

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ СКОРОЙ ПОМОЩИ
ИМЕНИ Н.В. СКЛИФΟΣОВСКОГО
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»

На правах рукописи

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)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Журавель Сергей Владимирович

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Общие сведения о COVID-19.....	13
1.2. Этиология.....	13
1.3. Особенности патогенеза.....	16
1.4. Клиническая картина COVID-19.....	19
1.5. Исходы заболевания.....	22
1.6. Лечение COVID-19.....	23
1.7. Медицинские газы в лечении пациентов с COVID-19.....	26
1.8. Гелий-кислородная смесь.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Дизайн исследования.....	36
2.1.1. Критерии отбора в исследование.....	37
2.2. Общая клиническая характеристика обследованных пациентов.....	38
2.3. Клиническая характеристика групп сравнения.....	44
2.4. Методы обследования пациентов.....	48
2.4.1. Сбор анамнеза.....	48
2.4.2. Клинический осмотр.....	49
2.4.3. Лабораторные методы обследования.....	49
2.4.4. Инструментальные методы обследования.....	50
2.5. Оценка эффективности.....	50
2.6. Методика терапии термической гелий-кислородной смесью.....	51
2.7. Сбор данных и статистический анализ.....	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
3.1. Динамика показателя SpO ₂ в группе стандартной терапии с применением He/O ₂ и стандартной терапии.....	54
3.2. Время наступления нормализации показателя SpO ₂ (≥ 95%) в группах сравнения.....	55

3.3. Динамика показателя SpO_2/FiO_2 в группе стандартной терапии с применением He/O_2 и стандартной терапии.....	56
3.3.1. Оценка частоты применения респираторной поддержки.....	57
3.3.2. Оценка частоты переводов на следующую ступень респираторной поддержки в группах сравнения.....	57
3.3.3. Оценка частоты применения СРАР-терапии.....	58
3.3.4. Продолжительность респираторной поддержки.....	59
3.4. Оценка времени клинического улучшения по семикатегориальной шкале клинического статуса	59
3.4.1. Время улучшения клинического статуса на две категории.....	62
3.5. Продолжительность госпитализации и пребывания в ОРИТ.....	63
3.6. Продолжительность респираторной поддержки при различных степенях тяжести КТ в группах сравнения.....	64
3.7. Динамика развития пневмонии в группах сравнения.....	65
3.8. Лабораторные исследования.....	66
3.8.1. Оценка динамики СРБ в группах сравнения.....	66
3.8.2. Сравнительная оценка динамики лактатдегидрогеназы в группах сравнения	67
3.8.3. Динамика лейкоцитов в группах сравнения	68
3.8.4. Динамика лимфоцитов в группах сравнения.....	69
3.8.5. Динамика иммуноглобулинов класса М и G в группах сравнения.....	69
3.8.6. Динамика результатов ПЦР-теста на определение SARS-CoV-2 в группах сравнения.....	71
3.8.7. Алгоритм применения термической гелий-кислородной смеси.....	73
3.9. Клинический пример.....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	85
ВЫВОДЫ	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	97

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	99
Приложение 1. Классификация новой коронавирусной инфекции (COVID-19) по степени тяжести.....	121
Приложение 2. Семибалльная категориальная порядковая шкала клинического улучшения.....	123
Приложение 3. Индекс коморбидности Чарльсона	124
Приложение 4. Шкала NEWS	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) – новое инфекционное респираторное заболевание человека с потенциальным смертельным исходом, появившиеся 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) [143]. Это третий высокопатогенный вирус из рода Betacoronavirus, куда входят также SARS-CoV и MERS-CoV.

Вспышка ранее неизвестного заболевания с клинической картиной пневмонии, возникшая в конце декабря 2019 г. в г. Ухань (Китай; было сообщено о первых 27 случаях), быстрыми темпами распространялась по земному шару, что подвигло Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. объявить о пандемии COVID-19 [196].

В большинстве случаев (около 80%) заболевание COVID-19 протекает либо бессимптомно, либо в форме легкого течения с клиническими проявлениями схожими с ОРВИ [87]. 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) и необходимостью применения искусственной вентиляции легких, а при неэффективности – экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [87, 185].

Первые данные из очага инфекции показывают 2,3% летальных исходов из 44 тыс. пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19. Показатель возрастает до 49% у пациентов пожилого возраста и с крайне тяжелой формой заболевания.

Частота летальных исходов возрастает в категории пациентов, имеющих определенные сопутствующие заболевания (среди них наиболее значимое влияние имеют сердечно-сосудистые заболевания, хронические болезни органов дыхания, онкологические заболевания и сахарный диабет) и может достигать 11% [185].

Число летальных исходов в мире в течение четырех месяцев распространения достигло 200 тыс. случаев [93].

Кроме того, существует обусловленная непрерывной мутационной изменчивостью постоянная угроза появления новых вариантов штамма вируса, которые способны повышать долю тяжелых форм заболевания в популяции за счет возросшей приобретенной патогенности. Отмечаются повторные случаи заболеваний у переболевших людей, регистрируют также аналогичные случаи у прошедших полный курс вакцинации [47, 72, 94, 100, 148, 171].

Стремительное распространение нового заболевания, вызванного SARS-CoV-2, поставило перед мировым научным сообществом целый комплекс задач, в частности в кратчайшие сроки найти безопасные и эффективные методы лечения. Было проведено множество клинических исследований 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 эффективность. Так, изначально включенные в схемы лекарственной терапии против SARS-CoV-2 препараты гидроксихлорохин, лопинавир (ритонавир) и др. в исследованиях не продемонстрировали своей эффективности [50, 188].

В апреле 2020 г. Министерство здравоохранения РФ включило в шестую версию Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» гелий-кислородную смесь [21].

Гелий-кислородная дыхательная смесь¹ применяется в клинической практике с 30-х гг. прошлого столетия для лечения различных форм дыхательной недостаточности при гетерогенной группе заболеваний органов дыхания [36, 78, 144].

Преимущество гелий-кислородной смеси перед кислородно-воздушной заключается в отличных от азота физико-химических свойствах гелия: плотность в 7 раз меньше, растворимость в жирах – в 4,5 раза меньше, теплопроводность – в 5,8 раза больше [144]. Обладая более низкой плотностью (в 3 раза меньше) в сравнении с атмосферным воздухом, гелий-кислородная смесь улучшает поток газа в дыхательных путях за счет уменьшения турбулентного потока и увеличения доли ламинарного потока. Это снижает общее сопротивление дыхательных путей при дыхании проходящему газу.

¹ Далее в работе могут быть употреблены равнозначные понятия: гелий-кислородная смесь, гелий-кислородная смесь, кислородно-гелиевая смесь, гелиокс, He/O₂.

Показано, что термическая (подогретая) гелий-кислородная смесь обладает дополнительными полезными эффектами: снижает сопротивление дыхательных путей за счет бронходилатации вследствие термического расслабления гладкомышечных элементов стенок бронхов; увеличивает перфузию легочной ткани, что в комплексе положительно влияет на механику дыхания и центральную гемодинамику [57, 59, 106, 11, 13, 28, 43, 45, 68, 83].

Высокая диффузионная способность гелия обеспечивает более эффективное распределение газа в легких, в том числе в зоны повреждения легочной ткани по каналам Ламберта и порам Кона. Крайне низкая растворимость гелия способствует поддержанию альвеол, склонных коллабировать в зонах повреждения, в открытом состоянии [13, 43, 83, 178, 31, 104].

В гелий-кислородной смеси эффективнее протекает диффузия газов, что способствует результативному поддержанию газового состава в альвеолах [12, 15, 45, 78, 144, 164]. При определенных клинических состояниях перечисленные эффекты смеси приводят к нормализации вентиляционно-перфузионного соотношения газового состава и кислотно-щелочного равновесия крови, уменьшению выраженности, купированию одышки.

Первый и успешный опыт применения гелий-кислородной смеси у пациентов с обструктивной формой дыхательной недостаточности совершил врач Алван Барач в 1934 г. [36, 39]. В наши дни продемонстрирована эффективность гелий-кислородной смеси в терапии обструктивных форм ОДН (круп, ларингоспазм, бронхиальная астма и астматический статус, хронический обструктивный бронхит, бронхиолит и др.) [12, 28, 43, 57, 59, 66, 97, 106, 122, 125, 177].

Относительно недавно стали появляться исследования, показывающие клинически значимый положительный результат применения гелий-кислородной смеси в лечении госпитализированных пациентов с паренхиматозной формой дыхательной недостаточности и внебольничной пневмонией [11, 13, 46, 95, 164, 189].

Кроме того, о целесообразности проведения нашего исследования при пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, указывают данные, полученные в серии экспериментальных исследований, которые говорят о возможном противовоспалительном эффекте гелий-кислородной смеси при использовании ее в ситуациях моделирования ОРДС. Обнаружено, что снижается выраженность оксидантного стресса и повреждения

легочной ткани [11, 125]. В работе также впервые нашлись подтверждения потенциального антиоксидантного эффекта гелия в живом организме [118].

Таким образом, накопленные знания о физических свойствах гелий-кислородной смеси и ее позитивных биофизиологических эффектах, успешный опыт применения при различных бронхолегочных заболеваниях позволяют предположить, что ингаляции термической гелий-кислородной смеси в комплексной терапии смогут улучшить результаты лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Уместно принять во внимание данные исследователей [115, 131], которые показали термическую неустойчивость SARS-CoV-2. В частности, использование гелия, имеющего высокие характеристики по таким физическим свойствам, как удельная теплоемкость (которая чрезвычайно высока и составляет 5,19 кДж/кг К), а также теплопроводность – 0,143 Вт/(м·К), что больше, чем у азота в 5,8 раза), может быть потенциально эффективным методом, ускоряющим вирусную элиминацию.

В момент планирования исследования отсутствовали какие-либо публикации с результатами клинических исследований, посвященных оценке эффективности применения гелий-кислородной смеси у пациентов с COVID-19.

Ранее изложенное послужило поводом к формированию цели и задач нашего исследования.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

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

Научная новизна исследования

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

Методика ингаляции термической гелио-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 гелио-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 гелио-кислородной смеси в комплексную терапию приводит к более быстрому клиническому выздоровлению пациентов с COVID-19 легкого, среднетяжелого и тяжелого течения.

3. Применение ингаляций термической гелио-кислородной смеси сокращает продолжительность госпитализации.

Апробация результатов работы

Апробация работы состоялась на заседании ученого совета НИИ СП им. Н.В. Склифосовского 09.06.2023.

Основные положения и материалы научной работы доложены и обсуждены на следующих съездах и конференциях (Москва, 2021 г.):

1. 16 апреля – 4-я научно-практическая конференция молодых специалистов медицинских организаций Департамента здравоохранения г. Москвы «Актуальные вопросы неотложной медицины»;

2. 15–16 октября – 5-й съезд врачей неотложной медицины с международным участием «Вызовы современности и неотложная медицина» (к 10-летию создания общества НПО ВНМ и научно-практического журнала имени Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»), секционное заседание «Организация помощи больным с новой коронавирусной инфекцией»;

3. 3 ноября – занятие нейрошколы объединения нейроанестезиологов и нейрореаниматологов, клуб «РУНЕЙРО». Тема доклада: «Применение гелий-кислородной смеси в интенсивной терапии больных COVID-19».

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанный в результате исследования алгоритм терапии гелий-кислородной смеси был успешно внедрен в клиническую практику НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор самостоятельно выполнил сбор и анализ как отечественных, так и зарубежных литературных источников по теме диссертационной работы в соответствии с протоколом исследования; клиническое обследование и наблюдение за пациентами, включенными в исследование; процедуры ингаляционной терапии гелий-кислородной смеси; статистический анализ данных, написание диссертации и автореферата.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано девять 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; глава в монографии и два тезиса:

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. № 75(5S). С. 353–362. DOI: <https://doi.org/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., Панин А.А. 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. № 1. С. 5–10. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.1.COVID.19>;

5) Varfolomeev S.D., Panin A.A., Gavrilo P.V. et al. (2021) 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*, vol. 334. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109339>.

6) Varfolomeev S.D., Zhuravel S.V., Gavrilo P.V. et al. (2021) Thermovaccination: Thermoheliox as an Immune Response Stimulant. Kinetics of Antibodies and C-Reactive Protein Synthesis in Coronaviral Infection. *Dokl Biochem Biophys.* vol.496. <https://doi.org/10.1134/S1607672921010129>.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Структура и объем диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие сведения о COVID-19

COVID-19 (аббревиатура от английского COronaVirus Disease 2019 – коронавирусная инфекция 2019 г.) – новое инфекционное жизнеугрожающее заболевание, вызываемое новым штаммом коронавируса – SARS-CoV-2, преимущественно поражающее систему органов дыхания, но не ограничивающееся этим и приведшее к пандемии 2020–2022 гг. [143].

Первые сообщения о ранее неизвестном заболевании появились в конце декабря 2019 г. в центральном Китае [89, 172]. Вспышка инфекции произошла в г. Ухань (столице китайской провинции Хубэй). Было сообщено о серии случаев атипичной пневмонии неизвестной этиологии [173].

Это сообщение вызвало всеобщую обеспокоенность. 30 декабря 2019 г. выделили новый штамм коронавируса (SARS-CoV-2) из образцов бронхоальвеолярного лаважа госпитализированных больных с атипичной пневмонией [158]. 11 февраля 2020 г. ВОЗ дала название нозологии «Новая коронавирусная инфекция 2019 г.» (COVID-19) [173, 195].

Стремительный рост числа инфицированных людей по миру 11 марта 2020 г. подвиг ВОЗ объявить о начале пандемии новой коронавирусной инфекции.

В момент начала данного исследования общее число случаев заболевания во всем мире составляло 4 млн, число летальных исходов – 190 тыс. В России к 23 апреля 2020 г. было зарегистрировано 68 622 подтвержденных случая заболевания, умерли 615 чел. Каждые последующие сутки увеличивался темп прироста числа заболевших на 20–30% [93].

1.2. Этиология

SARS-CoV-2 представляет собой капсидный одноцепочечный РНК-содержащий вирус (РНК – рибонуклеиновая кислота) с основным механизмом передачи воздушно-капельным и воздушно-пылевым способом, в меньшей степени – контактным.

Коронавирусы как инфекционный патоген человека известны с 1960-х гг. Они широко распространены в природе и вызывают заболевания у различных видов животных, в первую очередь у семейства рукокрылых (например, у летучих мышей).

SARS-CoV-2 стал седьмым по счету штаммом коронавируса, способным вызывать заболевание у человека. Среди коронавирусов четыре штамма (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и HKU1) являются ежегодной причиной легких поражений верхних дыхательных путей, внося вклад в структуру заболеваемости сезонными острыми респираторными инфекциями у человека – около 5–10% [101].

SARS-CoV-2 стал третьим высокопатогенным представителем рода бета-коронавирусов, среди которых SARS-CoV, ответственный за вспышку в 2002–2004 гг., вызывающий тяжелый острый респираторный синдром с показателем смертности около 11%, и MERS-CoV, ставший причиной вспышки в 2012 г., и вызвавший ближневосточный респираторный синдром с показателем смертности 35% [133].

SARS-CoV-2 отличается от других коронавирусов структурными особенностями, которые обуславливают его более патогенные и трансмиссивные свойства. Кроме того, постоянная генетическая эволюция формирует серьезные проблемы в отношении прогнозов течения пандемии и заболевания, создания противовирусных лекарственных средств и вакцин.

Вследствие непрерывной мутационной изменчивости появляются новые генетические варианты с отличными от предковых штаммов биологическими свойствами и зачастую приобретающие не только эпидемиологическую значимость, увеличивая число инфицированных, но и патогенетическую, увеличивая долю тяжелых и крайне тяжелых форм заболевания.

Например, появление в конце января 2020 г. в нескольких географических регионах одновременно нового варианта SARS-CoV-2, имеющего мутацию в S-белке под названием D614G, повысило трансмиссивность, что ускорило темп распространения вируса среди населения и повысило заболеваемость [47, 94, 100, 148].

В сентябре 2020 г. в Англии был обнаружен новый вариант SARS-CoV-2, получивший название альфа-штамма коронавируса (B.1.1.7), который был значительно трансмиссивнее (на 30–76%) и стал причиной четверти всех заражений. Ряд мутаций (значимую роль отдают мутации N501Y), затрагивающих S-белок, повысил сродство S-белка с рецепторами АПФ2 [72]. Серия исследований показала увеличение доли тяжелых форм заболевания [169] и увеличение смертности по сравнению с другими вариантами [53, 61].

Во второй половине 2021 г. широко распространился во всем мире дельта-штамм (B.1.617.2) из Индии, обладающий повышенной контагиозностью, укороченным инкубационным периодом и относительно высокой вирусной нагрузкой, что приводит к увеличению госпитализации пациентов.

Этот штамм характеризует повышенное сродство S-белка с рецепторами АПФ2 и пониженная аффинность вирусных антигенов к постинфекционным и поствакцинальным антителам [69, 71].

SARS-CoV-2 имеет внешнюю оболочку из белковой мембраны, окруженной липидным бислоем. Известно, что такие вирусы обладают большей уязвимостью по отношению к воздействующим на них окружающим факторам, имеют относительно большую чувствительность к высушиванию, воздействию повышенных температур и дезинфицирующим средствам и поэтому менее жизнеспособны вне клетки-хозяина.

По итогам исследований установлена взаимосвязь между температурными режимами и уровнем активности вируса. Так, в апреле 2020 г. опубликованы результаты изысканий кафедры новых вирусных заболеваний французского Университета Прованса. Согласно этим данным, при термической обработке при 92 °C в течение 15 минут вирус погибает полностью, при +60 °C в течение 60 минут, при +56 °C в течение 30 минут снижается вирусная активность, но некоторые штаммы вируса еще могут размножаться [131].

По данным Сианьского государственного университета, при температуре +70 °C вирус погибает в течение 5 минут, проявляет активность при температуре +56 °C менее 30 минут, при +37 °C – не более двух дней, при +22 °C – около недели [115].

В апреле 2020 г. была опубликована работа группы российских ученых во главе с С.Д. Варфоломеевым и А.Г. Чучалиным «Кинетическая модель развития острой вирусной инфекции в организме человека. Критические условия, механизмы управления, “термогелиокс”». Авторы проанализировали динамические процессы развития острой вирусной инфекции с оценкой потенциальных возможностей терапевтических эффектов ингаляций термической гелий-кислородной смеси.

Кинетическая модель включала в себя описание динамического поведения концентрации вирусных частиц, клеток организма, патогенной микрофлоры, концентрации ионов водорода и каталитической активности ряда ключевых ферментов.

Ученые предполагают, что термическая гелий-кислородная смесь может показать высокий терапевтический эффект в клинической практике [3].

1.3. Особенности патогенеза COVID-19

В связи с тем, что заболевание появилось относительно недавно, пока отсутствует устоявшаяся и общепринятая теория патогенеза. Вместе с этим постоянно появляются новые данные, поскольку в данном направлении продолжаются активные исследования.

Установлено, что SARS-CoV-2 на 80% генетически идентичен SARS-CoV, поэтому много общего в патогенезе заболевания: общий путь проникновения в клетку, тяжелое поражение легких, способность приводить к гиперактивации иммунной системы с развитием цитокинового шторма, на фоне которого развиваются ОРДС и полиорганная недостаточность [132].

Проникновение SARS-CoV-2 в клетку проходит несколько последовательных этапов.

Первая стадия – прикрепление поверхностного структурного белка (S-белка), расположенного на поверхности вириона, к интегральному белку плазматической мембраны ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) клетки-хозяина. В последующем для обеспечения слияния вирусной мембраны с клеткой-хозяином S-белок расщепляется на два компонента: S1 и S2 корцептором – трансмембранной сериновой протеазой 2-го типа (ТСП-2), которая экспрессируется преимущественно эпителиоцитами органов дыхания в организме человека [30, 88].

S-белок SARS-CoV-2 связывается с АПФ2 родством, превышающим таковое у SARS-CoV в 10–20 раз [182, 175]. АПФ2 располагается на поверхности миокардиоцитов, эндотелиальных клеток артериальных и венозных сосудов, клеток гладкой мускулатуры артерий, эпителия респираторного тракта (эпителиоциты бронхов, альвеолярных эпителиоцитов 1 и 2 типов), кишечного тракта (клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки), клетках почечных канальцев, иммунной системы (макрофаги), эпителия нервной системы и в нервных окончаниях [76]. При этом наивысший уровень экспрессии сериновой протеазы, необходимой для слияния вириона с клеткой-хозяином, находится в респираторном тракте [113, 103].

Данная биологическая особенность SARS-CoV-2 и организма человека обуславливают преимущественно поражение органов дыхания, вплоть до развития

диффузного альвеолярного повреждения, а сочетание распространенности АПФ2 и высокой к нему аффинности (SARS-CoV-2) определяет мультиорганное поражение.

Характерной особенностью патогенеза COVID-19 является поражение эндотелия кровеносных сосудов и его дисфункция с развитием коагулопатии и склонностью к тромботическим осложнениям. Считается, что этому способствует широкий спектр негативно влияющих факторов с различными специфическими реализующими механизмами.

Первичная роль отводится цитопатическому действию вирусной инвазии и выраженному системному воспалительному ответу (цитокиновый шторм), который наблюдают у значительной доли пациентов.

Выделяют также факторы, ответственные за повреждение эндотелия при COVID-19: гипоксия, оксидантный стресс, увеличение концентрации ангиотензина-2 (вследствие блокады АПФ2), активация системы комплемента, нейтрофильные внеклеточные ловушки. При патологоанатомическом исследовании обнаружено, что тромбы преимущественно локализуются в сосудистом русле малого круга (до 77,5% случаев) [22, 58].

Вследствие всего комплекса патологического процесса при COVID-19 могут быть поражены следующие системы и органы:

- желудочно-кишечный тракт [70];
- гепатобилиарная система [197];
- сердечно-сосудистая система (миокардит, инфаркт миокарда, перикардит, нарушение ритма, стрессовая кардиопатия, острая сердечная недостаточность, декомпенсация сердечной недостаточности, нарушение ритма, тромбоэмболические осложнения) [103, 149];
- почки [127, 187];
- центральная нервная система и периферическая нервная система, скелетная мускулатура [8].

Патогенез пневмонии при COVID-19. В развитии пневмонии COVID-19 выделяют две стадии [52]: раннюю и позднюю. В первые дни заболевания (раннюю стадию) проходит проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, за этим следует репликация, созревание вирионов, что приводит к прямому вирус-опосредованному повреждению альвеолоцитов, развитию апоптоза и гибели инфицированных клеток.

В последующем развертывается поздняя фаза – врожденный иммунитет, заключающийся в секреции цитокинов и хемокинов в ответ на инфицирование для привлечения эффекторных воспалительных клеток. Этот процесс приводит к рекрутированию Т-лимфоцитов, моноцитов и рекрутированию нейтрофилов, которые секретируют широкий спектр цитокинов: фактор некроза опухоли-альфа, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерлейкин-1, интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 бета), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-12, интерферон-гамма.

При отсутствии нарушений в системе врожденного иммунитета наблюдается адекватный ответ дендритных плазматических клеток (pDC), которые активируются патогеном через TLR7 (Toll-like receptor 7), с последующей своевременной продукцией ИНФ 1-го типа. Это обеспечивает контроль над репликацией вируса и выраженностью системной воспалительной реакции: уменьшаются вирусная нагрузка, а также активация клеток моноцитарно-макрофагального звена со снижением продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 бета, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО-альфа и др.). Патологический процесс затухает, и наступает выздоровление. Такое описание характеризует бессимптомные и легкие формы заболевания [111, 161].

Как указывалось ранее, схожесть с MERS-CoV и SARS-CoV характеризует неадекватный механизм врожденного иммунитета в ответ на инфицирование, связанный с отсроченной продукцией ИНФ 1-го типа, что частично определяет тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания.

При тяжелом течении заболевания гиперактивация иммунной системы ИНФ 1-го типа, на стадии активной репликации вируса он является мощным провоспалительным фактором, что выражается в усиленном воспалительном ответе, привлечении в очаг воспаления нейтрофилов, моноцитов, макрофагов с последующим выбросом провоспалительных цитокинов, в особенности ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, на фоне чего происходит прогрессирование инфильтрации легких воспалительными клетками, повреждая эндотелий, альвеолоциты, вызывая отек и нарушая процессы газообмена [22, 52, 87].

Резюмируем патогенетические особенности в развитии нарушений газообменной функции легких: запускающим триггером служит вирус-опосредованное повреждение альвеолярного эпителия и эндотелия сосудов малого круга кровообращения с

формированием воспалительного ответа, что приводит к эндотелииту и эндотелиальной дисфункции с параллельно идущими двумя процессами:

1) формированием микро- и макротромбозов, что нарушает перфузию альвеол, и происходит увеличение альвеолярного мертвого пространства, а это обуславливает и гиперкапнию, и гипоксемию;

2) нарушением работы механизма гипоксической легочной вазоконстрикции, что увеличивает шунт справа налево (венозное примешивание), приводя к артериальной гипоксемии.

Поврежденный эндотелий способствует увеличению сосудистой проницаемости, утечке жидкости в интерстиций легких, миграции иммунокомпетентных клеток из крови в интерстиций и альвеолы.

Скопление в альвеолах жидкости, фибрина, эритроцитов и интерстициальный отек приводят к коллапсу альвеол и выключению их из вентиляции. Прямое цитопатическое повреждение альвеолоцитов приводит к активации альвеолярных макрофагов с выбросом провоспалительных цитокинов [22, 29, 165, 174], в результате чего в ряде случаев при COVID-19 стремительно нарастает трудно компенсируемая острая гипоксемическая (в тяжелых случаях – в сочетании с гиперкапнией) дыхательная недостаточность, требующая применения не только инвазивных методов коррекции газообменной функции, таких как искусственная вентиляция легких (ИВЛ), но и технологии полного протезирования газообменной функции легких – экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [22,48, 49, 168, 192].

1.4. Клиническая картина COVID-19

Заболевание характеризуется широким диапазоном клинических вариантов и варьирует от бессимптомных (бессимптомное вирусоносительство) и легких форм до тяжелых и крайне тяжелых с развитием тяжелого острого респираторного синдрома, полиорганной недостаточности и септического шока. По некоторым подсчетам, процент бессимптомных форм составляет около 33,3% [63]. При этом частота тяжелых форм в популяции составляет около 23% [58].

На основе данных физикального осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования принято выделять следующие степени тяжести болезни: легкое, среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое течение (табл. 1) [21].

Таблица 1 – Классификация COVID-19 по степени тяжести в зависимости от клинических данных

Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение	Крайне тяжелое течение
Температура тела менее 38 °С	Температура тела более 38 °С	ЧДД > 30/мин.	Стойкая фибрильная лихорадка
Кашель	ЧДД > 22/мин.	SpO ₂ < 93%	ОРДС
Слабость	Одышка при физической нагрузке	PaO ₂ /FiO ₂ < 300 мм рт. ст.	ОДН с необходимостью ИВЛ
Боль в горле	Пневмония по данным КТ	Снижение уровня сознания, ажитация	Септический шок
	SpO ₂ < 95%	Нестабильность гемодинамики	Полиорганная недостаточность
	СРБ > 10 мг/л	Пневмония по данным КТ	
	–	Лактат > 2 ммоль/л	–

Сокращения: ЧДД – частота дыхательных движений; КТ – компьютерная томография; ОДН – острая дыхательная недостаточность.

Наиболее распространенными симптомами в структуре клинической картины COVID-19 у пациентов при госпитализации являются:

- повышение температуры тела – наблюдалось практически у каждого больного (около 90%);
- сухой кашель (около 80%);
- общая слабость (70%);
- миалгия (44%);
- одышка (20%);
- головная боль (8%);

– кровохарканье (2–3%).

Встречаются также боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита. И еще реже наблюдались тошнота, рвота и диарея [87].

Инкубационный период в среднем составляет 5,5 дня. Манифестация признаков дыхательной недостаточности проходит в среднем на 5–6-й день от появления первых симптомов [189], что совпадает со средним временем от появления первых симптомов до госпитализации – 5,5 дня (95% ДИ: 4,6–6,4), по данным работы [109].

Пациенты, состояние которых сопровождается развивающимися признаками дыхательной недостаточности (среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое течение), нуждаются в проведении интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с активным использованием различных методов респираторной поддержки.

