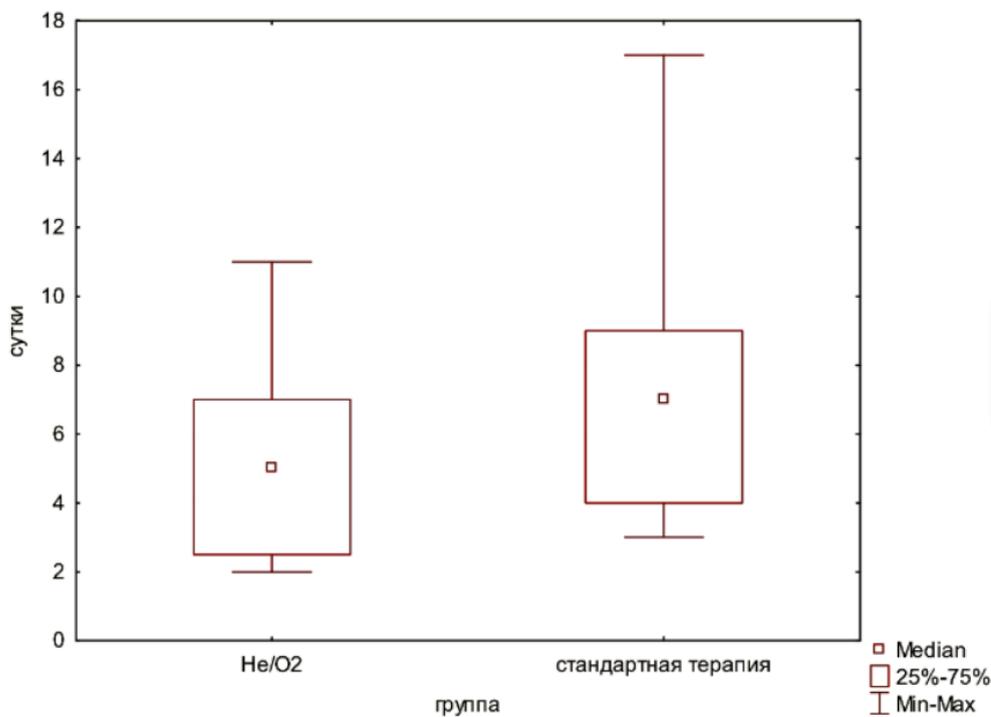
в группе применения He/O<sub>2</sub>). При этом ДИ находится левее единицы, следовательно, шанс эскалации респираторной поддержки статистически значимо выше в группе стандартной терапии по сравнению с группой He/O<sub>2</sub>.

#### 4. Оценка частоты применения СРАР-терапии

СРАР-терапия была применена в группе He/O<sub>2</sub> у 9 (17%) пациентов из 52; в группе стандартной терапии – у 15 (37%) из 41. При сравнении частот установлено статистически значимое различие ( $p = 0,03$ ; ТКФ).

#### 5. Продолжительность респираторной поддержки

Продолжительность респираторной поддержки в группе He/O<sub>2</sub> составила 5 (2,5; 7) суток, тогда как в группе стандартной терапии – 7 (4; 9). При сравнении медианных значений продолжительности респираторной поддержки по группам выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,027$ : U-критерий Манна – Уитни, рис. 4).



*Примечание:*  $p < 0,05$  – при сравнении группы He/O<sub>2</sub> и группы 2.

**Рис. 4.** Продолжительность проведения респираторной поддержки

#### 6. Оценка времени клинического улучшения по семикатегориальной шкале клинического статуса

При сравнении времени до улучшения клинического статуса пациента (снижение на одну категорию) по группам выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,004$ ; U-критерий Манна – Уитни).

Время улучшения клинического статуса на одну категорию наступало статистически значимо раньше в группе He/O<sub>2</sub> по сравнению с группой стандартной терапии. Медиана в группе He/O<sub>2</sub> составила 5 суток (4; 7,5), в группе стандартной терапии – 8 (5; 9),  $p = 0,004$ ; U-критерий Манна – Уитни.

При этом, однако, показатель улучшения на 2-й категории по данной шкале не показал значимых различий, хотя медианы и отличались на двое суток между группами: He/O<sub>2</sub> – 10 (8;11), в группе стандартной терапии – 12 (9;13),  $p = 0,252$ , рассчитанному по U-критерию Манна – Уитни.

### **7. Продолжительность госпитализации пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)**

При сравнении продолжительности **госпитализации** по группам установлено статистически значимое различие ( $p = 0,045$ ; U-критерий Манна – Уитни). Время госпитализации в группе He/O<sub>2</sub> составило 12 (9,5; 16), тогда как в стандартной терапии – 14 (11; 18).

