

Применение кислородно-гелиевой газовой смеси «ГелиОкс» для лечения дыхательной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (рандомизированное одноцентровое контролируемое исследование)

Р.Е. Лахин[✉], А.Д. Жданов, А.В. Щеголев, К.В. Жданов, В.В. Салухов, Д.П. Зверев, К.В. Козлов

Кафедра анестезиологии и реаниматологии

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Российская Федерация, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 37

✉ Контактная информация: Лахин Роман Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». Email: doctor-lahin@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Лечение дыхательной недостаточности при пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией (COVID-19), пока еще нерешенная проблема, требующая комплексного подхода и разработки новых методов, расширяющих диапазон возможностей современной терапии. Есть данные, что подогреваемая кислородно-гелиевая смесь оказывает положительное действие на газообмен в зоне инфильтрации за счет улучшения как вентиляции, так и диффузии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность включения подогреваемой кислородно-гелиевой смеси «ГелиОкс» (70% гелий / 30% кислород) в комплексную интенсивную терапию дыхательной недостаточности пневмонии, вызванной инфекцией SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 пациентов с подтвержденной вирусной пневмонией, вызванной COVID-19. Пациенты были рандомизированы на две группы: 1-я группа (основная, $n=30$) – пациенты, которым в стандартный протокол лечения COVID-19 включена терапия подогреваемой кислородно-гелиевой смесью «ГелиОкс»; 2-я группа (сравнения, $n=30$) – пациенты, получавшие стандартную терапию. Исследовали летальность в течение 28 суток, время в сутках до стойкого достижения повышения насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2) более 96% при дыхании атмосферным воздухом; время до перевода пациента из отделений реанимации и интенсивной терапии в отделения общего профиля.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Введение в алгоритм лечения больных с COVID-19 курса ингаляции смесью «ГелиОкс» (70% гелий / 30% кислород) приводило к более быстрому восстановлению показателя насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2). Начиная с 3-х суток эти различия становились статистически значимыми. Время в сутках от включения в исследование до стойкого достижения повышения SpO_2 более 96% при дыхании атмосферным воздухом в группе с ингаляцией смеси «ГелиОкс» было статистически значимо меньше – 8 (7; 10) суток против 10 (8; 13) в группе сравнения ($p=0,006$). Медиана времени лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии при использовании смеси «ГелиОкс» также оказалась статистически значимо меньше и составила 8 (7; 9,5) суток против 13 (8; 17) ($p<0,001$) в группе сравнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингаляция смеси «ГелиОкс» (70% гелий / 30% кислород) приводит к более быстрому восстановлению насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2), что способствует сокращению сроков кислородотерапии и снижению летальности.

Ключевые слова:

гелиокс, гелий, COVID-19, SARS-CoV-2, дыхательная недостаточность, насыщение гемоглобина кислородом, кислородотерапия

Ссылка для цитирования

Лахин Р.Е., Жданов А.Д., Щеголев А.В., Жданов К.В., Салухов В.В., Зверев Д.П. и др. Применение кислородно-гелиевой газовой смеси «ГелиОкс» для лечения дыхательной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (рандомизированное одноцентровое контролируемое исследование). *Журнал им. Н.В. Склифосовского неотложная медицинская помощь*. 2021;10(3):430–437. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-3-430-437>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

КТ — компьютерная томография
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ПЦР — полимеразная цепная реакция
НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких
ЧДД — частота дыхательных движений
СРБ — С-реактивный белок

ВВЕДЕНИЕ

Особенностью нового патогена SARS-CoV-2 является развитие тяжелого заболевания (коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19)), характеризующегося высокой летальностью [1–4]. На 1 июня 2021 года в России зафиксировано более 5 000 000 случаев заражения коронавирусом COVID-19. Общее число смертей от новой коронавирусной инфекции в России на эту дату составило более 120 000 человек [5]. Во всем мире по данным Всемирной организации здравоохранения были заражены более 170 000 000 человек, погибло более 3 500 000 человек [6].

Клинически COVID-19 может протекать либо бессимптомно, либо вызывать широкий спектр симптомов, таких как лихорадка, кашель, насморк, боль в горле, одышка. Размножение возбудителя SARS-CoV-2 в нижних дыхательных путях вызывает тяжелую пневмонию, которая и становится основной причиной тяжелого течения заболевания и неблагоприятного исхода [2, 6–9]. Лечение дыхательной недостаточности при пневмонии, вызванной COVID-19, пока еще нерешенная проблема, требующая комплексного подхода и разработки новых методов, расширяющих диапазон возможностей современной терапии.