Лабораторные проявления. COVID-19 сопровождают выраженные сдвиги в лабораторных анализах. Общий часто встречающийся признак – лимфопения и лейкопения, наблюдаемые с первых дней заболевания [82].

При клиническом ухудшении состояния отмечается нарастание маркеров воспаления: СРБ, ЛДГ. Повышается также уровень печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ), D-димера; увеличивается СОЭ; в ряде случаев возникает тромбоцитопения, лейкоцитоз, повышенный уровень прокальцитонина [119].

Факторы риска тяжелого течения заболевания и неблагоприятного исхода. К предрасполагающим факторам развития неблагоприятного течения заболевания и неблагоприятного исхода относят возраст, мужской пол и наличие ряда сопутствующих заболеваний.

Возраст более 60 лет является фактором риска развития тяжелого течения заболевания [162]. Развитие тяжелых форм заболевания и смертности чаще наблюдается у мужчин по сравнению с женщинами [73, 92]. Так, по данным ретроспективного исследования 42 604 пациентов, уровень смертности мужчин был выше (12,5%), чем женщин (9,6%).

Коморбидность является одним из определяющих факторов тяжелого течения заболевания. Наличие сопутствующих заболеваний, скажем, эндокринной системы (ожирение, сахарный диабет), сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца),

выделительной системы (хронические заболевания почек), органов дыхания (хронические заболевания легких), онкология, повышают риск госпитализации в 6 раз (45,4% против 7,6%) и частоту летальных исходов в 12 раз (19,5% против 1,6%) [162].

1.5. Исходы заболевания

COVID-19 характеризуется крайне высоким процентом летальных исходов среди пациентов, находящихся на ИВЛ. Так, среди первых отчетов из очага инфекции в г. Ухань (n = 37) китайские ученые сообщили, что выживаемость находящихся на ИВЛ составила 19%. Соответственно, летальный исход был в 81% случаев (30 из 37 пациентов) [109].

Высокий процент летальных исходов был зарегистрирован в Нью-Йорке при исследовании 5 700 пациентов, госпитализированных с COVID-19 весной 2020 г. [105].

Было сообщено о 72,2% таких случаев среди находившихся на ИВЛ (n = 1 151). При этом в возрастном диапазоне от 18 до 65 лет доля летальных исходов составила 76,4%, а в возрастной категории более 65 лет показатель увеличился до 97,2%. Среди пациентов, не находившихся на ИВЛ, показатель летальных исходов составил 1,98% для возрастной категории от 18 до 65 лет и 26,6% – старше 65 лет [105].

Другое исследование регистрирует схожие результаты. Было показано, что лишь 28% пациентов, находящихся на ИВЛ, успешно прошли лечение [87]. В мета-анализе, включившим в себя 212 исследований с общим числом пациентов 281 461 из 11 стран, было показано, что доля пациентов с тяжелым течением заболевания составила около 23%, среди которых летальный исход отмечен в 6% случаев [109].

Последствия острой стадии заболевания COVID-19 для организма находятся в стадии изучения. Известно, что у значительной доли выписавшихся из больницы пациентов после перенесенной острой стадии COVID-19 сохраняется комплекс симптомов, затрагивающий все системы организма.

Так, среди первых работ, посвященных данной проблеме, было исследование в Италии. Сообщалось, что только 13% из 134 пациентов не имели жалоб спустя 2 мес. после острой стадии заболевания [51].

Наиболее часто встречающимися жалобами были: усталость (53%), одышка (43%), боль в суставах (27%). Схожие результаты были получены в другом крупном исследовании 1 733 пациентов в Китае (г. Ухань). Ученые сообщили о жалобах 76% переболевших спустя 6 мес. При этом было зарегистрировано снижение толерантности к

физической нагрузке в шестиминутном тесте ходьбы, снижение диффузионной способности легких, сохраняющиеся патологические изменения на КТ [86].

Было отмечено, что частота выявления сниженной диффузионной способности легких выше у пациентов, перенесших заболевание в тяжелых формах [120, 166].

При изучении вентиляционных характеристик легких у пациентов, перенесших COVID-19, отмечено снижение показателей даже спустя полгода объема форсированного выдоха, общей и форсированной жизненной емкости легких [128].

Активно изучают сохраняющуюся одышку, ограничивающую повседневную активность, что наблюдается как при патологических остаточных изменениях, так и без них (на основе данных КТ) [184].

Последующие исследования, включая и пациентов, перенесших COVID-19, сообщают о повышенных маркерах воспаления в крови, сохраняющихся изменениях на КТ и предполагают связь с продолжающимся воспалением и с повреждением сердца и мозга [137, 153, 158].

На основании гистологических исследований предполагается в основе сниженной функции легких вторичная фибропролиферация вследствие обширного повреждения альвеолярного эпителия и эндотелий сосудов [121].

1.6. Лечение COVID-19

Медикаментозная терапия подразделяется на несколько групп:

- этиотропная;
- патогенетическая;
- симптоматическая;

Этиотропная терапия. В начале пандемии Всемирная организация здравоохранения рекомендовала к применению препараты с предполагаемой этиотропной активностью: комбинацию лопинавира и ритонавира, хлорохин, гидроксихлорохин, препараты интерферонового ряда [21].

Отечественные Временные методические рекомендации (ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации (версия 6) указывали следующие препараты, которые могут быть использованы для лечения COVID-19: фавипиравир, гидроксихлорохин, хлорохин, мефлохин, лопинавир плюс ритонавир, азитромицин (в

сочетании с гидроксихлорохином), препараты интерферонового ряда, ремдесивир, умифеновир [21].

Последнее обновление ВМР (версия 17) содержит более широкий арсенал лекарственных препаратов и включает в себя фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир плюс ритонавир, ремдесивир, синтетическую малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту, препараты моноклональных антител, умифеновир и интерферон-альфа [5].

Противовирусные препараты. Большие усилия предприняты для скорейшей разработки и внедрения в клиническую практику эффективного специфического противовирусного препарата против SARS-COV-2. Уже в апреле 2020 г. были опубликованы результаты исследования противовирусного препарата ремдесивир (ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы) у пациентов с тяжелой формой течения COVID-19. Сообщалось, что пациенты, получающие данный препарат, быстрее выздоравливали по сравнению с контрольной группой.

Однако результаты других исследований показали, что группа пациентов, получающих ремдесивир, не показала статистически значимого снижения смертности, клинически значимых различий в сравнении с группой, получающей стандартную терапию.

В ноябре 2021 г. ВОЗ рекомендовала не использовать данный препарат [41, 160]. Однако в последующем накопилось достаточно данных об его эффективности, что позволило авторам 17-й версии ВМР включить его в список рекомендованных лекарств [5].

Другой распространенный препарат – фавипиравир (ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы), применяемый для лечения болезни легкой и средней тяжести, претерпел схожие события на пути клинических испытаний (как и ремдесивир).

Результаты рандомизированного контролируемого испытания (РКИ), проведенного в первый год пандемии, не показали значимых клинических различий исходов в сравнении со стандартной терапией. При анализе скорости получения отрицательного результата по ПЦР различий тоже не выявлено [167]. Однако в последующих работах накопилось достаточно подтверждений эффективности препарата, и он также был включен в очередную версию ВМР.

Активно исследовали плазму, содержащую антитела, которую заготавливали от пациентов, переболевших COVID-19. Результаты ряда РКИ показали неудачу ее применения [102, 110, 138, 151]. Однако в недавней версии ВМР рекомендована к применению для пациентов, у которых отсутствует в значимой степени собственный иммунный ответ.

Много работ ведется по биоинженерным препаратам – искусственно созданным нейтрализующим вирус моноклональным антителам (МКА). Первые успешные работы показали статистически значимое уменьшение вирусной нагрузки на 11-й день в группе терапии бамланивимабом в сочетании с этесевимабом в сравнении с плацебо у пациентов, проходящих лечение на амбулаторном этапе с легкой и средней степенью тяжести COVID-19 [75].

В последующей работе выявлено снижение риска госпитализации у пациентов с заболеванием легкой и средней степени тяжести в группе бамланивимаба с этесевимабом (1%) против группы сравнения – плацебо (6% госпитализаций), а также уменьшение продолжительности заболевания и снижение вирусной нагрузки [64]. Но эта терапия показала успех на догоспитальном этапе, т.е. при раннем начале инфекционного периода, до развития клинической картины заболевания [129].

Сегодня перечень МКА достаточно полон и содержит однокомпонентные (сотровимаб, регданвимаб), комбинированные (касиривимаб плюс имдевимаб) препараты. Стоит отметить, что некоторые из них потеряли эффективность в связи с мутационной изменчивостью SARS-CoV-2 и, по ВМР (версия 17), показывают свою результативность в ранние сроки заболевания (до седьмого дня от появления клинических симптомов).

Патогенетическая терапия. Вследствие патологии эндотелия и системы гемостаза при COVID-19 тромботические нарушения свертывания крови наблюдаются часто, особенно при тяжелой форме течения заболевания. Профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) рекомендованы всем пациентам, имеющим COVID-19-пневмонию.

Развитие выраженного синдрома системного воспалительного ответа (цитокинового шторма) организма при COVID-19 послужило основанием для включения в медикаментозные схемы лечения ряда иммуномодулирующих лекарственных средств (упреждающей противовоспалительной терапии).

Глюкортикостероиды. Дексаметазон первый вошел в клинические рекомендации по лечению пациентов с COVID-19. В июне 2020 г. ВОЗ дала одобрение на терапию пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой течения заболевания на основе результатов, полученных в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании RECOVERY (группы 2 100 пациентов, получающих дексаметазон, и 4 300 – стандартную терапию).

Эффективность препарата доказана у пациентов, получающих кислородотерапию, и у находящихся на ИВЛ. Было показано, что риск летального исхода уменьшен на 20% в группе терапии дексаметазоном [85].

Исследование показало снижение смертности у пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке, при приеме дозы дексаметазона 6 мг в день. Интересно, что наибольший эффект показан лишь у мужчин до 70 лет, получающих любой вид респираторной поддержки, и у находящихся на ИВЛ [139].

После получения данных о развитии цитокинового шторма с повышенным уровнем провоспалительного цитокина интерлейкин-6 (сигнальная белковая молекула, вырабатываемая иммунными клетками и бронхиальными эпителиальными клетками вследствие инфицирования SARS-CoV-2) ученые стали активно исследовать лекарственные препараты, блокирующие эффект повышенных значений интерлейкина-6 [91].

Тоцилизумаб первым получил одобрение для применения у госпитализированных пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, требующих респираторной поддержки. В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании (n = 865) REMAP-CAP было выявлено снижение смертности в группе лечения тоцилизумабом у пациентов с крайне тяжелой формой течения COVID-19 [74]. В ВМР (версии 6) вошел также сарилумаб.

Симптоматическая терапия направлена на купирование лихорадки (антипиретики, среди которых наиболее эффективен и безопасен парацетамол), комплексную терапию ринита, фарингита и ринофарингита применением увлажняющих лекарств, назальных деконгестантов, элиминационных препаратов.

1.7. Медицинские газы в лечении пациентов с COVID-19

Среди различных методов лечения были разработаны гипотезы о возможной эффективности ряда медицинских газов в дополнение к стандартной терапии.

Ингаляционный монооксид азота. В мае 2020 г. L. Berra, специалист в области респираторной поддержки из Массачусетской больницы общего профиля (г. Бостон), выдвинул предположение о возможной эффективности применения медицинского газа монооксид азота у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести COVID-19. Ученый и его группа организовали РКИ, чтобы выяснить, сможет ли ингаляционный оксид азота (NO) улучшить результаты лечения у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [126, 163].

Фармакологические особенности ингаляционного NO как селективного легочного вазодилататора сделали его неотъемлемой частью лечения пациентов, страдающих легочной гипертензией, правожелудочковой сердечной недостаточностью после трансплантации легких и кардиохирургических операций, а также пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом в качестве способа, позволяющего улучшить оксигенацию у пациентов на ЭКМО.

Оксид азота обладает широким спектром полезных клинических эффектов в лечении пациентов с COVID-19: бронходилатирующие свойства, уменьшение агрегации тромбоцитов, противовоспалительное действие. Также в качестве обоснования своей гипотезы L. Berra приводит данные успешного применения оксида азота у пациентов с атипичной пневмонией в период вспышки 2003–2004 гг., вызванной SARS-CoV-1 [126, 163].

В то же время проявляет активный интерес еще одна исследовательская группа в главе с С. Lei в поиске эффективности применения оксида азота у пациентов с тяжелым течением COVID-19, которых перевели на ИВЛ. Протокол клинического исследования предполагает выборку до 200 пациентов, тяжелое течение заболевания, подачу оксида азота при 80 ppm в течение 48 часов [107].

Ингаляционный молекулярный водород. Исследователи Китайской Народной Республики предложили использовать газообразный молекулярный водород в смеси с кислородом в концентрациях 66 и 33% соответственно. Обоснованием к использованию послужили имеющиеся выраженные противовоспалительные, антиоксидантные свойства, которыми обладает водород.

В первую волну пандемии было проведено клиническое исследование эффективности и безопасности дыхательной смеси, состоящей из водорода (66%) и кислорода (33%) у госпитализированных с COVID-19 пациентов.

Дыхательную смесь подавали через носовые канюли со скоростью 6 л/мин с помощью аппарата, производящего водород электролизом. Ингаляции проводились в среднем 7,7 часа. Авторы работы сообщили об улучшении клинического состояния на вторые сутки терапии, уменьшении выраженности одышки (оценка производилась по пятибалльной шкале), уменьшении дискомфорта в груди, кашля и более ранней нормализации сатурации по сравнению с контрольной группой пациентов [31].

1.8. Гелий-кислородная смесь

Гелий-кислородная смесь применяется в клинической практике с 1930-х гг. в широком спектре заболеваний, преимущественно при болезнях органов дыхания. Накоплен большой опыт применения данной технологии как за рубежом, так и в России. Есть многочисленные исследования, посвященные лечению бронхолегочных заболеваний, в том числе пневмоний бактериальной этиологии.

Гелий-кислородная смесь была внесена в 6-ю версию Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», выпущенных в начале первой волны заболеваемости (4 апреля 2020 г.) [21].

История открытия гелия. Этот газ был открыт в 1868 г. двумя астрономами независимо друг от друга с разницей в несколько дней – французом Пьером-Жюлем-Сезаром Дженсенем и британцем Джозефом Норманом Локьером – при исследовании атмосферы Солнца с помощью спектроскопа [80].

В 1871 г. Локьер и химик Эдвард Фрэнкланд решили дать имя новому химическому элементу Helium. Научное сообщество отнеслось к открытию скептически, так как впервые химический элемент был обнаружен за пределами Земли [80].

Прошло более 20 лет со дня открытия, прежде чем гелий был выделен на Земле в 1895 г. шотландско-британским химиком Уильямом Рамзаем, который в последующем открыл все семейство инертных газов, за что был награжден Нобелевской премией [80].

Физические и химические характеристики гелия и биофизиологические эффекты гелий-кислородной смеси. Гелий – представитель 18-й группы периодической системы химических элементов Д.И. Менделеева (инертные газы), в которой также состоят следующие химические элементы: неон (Ne), аргон (Ar), криптон (Kr), ксенон (Xe) и радон (Rn).

По своей структуре это одноатомные элементы с заполненной внешней электронной оболочкой, что обуславливает очень низкую химическую реакционную

способность. В нормальных условиях (давление и температура) гелий является химически наименее активным элементом, и соединения с ним возможны лишь при экстремальных условиях, которые реализовать на Земле можно только в условиях эксперимента.

Свойство неспособности взаимодействовать и не вступать в химические реакции в организме обеспечивает гелию высокий профиль безопасности, что подтверждается отсутствием данных о побочных явлениях на протяжении длительной истории применения и в условиях ряда экспериментальных работ, целью которых было выявление патологических реакций у различных видов животных.

Первая опубликованная работа, посвященная данной проблеме, была выполнена врачом и исследователем А. Varach в 1934 г. В эксперименте на мышах изучалось влияние экспозиции газовой смеси с высокой концентрацией гелия продолжительностью два месяца. Ученый не обнаружил каких-либо патологических явлений и при морфогистологическом изучении, что позволило ему приступить к дальнейшим работам уже в клинике [106].

Отсутствие токсичности гелий-кислородной смеси также показано в серии экспериментов на мышах, крысах и кроликах в 1960-е гг. [59, 77, 80] и в недавнем исследовании [152].

Гелий является самым легким инертным газом, по массе уступая только водороду (молекулярная масса 4 г/моль). Плотность гелия в 7 раз меньше, чем у азота (0,179 г/л против 1,251 г/л) и в 8 раз меньше, чем у кислорода (1,429 г/л) [24, 80]. Данная характеристика определяет гелий-кислородную смесь как перспективную альтернативу стандартным кислородно-воздушным смесям для респираторной терапии обструктивных заболеваний дыхательной системы, поскольку газовая смесь из гелия и кислорода на порядок легче воздуха и тем более смеси, с высокой концентрацией кислорода (рис. 1) [16, 19, 78]. Сравнительная характеристика гелия и азота представлена в табл. 2.

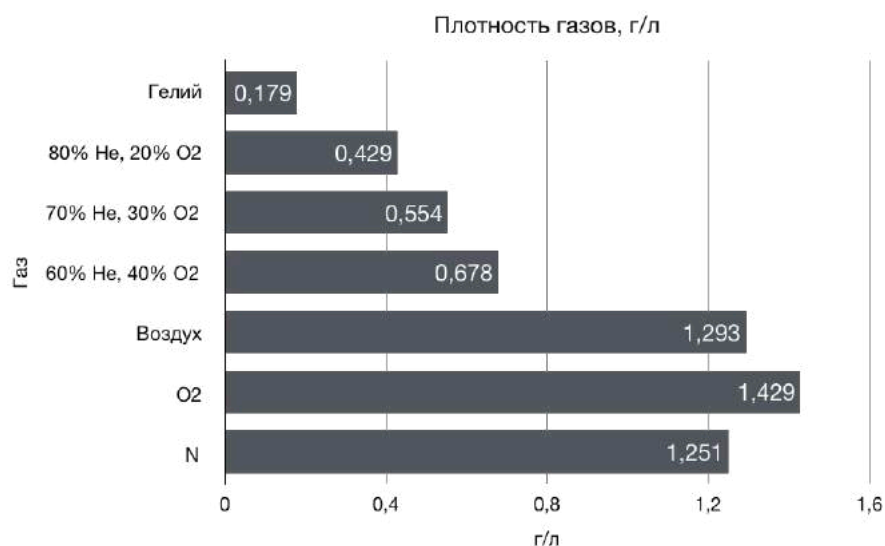


Рис. 1 – Плотность газов (гелий, кислород, азот) и гелий-кислородной смеси (He/O₂) в различных долевых соотношениях

Таблица 2 – Физические характеристики гелия и азота

Физические свойства	Гелий	Азот
Атомная масса, г/моль	4,0	7,00
Плотность, г/л при 0 °С	0,178	1,251
Теплопроводность, Вт/(м·К)	0,1437	0,026
Распределение вода/газ при 25 °С	0,008	0,015
Распределение жир/газ при 25 °С	0,016	0,07

Источник: [24, 80].

Гелий, как и все семейство благородных газов, не обладает цветом, запахом или вкусом. Инертные газы в нормальных условиях не воспламеняются, не поддерживают горения и не взрывоопасны [80].

Гелий является самым малорастворимым газом с коэффициентом распределения вода/газ 0,085 (при 25 °С), что вдвое меньше, чем у азота. Это свойство легло в 1920 г. в основу идеи Е. Томпсона решить проблему декомпрессионной болезни путем замены атмосферного азота на гелий в дыхательной смеси, используемой при глубоководных погружениях [40, 77, 80].

Экспериментальным путем Sayers R.R. и Yant W.P. в 1926 г. первыми установили, что вдыхание гелий-кислородной смеси не оказывает негативного влияния на человека и подтвердили гипотезу, сформулированную Е. Томпсоном об эффективности применения новой дыхательной смеси, продемонстрировав значительное сокращение времени, необходимого для декомпрессии – до 25% от времени, требуемого при использовании стандартной кислородно-воздушной смеси [40, 77, 80].

Высокая диффузионная способность гелия может обеспечивать более эффективное проникновение дыхательной газовой смеси к альвеолам через патологически суженные дыхательные пути, непораженную ткань по каналам Ламберта и порам Кона [24, 80]. Гелий имеет низкие значения распределения газ/кровь, что потенциально может обеспечивать антиателектатический эффект, который позволит предотвратить коллапсирование неустойчивых альвеол и рекрутировать закрытые, поддерживать их в расправленном состоянии и увеличить эффективную газообменную площадь за счет повышения объема вентилируемых альвеол [18, 20, 23, 83].

При применении гелий-кислородной смеси следует учитывать высокую теплопроводность гелия, которая в 5,8 раза выше, чем у азота [14, 16, 19, 80]. Исторически впервые значимость данного фактора была выявлена в 1960-е гг. В результате изучения влияния гелий-кислородной смеси на человека при поиске новой искусственной атмосферы для кабин космических кораблей установлено, что в такой среде смещается диапазон температурного комфорта в более высокий – 26–27 °С при бодрствовании и до 29 °С во время сна [18, 77, 80].

Высокая теплопроводность требует контроля над поддержанием оптимальной температуры вдыхаемой смеси для создания комфорта пациента и предупреждения развития гипотермии. В литературных источниках авторы приводят интересный факт: A. Varach впервые применил подогретую гелий-кислородную смесь, вероятно, с целью бронходилатации и снижения сопротивления дыхательных путей, однако о результатах опыта данных нет.

В клинической практике гелий-кислородную смесь применяют в определенном температурном диапазоне, подогревая с помощью специальных устройств, расположенных в дыхательном контуре [7, 12, 13, 15].

В ряде работ установлено, что воздействие подогретой вдыхаемой гелий-кислородной смеси может снижать тонус мышц стенок дыхательных путей, увеличивая

просвет воздухоносных путей и тем самым уменьшается общее сопротивление. Кроме того, снижается вязкость мокроты и улучшается ее дренаж [10, 23].

За счет температурного воздействия уменьшается поверхностное активное натяжение, что положительно влияет на динамический комплайнс и уменьшает работу дыхательных мышц, эффективнее нормализуя соотношение между доставкой и потреблением кислорода, увеличивается диффузионная способность легких и дыхательный объем [3, 10, 12, 18, 24, 26, 80, 83].

В сравнении с более тяжелыми инертными газами (ксеноном, аргоном, криптоном) у гелия отсутствует анестетический эффект при нормальном барометрическом давлении. В экспериментальных работах определено, что гелий и неон не вызывают анестезии, вплоть до 84,6 атм. и 91,3 атм. соответственно [99, 104].

Еще в 1938 г. исследователи [40] предложили заменить азот на гелий для решения проблемы азотного наркоза, эффект которого начинает развиваться с глубины 30 м (3 атм.), тем самым сделав возможным более безопасное погружение дайверов на большие глубины.

Клинические и доклинические данные о применении He/O₂. Американский врач и исследователь А. Varach в 1930-х гг. сформулировал предположение о потенциальной эффективности применения гелия в качестве средства для купирования синдрома острой дыхательной недостаточности у больных с обструктивными заболеваниями верхних дыхательных путей. В своих работах автор высказывал предположения, основываясь на том, что более легкая смесь гелия и кислорода потребует меньших усилий для дыхания в условиях ограничений потока воздуха и будет способствовать улучшению клинического состояния у пациентов с ОДН на фоне обструкцией дыхательных путей.

В серии клинических исследований А. Varach подтвердил эффективность методики, детально изучив эффект гелий-кислородных смесей при заболеваниях органов дыхания, включая бронхиальную астму и хроническое обструктивное заболевание легких, заболевания гортани и трахеи [36, 35, 37, 38, 40]. Он показал, что при дыхании гелий-кислородной смеси, уменьшается потребность в дополнительном кислороде, снижается выраженность одышки и улучшается состояние пациентов [35, 37, 38].

При патологических состояниях с обструкцией дыхательных путей (например, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астме и дисплазии) гелий-кислородная смесь может увеличить скорость движения газа за счет снижения

турбулентности [44, 78, 80]. В таких условиях давление в дыхательных путях при вентиляции гелий-кислородной смесью будет ниже по сравнению с вентиляцией стандартной кислородно-воздушной смесью (КВС) [12, 43, 44, 98, 80, 123, 165].

Гелий увеличивает диффузию CO_2 и может улучшить альвеолярную вентиляцию. Закон Грэма утверждает, что скорость диффузии газа обратно пропорциональна квадратному корню из плотности газа. Поскольку коэффициент диффузии CO_2 в альвеолах, заполненных гелий-кислородной смесью, выше, чем у КВС, это может улучшить газообмен [80, 95, 189].

Таким образом, смесь, содержащая 80% гелия и 20% кислорода, диффундирует в 1,8 раза быстрее, чем кислород. Это также предполагает, что He/O_2 будет распространяться через участки частичной обструкции дыхательных путей быстрее, чем воздух или кислород [12, 24, 80].

После первого применения гелий-кислородной смеси в 1940–1980-х гг. исследований и сообщений, посвященных этой теме, в общедоступных научных информационных базах удается найти единичные работы с небольшим числом включенных пациентов и описанием клинических наблюдений. Невысокая научная активность, вероятно, связана с внедрением в клиническую практику лекарственных средств из группы бронходилататоров и муколитиков, а также из-за сокращения добычи гелия во время Второй мировой войны и в послевоенный период [26, 80].

С конца 1980-х гг. стали появляться исследования эффективности гелий-кислородной смеси при бронхиальной астме [66, 177]. Первые клинические исследования с участием пациентов с крайне тяжелым течением бронхиальной астмы показали повышение эффективности терапии у большинства получивших гелий-кислородную смесь [59, 97].

Со временем выявлен положительный клинический результат в ряде исследований у детей при различных бронхолегочных патологиях: постэкстубационный стридор [66], бронхиолит [43, 115], бронхиальная астма [59, 97], круп [177], ХОБЛ [78, 97, 106, 164].

Современные исследования показывают широкий спектр позитивного влияния гелий-кислородной смеси на клиническое состояние пациентов. Так, в работе А.С. Wise и соавторов показано, что в группе с применением гелий-кислородной смеси в динамике статистически значимо снижался уровень парциального давления CO_2 – с 68 до 49 мм рт.

ст. ($p < 0,001$), достигнуто уменьшение пикового давления с 33 до 23 см H_2O ($p < 0,001$), минутного объема дыхания ($p = 0,02$), требовалась меньшая FiO_2 ($p < 0,001$) [180].

Экспериментальная работа, в которой изучалась эффективность вентиляции He/O_2 в клинической модели ОРДС, показала значительное улучшение газообмена, уменьшение FiO_2 , снижение $PaCO_2$ в сравнении с кислородно-воздушной смесью. Кроме того, сообщается о значительном снижении частоты дыхательных движений и общего сопротивления дыхательных путей, повышении дыхательного объема и увеличении респираторного комплайенса.

Было обнаружено снижение воспаления в легких, определяемое по уровню IL-8 и миелопероксидазе как индикаторе активации нейтрофилов в группе пациентов, ингалируемых гелиоксом [46, 95, 180]. Показано, что помимо улучшения вентиляции и газообмена на модели кроликов с ОРДС, в группе пациентов, ингалируемых гелий-кислородной смесью (50% гелия и 50% кислорода) в режиме механической вентиляции, управляемой по давлению, при гистопатологическом и иммунологических исследованиях наблюдалось уменьшение выраженности патологических изменений паренхимы (инфильтрации нейтрофилами, отека и геморрагии, снижения образования гиалиновых мембран), уменьшение воспаления ткани легкого и сокращение миелопероксидазы, индуцибельной синтазы оксида азота, активируемых нейтрофилами и эндотелиальными клетками [125].

Гелий-кислородная смесь с успехом применяется в педиатрической практике при различных респираторных заболеваниях (круп [177], острый вирусный бронхолит [66, 177], ОДН на фоне диафрагмальной грыжи [180]).

Применение гелий-кислородной смеси при респираторной поддержке в режиме СРАР снижает потребность в ИВЛ у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом по сравнению со стандартной кислородно-воздушной смесью [134].

М. Colnaghi и соавторы продемонстрировали значимое снижение риска интубации и необходимости в введении сурфактанта у новорожденных детей с ОРДС, вентилируемых в режиме назального СРАР. Группа, получающая гелий-кислородную смесь, меньше по времени нуждалась в респираторной поддержке и имела лучше показатели газообмена [134].