При сравнении продолжительности **пребывания в ОРИТ** по группам статистически значимых различий не установлено ( $p = 0,475$ ; U-критерий Манна – Уитни). Медиана дня в группе He/O<sub>2</sub> составила 5 (4; 7,5), тогда как в стандартной терапии – 7 (3; 9).

### **8. Динамика развития пневмонии в группах сравнения**

Проведен сравнительный анализ количества дней, прошедших до момента улучшения по данным компьютерной томографии в группах сравнения. У каждого больного мы фиксировали день, на который обнаруживались следующие результаты по данным КТ: регрессия легочных изменений, уменьшение объема поражений и (или) стабилизация состояния – все это мы определили как улучшение.

При сравнительном анализе дня, на который проходило улучшение в группах сравнения, получены следующие данные: в группе He/O<sub>2</sub> – 6-й (4; 8) день, а в группе стандартной терапии – 7-й (2; 13).

Статистически значимых различий между группами не установлено ( $p = 0,093$ ; U-критерий Манна – Уитни). Наличие различий по медианам позволяет говорить нам о наличии тенденции к сокращению времени поражения легких до стабилизации или положительной динамики по данным компьютерной томографии.

### **9. Оценка динамики С-реактивного белка в группах сравнения**

При сравнении двух групп по уровню С-реактивного белка на третьи и седьмые сутки выявлено статистически значимое различие на третьи сутки исследования ( $p = 0,05$ , U-критерий Манна – Уитни). Медиана С-реактивного белка в группе He/O<sub>2</sub> составила 24 (12; 41,7), в группе стандартной терапии – 53 (22,7; 90). Уровень С-реактивного белка статистически значимо снижался к третьим суткам в группе He/O<sub>2</sub> ( $p < 0,01$ , по критерию Вилкоксона), тогда как в группе стандартной терапии статистически значимые различия появились только на седьмые сутки по сравнению с первыми ( $p < 0,01$ , по критерию Вилкоксона).

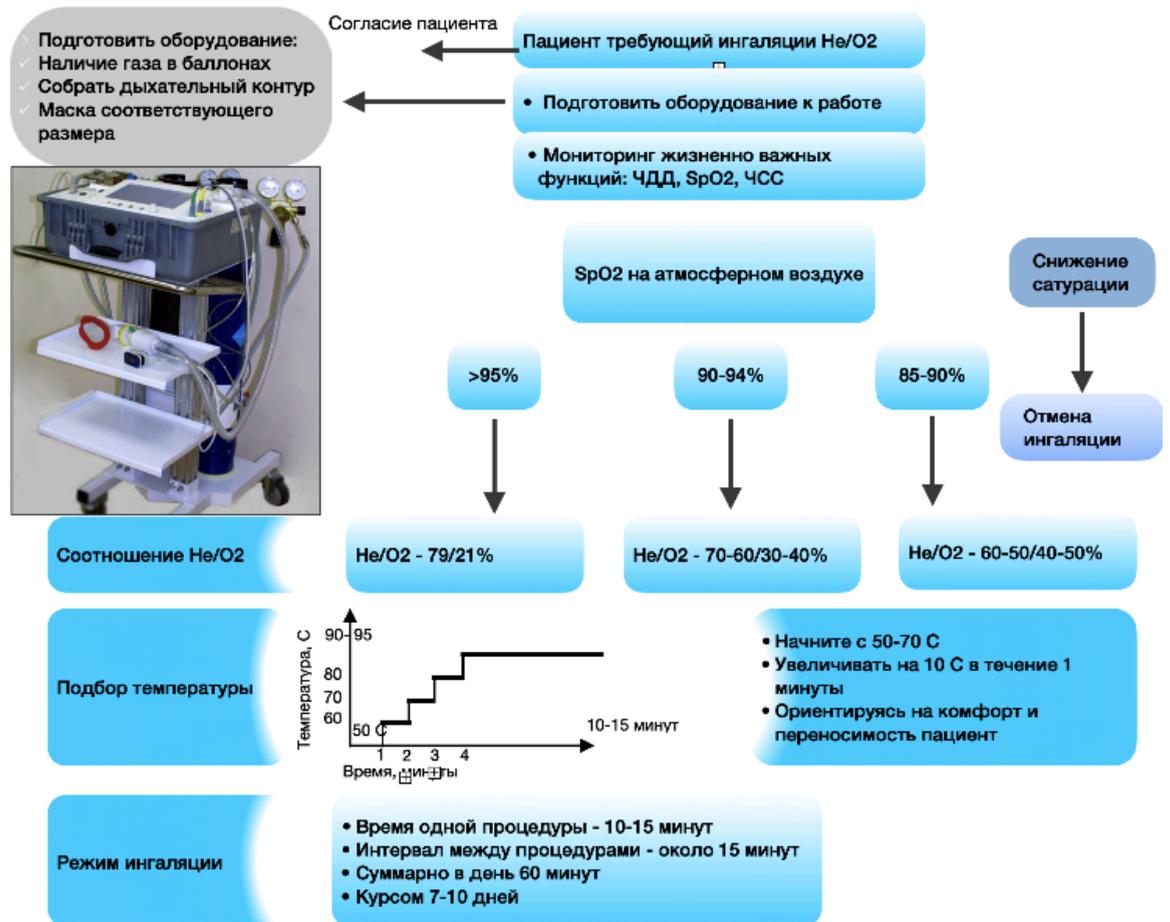
### **10. Сравнительная оценка динамики лактатдегидрогеназы в группах сравнения**