В РКИ с участием новорожденных детей, находящихся на ИВЛ, изучали эффективность вентиляции гелий-кислородной смесью в сравнении со стандартной

кислородно-воздушной. Было показано, что группа, получающая в составе дыхательной смеси гелий, оказалась лучше по респираторному статусу: по индексу оксигенации; имела меньшее давление в дыхательных путях; меньше требовалась фракция ингалируемого кислорода в сравнении с группой пациентов, вентилируемых кислородно-воздушной смесью [67].

В пилотном исследовании восьми новорожденных с ДН-обусловленной аспирацией мекония, находящихся на ИВЛ в режиме SIMV, назначали He/O₂. Полученные результаты: повышение дыхательного объема, МОД, пиковой скорости потока. Гелиокс значительно уменьшил альвеолярно-артериальную разницу по кислороду и увеличил индекс оксигенации [24].

При неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) в режиме СРАР с использованием в качестве дыхательной смеси HeO₂ у младенцев с острым бронхолитом улучшилась сатурация, уменьшилась ЧДД и PaCO₂ [114].

В исследовании с 15 пациентами на ИВЛ с дыхательной недостаточностью на фоне бронхопальмональной дисплазии применение гелий-кислородной смеси в течение 1 часа приводило к повышению индекса оксигенации, снижению альвеолярно-артериальной разницы [80].

S. Kirkby и соавторы сообщают о двух клинических случаях положительного применения гелий-кислородной смеси у пациентов, перенесших трансплантацию легких, с последующим обструктивным бронхолитом. Наблюдалось эффективное снижение PСO₂ и нормализация РН, поэтому респираторный статус был улучшен [43].

В связи с изложенным резюмируем: включение ингаляций термической гелио-кислородной смеси в состав комплексной терапии может привести к улучшению клинического состояния, более раннему улучшению (нормализации) насыщения крови кислородом (сатурации), сокращению частоты применения респираторной поддержки, сокращению времени применения оксигенотерапии, вирусной элиминации. Предполагается, что включение ингаляции термической гелио-кислородной смеси как дополнение к стандартной терапии улучшит результаты лечения по сравнению со стандартной терапией.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в 2020–2021 гг. на базе инфекционного корпуса в отделениях реанимации и интенсивной терапии, терапевтическом для больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы.

2.1. Дизайн исследования

Данная работа – открытое одноцентровое проспективное рандомизированное активно-контролируемое клиническое исследование дополнительного применения термической гелио-кислородной смеси в сравнении со стандартной терапией у госпитализированных взрослых пациентов с заболеванием COVID-19, осложненным пневмонией.

Всего с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г. обследованы 95 пациентов, из которых 93 рандомизированы с COVID-19. Пациенты, удовлетворяющие критериям отбора, были разделены случайным образом на две группы:

- в первую группу (группа He/O₂) включены пациенты, которым в стандартный протокол лечения COVID-19 была включена терапия термической гелий-кислородной смесью;
- во вторую группу (группа стандартной терапии или группа 2) включены пациенты, получавшие стандартную терапию в соответствии с актуальными версиями Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденными Министерством здравоохранения РФ.

Схема распределения пациентов по группам представлена на рис. 2.

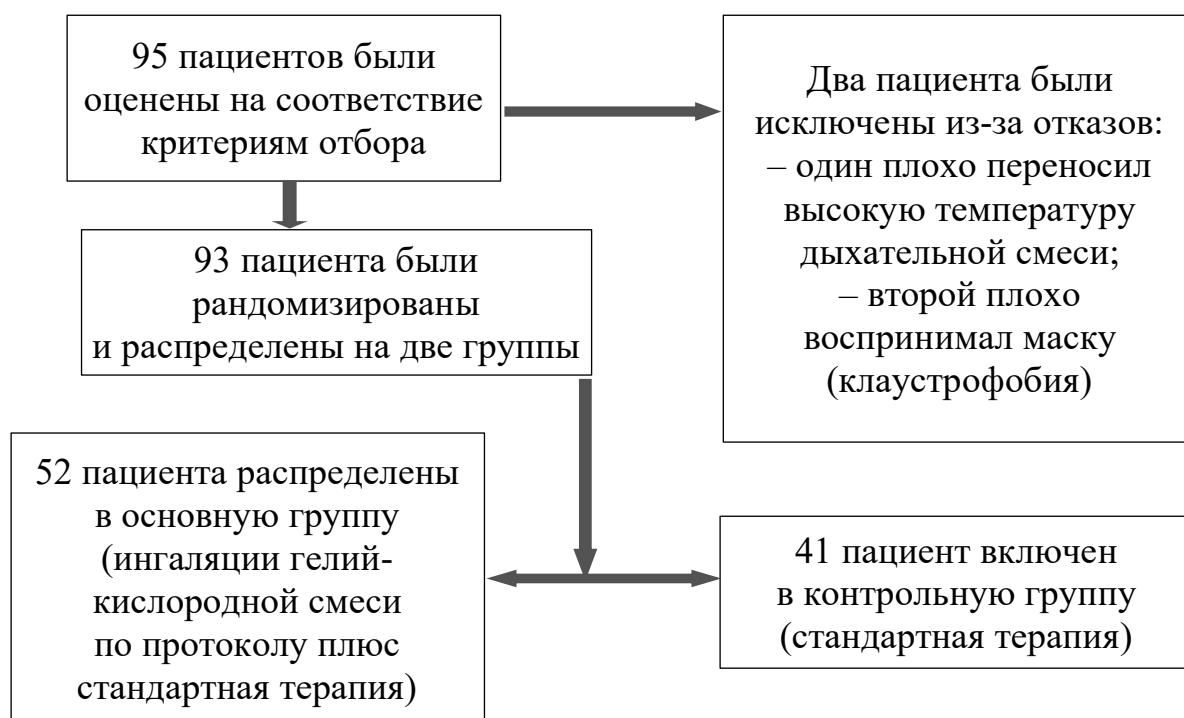


Рисунок 2 - Схема распределения пациентов по группам

На исследование было получено одобрение этического комитета по биомедицинской этике НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы.

2.1.1. Критерии отбора в исследование

Критерии включения. Для участия в исследовании пациенты должны были соответствовать следующим критериям:

- 1) мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше;
- 2) пациенты, госпитализированные в отделение реанимации с подтвержденным диагнозом COVID-19 в острую стадию заболевания, осложненного пневмонией, на основании двух факторов:
 - подтвержденного положительного качественного анализа РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и (или) наличия антител класса М и G против SARS-CoV-2;
 - диагностированной COVID-19 пневмонии по данным КТ органов грудной клетки.

Критерии исключения. Пациенты не подходили для исследования при наличии хотя бы одного из следующих критериев:

1) крайне тяжелое течение заболевания в соответствии с классификацией, установленной Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»;

2) наличие бактериальной инфекции;

3) наличие тяжелых хронических заболеваний в стадии декомпенсации;

4) отказ в связи с плохой переносимостью высокой температуры ингалируемой дыхательной смеси;

5) клаустрофобия.

2.2. Общая клиническая характеристика обследованных пациентов

Всего обследовано 95 пациентов, из которых два пациента исключены, в итоге в анализ вошли 93 пациента: 47 мужчин (50,5%), 46 женщин (46,4%). Медиана возраста пациентов составила 52 (45; 59). Медиана дня от появления первых симптомов заболевания до госпитализации составила 8 (5; 9). При поступлении медианное значение температуры тела составило 38 °С (37,5; 38,5). Медиана сатурации SpO₂ составила 94% (92; 95). Количество баллов по шкале NEWS составило 5 (2; 7) среди общего числа пациентов. 7 баллов и выше было у 26 пациентов (28%), а диапазон баллов 5–6 был у 27 пациентов (29%).

Все пациенты имели признаки поражения легких, диагностированные с помощью компьютерно-томографического исследования с характерными изменениями в виде матовых стекол, участков консолидации.

КТ-1 (1-й степени) диагностирована у 41 пациента (44%), КТ-2 – у 39 (42%), КТ-3 – у 13 пациентов (14%) (рис. 3).

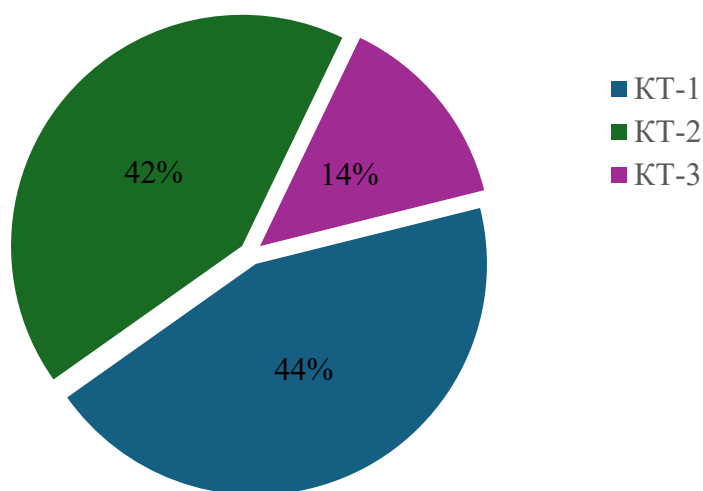


Рис. 4 – Распределение пациентов по степени поражения КТ

Респираторную поддержку при поступлении в отделение применяли у 57 пациентов (61%). Вид поддержки: НИВЛ в комбинации с высокопоточной оксигенотерапией (ВПО) – у 9 (10%), инсуффляция увлажненного кислорода через носовые канюли (НК) – у 48 (51%) пациентов (рис. 4).



Рис. 4 – Распределение пациентов в необходимости проведения респираторной терапии и без нее

Лабораторные данные. При поступлении лейкоциты были в диапазоне нормальных значений у 53 пациентов (57%). Доля пациентов с лейкопенией составила 39% (36 пациентов). Другие характеристики приведены в табл. 3.

Таблица 3 – Общая характеристика включенных в исследование пациентов

Характеристика	Значение (n = 93)
Возраст, лет	52 (45; 59)*
Мужской / женский пол	47(50,5) / 46 (49,5)
Количество дней от появления первых симптомов	8 (5; 9)
ИМТ, кг/м ²	29,9 (25,5; 32,8)

ИКЧ, балл		1 (0; 2)
Температура, °С		38 (37,5; 38,5)
КТ, степень	КТ-1	41 (44)
	КТ-2	39 (42)
	КТ-3	13 (14)
Вид респираторной поддержки	НИВЛ/ВПО	9 (10)
	НК	48 (51)
Положительный результат ПЦР теста		72 (77,4)
С-реактивный белок, мг/л		49,5 (19,0; 78,0)
Лактатдегидрогеназа, Ме/л		280,0 (239; 318)
D-димер, мкг/л		0,5 (0,3; 0,8)
Фибриноген, г/л		4,5 (3,9; 5,6)
Лейкоциты, 10^9 /л		4,1 (3,5; 5,5)
Лимфоциты, 10^9 /л		0,9 (0,6; 1,3)

Примечание. Категориальные переменные выражены в виде частот (n) и процентов (%); непрерывные переменные представлены с использованием медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3).

Сопутствующие заболевания. Индекс коморбидности Чарльсона для общего числа пациентов составил 1 (0; 7). Его определяли в соответствии с установленной методикой (шкалы и индексы указаны в прил. 3).

По частоте встречаемости среди всех сопутствующих заболеваний среди всех включенных в исследование пациентов на первом месте артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания, на втором – ожирение, на третьем – сахарный диабет 2-го типа. Частота сопутствующих заболеваний в группах сравнения не имеет

различий ($p > 0,05$). Данные о сопутствующих заболеваниях по группам представлены в табл. 4.

Таблица 4 – Сопутствующие заболевания обследованных больных

Заболевания		Все исследуемые пациенты, n (%)	Группа He/O ₂ (n = 52)	Контрольная группа (n = 41)	p*
Артериальная гипертензия		53 (57%)**	25 (48%)	28 (68%)	0,060
Инфаркт миокарда		3 (3%)	1 (2%)	2 (5%)	0,8
Инсульт		4 (4%)	2 (4%)		0,999
Стенокардия напряжения		2 (2%)	1 (2%)	0	0,501
Транзиторная ишемическая атака		1 (1,1%)			0,999
Хроническая сердечная недостаточность		20 (21%)	9 (17%)	11 (27%)	0,202
Класс ФК 1		9 (10%)	4 (8%)	5 (12%)	0,495
Класс ФК 2		11 (12%)	5 (10%)	6 (15%)	0,321
Постоянная форма фибрилляции предсердий		4 (4%)	2 (4%)	2 (5%)	0,999
Ишемическая болезнь сердца		6 (6%)	4(8%)	2 (5%)	0,690
Поражение сосудов нижних конечностей	Атеросклероз	1 (1%)	1 (2%)	0	0,999
	Варикозное расширение вен	2 (2%)	1 (2%)		0,999
СД 2-го типа		10 (11%)	7 (13%)	3 (7%)	0,503

ХОБЛ	2 (2%)	2 (4%)	0	0,501
Бронхиальная астма	4 (4%)	3 (6%)	1 (2%)	0,627
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	4 (4%)	4 (8%)	0	0,127
Хронический панкреатит	5 (5%)	2 (4%)	3 (7%)	0,651
Гипотиреоз	3 (3%)		1 (2%)	0,999
Хроническая болезнь почек 1-й стадии	1 (1%)	1 (2%)	0	0,999
Хроническая болезнь почек 2-й стадии	2 (2%)	0	2 (5%)	0,191
Хроническая болезнь почек 3-й стадии	2 (2%)	1 (2%)		0,999
Ожирение 1-й степени	13 (14%)	6 (12%)	7 (17%)	0,551
Ожирение 2-й степени	7 (8%)	4 (8%)	3 (7%)	0,999
Ожирение 3-й степени	8 (9%)	5 (10%)		

* p – уровень значимости. Различия статистически незначимые.

** Категориальные переменные выражены в виде частот (n) и процентов (%). Непрерывные переменные представлены с использованием медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3).

Семикатегориальная порядковая шкала клинического улучшения. Порядковый номер по этой шкале составил 4 у 48 пациентов (51%) и 5 у 9 (10%). Пропорции пациентов по различным категориям шкалы в двух группах сопоставимы. Данные о распределении пациентов по семикатегориальной шкале клинического улучшения представлены в табл. 5; по степени тяжести – в табл. 6.

Таблица 5 - Распределение пациентов по семикатегориальной порядковой шкале клинического улучшения

Категория шкалы	Все пациенты (n = 93)	Группа		p*
		He/O ₂ (n = 52)	Контрольная группа (n = 41)	
3-я категория	36 (39%)**	20 (38%)	16 (39%)	0,999
4-я категория	48 (51%)	24 (46%)	24 (59%)	0,297
5-я категория	9 (10%)	8 (15%)	1 (2%)	0,072

* Уровень значимости p определен с помощью точного критерия Фишера, различия статистически незначимые.

** Данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) величин.

Таблица 6 – Распределение пациентов по степеням тяжести для общего числа исследуемых пациентов и в группах сравнения

Степень тяжести	Все пациенты (n = 93)	Группа		p*
		He/O ₂ (n = 52)	Контрольная группа (n = 41)	
Легкая	25 (26%)**	14 (27%)	11 (27%)	0,999
Среднетяжелая	31 (33%)	13 (25%)	18 (44%)	0,076
Тяжелая	37 (39%)	25 (48%)	12 (29%)	0,088

* Уровень значимости p определен с помощью точного критерия Фишера, различия статистически незначимые.

** Данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) величин.

Всем пациентам проведены лечебные мероприятия в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версии 6, 7).

В качестве исследуемой терапии 52 (56% от общего числа) пациентам к лечению были добавлены ингаляции термической гелий-кислородной смеси – группа He/O₂ (основная группа). Данные о примененной терапии приведены в табл. 7.

Таблица 7 – Примененная терапия

Терапия	Все исследуемые пациенты (n = 93)	Группа		p
		He/O ₂ (n = 52)	Контрольная группа (n = 41)	
Гидроксихлорохин + азитромицин	83 (89%)	47 (90%)	36 (87%)	0,744
Лопинавир + ританавир	17 (18,3%)	0	2 (4,8%)	0,279
Фавипиравир	27 (29%)	14 (28%)	13 (31%)	0,650
Плазма реконвалесцентов	53 (57%)	33 (63%)	20 (49%)	0,206
Блокаторы рецепторов к IL-6 и IL-6	51 (54%)	24 (46%)	27% (56%)	0,092
Глюкокортикостероиды	32 (34%)	20(38%)	12(30%)	0,387

Примечание: p – уровень значимости определен с помощью точного критерия Фишера; данные представлены в виде абсолютных значений (n) и процентов (%).

2.3. Клиническая характеристика групп сравнения

Медиана возраста пациентов в группе He/O₂ составила 51 (42; 57,5), в группе стандартной терапии – 53 (48; 61), разница статистически не значима (p = 0,074; критерий U – критерий Манна – Уитни). Соотношение числа пациентов в двух группах, имеющих возраст более 60 лет и старше, не имело статистически значимых различий (p = 0,141; точный критерий Фишера).

Медианное значение дня заболевания при госпитализации в группе He/O₂ составило 7 (6; 9), в группе стандартной терапии – 8 (5; 10), разница статистически не значима ($p = 0,82$; критерий U – критерий Манна – Уитни).

При сравнении изучаемых групп по ИМТ, ИКЧ, температуре, лейкоцитам, D-димеру, фибриногену, СРБ, ЛДГ, ИКЧ статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Данные представлены в табл. 8.

Таблица 8 – Характеристика пациентов по группам

Характеристика	Группа		p
	He/O ₂ (n = 52)	Контрольная (n = 41)	
Возраст, лет	51 (42; 57,5)	53 (48; 61)	0,074
ИМТ, кг/м ²	27,7 (25,1; 33,3)	30,4 (25,8; 32,50)	0,245
День заболевания	7 (6; 9)	8 (5; 10)	0,820
Температура, °C	38 (37,4; 38,4)	38 (37,6; 38,5)	0,452
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,07 (3,5; 5,8)	4,2(3,5; 5,0)	0,844
Лимфоциты, 10 ⁹ /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); критерий U – критерий Манна – Уитни.

Шкала NEWS. Значение балла по этой шкале в группе He/O₂ составило 5 (3; 7), тогда как в группе стандартной терапии – 5 (2; 6), статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,13$; критерий U – критерий Манна – Уитни). Пациенты были сопоставимы и по четырем диапазонам баллов. Однако пациентов с баллом 7 и выше было больше в группе He/O₂. Данные о распределении пациентов в соответствии баллу и сопоставимости представлены в табл. 9.

Таблица 9 – Распределение пациентов по соответствию баллу шкалы NEWS

Балл	Группа			p*
	Все пациенты (n = 93)	He/O ₂ (n = 52)	Контрольная (n = 41)	
0–2	25 (29%)	11 (21,5%)	14 (34,1%)	0,173
3–4	15 (16%)	10 (19,2%)	5(12%)	0,408
5–6	27 (29%)	12 (23%)	15 (36,5%)	1,000
7 и выше	26 (28%)	19 (36,5%)	7 (17%)	0,061

* p – уровень значимости определен по критерию точного критерия Фишера. Данные представлены в виде абсолютных показателей (n) и процентов (%).

Респираторная поддержка. Респираторная поддержка требовалась в первый день госпитализации в группе He/O₂ 32 пациентам (61,5%), в группе сравнения – 25 (61%), разница статистически не значима ($p = 0,999$; точный критерий Фишера). Инсуффляция кислорода через носовые канюли при госпитализации в группе He/O₂ применялась у 24 (46%) пациентов, в группе стандартной терапии – у 24 (58%). При этом ВПО в сочетании с НИВЛ в группе терапии He/O₂ при госпитализации применялась у 8 пациентов (15%), в группе стандартной терапии – у 1 пациента (2%).

Степень поражения легких по данным КТ ОГК. КТ-1 в группе терапии He/O₂ диагностирована у 20 пациентов (38%), в группе стандартной терапии – у 21 (51%), разница статистически не значима ($p = 0,293$; точный критерий Фишера).

КТ-2 в группе He/O₂ диагностирована у 24 пациентов (46%), в группе стандартной терапии – у 15 (36%), разница статистически не значима ($p = 0,401$; точный критерий Фишера).

КТ-3 в группе He/O₂ диагностирована у 8 пациентов (15%), в группе стандартной терапии – у 5 (12%), разница статистически не значима ($p = 0,768$; точный критерий Фишера).

Таким образом, пациенты двух групп не различались по степеням тяжести.

При сравнении изучаемых групп по полу, возрасту, тяжести заболевания, степени поражении легких, частоте применения респираторной поддержки и ее виду, а также по количеству положительных результатов ПЦР-тестов при включении в исследование статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Результаты представлены в табл. 10.

Таблица 10 – Клиническая характеристика больных в группах

Характеристика пациентов		Группа		p*
		He/O ₂ (n = 52)	Контрольная (n = 41)	
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%)	
	ВПО	8 (15%)	1 (2%)	0,072

Вид респираторной поддержки	Носовые канюли	24 (46%)	24 (58%)	0,084
ПЦР	Положительный	42 (81%)	30 (73%)	0,457
	Отрицательный	10 (19%)	11 (27%)	

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

2.4. Методы обследования пациентов

В соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденными Министерством здравоохранения РФ, все пациенты, включенные в исследование, прошли комплексное клиническое обследование для данной категории больных, включающее в себя сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторное исследование, инструментальные методы диагностики.

Тяжесть клинического состояния определялась по ВМР актуальной версией периода исследования с учетом физикального осмотра, лабораторных и инструментальных данных. Классификация новой коронавирусной инфекции COVID-19 по степени тяжести представлена в прил. 2.

2.4.1. Сбор анамнеза

У всех больных при включении в исследование проводили сбор анамнеза, выясняли дату появления первых признаков заболевания COVID-19, отмечали лекарственные средства, которые принимал пациент на догоспитальном этапе. Определяли в анамнезе сопутствующую патологию: артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, хроническую болезнь почек, сахарный диабет, фибрилляцию предсердий, поражение сосудов нижних конечностей (атеросклеротическое поражение, варикозное расширение вен), язвенную болезнь желудка, язву 12-перстной кишки, хронический панкреатит, гипотиреоз, ожирение.

2.4.2. Клинический осмотр

Клинический осмотр включал в себя оценку уровня сознания, цвета кожных покровов, термометрию, измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления. При осмотре пациента оценивали также затруднения дыхания, частота дыхания, чувство нехватки воздуха, цианоз лица, губ, пальцев рук, диффузный цианоз, участие вспомогательной мускулатуры.

Семикатегориальная порядковая шкала клинического улучшения. На протяжении всего исследования пациентам была проведена оценка клинического статуса с использованием порядковой шкалы клинического улучшения (Ordinal Scale for Clinical Improvement). С ее помощью исследователь оценивал клиническое состояние пациента в день включения в исследование и до 18-го дня наблюдения пациентов, которые находились в стационаре.

Категория по порядковой шкале клинического улучшения присваивается с учетом фактического клинического состояния пациента:

1. Не госпитализирован с восстановленной нормальной активностью.
2. Не госпитализирован без восстановления таковой.
3. Госпитализирован, не требует дополнительной оксигенации.
4. Госпитализирован, требует оксигенотерапии через носовые канюли (низкопоточной оксигенации).
5. Госпитализирован, требует дополнительной высокопоточной оксигенации и (или) неинвазивной вентиляции легких.
6. Госпитализирован, требует применения экстракорпоральной мембранной оксигенации и (или) инвазивной механической вентиляции.
7. Летальный исход.

2.4.3. Лабораторные методы обследования

Лабораторные методы обследования проводили при включении в исследование и далее на 3-й и 7-й день. В соответствии с графиком процедур, представленным в табл. 12, проводились следующие обследования:

- общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы;
- биохимический анализ крови: мочевины, креатинина, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин, лактатдегидрогеназа, ферритин;

- исследование уровня С-реактивного белка;
- показатели коагулограммы: D-димер, фибриноген;
- РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции;
- иммуноглобулины классов M, G (IgM, IgG).

2.4.4. Инструментальные методы обследования

КТ ОГК применяли для диагностики и оценки динамики изменений в легких при пневмонии, проводя при включении в исследование всем пациентам и далее в зависимости от потребности клинической ситуации. Оценка выраженности изменений в легких (объем, площадь, протяженность) шла в автоматическом режиме на основании программ компьютерной оценки:

- 1) отсутствие характерных проявлений (КТ-0);
- 2) минимальный объем – распространенность < 25% объема легких (КТ-1);
- 3) средний объем – распространенность 25–50% объема легких (КТ-2);
- 4) значительный объем – распространенность 50–75% объема легких (КТ-3);
- 5) субтотальный объем – распространенность > 75% объема легких (КТ-4).

Всем пациентам выполняли ЭКГ в 12 отведениях при госпитализации и в дальнейшем по показаниям, учитывая повышенный риск возникновения нарушений ритма и острого коронарного синдрома на фоне COVID-19 и применения лекарственных средств, удлиняющих QT-интервал.

2.5. Оценка эффективности

Для оценки эффективности включения He/O_2 в дополнение к стандартному лечению оценивали клинические и лабораторные показатели в динамике в течение 10 дней с момента включения пациента в исследование (табл. 12). Оценку по семикатегориальной шкале проводили до 18-го дня с того же момента.

Таблица 11 – *График процедур*

Показатель	День исследования									
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
Сатурация сидя (лежа) в покое, %	+									

Применяемый вид респираторной поддержки, FiO ₂ , %							
Компьютерно-томографическое исследование органов грудной клетки	+	По показаниям					
Лейкоциты	+	-	+	-	+	-	+
Лимфоциты							
Фибриноген							
D-димер							
СРБ							
ЛДГ							
ПЦР							
АТ класса IgM/IgG							

Проводили оценку времени до нормализации сатурации (95% и более), частоты и продолжительности применения респираторной поддержки, частоты переводов на ВПО/СРАР-терапию и элиминации вируса, дня клинического улучшения или выписки, времени пребывания в ОРИТ и стационаре, дня улучшения по КТ.

Измерение сатурации проводили ежедневно на утреннем осмотре пациента при дыхании атмосферным воздухом, учитывалось наименьшее значение в покое в сидячем положении пациента.

2.6. Методика терапии термической гелий-кислородной смесью

Ингаляции смеси проводили с помощью аппарата «Гелиокс-Экстрим» (ООО «Медтехинновации», Россия, который смешивает два газа, нагревает сформированную дыхательную газовую смесь до заданной температуры и подает пациенту при самостоятельном его дыхании.

В аппарат через соответствующий порт поступали кислород и гелий: первый – из централизованной кислородной разводки, второй (марки А²) – из 10-литрового металлического баллона под давлением 200 атм. через регулятор давления на 15 атм. (производства фирмы GSE, Китай).

В аппарате происходит формирование газовой смеси в соответствии с заданной концентрацией кислорода, устанавливаемой врачом, с возможностью изменять ее по мере необходимости в любой момент.

Дыхательная газовая смесь поступает из аппарата пациенту по одиночному контуру, проходя через вирусно-бактериальный фильтр и нагревательный элемент, к которому подсоединены клапан выдоха и лицевая анестезиологическая маска.

Ингаляции проводили ежедневно суммарно 60 минут в сутки в течение 10 дней. Длительность однократной ингаляции – 7–15 минут.

Концентрация He и O_2 во вдыхаемой газовой смеси подбирали индивидуально каждому пациенту в пределах от 79 до 50% He и от 21 до 50% O_2 для достижения сатурации (SpO_2) в пределах 95% и выше, определяемой по пульсоксиметру.

Температура ингалируемой газовой смеси выставлялась также индивидуально в зависимости от температурной переносимости (комфорта) пациента. Начальная температура 50 °С постепенно повышалась до достижения температурного диапазона 75–95 °С.

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

2.7. Сбор данных и статистический анализ

Сбор данных проводили с использованием пакета программы MS Excel. Статистическая обработка выполнена с помощью программы Statistica 13.3 TIBCO Software Inc. Рисунки выполнены в тех же программах.

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

² В данном исследовании использовали медицинский гелий марки А (99,9995%; ТУ 20.11.11-005-45905715-2017, НИИ КМ, Россия).

имела распределение, отличное от нормального, использовали непараметрические методы статистического анализа.

Сравнение количественных данных двух независимых групп осуществляли с помощью U-критерия Манна – Уитни; по качественному признаку – с помощью точного критерия Фишера (ТКФ). В двух связанных выборках непрерывные данные сравнивали с помощью W-критерия Вилкоксона.

Для сравнения трех и более зависимых выборок количественных переменных применяли непараметрический ранговый дисперсионный анализ Фридмана (критерий Фридмана) с последующим апостериорным сравнением с помощью парного критерия Вилкоксона и поправкой Бонферрони.

Тест Q Кохрена применяли при сравнении нескольких дихотомических переменных для нескольких связанных выборок. При сопоставлении относительных частот дихотомической переменной в двух группах использовали z-критерий для долей с последующим построением доверительного интервала для разности относительных частот.

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

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Динамика показателя SpO₂ в группе стандартной терапии с применением He/O₂ и стандартной терапии

Медиана сатурации при включении в исследование в группе He/O₂ составила 93,5 (90; 95), в группе стандартной терапии – 95 (93; 96), различия статистически не значимы ($p = 0,121$; U-критерий Манна – Уитни).

При анализе полученных данных следует отметить, что значения сатурации снизились на 2-й день в обеих группах по сравнению с 1-м, однако статистически значимое снижение наблюдалось только в группе стандартной терапии ($p < 0,0001$; W-критерий Вилкоксона).

На 3-й день сатурация стабилизировалась в группе He/O₂, тогда как в группе стандартной терапии продолжила снижаться. При сравнении групп попарно наблюдаются статистически значимые различия по показателю сатурации с 3-го по 10-й день ($p < 0,05$). Результаты анализа динамики сатурации по группам представлены в табл. 11 и графически отображены на рис. 5.

Таблица 12 – Динамика сатурации в 1–10-е сутки в группах сравнения

Сутки	SpO ₂ в группах сравнения		p*
	He/O ₂ (n = 52)	Стандартная терапия (n = 41)	
1-е	93,5 (90; 95)**	95 (93; 96)	0,12
2-е	93(90; 95)	93 (90; 95)***	0,755
3-е	93 (90,5; 95)	92 (90; 94)	0,037****
4-е	94,5 (91,5; 97)	92 (90; 95)	0,003****
5-е	95 (92; 97)	93 (90; 95)	0,014****
6-е	96 (93; 97)	94 (90; 95)	0,002****
7-е	96 (94; 98)	94 (90; 96)	< 0,001****

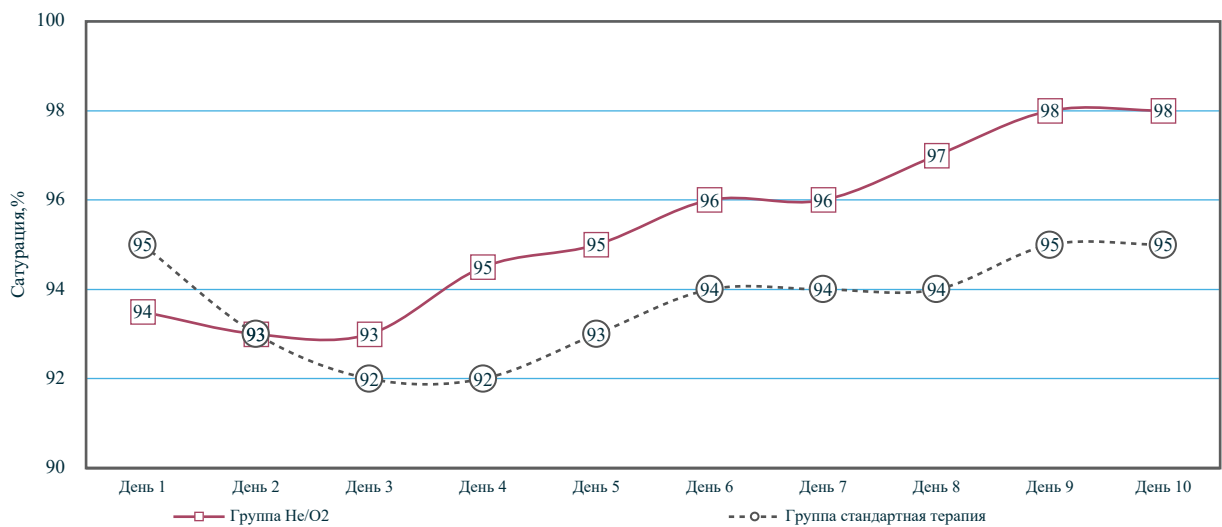
8-е	97 (95; 98)	94 (90; 96)	< 0,001 ****
9-е	98 (96; 98)	95 (92; 96)	< 0,001 ****
10-е	98 (97; 99)	95 (93; 97)	< 0,001 ****

* р определен с помощью U-критерий Манна – Уитни.

** Данные представлены в виде Me (Q1; Q3).

*** W-критерий Вилкоксона.

**** Изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$).



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

Рисунок 5 – Динамика показателя SpO₂ в группах сравнения с 1-го по 10-й день

3.2. Время наступления нормализации показателя SpO₂ ($\geq 95\%$)

в группах сравнения

При сравнении двух групп по времени наступления устойчивого значения сатурации более 95% при дыхании атмосферным воздухом 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/O₂ – медиана на 6-й день исследования, тогда как в группе стандартной терапии – 9-й ($p = 0,010$; U-критерий

Манна – Уитни). Таким образом, время наступления нормализации сатурации наступило быстрее в группе He/O₂, несмотря на более низкие исходные значения (рис. 6).

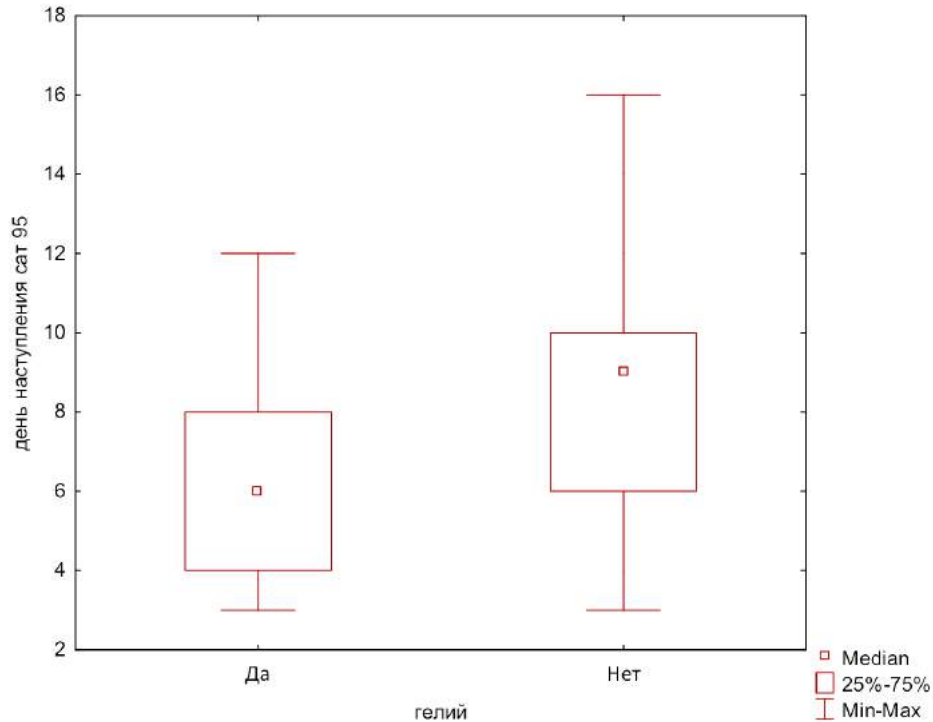
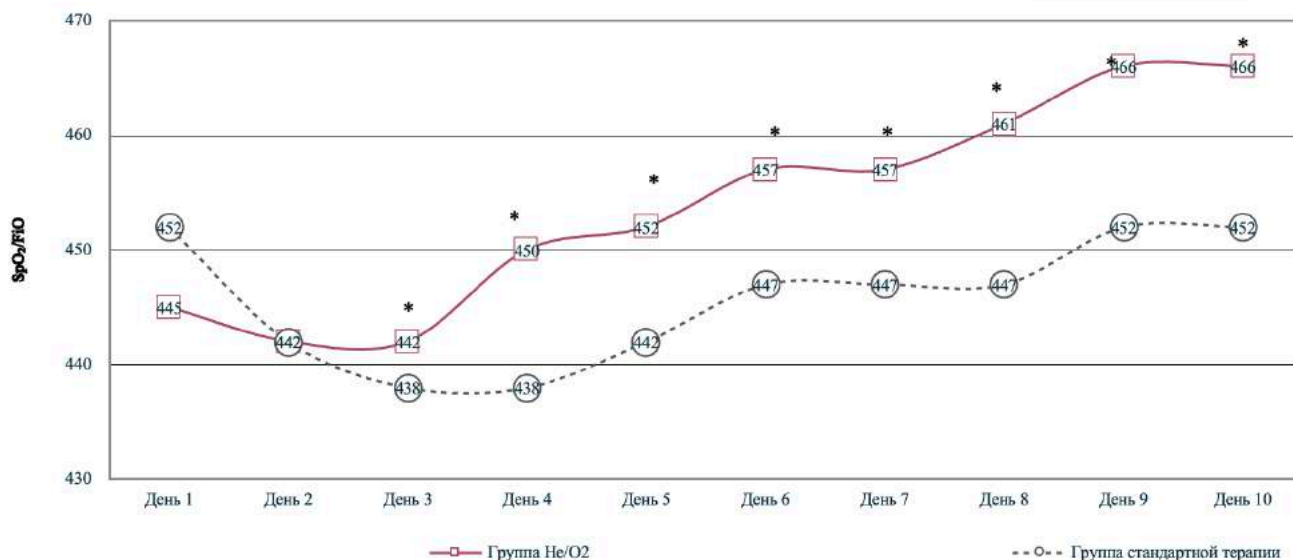


Рисунок 6 – Время достижения нормализации сатурации ($\geq 95\%$) в группах сравнения

3.3. Динамика показателя SpO₂/FiO₂ в группе стандартной терапии с применением He/O₂ и стандартной терапии

В обеих группах индекс SpO₂/FiO₂ снизился на второй день исследования, выйдя на плато к третьему дню, и далее стал показывать положительную динамику у пациентов, где применялась гелий-кислородная смесь (рис. 7).

У пациентов группы стандартной терапии снижение имело место до третьего дня, выйдя на плато на четвертый, после чего показатель стал плавно увеличиваться. При сравнении отношения SpO₂/FiO₂ по группам установлено, что в первые два дня исследования статистически значимых различий не было, однако с третьего дня по 10-й медиана показателя у пациентов из группы, где дополнительно к стандартной терапии были включены ингаляции He/O₂, значимо была выше.



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

** Аналогичные изменения установлены по W-критерию Вилкоксона.

Рисунок 7 - Динамика SpO₂/FiO₂ в группах сравнения

3.3.1. Оценка частоты применения респираторной поддержки

При сравнении частот потребности в применении респираторной поддержки в виде низкопоточной оксигенации не было выявлено значимых различий: в группе He/O₂ применялась в 15% случаев (у 8 пациентов из 52), в группе стандартной

терапии – в 24% (у 10 пациентов из 41). Различия статистически не значимы ($p = 0,3$; точный критерий Фишера).

Однако стоит заметить, что в дальнейшем два пациента из группы стандартной терапии были переведены на высокопоточную оксигенацию, тогда как в группе применения гелий-кислородной смеси ухудшения состояния с потребностью в эскалации респираторной поддержки не отмечалось.

3.3.2. Оценка частоты переводов на следующую ступень поддержки в группах сравнения

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

В группе He/O₂ данное событие встречалось в 4% случаев (у 2 пациентов из 52), тогда как в контрольной группе – в 17% (у 7 пациентов из 41). При сравнении частот переходов на следующий шаг респираторной терапии выявлено статистически значимое

различие между группами по изучаемому событию ($p = 0,03$; точный критерий Фишера). Отношение шансов – 0,194 (ДИ; 0,038; 0,992), что соответствует снижению шанса (ОШ располагается от 0 до 1 – снижение риска в группе применения He/O₂). При этом ДИ находится левее единицы, следовательно, шанс потребности в эскалации респираторной поддержки статистически значимо выше в группе стандартной терапии по сравнению с группой He/O₂.

Из графика видно, что число пациентов в группе He/O₂, которые были переведены с низкопоточной оксигенации на высокопоточную, было меньше числа пациентов из группы стандартной терапии (рис. 8).

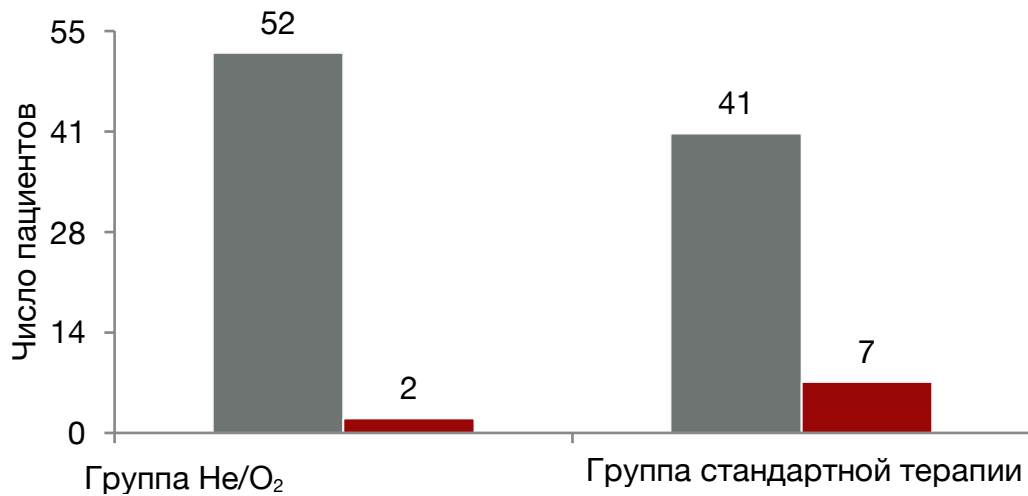


Рисунок 8 – Частота эскалации респираторной поддержки в группах сравнения

3.3.3. Оценка частоты применения СРАР-терапии

СРАР-терапия была применена в группе He/O₂ 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) (рис. 9).

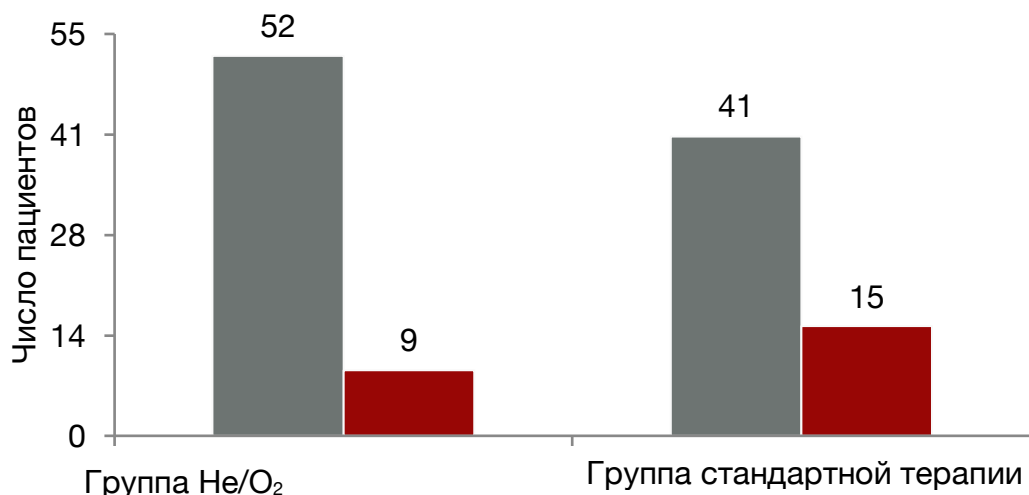


Рисунок 9 – Частота применения СРАР-терапии в группах сравнения

3.3.4. Продолжительность респираторной поддержки

Продолжительность респираторной поддержки в группе He/O₂ составила 5 суток (2,5; 7), 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), так как $p < 0,01$, т.е. гелий-кислородная смесь значимо влияет на продолжительность респираторной поддержки. Графическое представление данных отражено на рис. 10.

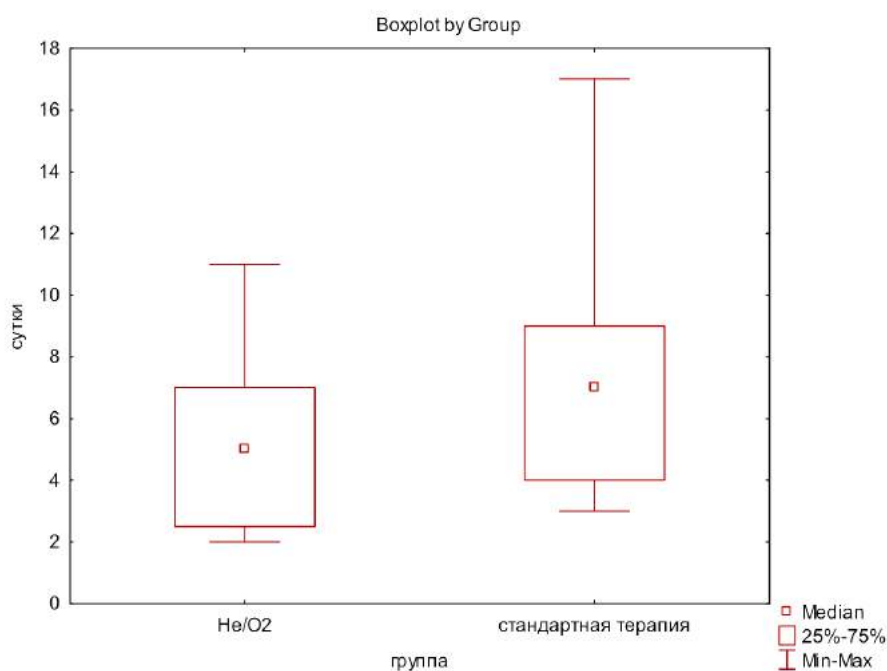


Рисунок 10 – Продолжительность проведения респираторной поддержки в группах

При проведении сравнительного анализа сроков, при которых отсутствует необходимость в респираторной поддержке, по группам обнаруживаются различия: 6 дней (4; 8,5) в группе He/O₂ и 8 (5; 11) – в группе 2. Это статистически значимо ($p = 0,023$; U-критерий Манна – Уитни).

3.4. Оценка времени клинического улучшения по семикатегориальной шкале клинического статуса

При включении в исследование пропорции пациентов по категориям не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$ – табл. 12).

Таблица 13 – *Распределение пациентов по семикатегориальной порядковой шкале клинического улучшения*

Категория	Все пациенты (n = 93)	Группа		p*
		He/O ₂ (n = 52)	Стандартная терапия (n = 41)	
3-я категория	36 (39%)	20 (38%)	16 (39%)	0,999
4-я категория	48 (51%)	24 (46%)	24 (59%)	0,297
5-я категория	9 (10%)	8 (15%)	1 (2%)	0,072

* По критерию Фишера.

Примечание: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) величин.

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/O₂ по сравнению с группой стандартной терапии. Медиана в группе He/O₂ составила 5 суток (4; 7,5), в группе стандартной терапии – 8 (5; 9) (рис. 11–13).

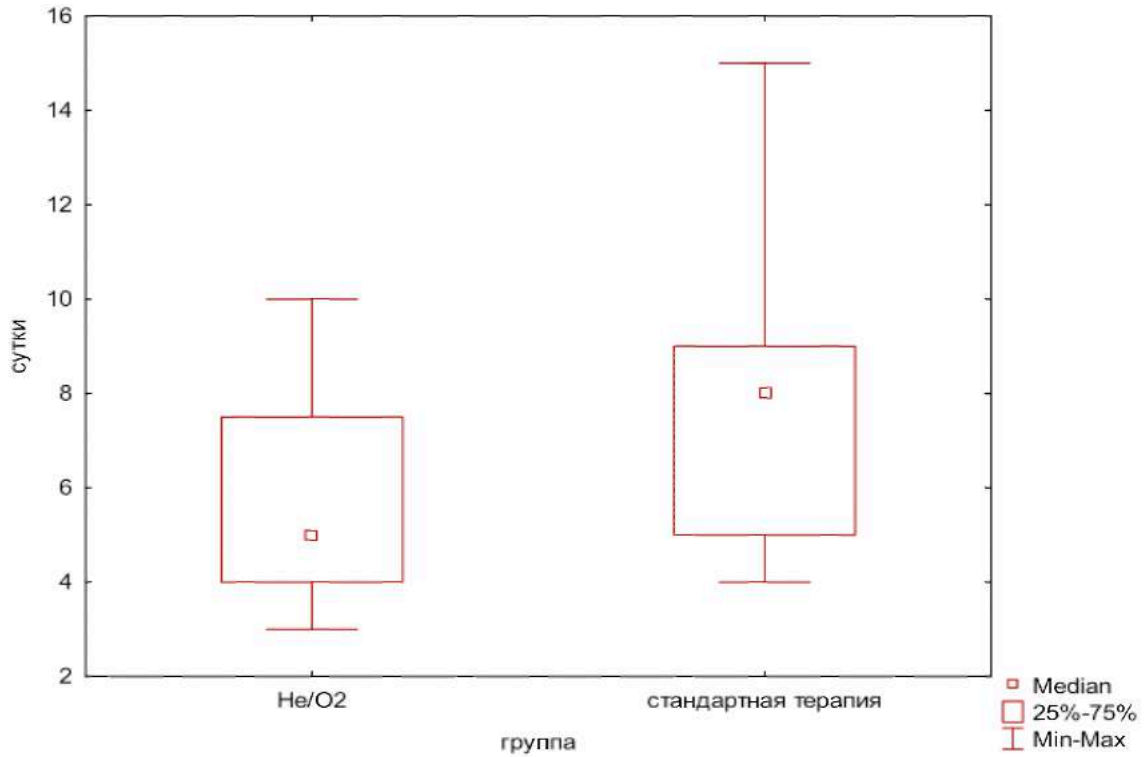


Рисунок 11 - Время достижения клинического улучшения на одну категорию по группам

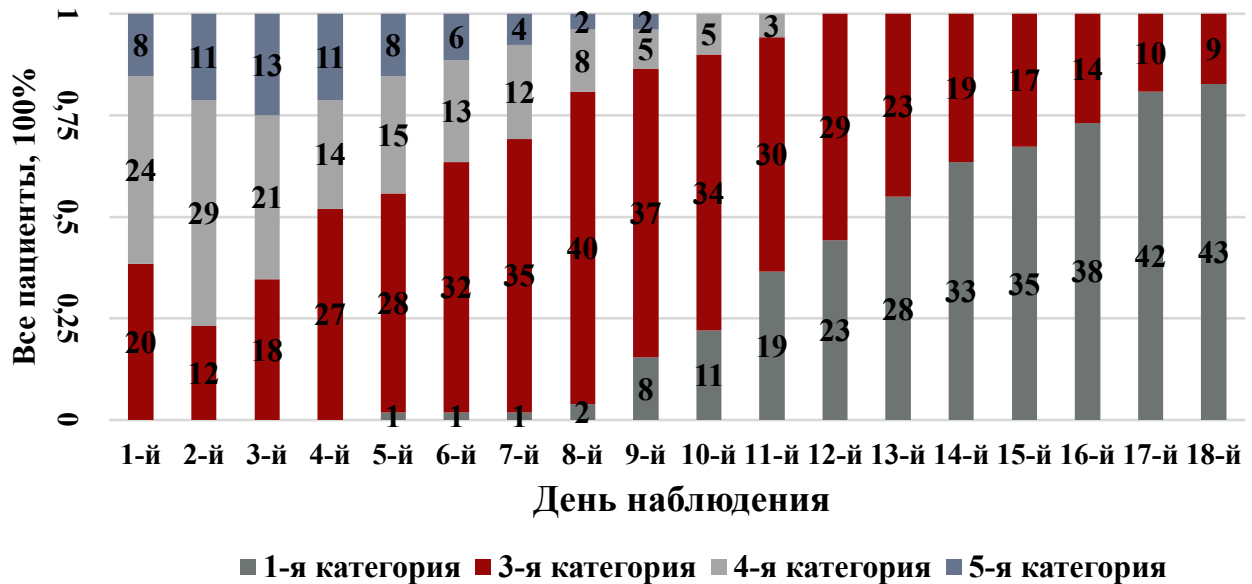


Рисунок 12 - Динамика распределения пациентов в группе He/O2 по семикатегориальной шкале клинического улучшения

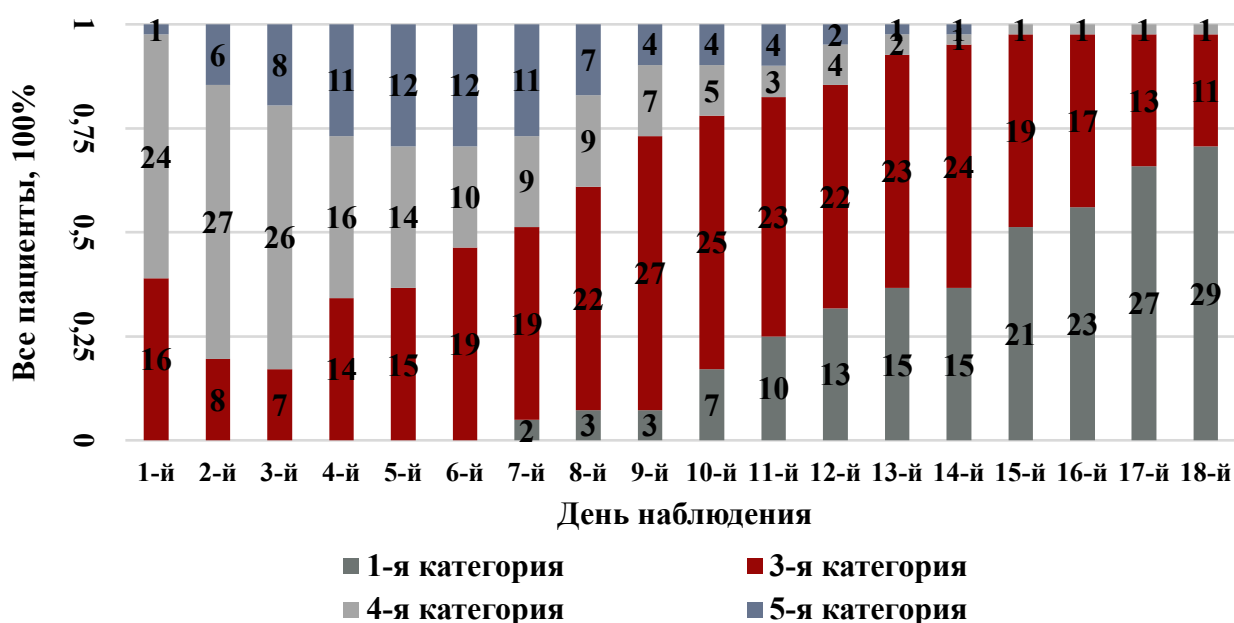


Рисунок 13 – Динамика распределения пациентов в группе стандартной терапии по семикатегориальной шкале клинического улучшения

3.4.1. Время улучшения клинического статуса на две категории

Клиническое улучшение на две категории зарегистрировано на 10-е сутки (8; 11) в группе He/O₂. В группе стандартной терапии улучшение выявлено на 12-е сутки (9; 13). Различия статистически незначимы ($p = 0,252$; U-критерий Манна – Уитни) (рис. 14).