При оценке динамики уровня лактатдегидрогеназы выявлены статистически значимые различия между группами на третьи и седьмые сутки исследования ( $p = 0,007$  и  $p < 0,001$ ; U-критерий Манна – Уитни).

Медианы для группы He/O<sub>2</sub> на третьи и седьмые сутки: 236 (205,5; 293,3) и 243 (186,5; 281,5). Медианы для группы стандартной терапии в эти же дни – 318 (266; 369) и 374 (244,5; 448). При исследовании изменения показателя в группах отмечены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ; критерий Вилкоксона).

### **Алгоритм применения термической гелий-кислородной смеси**

На основании полученного клинического опыта при работе с пациентами COVID-19 определен алгоритм (рис. 5) выполнения ингаляций термической гелий-кислородной смесью у пациентов с различной степенью тяжести заболевания.



**Рис. 5.** Алгоритм применения термической гелий-кислородной смеси

Критерии включения He/O<sub>2</sub> в комплексную терапию пациентов с COVID-19: самостоятельное дыхание через естественные дыхательные пути; поражение легких – КТ, 1-3-я степень; стабильная гемодинамика. При этом обязательными принципами адекватного выполнения процедуры считаем следующие:

1. Непрерывное мониторирование сатурации, что позволит оптимально подобрать соотношение газов таким образом, чтобы концентрация гелия в подаваемой газовой смеси была максимально возможной. При начале ингаляции следует подбирать фракцию вдыхаемого кислорода, ориентируясь на сатурацию крови до уровня 95%.

2. Непрерывное мониторирование частоты дыхательных движений целесообразно для пациентов, находящихся на высокопоточной оксигенации или неинвазивной вентиляции легких. Так, в ситуациях, когда начинает нарастать частота дыхательных движений и появляются объективные признаки участия в акте дыхания вспомогательных дыхательных мышц, необходимо принять решение о завершении ингаляции и переводе пациента обратно на текущую респираторную поддержку.

3. Подбор соотношения гелия и кислорода в подаваемой газовой смеси (возможно в диапазоне 21–50% для кислорода и 79–50% для гелия) задается регулированием фракции ингалируемого кислорода. При этом необходимо ориентироваться на показатели пульсоксиметрии для достижения и поддержания  $SpO_2$  95–97%.

- Сатурацией  $\geq 95\%$  при самостоятельном дыхании на атмосферном воздухе следует исходно задать концентрацию ингалируемого кислорода 21–30%, с дальнейшей его титрацией до уровня  $SpO_2$  95–97%.
- Сатурацией 90–94% при самостоятельном дыхании на атмосферном воздухе следует исходно задать концентрацию ингалируемого кислорода 30–40% с дальнейшей его титрацией до уровня  $SpO_2$  95–97%.
- Сатурацией 85–90% при самостоятельном дыхании на атмосферном воздухе следует исходно задать концентрацию ингалируемого кислорода 40–50% с дальнейшей его титрацией до уровня  $SpO_2$  95–97%.
- У пациентов с сатурацией 80–85% при самостоятельном дыхании на атмосферном воздухе следует исходно задать концентрацию ингалируемого кислорода 50% с дальнейшей его титрацией до уровня  $SpO_2$  95–97%.

4. **Подбор температуры.** Применять гелий-кислородную смесь следует в температурном режиме 50–95 °С, ориентируясь на состояние пациента. Начинать ингаляцию следует в температурном диапазоне 50–70 °С в зависимости от восприимчивости пациента с последующим пошаговым увеличением температуры в течение минут (каждую одну минуту на 10 °С) до достижения целевой температуры 90–95 °С.