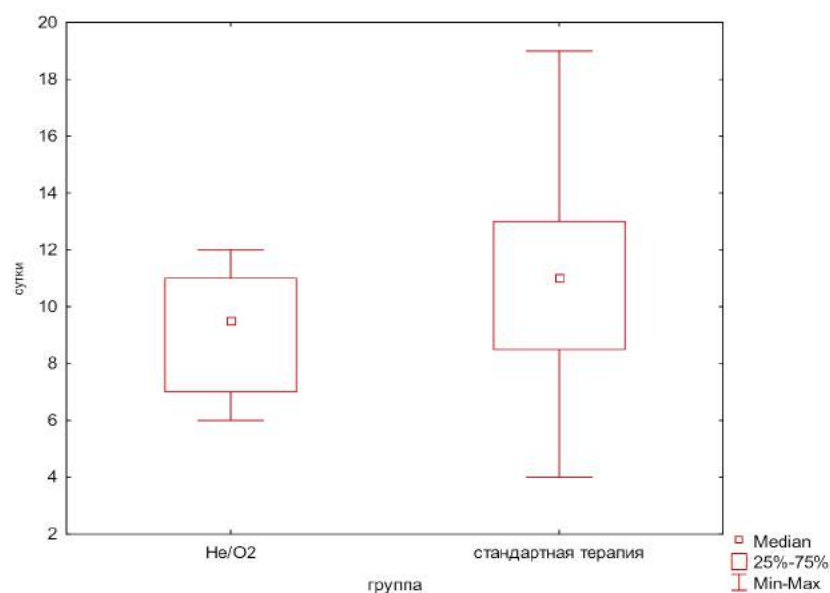


Рисунок 14 – Диаграмма размаха: день клинического улучшения на две категории

3.5. Продолжительность госпитализации и пребывания в ОРИТ

При сравнении продолжительности госпитализации по группам установлено статистически значимое различие ($p = 0,045$; U-критерий Манна – Уитни). Время госпитализации в группе He/O₂ составило 12 дней (9,5; 16), тогда как в стандартной терапии – 14 (11; 18). Графически характеристики распределения данных представлены на рис. 15.

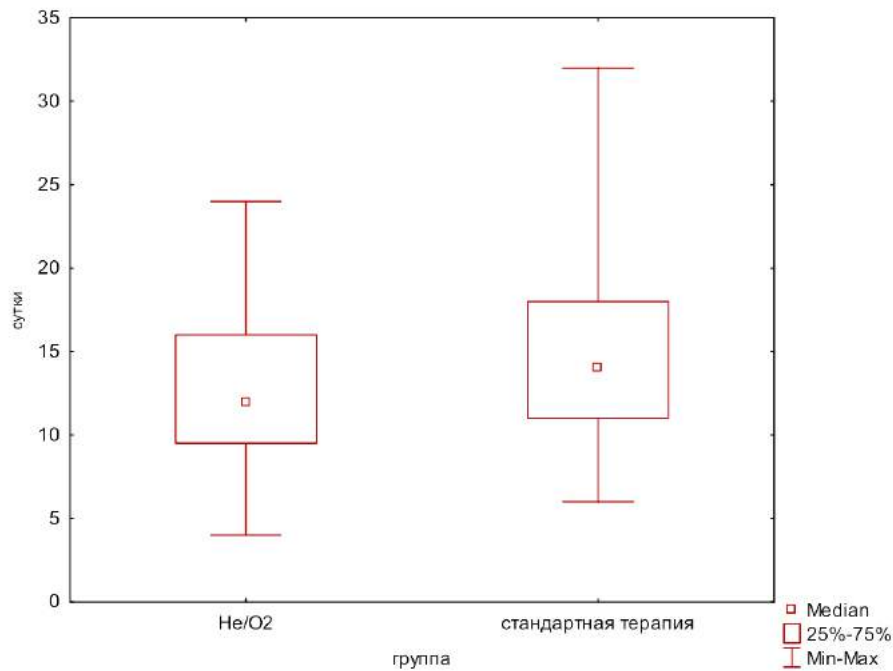


Рисунок 15 – Продолжительность госпитализации

Продолжительность пребывания в ОРИТ. 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/O₂ составила 5 (4; 7,5), тогда как в стандартной терапии – 7 (3; 9). Графически характеристики распределения данных представлены на рис. 16.

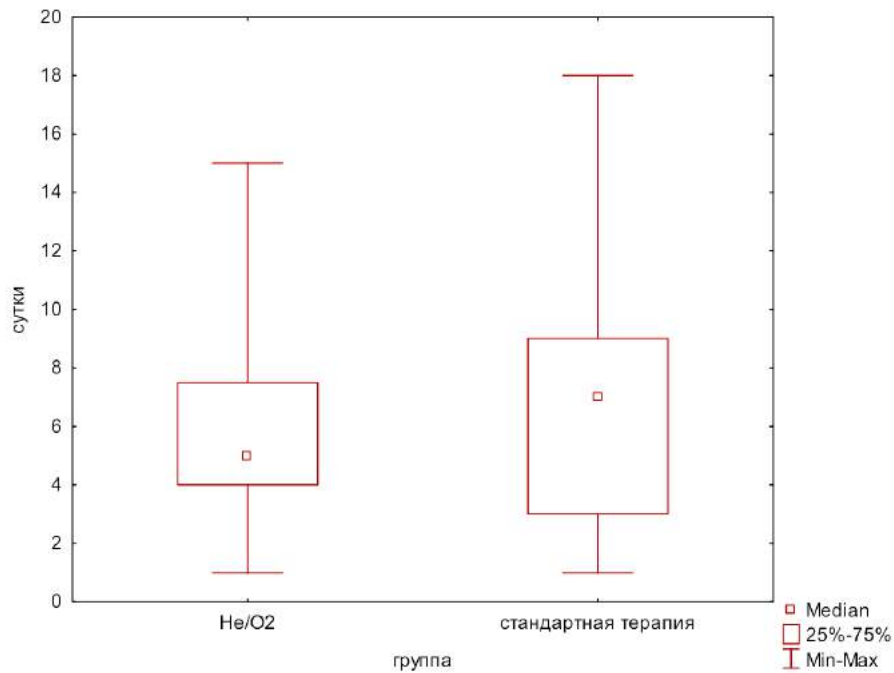


Рисунок 16 – Продолжительность пребывания в ОРИТ

Включение гелий-кислородной смеси в стандартную терапию приводило к более быстрому восстановлению показателя насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2). Начиная с третьих суток эти различия становились статистически значимыми.

Следует подчеркнуть, что время в сутках от начала исследования до прекращения дополнительной оксигенации оказалось меньше в группе применения гелий-кислородной смеси. Время клинического улучшения, т.е. деэскалации респираторной поддержки, было статистически значимо меньше в группе He/O_2 . Это отражает показатель «Клиническое улучшение – снижение на одну категорию по семикатегориальной шкале клинического улучшения», медиана которого статистически значимо ниже в группе He/O_2 по сравнению со стандартной.

Продолжительность госпитализации статистически значимо меньше в группе He/O_2 .

Ингаляция He/O_2 приводит к более быстрому восстановлению насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2), что способствует сокращению сроков кислородотерапии и госпитализации.

3.6. Продолжительность респираторной поддержки при различных степенях тяжести КТ в группах сравнения

При анализе продолжительности респираторной поддержки (табл. 13) отмечаются различия в медианах времени проведения РП при различных степенях поражения легких

по КТ по группам. Меньше показатель в группе, где применялась гелий-кислородная смесь, однако статистически значимых различий не выявлено. Возможно, для установления достоверных различий требуется больший объем выборки.

Таблица 14 – Продолжительность респираторной поддержки при различных степенях КТ в группах сравнения

Степень КТ	Группа				p*
	He/O ₂		Стандартная терапия		
	n пациентов	Число дней РП, Me (Q1; Q3)	n пациентов	Me (Q1; Q3)	
1-я	14	4 (2; 6)	16	6 (3; 11)	0,101
2-я	18	6 (2; 8)	14	7 (5; 8)	0,220
3-я	8	7 (4; 9)	5	8 (8; 8)	0,284

* U-критерий Манна – Уитни.

Примечание: данные представлены в виде частот (n) и процентов (%).

3.7. Динамика развития пневмонии в группах сравнения

Проведен сравнительный анализ количества дней, прошедших до наступления 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) стабилизацию состояния. Все это мы определили как улучшение.

При сравнительном анализе дня, на который происходило улучшение в группах сравнения, получены следующие данные. В группе He/O₂ – 6-й день (4; 8), а в группе стандартной терапии – 7-й (2; 13). Статистически значимых различий между группами не установлено (p = 0,093; U-критерий Манна – Уитни), хотя медианы имеют различия. Поэтому можно говорить о наличии тенденции к сокращению времени до стабилизации или положительной динамики поражения легких по данным компьютерной томографии.

Это может быть связано с положительным противовоспалительным влиянием гелия на ткань легкого, эффектом, снижающим сосудистую проницаемость

(стабилизирующим влиянием на белки – увеличивает период полжизни *кадгерин*ов, *адгезин*ов, обеспечивающих межклеточный контакт). Тем самым уменьшаются капиллярная утечка жидкости и миграция иммунокомпетентных клеток в интерстиций.

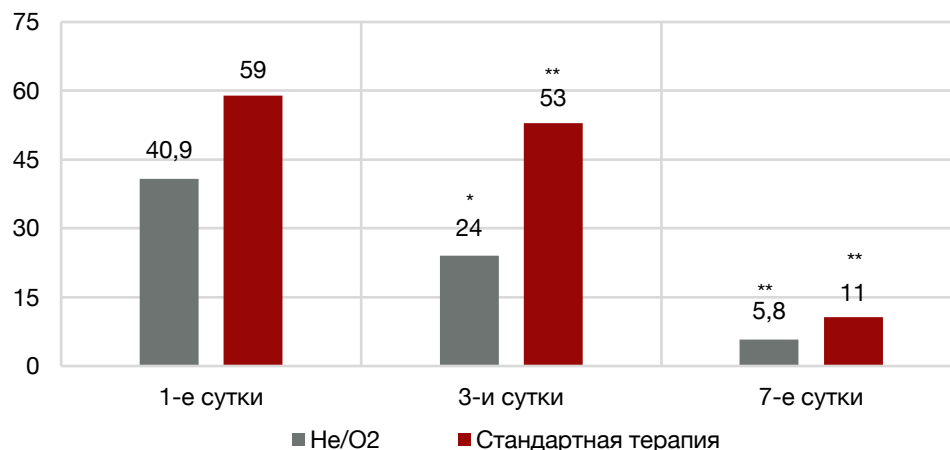
При этом скорость клинического выздоровления опережает восстановление по данным КТ: происходит регрессия признаков ДН, уменьшается объем необходимой РП, восстанавливается сатурация. Но при этом сохраняются длительное время очаги поражения легочной ткани.

3.8. Лабораторные исследования

3.8.1. Оценка динамики СРБ в группах сравнения

При сравнении двух групп по уровню С-реактивного белка на 3-и и 7-е сутки выявлено статистически значимое различие на 3-и сутки исследования ($p = 0,05$, U-критерий Манна – Уитни). Медиана С-реактивного белка в группе He/O₂ составила 24 (12; 41,7), в группе стандартной терапии – 53 (22,7; 90).

При изучении динамики уровня С-реактивного белка в группах (табл. 14) выявлено статистически значимое различие между 1-ми и 3-ми сутками в группе He/O₂ ($p < 0,01$, по критерию Вилкоксона, тогда как в группе стандартной терапии статистически значимые различия появились только на 7-е сутки. Графическое представление результатов – на рис. 17.



Примечание: данные представлены в виде медианы. Статистически значимые различия установлены: * – по U-критерию Манна – Уитни; ** – по критерию Вилкоксона.

Рис. 17 – Динамика уровня С-реактивного белка в группах сравнения

Таблица 15 – Динамика уровня С-реактивного белка в исследуемых группах

Группа	Сутки			p*
	1-е	3-и	7-е	
He/O ₂	40,9 (18,5; 70,6)	24 (12; 41,7)**	5,75 (2; 15,2)	p < 0,001** p ₁₋₃ < 0,001*** p ₃₋₇ < 0,001***
Стандартная терапия	59 (21,8; 81,2)	53 (22,7; 90)	10,6 (4; 25)	p ₁₋₃ = 0,78*** p ₃₋₇ < 0,001***

* Изменения показателей статистически значимы (p < 0,05).

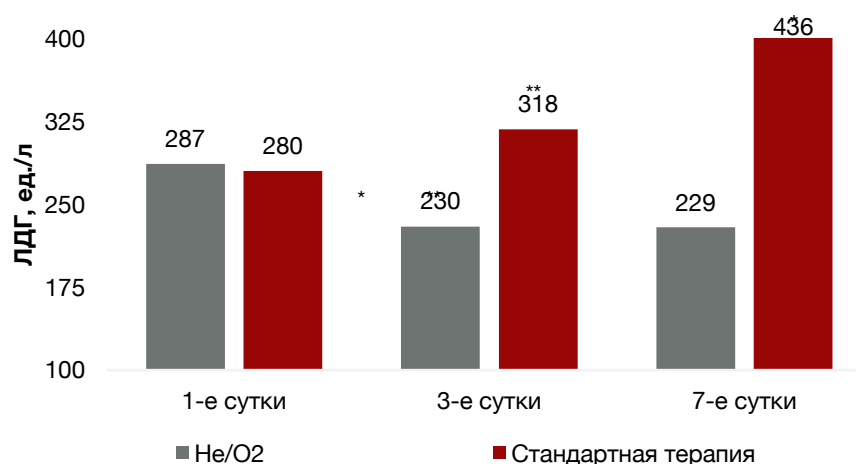
** По U-критерию Манна – Уитни;

*** По критерию Вилкоксона.

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и его нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3).

3.8.2. Сравнительная оценка динамики лактатдегидрогеназы в группах сравнения

При оценке динамики уровня лактатдегидрогеназы (табл. 15) выявлены статистически значимые различия между группами с 3-х по 7-е сутки исследования (p = 0,007 и p < 0,001; U-критерий Манна – Уитни). Медианы для групп представлены в табл. 15. Графическое представление результатов дано на рис. 18.



Примечание: данные представлены в виде медианы (Me), ее нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Изменения показателей статистически значимы (p < 0,05).

* По U-критерию Манна – Уитни.

** По критерию Вилкоксона.

Рисунок 18 – Динамика уровня лактатдегидрогеназы в группах сравнения

Таблица 16 – Динамика уровня ЛДГ в исследуемых группах

Сутки	Группа He/O ₂ (n = 52)	Группа стандартной терапии (n = 41)	p*
1-е	286 (239; 316)	280 (232; 335)	0,680
3-и	230(197,5; 293,5) p ₁₋₃ **	318(266; 384) p ₁₋₃ **	0,008
7-е	229(181; 255)	436(278; 612)	0,0002

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и ее нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Изменения показателей статистически значимы (p < 0,05).

* По U-критерию Манна – Уитни.

** По критерию Вилкоксона.

3.8.3. Динамика лейкоцитов в группах сравнения

При сравнении двух групп по уровню лейкоцитов статистически значимых различий на всем протяжении исследования не установлено, кроме значений на седьмой день (табл. 16).

Таблица 17 – Динамика лейкоцитов в группе He/O₂ и стандартной терапии

Сутки	Группа He/O ₂ (n = 52)	Группа стандартной терапии (n = 41)	p*
1-е	4(3,5; 5,8)	4,2(3,5; 5)	0,844
3-и	4,4(3,7; 5,5)	4,3(3; 5)	0,276

7-е	5(4; 6)	4(3,4; 5)	0,029
10-е	5(4; 6)	5(4,3; 6)	0,677

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и ее нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3).

* р определен по U-критерию Манна – Уитни, статистически значимые различия приняты при $p < 0,05$.

3.8.4. Динамика лимфоцитов в группах сравнения

При изучении динамики медианы лейкоцитов в двух группах не было выявлено статистически значимых различий при сравнении (табл. 17).

Таблица 18 – Динамика лимфоцитов в группах

Сутки	Группа He/O ₂ (n = 52)	Группа стандартной терапии (n = 41)	Критерий Манна – Уитни
1-е	0,9(0,57; 1,25)	1(0,7; 1,3)	0,261
3-и	1(0,7; 1,5)	1(0,8; 1,4)	0,462
7-е	1(0,8; 1,7)	1,2(0,9; 1,6)	0,489
10-е	1,5(0,9; 2)	1,5(1,2; 2)	0,542

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и ее нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3); р определен с помощью U-критерия Манна – Уитни, статистически значимые различия приняты при $p < 0,05$.

3.8.5. Динамика иммуноглобулинов классов М и G в исследуемых группах

Анализ динамики титра специфических антител классов М и G, вырабатываемых против SARS-CoV-2, позволяет оценивать иммунный ответ и косвенно судить о стадии развития заболевания. Нарастание титра IgM соответствует развитию острой фазы заболевания, а стабилизация показателя и его снижение – окончанию острой фазы заболевания.

Динамику титра IgM в группах сравнения. При сравнении двух групп по иммуноглобулину класса М не обнаружено статистически значимых различий между двумя группами. Данные представлены в табл. 18.

Таблица 19 – Динамика IgM в группах

Сутки	Группа He/O ₂ (n = 52)	Группа стандартной терапии (n = 41)	Критерий Манна – Уитни
1-е	0,6 (0,15; 2)	0,95 (0,3; 3,6)	0,218
3-и	3(1,6; 1,4)	2(0,7; 6,5)	0,400
7-е	4,2(2,8; 8)	6(3; 11)	0,392
Выписка	4,2(2,3; 8)	5,2(2,7; 9)	0,309

Примечание: данные представлены в виде медиан и их квартилей; р определен с помощью U-критерия Манна – Уитни, статистически значимые различия приняты при $p < 0,05$.

Динамика IgG в группах сравнения. Все пациенты демонстрировали плавный рост титра антител класса IgG в процессе лечения. При этом не обнаружено статистически значимых различий между двумя группами при сравнении значений иммуноглобулина G во временных точках: 1-е, 3-и, 7-е, 10-е сутки наблюдения и при выписке пациента. Данные представлены в табл. 19.

Таблица 20 – Динамика Ig G в группах

Сутки	Группа He/O ₂ (n = 52)	Группа стандартной терапии (n = 41)	Критерий Манна – Уитни
1-е	3,9(1,5; 59)	8,7(1,2; 39)	0,728
3-и	43,9(18; 92)	26,8(3,5; 81)	0,197
7-е	93(63; 110)	88(70; 116)	0,886

Выписка	97(71; 123)	110(86,5; 135)	0,126
---------	-------------	----------------	-------

Примечание: данные представлены в виде медиан и их квартилей; р определен с помощью U-критерия Манна – Уитни; статистически значимые различия приняты при $p < 0,05$.

3.8.6. Динамика результатов ПЦР-теста на определение Sars-CoV-2 в группах сравнения

При исследовании мазков со слизистых оболочек верхних дыхательных путей методом ПЦР выявление РНК коронавируса Sars-CoV-2 в момент включения в исследование в нашей выборке показало наличие положительного результата в 77,4% случаев из 93 пациентов. Данные представлены в табл. 20.

Таблица 21 – Частота положительных и отрицательных результатов ПЦР-тестов

Результат	Группа He/O ₂ (n = 52)	Группа стандартной терапии (n = 41)	Точный критерий Фишера
Положительный	42 (80,8%)	30 (73,2%)	0,45
Отрицательный	10 (19,2%)	11 (26,8%)	

Примечание: данные представлены в виде частот (n) и процентов (%).

ПЦР-тесты проводили в дальнейшем на 3-и и 7-е сутки наблюдения. При выявлении значимых изменений в результатах был применен тест Q Кохрена для повторных испытаний в двух группах.

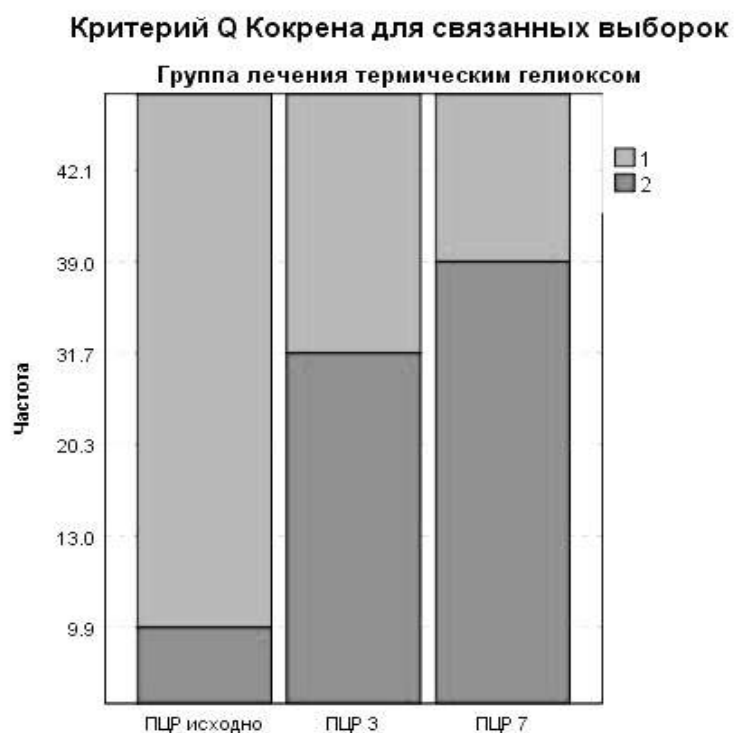
Так, в группе He/O₂ при сравнении результатов ПЦР-теста, полученных на 1-е, 3-и и 7-е сутки, выявлено статистически значимое различие между выборками частоты положительных результатов тестов ПЦР ($p < 0,001$).

Post-hoc-анализ выявил статистически значимую динамику роста при сравнении исходного значения и значения ПЦР на 3-й день (с 9,9 до 31,7%), на 7-й день (с 9,9 до 39%). Результаты представлены в табл. 21 и на рис. 19.

Таблица 22 – Динамика результатов ПЦР в группе He/O₂

Признак	Этап наблюдения			Критери й Кохрена, р*
	Отрицательны й ПЦР в момент начала лечения	Отрицательны й ПЦР на 3-й день лечения	Отрицательны й ПЦР на 7-й день лечения	
Наличие отрицательног о ПЦР	9,9%	31,7%	39%	< 0,001 р ₁₋₂ < 0,001 р ₁₋₃ < 0,001

* Различия статистически значимы.



Примечание: 1 – положительный результат ПЦР; 2 – отрицательный результат ПЦР.

Рисунок 19 – Динамика результатов ПЦР-тестов на обнаружение РНК SARS-CoV-2 в группе терапии He/O₂ при включении в исследование, на 3-й и 7-й дни исследования

В группе стандартной терапии результаты также были статистически значимыми ($p < 0,001$). Данные представлены в табл. 22.

Таблица 23 – Результаты ПЦР в группе лечения стандартной терапии

Признак	Этап наблюдения			Критерий Кохрена, p^*
	Отрицательный ПЦР в момент начала лечения	Отрицательный ПЦР на 3-й день лечения	Отрицательный ПЦР на 7-й день лечения	
Наличие отрицательного ПЦР	9,8%	16,8%	26,7%	$< 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} 0,02$

* Различия статистически значимы.

Post-hoc-анализ выявил значимую динамику при сравнении исходного и конечного показателя (с 9,8 до 26,7%) и результатов ПЦР на 3-й и 7-й дни (с 16,8 до 26,7%).

При комплексном анализе полученных данных можно отметить, что в группе применения гелий-кислородной смеси отмечается более высокое нарастание процента отрицательного результата ПЦР, что может указывать на ускоренную элиминацию вируса из дыхательных путей по сравнению с группой стандартной терапии.

При анализе с применением точного критерия Фишера данные статистически незначимы ($p > 0,05$). В группе стандартной терапии ПЦР на 3-й день равен 0,54.

3.8.7. Алгоритм применения термической гелий-кислородной смеси

На основании полученного клинического опыта работы с пациентами COVID-19 определен алгоритм (рис. 20) для выполнения ингаляций термической гелий-кислородной смесью у пациентов с различной степенью тяжести заболевания.

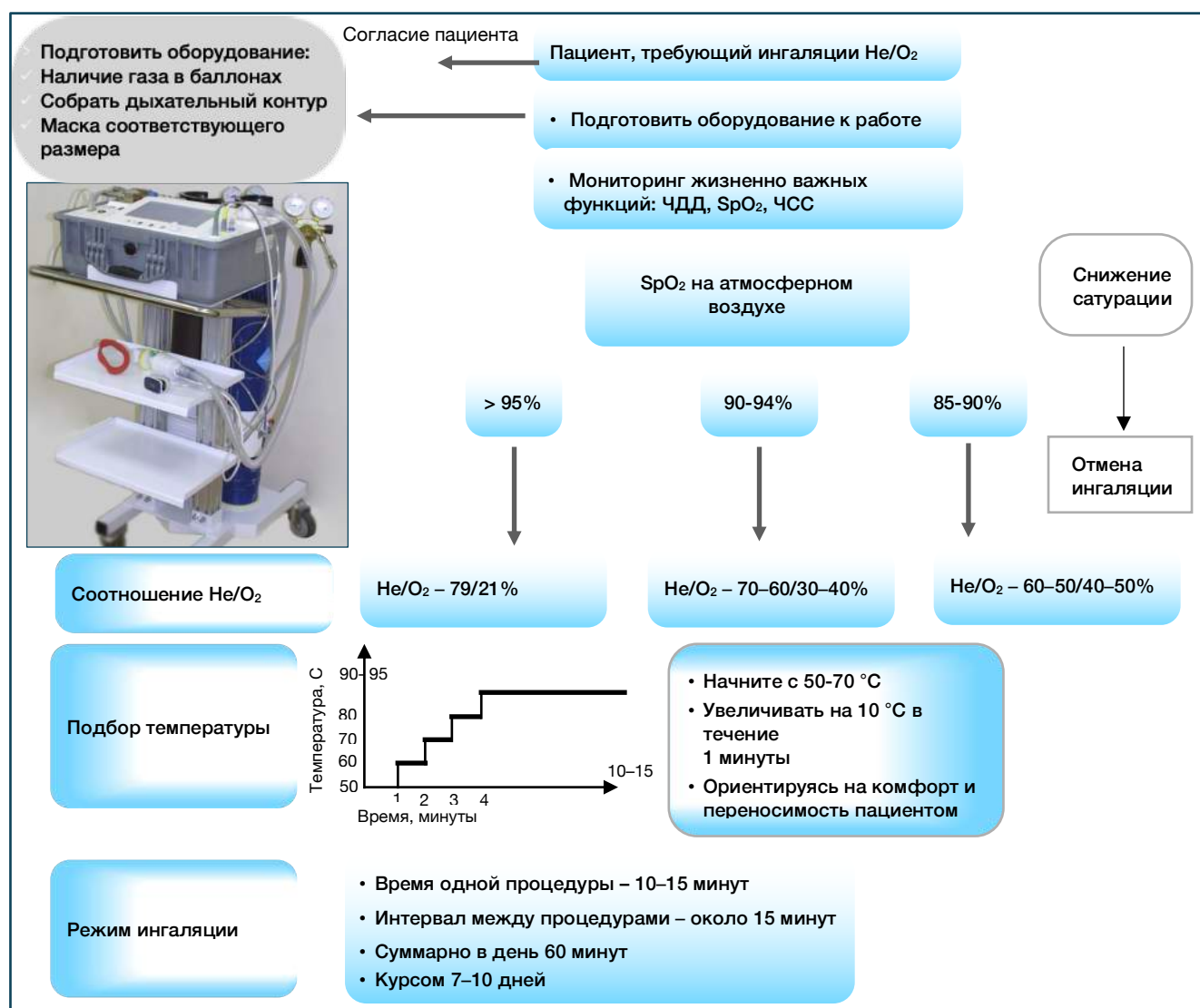


Рисунок 20 – Алгоритм применения термической гелий-кислородной смеси

Критерии включения He/O₂ в комплексную терапию пациентов с COVID-19: самостоятельное дыхание через естественные дыхательные пути; поражение легких КТ-1–КТ-3; стабильная гемодинамика. Обязательными для адекватного выполнения процедуры считаем следующие принципы:

1. Непрерывное мониторирование сатурации, которое позволит оптимально подобрать соотношение газов, чтобы концентрация гелия в подаваемой 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 в диапазоне 95–97%:

- сатурация $\geq 95\%$ при самостоятельном дыхании на атмосферном воздухе: устанавливается концентрация ингалируемого кислорода 21–30% с дальнейшей его титрацией до уровня SpO_2 95–97%;
- сатурация 90–94% при самостоятельном дыхании на атмосферном воздухе: устанавливать концентрацию ингалируемого кислорода 30–40% с дальнейшей его титрацией до уровня SpO_2 95–97%;
- сатурация 85–90% при самостоятельном дыхании на атмосферном воздухе: устанавливается концентрация ингалируемого кислорода 40–50% с дальнейшей его титрацией до уровня SpO_2 95–97%;
- сатурация 80–85% при самостоятельном дыхании на атмосферном воздухе: устанавливается концентрация 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 надо в температурном диапазоне 50–70 °С в зависимости от восприимчивости пациента с последующим пошаговым увеличением температуры в

течение нескольких минут (каждую одну минуту на 10 °С) до достижения целевой температуры 90–95 °С.



Рисунок 21 – Процедура ингаляций термической гелий-кислородной смеси

3.9. Клинический пример

Женщина (39 лет, врач-анестезиолог-реаниматолог) поступила 30 апреля 2020 г. (первая волна заболеваемости) в 09:00 по каналу скорой помощи в приемное отделение инфекционного корпуса НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с жалобами на фебрильную лихорадку в течение пяти дней, сухой кашель, слабость и выраженную слабость.

Анамнез: заболевание началось 25 апреля 2020 г. с повышения температуры тела до 37,8 °С и возникновения слабости. На 2-й день пациентка обратилась к участковому терапевту в поликлинику по месту жительства, где был взят мазок из носоглотки. На следующий день получен положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на обнаружение РНК SARS-CoV-2.

На амбулаторном этапе была назначена терапия: амоксициллин 500 мг/сут., ингавирин 90 мг/сут., парацетамол симптоматически. В течение следующих трех дней состояние пациентки ухудшалось: стали беспокоить сухой кашель и одышка. В связи с сохраняющимися симптомами было принято решение о госпитализации.

При поступлении физикальное обследование показало: кожные покровы физиологического цвета, горячие, определяется румянец щек, температура тела 39,3 °С, АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС 87 ударов в минуту. Дыхание учащенное (ЧДД 19 в минуту), одышка при физической нагрузке, сатурация артериальной крови (SpO₂) при дыхании атмосферным воздухом в покое 96%. В лабораторных данных отмечен повышенный уровень СРБ – 40,7 ед/л.

Инструментальные методы исследования. По данным КТ органов грудной клетки определены множественные разнокалиберные участки уплотнений по типу матового стекла с консолидациями (объем поражения правого и левого легкого по 25%), что соответствует среднетяжелой степени тяжести (КТ-2) (рис. 22).

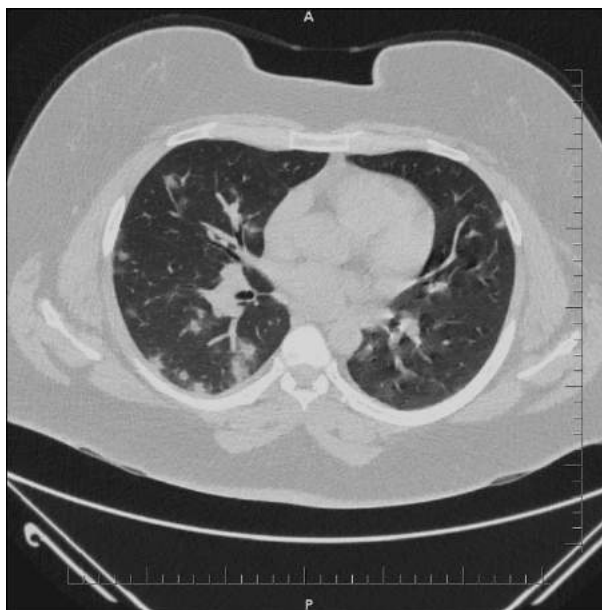


Рисунок 22 – Компьютерная томография грудной клетки при поступлении (5-й день заболевания) среднетяжелой степени тяжести КТ-2. Компьютерная томограмма, аксиальный срез: множественные двусторонние разнокалиберные участки по типу матового стекла с консолидациями

Состояние пациентки расценено как среднетяжелое течение заболевания COVID-

19. Пациентке назначена терапия:

- противовирусная терапия (перорально: лопинавир + ритонавир 200 + 50 мг 2 раза в сутки, гидроксихлорохин 400 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, азитромицин 500 мг 2 раза в сутки);
- антикоагулянтная терапия в профилактических дозах (надропарин кальция 2850 анти-ХА 0,4 мл 2 раза в сутки подкожно);
- антипиретическая терапия (ацетаминофен 500 мг перорально) симптоматически.

На 2-е сутки госпитализации (6-е сутки болезни), несмотря на терапию, динамика заболевания отрицательная: появилась одышка в покое, отмечена десатурация с падением показателя SpO_2 до 93% при дыхании атмосферным воздухом. В связи с этим начата респираторная поддержка – инсуффляция увлажненного кислорода через носовые канюли со скоростью потока от 5 до 7 литров в минуту в сочетании с пром-позицией.

По данным лабораторных анализов отмечено нарастание С-реактивного белка – 92,7 г/л. Было принято решение о дополнении терапии трансфузией плазмы от донора COVID-реконвалесцента.

На 3-и сутки госпитализации (7-е сутки болезни) состояние продолжало ухудшаться с сохранением лихорадки и прогрессированием дыхательной недостаточности. Респираторная поддержка эскалирована до применения высокопоточной назальной оксигенации с параметрами 25 л/мин, 60% O₂.

При повторной томографии грудной клетки отмечали отрицательную динамику, прогрессирование объема поражения паренхимы – 25–50% легочной ткани до 3-й степени. КТ-картина соответствовала тяжелой степени поражения паренхимы (КТ-3) (рис. 23). С учетом ухудшения клинического состояния и рентгенологической картины было принято решение о введении тоцилизумаба в дозе 600 мг.

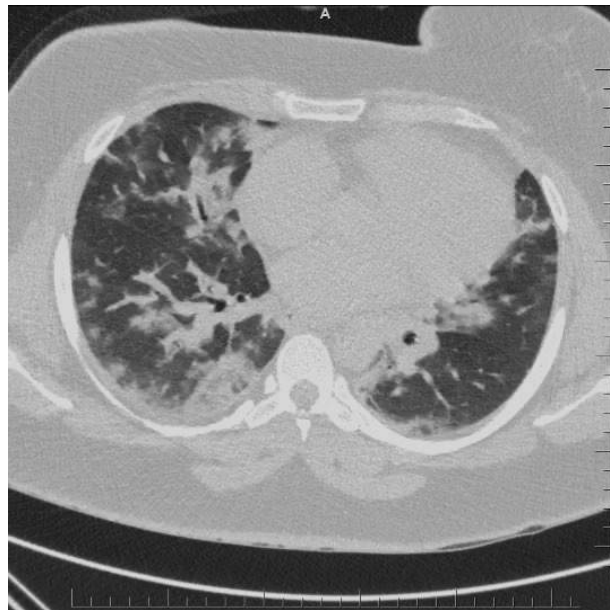


Рисунок 23 – Компьютерная томограмма грудной клетки в аксиальной плоскости, выполненная на третьи сутки после госпитализации. Отмечается отрицательная динамика в виде увлечения объема поражения паренхимы легких и появления новых очагов (более выражено справа). Компьютерно-томографическая картина соответствует тяжелой степени поражения легочной паренхимы (КТ-3)

На 3–4-е сутки госпитализации (7–8-е сутки заболевания) болезнь продолжала прогрессировать: одышка возникала при малейшем физическом усилии с десатруацией до 80% при дыхании атмосферным воздухом, сохранялась лихорадка до 38–39 °С. К методам респираторной поддержки добавлена неинвазивная вентиляция легких в режиме СРАР. Ухудшение клинического состояния определило повторное назначение тоцилизумаба в дозе 800 мг.

На 5-е сутки госпитализации проведена повторная компьютерная томография. Повторно зарегистрирована отрицательная динамика, с еще более обширным двусторонним поражением легких, достигшим 50–75%, поражение до 75% с обеих сторон, увеличение очагов консолидации (КТ-3) (рис. 24).



Рисунок 24 – Компьютерная томограмма грудной клетки на пятые сутки госпитализации (девятый день заболевания) в аксиальной плоскости. КТ-признаки инфильтративно-воспалительных изменений тяжелой степени тяжести (КТ-3). Отмечается отрицательная динамика в виде увеличения зон консолидации и участков «матового стекла», усиленный ретикулярный паттерн

На 10-й день заболевания в связи с сохраняющейся дыхательной недостаточностью начали ингаляции термической гелий-кислородной смесью.

Ингаляции проводили на протяжении семи дней (10–17-й день заболевания) аппаратом, формирующим однородную гелий-кислородную смесь с возможностью изменять как концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси, ориентируясь на SpO_2 , так и температуру, ориентируясь на комфорт пациента.

Во время ингаляций непрерывно обеспечивался мониторинг различных параметров, отображаемых на дисплее аппарата: ЧДД, дыхательного объема (ДО), FiO_2 , температуры подаваемого газа. Процедуры выполняли по 8–10 минут, общее время составляло 60 минут в сутки. Гелий-кислородная смесь подавалась с температурой 80–90 °С.

Ингаляция проводилась в прон-позиции с 10-го по 12-й день госпитализации, с 13-го по 17-й дни – в положении полулежа и сидя в постели. Для оценки терапии He/O₂ ежедневно проводили сбор информации о состоянии пациентки до и во время ингаляции. В табл. 23 приведены полученные данные.

Таблица 24 – Общие клинические данные

Показатель		Сутки болезни (сутки госпитализации)								
		5-6-е (1-2-е)	7-8-е (3-4-е)	9-10-е (5-6-е)	11-12-е (7-8-е)	13-14-е (9-10-е)	15-16-е (11-12-е)	17-е (13-е)	18-19-е (14-15-е)	20-е (16-е)
SpO ₂ , %		95– 96	90	85– 80	88– 81	86– 89	90– 94	95	97	98
СРБ, г/л		40,7	92,7	–	18		–	1,2	–	1
КТ ОГК, объем поражения, %		25	25– 50	75	70	–	50	–		
ВПО		–	+			–				
НИВЛ										
Параметры ингаляции He/O ₂	Fi He/O ₂ , %		–	60/40		70/30	75/25			
	Продолжительность, мин.	60				–				

Перед ингаляцией проводили подсчет частоты дыхательных движений, который составил 30–31 в минуту, сатурации (SpO₂ = 95%) на фоне ВПО 40 л/мин., FiO₂ – 50%. Был выполнен анализ артериальной крови на газовый состав: РаО₂ составило 78 мм рт. ст., СО₂ – 44 мм рт. ст. Кровь была набрана во время дыхания высокопоточной

оксигенацией с FiO_2 50%. Индекс оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) в данных условиях составил 158.

Во время ингаляции He/O_2 с содержанием кислорода 40% была повторно набрана артериальная кровь. В анализе отмечали прирост PaO_2 до 88 мм рт. ст., CO_2 значимо не изменился – 43,6 мм рт. ст. Индекс оксигенации составил 220.

На 3-й день ингаляций состояние пациентки оставалось стабильным, с положительной динамикой маркеров воспаления (СРБ –18 мг/л). Была набрана артериальная кровь до и после процедуры для определения парциального напряжения газов крови и расчета индекса оксигенации (до ингаляции: PaO_2 – 82,2 мм рт. ст., PaCO_2 – 40 мм рт. ст., $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ – 164; после ингаляции: PaO_2 – 87 мм рт. ст., PaCO_2 – 40 мм рт. ст., $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$).

Результаты контрольной томографии, выполненной в этот день, показывали положительную динамику, уменьшение интенсивности и площади инфильтрации, зон уплотнения по типу консолидации (рис. 25).

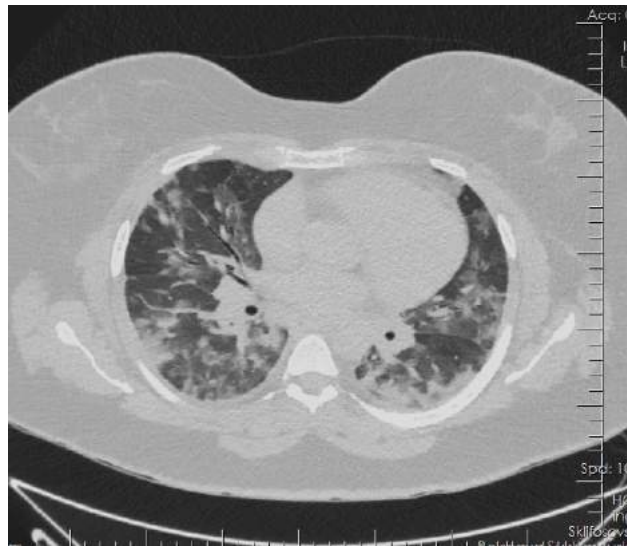


Рисунок 25 – Компьютерная томограмма грудной клетки, выполненная на третьи сутки процедуры ингаляции He/O_2 . КТ-признаки инфильтративно-воспалительных изменений тяжелой степени тяжести (КТ-3), определяется минимально положительная динамика в виде уменьшения зон консолидации и снижения интенсивности и площади инфильтрации, объем поражения оценен в 60–70%

На следующие сутки состояние пациентки позволяло перейти на низкопоточную оксигенотерапию через носовые канюли. Ингаляции проводились в соотношении гелия к кислороду 70/30%, что обеспечивало стабильную сатурацию более 96%.

В связи со стабилизацией состояния, нормализацией лабораторных и инструментальных показателей на 13-й день лечения пациентка переведена из ОРИТ в госпитальное отделение для инфекционных больных. Отмечена клинически значимая положительная динамика: уменьшилась одышка, повысилось насыщение крови кислородом (SpO_2 – 94–95%), в прон-позиции SpO_2 98–99%, прекращение кислородотерапии. Повысилась толерантность к физической нагрузке, снизились маркеры воспаления (СРБ – 1,2 мг/л). Выполненное компьютерно-томографическое исследование показало положительную динамику, КТ-картина соответствовало степени 2/3. Выписана из НИИ СП им. Н.В. Склифосовского на 21-е сутки в удовлетворительном состоянии (рис. 26).

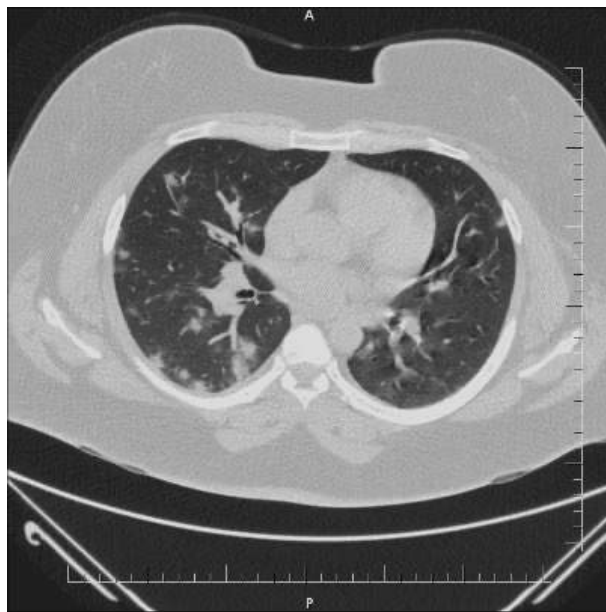


Рисунок 26 – Компьютерная томограмма грудной клетки, выполненная на 15-е сутки госпитализации. КТ-признаки инфильтративно-воспалительных изменений среднетяжелой степени тяжести (КТ-2/3), определяется положительная динамика в виде уменьшения зон консолидации и снижения интенсивности и площади инфильтрации, общий объем поражения оценен как менее 50% для каждого легкого

Оценка безопасности. В ходе исследования применение термической гелий-кислородной смеси на фоне стандартной терапии не выявило ни у одного пациента объективных побочных эффектов, связанных с процедурой. При использовании высокотемпературной смеси ежедневным осмотром не было отмечено ожоговых поражений или каких-либо патологических изменений, которые могли бы быть связаны с процедурой.

При проведении ингаляций гелий-кислородной смеси не было зарегистрировано прогрессирования гипоксемии, так как аппарат позволял подбирать необходимую фракцию кислорода во вдыхаемой газовой смеси индивидуально. Никто из пациентов первой и второй групп на искусственную вентиляцию легких не был переведен. Летальных исходов в обеих группах не было. Все пациенты выписаны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы провели оценку эффективности гелий-кислородной смеси в дополнение к стандартной терапии у пациентов с различной степенью тяжести пневмонии и течения заболевания с клинико-лабораторным подтверждением наличия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Эта работа – одна из первых в начале первой волны заболеваемости COVID-19, когда была определена эффективность ингаляций термической гелий-кислородной смеси в дополнении к комплексной терапии.

Исследование выполнено в условиях, когда большое количество пациентов нуждались в терапии в отделении интенсивной терапии и реанимации. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 привела к летальным исходам более 5,5 млн чел., а появление новых вариантов SARS-CoV-2, обладающих мутациями (L452R/Q, E484K/Q, F490S), способно инфицировать и вызывать заболевание даже среди людей, имеющих поствакцинальный иммунитет, и распространяться дальше [146].

В широком спектре вариантов клинического течения заболевания COVID-19 первоначальные признаки характеризуются ОРВИ-подобным синдромом и в подавляющем большинстве случаев заболевание дальше не развивается, клиническая картина соответствует легкому течению заболевания.

В то же время у части больных на 6–8-е сутки от момента появления симптомов заболевание прогрессирует с развитием двусторонней пневмонии, выраженными нарушениями газообменной функции легких.

По данным разных авторов, в первой половине 2020 г. оригинальный штамм SARS-CoV-2, обнаруженный в г. Ухане, вызывал у 14–20% пациентов развитие тяжелой пневмонии, приблизительно у 5% течение заболевания осложнялось острым респираторным дистресс-синдромом, сепсисом, полиорганной недостаточностью. Это требовало интенсивной терапии в условиях отделения реанимации, проведения респираторной поддержки разных видов (от назальной оксигенотерапии до искусственной вентиляции легких и экстракорпоральной мембранной оксигенации) в зависимости от степени тяжести дыхательной недостаточности.

В настоящее время из всех выделенных штаммов новой коронавирусной инфекции вариант дельта, или «индийский» вариант, приводил к наибольшему числу

госпитализаций в отделения интенсивной терапии, тяжелому течению и летальным исходам.

Штамм дельта был выделен в декабрь 2020 г. и вместе с развитием тяжелых осложнений оказался наиболее заразным по сравнению с известными к тому времени оригинальным и альфа-штаммами SARS-CoV-2. Так, летальность при заражении дельта-штаммом составляет 13,7%, если сравнивать с уханьским вирусом, и 85% при сравнении с альфа-штаммом. Инкубационный период сократился в среднем до четырех-пяти дней.

Известно, что эволюция вирусов наиболее часто проходит в сторону усиления их живучести и заразности, причем они становятся менее опасными для жизни человека.

Появление штамма омикрон, который оказался относительно безопасен, вселило оптимизм в скором окончании пандемии, хотя и при заражении им регистрировался определенный процент летальных исходов, особенно у группы пациентов, наиболее восприимчивой к COVID-19.

Следует подчеркнуть, что штамм дельта не исчезнет, и риск заражения останется и в будущем. В этой связи эффективные методы лечения новой коронавирусной инфекции тяжелого течения в интенсивной терапии сохраняют свою актуальность в ближайшие годы.

Проведено большое количество клинических исследований во всем мире, изучено большое количество лекарственных средств, как известных, так и новых. Этому способствовали в том числе и новые сведения о патогенезе течения заболевания.

Одним из первых органов, попадающих под угрозу повреждения, является эндотелий сосудов малого круга кровообращения, так как эти клетки являются мишенью для SARS-CoV-2. Повреждение эндотелия вследствие цитотоксического эффекта SARS-CoV-2 и опосредованно – цитокиновым штормом считается одним из главных звеньев патогенеза пневмонии и в последующем – ОРДС и ПОН.

Развитие микротромбозов ведет к ишемическому повреждению органов и тканей. Поврежденный эндотелий приводит к повышенной проницаемости для жидкости и способствует отеку интерстиция [146].

Повреждение структур аэрогематического барьера и вследствие этого транскапиллярная утечка являются одним из основных механизмов ОРДС [100]. Накопление внесосудистой жидкости в легких является значимым фактором нарушения биомеханики, газообмена, лимфообмена и легочной циркуляции.

Прямое цитопатическое повреждение альвеолоцитов приводит к активации альвеолярных макрофагов с выбросом провоспалительных цитокинов [29, 32, 66, 175], в результате чего COVID-19 может вызывать острую гипоксемическую дыхательную недостаточность с необходимостью проведения респираторной и интенсивной терапии.

Пациенты, болезнь которых сопровождается развивающимися признаками дыхательной недостаточности (среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое течение), нуждаются в проведении интенсивной терапии в отделениях реанимации.

Во время проведения исследования даже пациенты с легким течением имели высокий риск развития дыхательной недостаточности в ближайшие несколько суток. Это было связано с несколькими причинами. Так, в тот период отсутствовали какие-либо препараты с доказанной эффективностью и безопасностью. Большинство лекарственной терапии во всем мире назначалось с позиции off label, и многие из применяемых препаратов за короткий срок стали иметь только исторический интерес.

Иммунитет, связанный с вакцинацией, и, соответственно, снижение тяжелых форм заболевания появились позднее. Кроме того, штаммы в 2020 г. и начале 2021 г. потенциально были наиболее опасными в развитии тяжелых осложнений.

Нашему клиническому исследованию предшествовал теоретический анализ динамических процессов развития острой вирусной инфекции с оценкой потенциальных возможностей терапевтических эффектов ингаляций термическим гелиоксом.

Кинетическая модель включала в себя описание динамического поведения вирусных частиц, пораженных клеток организма, патогенной микрофлоры, концентрации ионов водорода и каталитической активности ряда ключевых ферментов. Дана физико-химическая оценка повышения температуры, предсказан высокий терапевтический эффект термической гелий-кислородной смеси. При этом предварительно была так же проведена клиническая оценка безопасности применения термической гелио-кислородной смеси [3, 4].

Ранее методика ингаляции смеси гелия и кислорода использовалась в протоколах лечения больных с бронхолегочными заболеваниями, имеющих как обструкцию дыхательных путей, так и рестриктивные нарушения. Экспериментальные работы на животных показали снижение повреждение легких при пневмонии и ОРДС в случае применения гелий-кислородной смеси [12, 26, 46].

Некоторые исследователи отмечали уменьшение воспалительных маркеров в паренхиме легких: ИЛ-6, миелопероксидазы и нейтрофильной инфильтрации. Данный эффект авторы связывали с возможным уменьшением механического повреждающего воздействия, вызываемого механической вентиляцией легких [125].

По данным ряда ученых, высокая диффузионная способность гелия способствует более эффективному проникновению дыхательной газовой смеси к альвеолам через патологически суженные дыхательные пути, а также непораженную ткань по каналам Ламберта и порам Кона [10, 17, 18].

Низкие значения показателя распределения газа и крови обеспечивают эффект снижения развития ателектазов в легких и приводят к рекрутированию закрытых альвеол, поддерживают их в расправленном состоянии, тем самым увеличивают эффективную газообменную поверхность легких и повышают дыхательный объем вентилируемых альвеол [8, 12, 15, 46, 80, 83, 164, 172].

Накопленные знания о физических свойствах гелий-кислородной смеси и ее позитивных биофизиологических эффектах, успешный опыт применения при различных бронхолегочных заболеваниях позволили предположить, что ингаляции термической гелий-кислородной смеси в комплексной терапии смогут улучшить результаты лечения пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19.

Проспективное рандомизированное исследование проводилось в 2020–2021 гг. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Нами в исследование было включено 93 взрослых пациента с COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии.

Пациенты были разделены на две группы. В первую ($n = 52$) включены пациенты, которым к стандартной терапии дополнительно применяли ингаляции термической гелий-кислородной смесью, во второй группе ($n = 41$) He/O₂ не применяли.

Стандартная терапия осуществлялась в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденными Министерством здравоохранения РФ (актуальной версией на момент включения пациента в исследование).

Все пациенты ($n = 96$) были старше 18 лет, имели положительный качественный анализа РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и (или) антитела класса М и G против SARS-CoV-2, а также признаки пневмонии,

диагностированные с помощью компьютерно-топографического исследования, с изменениями, соответствующими степеням КТ-1, КТ-2 и КТ-3.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу коморбидности Чарльсона, исходной тяжести заболевания, лабораторным анализам, необходимости респираторной поддержки, сатурации, а также проводимой лекарственной терапии ($p > 0,05$).

Ингаляции термической гелий-кислородной смеси проводили с помощью аппарата «Гелиокс-Экстрим».

Отличительной особенностью этого аппарата является то, что, в отличие от стандартных «водолазных» аппаратов кислорода с гелием (70% гелия и 30% кислорода), концентрация гелия и кислорода во вдыхаемой газовой смеси подбирали индивидуально в пределах от 79 до 50% He и от 21 до 50% O₂ по обратной связи с пульсоксиметром до достижения сатурации (SpO₂) в пределах от 95% и выше.

Температура ингалируемой газовой смеси также изменяли индивидуально в зависимости от переносимости (комфорта) пациента. Изначально выставляли 50 °С и постепенно повышали до достижения температурного диапазона 75–95 °С.

Кислород в контур пациента поступал из централизованной кислородной разводки, медицинский гелий марки А³ – из 10-литрового металлического баллона под давлением 200 атм. через регулятор давления на 15 атм. (фирма GCE, Китай).

Дыхательная газовая смесь поступает от аппарата к пациенту по одиночному контуру, проходя через вирусно-бактериальный фильтр и нагревательный элемент, к которому подсоединены клапан выдоха и лицевая анестезиологическая маска.

Контроль SpO₂ проводили с помощью пульсоксиметра. Контроль дыхательного объема FiO₂ – с помощью монитора, встроенного в аппарат «Гелиокс-Экстрим» (ООО «Медтехинновации», РФ).

Ингаляции проходили ежедневно по 60 мин. в сутки в течение 10 дн. и (или) меньше, если пациента выписывали или переводили в клиническое отделение раньше. Длительность однократной ингаляции – в диапазоне 7–15 минут. При возникновении высокой частоты дыхательных движений более 30 в минуту (или включении в акт дыхания вспомогательных дыхательных мышц) и жалоб на усталость, некомфортную температуру дыхательной смеси процедуру останавливали.

³ В данном исследовании использован медицинский гелий марки А (99,9995% ТУ 20.11.11-005-45905715-2017, НИИ КМ, Россия).

Результаты нашего исследования показали, что при прекращении ингаляционной терапии термической гелий-кислородной смесью ни у одного пациента объективных, связанных с процедурой аппаратом «Гелиокс-Экстрим», побочных эффектов не выявлено.

Все пациенты обеих групп были выписаны из стационара.

Два пациента отказались от ингаляционной терапии на вторые и третьи сутки из-за плохого субъективного восприятия высокой температуры и клаустрофобии от маски (были исключены из исследования).

У всех пациентов в течение первых 15 минут процедуры отмечалось повышение сатурации на 8–10%, увеличение дыхательного объема в 2–3 раза и сокращение частоты дыхательных движений на 40–60%. У всех пациентов первой группы уже после первой процедуры $t\text{-He/O}_2$ достигнутые во время процедуры показатели SpO_2 и ДО снижались после ингаляции, однако их значения были выше исходных, которые определялись до начала ингаляции. На следующий день показатели SpO_2 и ДО перед ингаляцией также были выше, чем исходно до терапии $t\text{-He/O}_2$ в предыдущие сутки, и возрастали с каждым днем.

Проведенное исследование продемонстрировало, что включение ингаляции гелий-кислородной смесью в дополнение к стандартной терапии способствовало более быстрой нормализации сатурации более 95% при дыхании атмосферным воздухом.

Низкая плотность гелия (в семь раз меньше, чем у азота) способствуют формированию ламинарного потока газовой смеси в дыхательных путях, раскрытию ателектазированных альвеол [12, 15, 80]. Нагревание дыхательной смеси способствует дилатации гладкой мускулатуры бронхов, и, соответственно, снижается сопротивление в бронхах и бронхиолах. Это ведет к увеличению эффективной поверхности легких, участвующих в газообмене. Растет дыхательный объем [10, 18, 44, 80].

Высокая проникающая способность гелия и низкая растворимость улучшают вентиляционно-перфузионное отношение в легких. В результате лучше вентилируются участки, которые плохо снабжались кислородом, хотя пациент находится в том же положении – на спине.

Устраняется гипоксия, клинически это регистрируют положительная динамика SpO_2 , уменьшение выраженности одышки и кашля, улучшение самочувствия, появление чувства полноты вдоха во время ингаляции.

Мы предполагаем, ингаляции гелия с кислородом при индивидуальном подборе концентрации по протоколу ежедневно в течение часа, способствуя улучшению оксигенации способствовали активизации механизмов более быстрого выздоровления.

В работе отечественных ученых отмечено, что ингаляции гелия с кислородом улучшали реологические свойства крови вследствие уменьшения вязкостного показателя, увеличения текучести и улучшения свойств мембран эритроцитов [27]. В связи с этим можно предположить, что при ингаляции гелия с кислородом улучшалась не только вентиляция, но и перфузия легких.