## ВЫВОДЫ

1. Применение термической гелий-кислородной смеси у пациентов в отделении реанимации в острую стадию заболевания COVID-19 приводит к сокращению продолжительности респираторной поддержки при сравнении с группой стандартной терапии – 5 суток (2,5; 7), против 7 (4; 9),  $p = 0,027$ . Время до улучшения клинического статуса на одну категорию наступало статистически значимо раньше в группе He/O<sub>2</sub> по сравнению с группой стандартной терапии. Медиана в группе He/O<sub>2</sub> составила 5 суток (4; 7,5), в группе стандартной терапии - 8 (5;9),  $p=0,004$ .

2. Применение гелий-кислородной терапии способствует более быстрому снижению СРБ и ЛДГ в острую стадию заболевания COVID-19.

3. Установлена целесообразность использования ингаляции термической гелий-кислородной смеси с содержанием кислорода от 21 до 50% в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией, что улучшает оксигенацию у пациентов в отделении реанимации.

4. Разработанный алгоритм использования гелий-кислородной терапии в составе комплексного лечения в острую стадию заболевания COVID-19 снизил частоту переводов на кислородотерапию высоким потоком (4% против 17%,  $p = 0,03$ ) и частоту применения СРАР-терапии (17% против 37%,  $p = 0,003$ ), а также сократил сроки госпитализации (12 дней (9,5; 16) против 14 (11; 18),  $p = 0,045$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Применение гелий-кислородной смеси в комплексной терапии госпитализированных пациентов на самостоятельном дыхании с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, целесообразно начинать как можно раньше, с первых дней госпитализации.
2. Рекомендуется подобрать соответствующий размер лицевой маски для достижения максимально возможной герметичности и в течение ингаляции плотно удерживать маску. Это позволит предотвращать утечку гелия и примешивания атмосферного воздуха.
3. Рекомендуется непрерывное мониторирование состояния пациента: пульсоксиметрия, подсчет частоты дыхательных движений, отсутствие либо наличие и степень вовлеченности вспомогательных дыхательных мышц, частота сердечных сокращений (частота пульса), мониторинг  $SpO_2/FiO_2$  в динамике.
4. Продолжительность проведения одной процедуры ингаляции гелий-кислородной смеси – 10–15 минут. В течение суток рекомендуется выполнять 4–6 процедур суммарного времени 60 минут в сутки. Курс ингаляций гелий-кислородной смеси целесообразно продолжать до семи–десяти дней у пациентов с COVID-19.
5. В случае нарастания явлений дыхательной недостаточности во время ингаляции термической гелий-кислородной смеси при достижении  $FiO_2$  50%  $He - 50\%$  следует остановить процедуру ингаляции термической гелий-кислородной смеси и обеспечить респираторную поддержку в виде неинвазивной вентиляции легких. Тем самым продолжительность ингаляции будет ограничиваться тяжестью состояния, так как

аппарат, подающий гелий-кислородную смесь, не имеет режимов, обеспечивающих активную поддержку спонтанного дыхания, и не позволяет увеличивать  $FiO_2$  более 50%.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Петриков С.С., Журавель С.В., Гаврилов П.В. и др. Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19 // Вестник РАМН. – 2020. – Т. 75, № 5S. – С. 353–362. DOI: 10.15690/vramn1412.
2. Шогенова Л.В., Варфоломеев С.Д., Гаврилов П.В. и др. Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19 // Пульмонология. – 2020, № 30(5). – С. 533–543. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-533-543.
3. Варфоломеев С.Д., Журавель С.В., Гаврилов П.В. и др. Термовакцинация – термогелиокс как стимулятор иммунного ответа. Кинетика синтеза антител и С-реактивного белка при коронавирусной инфекции // Доклады Российской академии наук. Науки о жизни. – 2021. – Т. 496, № 1. – С. 94–98. DOI: 10.31857/S2686738921010248.
4. Журавель С.В., Гаврилов П.В., Кузнецова Н.К. и др. Клинический случай: термический гелий в лечении пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (SARS-CoV-2) // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 5–10. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2021.1.COVID.19.
5. Varfolomeev S.D., Panin A.A., Gavrillov P.V. et al. Thermovaccination – thermoheliox as a stimulator of the immune response. Kinetics of the synthesis of antibodies and C-reactive protein in coronavirus infection // Chemico-Biological Interactions. – 2021. – Vol. 334. 109339. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109339.
6. Varfolomeev S.D., Zhuravel S.V., Gavrillov P.V. et al. Thermovaccination: Thermoheliox as an Immune Response Stimulant. Kinetics of Antibodies and C-Reactive Protein Synthesis in Coronaviral Infection // Doklady Biochemistry and biophysics. – 2020. – Vol. 496, № 1. – P. 44 – 47. DOI: 10.1134/S1607672921010129.