Подтверждением может быть тот факт, что в группе стандартной терапии отмечалось увеличение потребности в респираторной поддержке, а также эскалация ее уровня. Кроме того, время улучшения клинического статуса при оценке по семикатегориальной шкале наступало статистически значимо быстрее в группе He/O₂ по сравнению с группой стандартной терапии, и мы отметили более быструю выписку пациентов из стационара в первой группе ($p < 0,05$).

Можно по-разному трактовать результаты относительно короткого интервала времени, необходимого для получения отрицательного ПЦР-теста SARS-CoV-2 при ингаляции гелием с кислородом, полученные в нашем исследовании.

С одной стороны, интерес ко времени исчезновения вируса, выявленного методом ПЦР, среди врачей-реаниматологов постепенно угасал, как и положительный результат, который зачастую расценивали как ложно положительный, в связи с высокой чувствительностью метода и выявлением фрагментов вирусной РНК вместо его репликации.

С другой стороны, в то время конечной точкой многих исследований противовирусных лекарственных средств было именно достижение отрицательного ПЦР. И мы не можем не отметить, что при использовании ингаляции гелия отрицательного ПЦР мы достигали быстрее.

Объяснением этого может быть влияние высокой температуры ингалируемой смеси, которая блокирует вирусную репликацию и тем самым снижает вирусную нагрузку на организм. Ряд экспериментальных работ, где изучали изменения биологических свойств вируса при различных температурных режимах, показывают нестабильности связи RBD-ACE2 и гибели вируса с повышением температуры [34].

Другой не менее важной задачей нашего исследования была оценка в группах сравнения динамики целого ряда лабораторных показателей, которые отражали тяжесть течения заболевания. Их положительные изменения можно было бы использовать в качестве оценочного критерия эффективности проводимой терапии.

Еще раз подчеркнем, что при включении в исследование у пациентов обеих групп отсутствовали статистически значимые межгрупповые различия по уровню маркеров воспалительного ответа. В процессе лечения мы выявили значимое снижение уровня СРБ к третьему и ЛДГ к третьему и седьмому дню исследования как в группе применения гелий-кислородной смеси, так и в группе стандартной терапии. При этом статистически значимые различия между группами возникли уже на третий день по указанным показателям, т.е. снижение уровня маркеров воспаления проходило в группе гелий-кислородной смеси в более ранние сроки.

Стоит предположить, что более быстрое снижение провоспалительных маркеров при терапии гелием связано с его вероятными патогенетическими механизмами при COVID-19, а именно его прекоондиционирующего эффекта на эндотелиальные клетки [118, 154–156, 190].

Известно, что клетки эндотелия, имея на своей поверхности рецепторы АПФ2, являются мишенью для SARS-CoV-2. На этом фоне увеличиваются сосудистая проницаемость для жидкости и миграция воспалительных эффекторных клеток в интерстициальное пространство с отеком ткани легкого и ухудшения газообмена.

Кроме того, вследствие повреждения эндотелия нарушается перфузия во многих органах и тканях, прежде всего очагом поражения являются легкие. В ряде работ установлены органопротективные свойства гелия – способность защищать от повреждения различные органы [125, 178, 65, 190, 191, 189].

Дело в том, что при его ингаляции уменьшается воспаление ткани легких вследствие уменьшения нейтрофильной инфильтрации в пораженных участках паренхимы легкого, снижения отека интерстициального пространства и альвеол, а также сокращается периваскулярное и внутриальвеолярное кровоизлияние [125, 178, 189].

Некоторые исследователи сообщают о способности гелия снижать эндотелиальную проницаемость при сохранении барьерной функции и предотвращении перемещения жидкости и отека тканей за счет регулирования экспрессии цитоскелета, белков, обеспечивающих межклеточный контакт эндотелиоцитов (VE-кадгерин,

коннексин 43) и отмечают влияние гелия на общую антиоксидативную активность плазмы крови [118, 154–156].

В нашей работе мы отметили тенденцию к сокращению времени до стабилизации КТ-картины и уменьшению объема поражения. Вероятно, эти минимальные различия обуславливают различия в скорости восстановления оксигенации с более быстрым достижением SpO₂ 95% у пациентов в группе He/O₂ и приводят к сокращению времени применения респираторной терапии.

Зарегистрированная меньшая частота потребности в эскалации респираторной терапии в группе применения гелий-кислородной терапии косвенно отражает предотвращение прогрессирования повреждения легких с дальнейшими нарушениями газообмена, требующими как увеличения степени респираторной терапии так и ее продолжительности. Достижение положительных клинических эффектов в группе с использованием ингаляции гелия позволяет предположить, что он может оказывать влияния на различные звенья патогенеза новой коронавирусной инфекции. Необходимы дальнейшие исследования для установления точных механизмов.

Таким образом, на основе полученных результатов проведенного исследования установлена целесообразность включения ингаляций термической гелий-кислородной смеси по разработанному нами протоколу в дополнение к стандартной терапии для пациентов с COVID-19 легкого, среднетяжелого и тяжелого течения в связи с более быстрым клиническим выздоровлением, восстановлением оксигенационной функции легких, сокращением продолжительности респираторной поддержки, уменьшением необходимости в эскалации респираторной терапии, более быстрым уменьшением уровня маркеров воспаления и сокращением времени госпитализации.

Результаты исследования показывают эффективность применения термической гелий-кислородной смеси в составе комплексной терапии у пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии для улучшения результатов лечения.

Гелий-кислородная смесь зарекомендовала себя как перспективная альтернатива стандартным кислородно-воздушным смесям. Наличие множества положительных эффектов при отсутствии доказанных побочных позволяет предположить дальнейшее ее распространение не только в научных исследованиях, но и в практической клинической деятельности [80, 118, 154–156].

Следует подчеркнуть, что при многочисленных исследованиях влияния гелия на живой организм не выявлено канцерогенных, мутагенных, тератогенных, эмбриотоксичных явлений, аллергии и каких-либо токсичных эффектов [80]. Гелий представляет собой многообещающий терапевтический газ для дальнейших исследований терапии различных критических состояний по причине имеющихся благоприятных органопротекторных свойств [65, 190, 191].

Выявленные в различных органах и клетках позитивные биофизические эффекты значимо улучшают функцию внешнего дыхания и транспорта кислорода, что в терапии критических состояний является одной из центральных проблем. Поэтому He/O₂, вероятно, со временем займет свое место в отделениях анестезиологии и реанимации при накоплении достаточного числа убедительных доказательств.

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/O₂ по сравнению с группой стандартной терапии. Медиана в группе He/O₂ 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 на острой стадии 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 на острой стадии 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 (наличие) и степень вовлеченности вспомогательных дыхательных мышц, частота сердечных сокращений (частота пульса), мониторинг SpO₂/FiO₂ 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. У пациентов с COVID-19 курс ингаляций гелий-кислородной смеси целесообразно продолжать до 7–10 дней.
5. При нарастании явлений дыхательной недостаточности во время ингаляции термической гелий-кислородной смеси при достижении FiO₂ 50% He – 50% следует остановить процедуру 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 FiO₂ более 50%.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление.

АЛТ – аланинаминотрансфераза.

АПФ2 – ангиотензин – превращающий фермент 2-го типа.

АСТ – аспартатаминотрансфераза.

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

ВПО – высокопоточная оксигенация.

ДО – дыхательный объем.

ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

ИКЧ – индекс коморбидности Чарлсона.

ИМТ – индекс массы тела.

КВС – кислородно-воздушная смесь.

КТ – компьютерная томография.

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки.

ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких.

НПО – низкопоточная оксигенация.

ОДН – острая дыхательная недостаточность.

ОРВИ – острый респираторный вирусная инфекция.

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

ПЦР – полимеразная цепная реакция.

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

РНК – рибонуклеиновая кислота.

СД – сахарный диабет.

СРАР – постоянное положительное давление в дыхательных путях.

СРБ – С-реактивный белок.

ТКФ – точный критерий Фишера.

SARS – тяжелый острый респираторный синдром.

ФК – функциональный класс.

ЧДД – частота дыхательных движений.

ЧСС – частота сердечных сокращений.

ЭКГ – электрокардиография.

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация.

COVID-19 – инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2.

СРАР – режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением.

F_iO_2 – фракция вдыхаемого кислорода.

IgM – иммуноглобулин класса М.

IgG – иммуноглобулин класса G.

P_aCO_2 – парциальное давление в крови углекислого газа.

SARS-CoV2 – новый коронавирус, вызвавший вспышку инфекции в 2019–2022 гг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беннетт, П.Б. Медицинские проблемы подводных погружений / П.Б. Беннетт, Д.Г. Эллиотт, А.Дж.Б. Моррисон [и др.] – Москва: Медицина, 1988. – 672 с.
2. Бобкина, Н.В. Влияние методики дыхания подогретой кислородно-гелиевой смесью на показатели вариабельности сердечного ритма и функции внешнего дыхания у военнослужащих с хроническим обструктивным бронхитом / Н.В. Бобкина, М.В. Лядов, М.Ю. Герасименко // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 374–378.
3. Варфоломеев, С.Д. Кинетическая модель развития острой вирусной инфекции в организме человека. Критические условия, механизмы управления, «термогелиокс» / С.Д. Варфоломеев, А.А. Панин, В.И. Быков, В. И. [и др.] // Известия Российской академии наук. Серия химическая. – 2020. – № 6. – С. 1179–1184.
4. Варфоломеев, С. Д. Протеом термического гелиокса. Высокотемпературный гелиокс не вызывает разрушение клеток дыхательной системы человека / С.Д. Варфоломеев, А.А. Панин, А.М. Рябоконт [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – № 6. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/proteom-termicheskogo-gelioksa-vysokotemperaturnyy-gelioks-ne-vyzyvaet-razrushenie-kletok-dyhatelnoy-sistemy-cheloveka> (дата обращения: 23.05. 2021).
5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (от 14.12.2022) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf (дата обращения: 23.01. 2022).
6. Григорьев, С.П. Применение термогелиокса с небулайзерной терапией в комплексном лечении больных бронхиальной астмой / С.П. Григорьев, Е.О. Лошкарёва, И.В. Золкина [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 24–27.
7. Григорьев, С.П. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой дыхательной смеси в комплексной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких / С.П. Григорьев, Е.О. Лошкарёва, И.В. Золкина, И. В. [и др.] // Альманах клинической

- медицины. – 2008. – № 17–2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-podogrevaemoy-kislorodno-gelievoy-dyhatelnoy-smesi-v-kompleksnoy-terapii-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih>.
8. Гусев, Е.И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, А.Н. Бойко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2020. – № 120(6). – С. 7–16.
 9. Ефимкова, Е.Б. Эффективность терапии термическим гелиоксом у беременных с заболеваниями дыхательной системы и ОРВИ / Е.Б. Ефимкова, Е.В. Дулаева, И.О. Шугинин, [и др.] // Национальная ассоциация ученых. – 2023. – № 87–2. – С. 13–18.
 10. Костылев, Е.Г. Гелий-кислородная терапия в профилактике легочных осложнений у больных после операций на органах брюшной полости (клинико-экспериментальное исследование): специальность 14.00.37: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Костылев Евгений Георгиевич. – Москва, 1991. – 42 с.
 11. Красновский, А.Л. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией / А.Л. Красновский, С.П. Григорьев, И.В. Золкина [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91. – № 5. – С. 38–41.
 12. Красновский, А.Л. Использование гелиокса в лечении больных с бронхолегочной патологией / А.Л. Красновский, С.П. Григорьев, И.В. Золкина [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 18(5). – С. 46–51.
 13. Красновский, А.Л. Ингаляции подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении больных внебольничной пневмонией / А.Л. Красновский, С.П. Григорьев, И.В. Золкина [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 10–14.
 14. Куссмауль, А.Р. Использование подогреваемых кислородно-гелиевых смесей для реабилитации человека после субмаксимальных физических нагрузок в условиях

- производственной деятельности / А.Р. Куссмауль, Б.Н. Павлов, С.М. Подлужный // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2007. – Т. 41. – № 5. – С. 42–46.
15. Григорьев, С.П. Применение термогелиокса с небулайзерной терапией в комплексном лечении больных бронхиальной астмой / С.П. Григорьев, Е.О. Лошкарева, И.В. Золкина [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2012. – №4. – С. 13–16.
16. Методика «Лечение подогреваемыми кислородно-гелиевыми смесями острых воспалительных и бронхо-обструктивных заболеваний легких с помощью аппарата «Ингалит» [Текст] / Федеральное управление медико-биологических и экстремальных проблем при Минздраве России. – Москва, 2001.
17. Огородникова, Л.Г. Гелий-кислородная смесь и организм (гипербарический аспект) / Л.Г. Огородникова // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – 1979. – № 3. – С. 3–10.
18. Павлов, Б.Н. Исследования физиологических эффектов дыхания подогретыми кислородно-гелиевыми смесями / Б.Н. Павлов, А.И. Дьяченко, Ю.А. Шулагин, Ю. А. [и др.] // Физиология человека. – 2003. – Т. 29. – № 5. – С. 69–73.
19. Павлов, Б.Н. Лечебные дыхательные газовые смеси / Б.Н. Павлов, А.Т. Логунов // Экстремальная медицина и скорая медицинская помощь. – 2001. – № 1. – С. 48–58.
20. Патент на изобретение № 2019135959/08.11.2019. Российская Федерация. Способ лечения беременных с фетоплацентарной недостаточностью. Бюллетень № 21 / И.О. Шугинин, А.А. Панин, А.Г. Чучалин [и др.] – URL: <https://patenton.ru/patent/RU2324486C212.08.2020>.
21. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 6 от 28.04.2020. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf.
22. Самсонова, М.В. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19 / М.В. Самсонова, А.Л. Черняев, Ж.Р. Омарова, [и др.] // Пульмонология. – 2020. – № 30(5). – С. 519–532. – URL: <https://DOI.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532>.
23. Тугушева, М.П. Исследование физиологического действия подогретой кислородно-гелиевой дыхательной смеси на параметры внешнего дыхания человека / М.П.

- Тугушева, А.М. Дьяченко, Ю.А. Шулагин // *Авиакосмическая и экологическая медицина.* – 2007. – Т. 41. – № 3. – С. 48–52.
24. Финкельштейн, Д.Н. *Инертные газы* / Д.Н. Финкельштейн. – 2-е изд. – Москва. : Наука, 1979. – 200 с.
25. Чучалин, А.Г. Дыхательная недостаточность в остром периоде церебрального инсульта: факторы риска и механизмы развития / А.Г. Чучалин, У.И. Гусев, М.Ю. Мартынов [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2020. – Т. 120. – № 4. – С. 7–16.
26. Чыонг, Т.Т. Использование гелий-кислородной смеси при респираторных заболеваниях / Т.Т. Чыонг, Л.В. Шогенова // *Практическая пульмонология.* – 2021. – № 1. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-geliy-kislorodnoy-smesi-pri-respiratornyh-zabolevaniyah>.
27. Швец, Д.А. Патогенетическое обоснование применения гелий-кислородной терапии в коррекции гемореологических и вегетативных дисфункций при гипоксических состояниях обструктивно-респираторного генеза: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Швец Дмитрий Александрович. – Саранск, 2006.
28. Шогенова, Л.В. Эффекты термической гелий-кислородной смеси на транспорт кислорода, центральную и легочную гемодинамику у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической острой дыхательной недостаточностью / Л.В. Шогенова, А.Г., Чучалин, А.А. Панин // *Пульмонология.* – 2020. – № 30(4). – С. 421–634.
29. Ackermann, M. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19 / M. Ackermann, S. Verleden, M. Kuehnel // *N. Engl. J. Med.*, Jul. 09, no. 383(2), pp. 120–128.
30. Aleem, A.H. Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of Coronavirus (COVID-19) [Электронный ресурс] / A. Aleem, H. Shah // *StatPearls, StatPearls Publishing.* 2024 – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34033324>.
31. Amgalan, A. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions / A. Amgalan, M. Othman // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol.18 (6). – P. 1514–1516. – doi: 10.1111/all.14364

32. Azkur, A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19 / A. Azkur, M. Akdis, D. Azkur [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol 75(7). – P. 1564–1581.
33. Baden L. COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine [Электронный ресурс] / L. Baden, El Sahly, B. Essink [et al.]. 2021 – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33378609/>
34. Banerjee, A. Bats and coronaviruses. [Электронный ресурс] / A. Banerjee, K. Kulcsar, V. Misra [et al.] / *Viruses*. 2021 – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634396/>
35. Barach, A.L. Rare gases not essential to life / A.L. Barach // *Science*. – 1934. – Vol.80. – P. 593. – doi:10.1126/science.80.2086.593-a
36. Barach, A.L. Use of heliox as a new therapeutic gas / A.L. Barach // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1934. – Vol. 32. – P.462–464.
37. Barach, A.L. Use of helium as a new therapeutic gas / A.L. Barach // *Proc. Soc. Exper. Bioland. Med.* – 1934. – Vol.32. – P. 462.
38. Barach, A.L. The use of helium as a new therapeutic gas / A.L. Barach // *Anesth. Analg.* – 1935. – Vol.14. – P.210–215.
39. Barach, A.L. (1935) The use of helium in the treatment of asthma and obstructive lesions in the larynx and trachea / A.L. Barach // *Ann. Intern. Med.* – 1935. – Vol.9. – P.739–765.
40. Behnke, A. Physiologic studies of helium [Электронный ресурс] / A. Behnke, O. Yarbrough // *US Navy. Med. Bull.* - 1938 Vol. 36. – Режим доступа: <https://archive.org/details/NavalMedicalBulletin361938/page/n4/mode/1up>
41. Beigel, J.H. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 – Final Report. / J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd. [et. al.] // *N. Engl. J. Med.* – Vol. 383(19). – P.1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
42. Berganza, C.J., Zhang, J. H. (2013) The role of helium gas in medicine / C.J. Berganza, J.H. Zhang // *Med. Gas Res.* – 2013. - Vol.3(1). – P.18. – doi: 10.1186/2045-9912-3-1.
43. Beurskens, C.J. The potential of heliox as a therapy for acute respiratory distress syndrome in adults and children: a descriptive review / C.J. Beurskens, R.M. Wösten van Asperen [et al.] // *Respiration*. – 2015. – Vol. 89(2). – P.166–174. – doi:10.1159/000369472

44. Beurskens, C.J. Allows for Lower Minute Volume Ventilation in an Animal Model of Ventilator-Induced Lung Injury /C.J. Beurskens, H. Aslami // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8 (10). – doi:10.1371/journal.pone.0078159.
45. Beurskens, C.J. Heliox Improves Carbon Dioxide Removal during Lung Protective Mechanical Ventilation / C.J. Beurskens, D. Brevoord, W. Lagrand [et al.] // Crit. Care Res. – 2014. – 2014 – P.814–954. – doi: 10.1155/2014/954814.
46. Beurskens, C. The potential of heliox as a therapy for acute respiratory distress syndrome in adults and children, a descriptive review / C.J. Beurskens, R. Wosten-van Asperen, B. Preckel [et al.] // Respiration. – 2015. – Vol. 89(2). – P.166–174. – doi:10.1159/000369472.
47. Zhou B.. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission / B. Zhou, Thi Nhu Thao, M. Beer // Nature. – 2021. – Vol.7(2). – P.122–127. – doi:10.1002/cjp2.189.
48. Burkhard-Koren N.M. Higher prevalence of pulmonary macrothrombi in SARS-CoV-2 than in influenza A: autopsy results from ‘Spanish flu’ 1918/1919 in Switzerland to Coronavirus disease 2019 / N.M. Burkhard-Koren, M. Haberecker, U. Maccio // The journal of pathology. Clinical research. – 2021. – Vol.7(2). – doi:10.1002/cjp2.189
49. Camporota, L. Identification of pathophysiological patterns for triage and respiratory support in COVID-19 / l. Camporota, F. Vasques, B. Sanderson [et al.] // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol.8(8). – P.752–754. – doi:10.1016/S2213-2600(20)30279-4
50. Cao, B. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19 / B. Cao, Y. Wang, D. Wen [et al.] // N. Engl. J. Med., – 2020. – Vol.382(19). – P.1787–1799. – doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
51. Carfi, A. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol.324 (6). – P.603–605. – doi: 10.1001/jama.2020.12603.
52. Challen, R. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study / R. Challen, E. Brooks-Pollock, J.M. Read [et al.] // BMJ. – 2021.- Vol. 372. – P. 579. doi: 10.1136/bmj.n579
53. Chan, J. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan / J. Chan, K. Kok, Z. Zhu [et

- al]// *Emerg. Microbes. Infect.* – 2021. – Vol.9(1). – P.221–236. doi:10.1080/22221751.2020.1719902
54. Chen, L. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia / L. Chen, H. Liu, W. Liu [et al.] // *Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases.* – 2020. – Vol.43(3). – P.203-208. – doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.013
55. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol.395 (10223). – P.507–513. – doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
56. Chiappa, G. Heliox improves oxygen delivery and utilization during dynamic exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease / G. Chiappa, F. Queiroga [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol.395. – P.1004–1010. – doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
57. Ciceri, F. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS: an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis / F. Ciceri, L. Beretta, A. Scandroglio, A. [et al.] // *Crit. Care Resusc.* – 2020. – Vol. – 22(2). – P. 95–97. – doi:10.51893/2020.2.pov2
58. Colebourn, C. Use of helium-oxygen mixture in adult patients presenting with exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review / C. Colebourn, V. Barber, J. Young // *Anaesthesia.* – 2020. – Vol no. 62(1). – P.34–42. – doi:10.1111/j.1365-2044.2006.04897.x
59. Colnaghi, M., Pierro, M., Migliori, C. et al. (2012) Nasal continuous positive airway pressure with heliox in preterm infants with respiratory distress syndrome / M. Colnaghi, M. Pierro, C. Migliori [et al.] // *Pediatrics.* – Vol. 129(2). – P. 333–338. – doi:10.4103/2249-4847.101689
60. Davies, N.G. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. / N.G. Davies, C.I. Jarvis [et al.] // *Nature.* – 2021. – Vol.593. – P.270–274. – doi: 10.1038/s41586-021-03426-1.
61. De Wit, E. SARS and MERS recent insights into emerging coronaviruses / De Wit, E., van Doremalen [et al.] // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2016. – Vol.14(8). – P.523–534. – doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.

62. Diehl, J. Respiratory mechanics and gas exchanges in the early course of COVID-19 ARDS: a hypothesis-generating study / J. Diehl, N. Peron, R. Chocron, [et al.] // *Ann. Intensive Care*. – 2020. – Vol.10(1). – P.95. – doi: 10.1186/s13613-020-00716-1.
63. Dougan, M. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate COVID-19 / M. Dougan, A. Nirula, M. Azizad, B. Mocherla [et al.]// *The New England journal of medicine*. – 2021. - Vol. 385(15). – P.1382–1392. – doi: 10.1056/NEJMoa2102685.
64. Du, L. Effects of helium preconditioning on intestinal ischemia and reperfusion injury in rats / L. Du, R. Zhang, T. Luo [et al.] // *Shock*. – 2015. – Vol.44. – P.365–370. – doi: 10.1097/SHK.0000000000000418.
65. Duncan, P.G. Efficacy of helium-oxygen mixtures in the management of severe viral and post-intubation croup. *Can. Anaesth. Soc. J.* – 1979. – Vol.26. – P.206–212. – doi: 10.1007/BF03006983.
66. Elleau, C. Helium-oxygen mixture in respiratory distress syndrome: a double-blind study. *J. C. Elleau, R.I. Galperine, H. Guenard [et.al.] //Pediatr.* – 1993. – Vol.122(1). – P.132–136. - doi: 10.1016/s0022-3476(05)83506-1.
67. Eves, N.D. Helium hyperoxia, exercise, and respiratory mechanics in chronic obstructive pulmonary disease / N.D. Eves, S.R. Petersen, M.J. Haykowsky [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol.174. – P.763–771. – doi:10.1164/rccm.200509-1533OC.
68. Fontanet, A. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic / A. Fontanet, Autran, B. Lina [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol.397, – P.952–954. – doi:10.1016/S0140-6736(21)00370-6.
69. Gabarre, P. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19 / P. Gabarre, G. Dumas, T. Dupont. [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2021. - Vol.46(7). – P.1339–1348. – doi:10.1007/s00134-021-06454-7.
70. Galloway, S. Emergence of SARS-CoV-2 b. 1.1. 7 lineage – United States, December 29, 2020 – January 12, 2021 / S. Galloway, M. Johansson, J. Brooks [et al.] // *MMWR*. – 2021. – Vol.70. – P.95. – doi:10.15585/mmwr.mm7003e2.
71. Galloway, S. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage – United States, December 29, 2020 – January 12, 2021 / S. Galloway, P. Paul D. MacCannell [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2021. – Vol. 70(3). P. 95–99. – doi:10.15585/mmwr.mm7003e2

72. Gebhard, C. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe [Электронный ресурс] / C. Gebhard, V. Regitz-Zagrosek, H. Neuhauser [et al.] // *Biology of sex differences*. – 2020. – Vol.11(1). Режим доступа: <https://bsd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13293-020-00304-9>.
73. Gordon, A.C. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with COVID-19. / A.C. Gordon, P.R. Mouncey [et al.] // *N. Engl. J.* – 2021. – Vol.384(16). – P.1491–1502. doi:10.1056/NEJMc2108482
74. Gottlieb, R.L. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination with Etesevimab on Viral Load in Patients with Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. / R.L. Gottlieb, A. Nirula, P. Chen [et al.] // *JAMA*. – 2021. – Vol.325(7). – P.632–644. doi:10.1001/jama.2021.0202.
75. Guo, T. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen [et al.]// *JAMA Cardiol.* - 2020. – Vol.5. – P.811–818. – doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
76. Hamilton, R.W. Biological evaluation of various spacecraft cabin atmospheres / R.W. Hamilton, G.F. Doebbler, H.R. Schreiner // *Space Life Sci.* – 1970. – Vol.2 (3). – P.307–334. – doi:10.1007/BF00929292.
77. Hashemian, S. The use of heliox in critical care / S.M. Hashemian, F. Fallahian // *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* – 2014. – Vol. 4(2). – P.138–42. doi:10.4103/2229-5151.134153
78. Hermine, O. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial (published correction appears/ O. Hermine, X. Mariette, P. Tharaux [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2021. – Vol. 181(1). – P.32–40. – doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820.
79. Hess, D.R. The history and physics of heliox / D.R. Hess, J.B. Fink, S.T. Venkataraman [et.al.] // *Respir. Care.* – 2006. – Vol.51(6). – P.608–612.
80. Hoffmann, M. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. / M. Hoffmann, S.H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell.* – 2020. – Vol.181(2). – P.271–280. – doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
81. Holshue, M. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. / M. Holshue, C. DeBolt, S. Lindquist [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382(10). – P.929–936. – doi:10.1056/NEJMoa2001191.

82. Hopster, K. Efficacy of an alveolar recruitment maneuver for improving gas exchange and pulmonary mechanics in anesthetized horses ventilated with oxygen or a helium-oxygen mixture. / K. Hopste, L.R. Duffee, C.C.S. Hopster-Iversen // *Am. J. Vet. Res.* – 2018. – Vol. 79(10). – P.1021–1027. – doi:10.2460/ajvr.79.10.1021.
83. Horby, P.W. et al. Effect of Hydroxychloroquine In Hospitalized patients with Covid-19/ P. Horby, M. Mafham., L. Linsell [et.al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol.396. – P.1345–1352. - doi:10.1056/NEJMoa2022926
84. Horby, P. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 / P. Horby,, W.S. Lim, J.R. Emberson [et.al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol.384(8). – P.693–704. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
85. Huang, C. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang L, Y. Huang, Y. Wang // *Lancet.* – 2021. – Vol.397. – P.220–232. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8
86. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et. al] // *Lancet.* – 2020. – Vol.395. – P.497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
87. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C Huang, J. Li, X. Gong, [et. al] // *Lancet.* – 2020. – Vol.395. – P.497–506. doi:10.1016/j.virusres.2020.198043.
88. Huang, W. Containing the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Meteorological factors and control strategies / W. Huang, M. Wen, J. Lin [et al.] // *Sci. Total Environ.* – 2020. – Vol.744, – P.140–935. – doi:10.1016/j.scitotenv.2020.140935.
89. Hunt, T. Heliox, dyspnoea and exercise in COPD / T. Hunt, M. Williams, P. Frith, D. Schembri [et. al] // *Eur. Respir. Rev.* – 2020. – Vol.19(115). – P.30-38. – doi:10.1183/09059180.00006009
90. Interleukin-6 Inhibitors. COVID – 19 treatment Guidelines [Электронный ресурс]. – Режимдоступа:<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/>.
91. Jin, J.M. Gender Differences in Patients With COVID-19. Focus on Severity and Mortality [Электронный ресурс] / J.M. Jin, P. Bai, W. He [et al] // *Frontiers in public health.* – 2020.

- Vol.8. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2020.00152/full>.
92. Johns Hopkins University and Medicine COVID-19 map. (2020) Johns Hopkins Coronavirus Resource Centre. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
93. Jun, Zh. Structural impact on SARS-CoV-2 spike protein by D614G substitution / Jun Zhang, Y. Cai, T. Xiao [et. al.] // *Science*. – 2021. – Vol.372. – P.525–530. – doi: 10.1101/2020.10.13.337980.
94. Katz, A. Heliox improves gas exchange during high-frequency ventilation in a pediatric model of acute lung injury / A. Katz, M.A. Gentile, D.M. Craig // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2001. – Vol. 164,2. – P. 260-4. doi:10.1164/ajrccm.164.2.2006105.
95. Keyaerts, E. Inhibition of SARS-coronavirus infection in vitro by S-nitroso-N-acetylpenicillamine, a nitric oxide donor compound / E. Keyaerts,, L. Vijgen, L. Chen [et al.] // *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. – 2004. - Vol.8(4). – P.223-6. doi:10.1016/j.ijid.2004.04.012.
96. Kim, I. Helium/oxygen-driven albuterol nebulization in the treatment of children with moderate to severe asthma exacerbations: A randomized, controlled trial / I.K. Kim, E. Phrampus, S. Venkaraman [et. al] // *Pediatrics*. – 2005. – Vol.116(5). – P.1127-33. doi:10.1542/peds.2004-2136
97. Kneyber, M. Heliox reduces respiratory system resistance in respiratory syncytial virus induced respiratory failure / M. Kneyber, M. van Heerde, J. Twisk [et al.] // *Crit. Care*. – 2009. – Vol.13(3). – P.71. – doi:10.1186/cc7880.
98. Koblin, D.D. Minimum alveolar concentrations of noble gases, nitrogen, and sulfur hexafluoride in rats: helium and neon as nonimmobilizers (nonanesthetics) / D.D. Koblin, Z. Fang, E.I. Eger [et.al] // *Anesthesia and analgesia*. – 1998. - Vol.87. – P.419–424. – doi: 10.1097/00000539-199808000-00035.
99. Korber, B. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus /B. Korber, W. Fischer, S. Gnanakaran [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol.182(4). – P.812–827. – doi:10.1016/j.cell.2020.06.043.

100. Kordyukova, L.V. COVID-19: Myths and Reality / L.V. Kordyukova, A.V. Shankov // *Biochemistry Moscow*. – 2021. – Vol.86(7). – P. 800–817. – doi:10.1134/S0006297921070026.
101. Korley, F.K. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with COVID-19 / F.K. Korley, V. Durkalski-Mauldin, S.D. Yeatts [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2021. – Vol.385(21). – P. 1951–1960. – doi: 10.1056/NEJMoa2103784.
102. Lala, A. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 Infection / A. Lala, K. Johnson, J. Januzzi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. Vol.76. – P.533–546. – doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.00.
103. Langø, T. Diffusion coefficients and solubility coefficients for gases in biological fluids and tissues: a review / T. Langø, T. Mørland, A. Brubakk // *Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society*. – 1996. – Vol.23(4). – P.247–272. – doi.
104. Lauer, S. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application / S.A. Lauer, K.H. Grantz, Q. Bi [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 2020. – Vol.172 (9). – P.577–582. doi:10.7326/M20-0504.
105. Lee, D. Heliox improves hemodynamics in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease with systolic pressure variations / D.L. Lee, H. Lee, H.W. Chang [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33(5). – P.968–973. doi:10.1097/01.ccm.0000163403.42842.fe /.
106. Lei, C. Protocol of a randomized controlled trial testing inhaled Nitric Oxide in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory syndrome in COVID-19 (SARS-CoV-2) / C. Lei, B. Su, H. Dong [et al.] // *Preprint. medRxiv*. – 2020. – doi: 10.1101/2020.03.09.20033530.
107. Lei, J. Nsp3 of coronaviruses. Structures and functions of a large multi-domain protein / J. Lei, Y. Kusov, R. Hilgenfeld // *Antiviral. Res.* – 2018. – Vol.149. – P.58–74. doi:10.1016/j.antiviral.2017.11.001.
108. Li, J. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes / J. Li, D. Huang, B. Zou. [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2021. – Vol.93(3) – P.1449–1458. – doi:10.1002/jmv.26424.

109. Li, L. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial / L. Li, W. Zhang, Y. Hu. [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol.324(5). – P.460–470. – doi: 10.1001/jama.2020.10044.
110. Li, M. Expression of the SARSCoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues / M. Li, Zhang, X. Wang [et al.] // Infect. Dis. Poverty. – 2020. – Vol. 9(1). – P.45. – doi:10.1186/s40249-020-00662-x.
111. Li, Q. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia / Q. Li, X. Guan., P. Wu. [et al.] // The New England journal of medicine. - 2020. – Vol.382(13). – P.1199–1207. – doi:10.1056/NEJMoa2001316.
112. Libby, P. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis / P. Libby, J. Loscalzo, P. Ridker [et al.] // JACC Review Topic of the Week. J. Am. Coll. Cardiol. – 2020. – Vol.72(17). – P.2071–2081.
113. Liet, J. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants / J. Liet, T. Ducruet, V. Gupta [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews. – 2010. – Vol.4. – doi: 10.1002/14651858.CD006915.pub3.
114. Lin, J. Containing the Spread of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / J. Lin, W. Huang, M. Wen. [et al.] // Science of the Total Environment. – 2020. – Vol.744. – P.744. – doi:10.1016/j.scitotenv.2020.140935.
115. Logunov, D.Y. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia / D.Y. Logunov, I.D. Dolzhikova, D. V. Shcheblyakov [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol.397. – P.671–681. – doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
116. Mao, L. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. / L. Mao, H. Jin, M. Wang [et al.] // JAMA Neurol. – 2020. – Vol.77(6). – P.683–690. – doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
117. Martusevich, A. Some Beneficial Effects of Inert Gases on Blood Oxidative Metabolism. In Vivo Study [Электронный ресурс] / A. Martusevich, A. Surovegina, A. Popovicheva [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2022. – Vol. 2022 – РЕЖИМ

- доступа: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2022/5857979?utm_source=perplexity.
118. Mizumoto, K. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship. Yokohama, Japan, 2020 / K. Mizumoto, K. Kagaya, A. Zarebski [et al.] // *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles. European communicable disease bulletin.* – 2020. – Vol.25(10). – doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
119. Mo, X. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge / X. Mo, W. Jian, Z. Su [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 55(6). – P.200–217. – doi:10.1183/13993003.01217-2020.
120. Montani, D. Multidisciplinary approach for post-acute COVID-19 syndrome: time to break down the walls [Электронный ресурс] / D. Montani, L. Savale, A. Beurnier [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2021. – Vol.58.(1) – Режим доступа: <https://erj.ersjournals.com/content/58/1/2101090>.
121. Mutlu, G.M. Not much turbulence: Addition of heliox to noninvasive ventilation fails to improve outcomes in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / G.M. Mutlu, G.R. Budinger // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol.38, – P.319–320. – doi:10.1097/CCM.0b013e3181bc7cce.
122. Myers, T.R. Use of heliox in children / T.R. Myers // *Respir. Care.* – 2006. – Vol. 51(6). – P. 619–631. – PMID: 16723039..
123. Nalbandian, A. Post-acute COVID-19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al.] // *Nat. Med.* – 2021. – Vol.27. – P.601–615. – doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
124. Nawab, U. Heliox attenuates lung inflammation and structural alterations in acute lung injury / U. Nawab, S. Touch, T. Irwin-Sherman [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2005. – Vol.40. – P.524–32. – doi: 10.1002/ppul.20304.
125. Nitric Oxide Gas Inhalation Therapy for Mild/Moderate COVID-19 (NoCovid) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04305457?term=lorenzo+berra&draw=2>.
126. Nogueira, R. Global impact of COVID-19 on stroke care / R. Nogueira, M. Abdalkader, M. Qureshi. [et al.] // *Int. J. Stroke.* – 2021. – Vol.96. – P.2824–2838. – doi: 10.1212/WNL.00000000000011885.

127. Nusair, S. Abnormal carbon monoxide diffusion capacity in COVID-19 patients at time of hospital discharge [Электронный ресурс] / S. Nusair // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol.56(1) – Режим доступа: <https://erj.ersjournals.com/content/56/1/2001832.long>.
128. O'Brien, M.P. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent COVID-19 / M.P. O'Brien, E. Forleo-Neto, B.J. Musser [et al.] // *The New England journal of medicine.* – 2021. – Vol.385(13). – P.1184–1195. – doi: 10.1056/NEJMoa2109682.
129. Parsons, T. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) / T. Parsons, S. Banks, C. Bae [et al.] // *J. Neurol.* – 2020. – Vol.267, – P. 2799–2802. – doi:10.4103/ajns.AJNS_406_20.
130. Pastorino, B. Evaluation of Chemical Protocols for Inactivating SARS-CoV-2 Infectious Samples / B. Pastorin, M. Touret, M. Gilles [et al.] // *Viruses.* – 2020 – Vol. 12(6). – P.624. – doi:10.3390/v12060624.
131. Patel, K.P. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19 / K.P. Patel, P.A. Patel, R.R. Vunnam [et al.] // *J. Clin. Virol.*, Jul. – 2020. - Vol.128. – P.104–386. – doi:10.1016/j.jcv.2020.104386.
132. Petrosillo, N. COVID-19, SARS and MERS, pp. are they closely related? / N. Petrosillo, G. Viceconte, O. Ergonul [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2020. – Vol.26. – P.729–734. - doi:10.1016/j.cmi.2020.03.026.
133. Pezzini, A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19 / A. Pezzini,, A. Padovani // *Nat. Rev. Neurol.* – 2020. – Vol.16. – P.636–644. – doi:10.1038/s41582-020-0398-3.
134. Piroth, L. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study / L. Piroth, J. Cottenet, A. Mariet [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2021. – Vol.9. – P.251–259. – doi: 10.1016/S2213-2600(20)30527-0.
135. Polack, F.P. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine / F.P. Polack, S.J. Thomas // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol.383. – P.2603–2615. – doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
136. Puntmann, V. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) / V. Puntmann, M. Carerj,

- I. Wieters [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol 5. – P.1265–1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
137. Recovery Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 / Recovery Collaborative Group // *Lancet.* – 2021. – Vol.397. – P.2049–2059. – doi: 10.1016/S0140-6736(21)00897-7.
138. Recovery Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / Recovery Collaborative Group // *Lancet.* – 2021. – Vol.397. – P.1637–1645. – doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
139. Recovery Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / Recovery Collaborative Group // *Lancet.* – 2020. – 24;396(10259). – P.1345–1352. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4.
140. Richardson, S. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol.323(20). – P.2052–2059. – doi: 10.1001/jama.2020.6775.
141. Sadoff, J. Interim results of a Phase 1-2a trial of Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine / J. Sadoff, M. Le Gars, G. Shukarev [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. Vol.384. - P.1824–1835. – doi: 10.1056/NEJMoa2034201.
142. Sahin, A. 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. A review of the current literature / A. Sahin, A. Erdogan, P. Agaoglu [et al.] // *Eurasian Journal of Medicine and Oncology.* – 2020. – Vol.4(1). – P.1–7. – doi: 10.14744/ejmo.2020.12220.
143. Sayers, R.R. The Value of Helium-Oxygen Atmosphere in Diving and Caisson Operations / R.R. Sayers, W.P. Yant // *Anesth. Analg.* – 1926. – Vol.5(3). – P.127–138.
144. Seal, J.B. Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury/ J.B. Seal, B.L. Gewertz // *Annals of vascular surgery.* 2005. – Vol .19. – P. 572–584. – doi: 10.1007/s10016-005-4616-7.
145. Servellita, V. Predominance of antibody-resistant SARS-CoV-2 variants in vaccine breakthrough cases from the San Francisco Bay Area, California / V. Servellita, M.K. Morris,

- A. Sotomayor-Gonzalez [et al.] // *Nat. Microbiol.* – 2022. – Vol.7(2). – P.277-288.-
doi:10.1038/s41564-021-01041-4.
146. Shankar-Hari, M. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. / M. Shankar-Hari, C. Vale, P. Godolphin [et al.] // *JAMA.* – 2021. – Vol.326(6). – P.499–518. – doi: 10.1001/jama.2021.11330.
147. Shi, P. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness and neutralization susceptibility/ P. Shi, J. Plante, Y. Liu [et al.] // Preprint. Publ. – 2020. – doi: 10.21203/rs.3.rs-70482/v1.
148. Siegler, J. Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 Multinational Registry / J. Siegler, P. Cardona, J. Arenillas [et al.] // *Int. J. Stroke.* – 2020. – Vol.16. – P.437–447. – doi: 10.1177/1747493020959216.
149. Siegler, J. Cerebral Vein Thrombosis with Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia / J. Siegler, P. Klein, S.H. Yaghi [et al.] // *Stroke.* 2021. – Vol. 52(9). – P. 3045-3053. – doi:10.1161/STROKEAHA.121.035613.
150. Simonovich, V.A. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia / V.A. Simonovich, L.D. Burgos Pratx, P. Scibona [et al.] // *The New England journal of medicine.* – 2021. – Vol.384(7). P.619–629. – doi: 10.1056/NEJMoa2031304.
151. Singhaus, C.J. / C.J. Singhaus, L.H. Utidjian, R.E Akins [et al.] // *Neonatology.* – 2020. – Vol.91(1). – P. 28–35.
152. Skjørten, I. Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation / I. Skjørten, O. Ankerstjerne, D. Trebinjac [et al] // *Eur. Respir. J.* – 2021. –Vol.58. – P.2100996. – doi:10.1183/13993003.00996-2021.
153. Smit, K.F. Effects of helium on inflammatory and oxidative stress-induced endothelial cell damage / K.F. Smit, R.P. Kerindongo, A. Böing [et al] // *Experimental cell research.* – 2015. – Vol.337(1). – P. 37–43. – doi: 10.1016/j.yexcr.2015.06.004.
154. Smit, K. Plasma from Volunteers Breathing Helium Reduces Hypoxia-Induced Cell Damage in Human Endothelial Cells-Mechanisms of Remote Protection Against Hypoxia by Helium / K. Smit, G.T.M.L. Oie, M. Konkel [et al.] // *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2019. – Vol.33. – P.297–306. – doi:10.1007/s10557-019-06880-2.

155. Smit, K. Helium alters the cytoskeleton and decreases permeability in endothelial cells cultured in vitro through a pathway involving caveolin-1 / K. Smit, M. Konkel, R. Kerindongo, R. [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol.8. – P.47–68. – doi: 10.1038/s41598-018-23030-0.
156. Song, F. Emerging Coronavirus 2019-nCoV Pneumonia / F. Song, N. Shi, F. Shan [et al.] // *Radiology.* – 2020. – Vol.6. – P.200–274. – doi.org/10.1148/radiol.2020200274.
157. Song, W. J., Hui, C. K., Hull, J. H. et al. (2021) Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses / W.J. Song, C.K. Hui, H.J. Hull [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2021. – Vol.9. – P.533–544. – doi: 10.1016/S2213-2600(21)00125-9.2020
158. Song, W. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2/ W. Song, M. Gui, X. Wang, Y. Xiang // *PLoS Pathog.* – 2018. – Vol.14(8). – doi:10.1371/journal.ppat.1007236.
159. Spinner, C.D. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial / C.D. Spinner, R.L. Gottlieb, G.J. Criner [et al.] // *JAMA.* – 2020. Vol.324(11). – P.1048–1057. – doi: 10.1001/jama.2020.16349.
160. Steffen, T.L. The receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike is the key target of neutralizing antibody in human polyclonal sera / T.L. Steffen, E.T. Stone, M. Hassert [et al.] // *BioRxiv.* – 2020. – doi: 10.1101/2020.08.21.261727.
161. Stokes, E.K. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22 – May 30/ E.K. Stokes, L.D. Zambrano, K.N. Anderson [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly.* – 2020. – Vol.69(24). – P.759–765. – doi:10.15585/mmwr.mm6924e2
162. Stokowski, L.A. (2020) Can Nitric Oxide Prevent COVID-19 Infection or Progression? RN, MS, May 26, 2020. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.medscape.com/viewarticle/931126?form=fpf>
163. Szczapa, T. Neonatal Applications of Heliox: A Practical Review / T. Szczapa, P. Kwapien, T. Merritt [et al.] // *Front Pediatr.* – 2020. – Vol.10. – doi: 10.3389/fped.2022.855050.

164. Teuwen, L. COVID-19: the vasculature unleashed / L.A. Teuwen, V. Geldhof, A. Pasut [et al.] // *Nat. Rev Immunol.* – 2020. – Vol.20(7). – P. 389–391. – doi:10.1038/s41577-020-0343-0.
165. Torres-Castro, R. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19. A systematic review and meta-analysis / R. Torres-Castro, L. Vasconcello-Castillo, X. Alsina-Restoy [et al.] // *Pulmonology.* (Epub ahead of print). – 2020. – Vol.27(4). – P. 328-337. doi:10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
166. Udwadia, Z. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial / Z. Udwadia., P. Singh, H. Barkate [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2021. – Vol.103. – P.62–71. – doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.142.
167. Van de Veerdonk, F. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome / F. Van de Veerdonk, M. Netea, M. van Deuren [et al.] // *Elife.* - 2020. – Vol.9. – doi:10.7554/eLife.57555.
168. Volz, E. COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium. In: Flaxman S., Ratmann O., Bhatt S. et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England / E. Volz, S. Mishra, M. Chand [et al.] // *Nature.* – 2021. – Vol.593. – P.266–269. - doi:10.7554/eLife.57555.
169. Voysey, M. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK / M. Voyse, S. Clemens, S. Madhi [et al.] // *Lancet.* – 2021. – Vol.397. - P. 99–111. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
170. Wan, Y. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS / Y. Wan, J. Shang, R. Graham [et al.] // *Journal of virology.* – 2020. – Vol.94(7). –P.e00127-20. –doi:10.1128/JVI.00127-20.
171. Wang, C. A novel coronavirus outbreak of global health concern/ C. Wang, P. Horby, F. Hayden [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol.395(10223). – P.470-473. – doi:10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
172. Wang, D. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol.323(11). – P.1061–1069. – doi: 10.1001/jama.2020.1585.

173. Wang, J. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts / J. Wang, M. Jiang, X. Chen, L. Montaner [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2020. - Vol.108(1). –P.17–41. – doi:10.1002/JLB.3COVR0520-272R.
174. Wang, Q. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2 / Q. Wang, Y. Zhang, L. Wu [et al.] // *Cell.* – 2020. - Vol.181(4). – P.894–904. - doi:10.1016/j.cell.2020.03.045.
175. Wang, Y. Comparative Outcomes of Adults Hospitalized with Seasonal Influenza A or B Virus Infection: Application of the 7-Category Ordinal Scale / Y. Wang, G. Fan, P. Horby [et al.] // *Open Forum Infect. Dis.* – 2019. – Vol.6(3). – P.ofz053. – doi:10.1093/ofid/ofz053
176. Weber, J.E. A randomized comparison of helium-oxygen mixture (Heliox) and racemic epinephrine for the treatment of moderate to severe croup / J.E. Weber, C.R. Chudnofsky, J.G. Younger [et al.] // *Pediatrics.* – 2001. Vol.107(6). – P.E96. - doi:10.1542/peds.107.6.e96.
177. Weber, N.C. Gaseous mediators, an updated review on the effects of helium beyond blowing up balloons / N.C. Weber, B. Preckel // *Intensive Care Med. Exp.* – 2019. – Vol. 7(1). – P.73. – doi:10.1186/s40635-019-0288-4.
178. Wichmann, D. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19 / D. Wichmann, J. Sperhake, M. Lutgehetmann [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2020. - Vol. 173(12). – P. 1030. – doi:10.7326/L20-1206.
179. Wise, A.C. Heliox adjunct therapy for neonates with congenital diaphragmatic hernia / A.C. Wise, M.A. Boutin, E.M. Knodel [et al.] // *Respir. Care.* – 2018. – Vol. 63. – P. 1147–1153. – doi: 10.4187/respcare.06079.
180. Woloshin, S. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection – Challenges and Implications/ S. Woloshin, N. Patel, A. Kesselheim // *N. Engl. J. Med.* – 2020. - Vol. 383(6). - P. e38. - doi: 10.1056/NEJMp2015897.
181. Wrapp, D. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation / D. Wrapp, N. Wang, K. Corbett [et al.] // *Science.* – 2020. - Vol.367, – P.1260–1263. – doi:10.1126/science.abb2507.
182. Wu, C. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China / C. Wu. X. Chen, Y.

- Cai [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2020. – Vol. 180(7). – P.934. – doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
183. Wu, X. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalization: a prospective study / X. Wu, X. Liu, Y. Zhou [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2021. – Vol.9. – P.747–754. – doi: 10.1016/S22132600(21)00174-0.
184. Wu, Z. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J.M. McGoogan // *JAMA.* – Vol. 323(13). – P.1239–1242. – doi:10.1001/jama.2020.2648.
185. Xu, H. High expression of ACE2 receptor of 2019 – nCoV on the epithelial cells of oral mucosa / H. Xu, J. Zhong, J. Deng [et al.] // *Int. J. Oral. Sci.* - 2020. – Vol. 12(1). – P. 8. – doi:10.1038/s41368-020-0074-x.
186. Yaghi, S. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system / S. Yaghi, K. Ishida, J. Torres [et al.] // *Stroke.* – 2020. – Vol. 51. – P. 2002–2011. – doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335.
187. Yang, T. Systematic review and meta- analysis of the effectiveness and safety of hydroxychloroquine in treating COVID-19 patients / T. Yang, C. Chou, Y. Yang [et al.] // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2021. – Vol. 84(2). – P. 233–241. – doi: 10.1097/JCMA.0000000000000425.
188. Yilmaz, S. The effectiveness of heliox in acute respiratory distress syndrome / S. Yilmaz, K. Daglioglu, D. Yildizdas [et al.] // *Ann. Thorac. Med.* – 2013. – Vol. 8 (1). – P. 46–52. – doi:10.4103/1817-1737.105719.
189. Zhang, J. Noble Gases Therapy in Cardiocerebrovascular Diseases: The Novel Stars? [Электронный ресурс] / J. Zhang, W. Liu, M. Bi [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol.9. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2022.802783/full>.
190. Zhang, R. Helium preconditioning protects mouse liver against ischemia and reperfusion injury through the PI3K/Akt pathway/ R. Zhang, L. Zhang, A. Manaenko [et al.] // *J Hepatol.* – 2014. – Vol. 61. – P. 1048–1055. – doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.020.

191. Zhi, Z. Pulmonary pathology of early-phase COVID-19 pneumonia in a patient with a benign lung lesion/ Z. Zeng, L. Xu, X.Y. Xie [et al.] // *Histopathology*. – 2020. – Vol. 77(5). – P. 823-831. doi:10.1111/his.14138.
192. Zhou, P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X. Yang, X. Wang [et al.] // *Nature*. – 2020. - Vol. 579. - P. 270–273. - doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
193. Zhu, F.C. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial / F.C. Zhu, X.Y. Guan, Y.H. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. - Vol. 396. - P. 479–488. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)31605-6.
194. Zhu, N. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol.382(8). – P.727–733. - doi:10.1056/NEJMoa2001017.
195. Zhu, N. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. - Vol.382(8). – P.727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
196. Ziemba, R. Excess Death Estimates in Patients with End-Stage Renal Disease – United States, February – August 2020 / R. Ziemba, K. Campbell, Yang [et al.] // *MMWR Morb. Mortal Wkly.* – 2020. – Vol.70(22). – P.825–829. – doi:10.1111/ajt.16041.
197. Zubair, A. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review / A. Zubair, L. McAlpine, T. Gardin [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2020. – Vol. 77(8). – P.1018–1027. – doi:10.1001/jamaneurol.2020.2065 .

Приложение 1

Классификация новой коронавирусной инфекции (COVID-19) по степени тяжести

Классификация новой коронавирусной инфекции (COVID-19) по степени тяжести в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 6 от 28.04.2020).

Легкое течение:

- температура тела менее 38 °С, кашель, слабость, боли в горле;
- отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.

Среднетяжелое течение:

- температура тела более 38 °С;
- частота дыхательных движений более 22 в мин.;
- одышка при физической нагрузке;
- изменения при КТ, типичные для вирусного поражения (объем поражений минимальный или средний; КТ 1–2);
- SpO₂ менее 95%;
- СРБ сыворотки крови более 10 мг/л.

Тяжелое течение:

- частота дыхательных движений более 30 в мин.;
- SpO₂ менее или равно 93%;
- PaO₂/FiO₂ менее или равен 300 мм рт. ст.;
- снижение уровня сознания, агитация;
- нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/ч);
- изменения в легких при компьютерно-томографическом исследовании, типичные для вирусного поражения (объем поражений значительный или субтотальный; КТ 3–4);
- лактат артериальной крови более 2 ммоль/л;
- qSOFA более 2 баллов.

Крайне тяжелое течение:

- ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких);
- септический шок;
- полиорганная недостаточность;
- изменения в легких при КТ, типичные для вирусного поражения критической степени (объем поражения значительный или субтотальный; КТ-4) или картина ОРДС.

Приложение 2

Семибалльная порядковая шкала клинического улучшения

На протяжении всего исследования была проведена оценка клинического статуса пациентов с использованием порядковой семибалльной шкалы клинического улучшения (Ordinal Scale for Clinical Improvement).

Категории по шкале присваиваются с учетом фактического клинического состояния пациента.

1. Не госпитализирован, с восстановленной нормальной активностью.
2. Не госпитализирован, без восстановления нормальной активности.
3. Госпитализирован, не требует дополнительной оксигенации.
4. Госпитализирован, требует оксигенотерапии.
5. Госпитализирован, требует дополнительной высокопоточной оксигенации и (или) неинвазивной вентиляции легких.
6. Госпитализирован, требует применения экстракорпоральной мембранной оксигенации и (или) инвазивной механической вентиляции.
7. Летальный исход.

Приложение 3

Индекс коморбидности Чарльсона

Индекс коморбидности Чарльсона позволяет предсказать 10-летнюю выживаемость пациентов с наличием сопутствующих заболеваний.

Таблица 3.1 – Значения индекса для различных заболеваний

Балл	Болезни
1	Инфаркт миокарда. Застойная сердечная недостаточность. Болезнь периферических артерий. Цереброваскулярное заболевание. Деменция. Хроническое заболевание легких. Болезни соединительной ткани. Язвенная болезнь. Легкое поражение печени. Сахарный диабет
2	Гемиплегия. Умеренная или тяжелая болезнь почек. Диабет с поражением органов. Злокачественная опухоль без метастазов. Лейкемия. Лимфома
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли. СПИД

Таблица 3.2 – 10-летняя выживаемость пациентов с наличием сопутствующих заболеваний

Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21

Приложение 4

Шкала NEWS

Таблица 4.1 – Оценка тяжести состояния пациента по шкале NEWS

Параметр	Балл							
	3	2	1	0	1	2	3	
Частота дыханий в минуту	≤ 8	–	9–11	12–20	–	21–24	≥ 25	
Насыщение крови кислородом	≤ 91	92– 93	94–95	≥ 96		–	–	–
Необходимость в инсуффляции кислорода	–		Да	Нет				
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	≤ 90	91– 100	101– 110	111– 219		–	–	≥ 220
Частота сердечных сокращений	≤ 40	–	41–50	51–90	91–110			111– 130
Изменение уровня сознания	–			Нет	–		Есть	
Температура тела, °С	$\leq 35,0$	–	35,1– 36,0	36,1– 38,0	38,1– 39,0	$\geq 39,1$	–	
Диагноз COVID-19	–			Да (нет)	–			