Есть данные, что подогреваемая кислородно-гелиевая смесь оказывает положительное действие на газообмен в зоне инфильтрации за счет улучшения как вентиляции, так и диффузии [11–13]. Низкая плотность и высокая диффузионная способность гелия позволяют ему проникать через суженные бронхи, а также по каналам Ламберта и порам Кона через непораженные соседние участки легкого в очаг воспаления, где из-за малой растворимости в крови, оставаясь в плохо вентилируемых альвеолах смесь гелия с кислородом (гелиокс) препятствует развитию ателектазов [14–16]. Кроме того, он улучшает транспорт кислорода через альвеолокапиллярную мембрану, а высокий коэффициент диффузии углекислого газа (CO_2) в гелии способствует его элиминации, что обеспечивает поддержание газообмена в очаге инфильтрации. Подогреваемая кислородно-гелиевая смесь, достигая респираторной части легких, вызывает стойкую, глубокую, длительную гиперемия альвеолярной ткани с увеличением диаметра капилляров легких в 3–10 раз [13, 14, 16–18]. Улучшение микроциркуляции с увеличением числа лейкоцитов приводит к дегидратации и рассасыванию воспалительного очага. Улучшение кровотока способствует также более активной доставке антибактериальных и противовирусных препаратов в пораженные области. Следует отметить, что в ряде исследований было показано противовоспалительное действие гелиокса, уменьшение оксидантного стресса и повреждения легочной ткани [17, 19]. Систематический обзор *C. Beurskens et al.* (2015) показал, что как в педиатрических, так и во взрослых моделях животных кислородно-гелиевая смесь улучшала газообмен, позволяя проводить менее инвазивную вентиляцию в широком спектре моделей, использующих различные режимы вентиляции. Клинические исследования показали снижение работы дыхания при гелиокс-вентиляции с сопутствующим повышением рН и снижением уровня PaCO_2 по сравнению с вентиляцией кислородно-воздушной смесью [16].

Патоморфологические изменения, свойственные пневмонии, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (от ранних признаков: отек пораженных отделов легкого,

белковый экссудат и реактивная гиперплазия пневмоцитов с развитием воспалительных инфильтратов до формирования гиалиновых мембран, обтурации бронхов и ателектазов при тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме — ОРДС), позволяют предполагать эффективность подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексной интенсивной терапии больных с острой дыхательной недостаточностью, в том числе на фоне пневмонии у больных COVID-19.

Цель исследования: оценить эффективность включения подогреваемой кислородно-гелиевой смеси «ГелиОкс» (70% гелий/ 30% кислород) в комплексную интенсивную терапию дыхательной недостаточности пневмонии, вызванной инфекцией SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Одноцентровое рандомизированное проспективное исследование, проведенное в ФГББОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. Исследование было одобрено независимым Этическим комитетом (протокол № 236 от 21.05.2020 г.). Критериями включения в исследование были: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет; пневмония, подтвержденная результатами компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки; дыхательная недостаточность (соотношение парциального давления кислорода в артериальной крови и фракции вдыхаемого кислорода ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) в диапазоне 200–300 мм рт.ст. или насыщения крови кислородом (SpO_2) 80–93% при дыхании атмосферным воздухом) в день включения в исследование. Критериями невключения стали: беременные и кормящие грудью женщины; нарушения сознания любой степени; пневмоторакс; неспособность пациента сотрудничать с медицинским персоналом; ожирение III степени (индекс массы тела не менее 40 $\text{кг}/\text{м}^2$); бронхорез; повреждение верхних дыхательных путей; травма лицевого скелета; ожоги лица; полиорганная недостаточность; сепсис; хирургические операции на лице, пищеводе или желудке в анамнезе; декомпенсированный респираторный или метаболический ацидоз или алкалоз; ранее проводившаяся инвазивная вентиляция легких или респираторная поддержка в течение 6 месяцев до скринингового периода; нестабильность гемодинамики (потребность в вазопрессорной поддержке); хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса; острые нарушения мозгового или коронарного кровообращения (транзиторная ишемическая атака, ишемический или геморрагический инсульт, острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда) в течение 6 месяцев до скринингового периода; известное (по данным анамнеза) или подозреваемое злоупотребление алкоголем, психотропными препаратами, лекарственная зависимость, наркомания; наличие психических заболеваний, в том числе в анамнезе. Критериями исключения из исследования были: желание пациента прекратить участие в исследовании (отзыв информированного согласия); решение врача-исследователя о том, что пациента необходимо исключить в интересах самого пациента; пациент отказывался сотрудничать с исследователем или недисциплинирован; гипоксемия с нарушением газообмена, усугубление одышки (снижение SpO_2 до менее 80% на фоне процедуры).

У всех пациентов проводили диагностику с помощью определения РНК- (ДНК)-возбудителей острых

респираторных вирусных инфекций в соскобе эпителиальных клеток ротоглотки и носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), выполняли КТ органов грудной клетки. В проведенное исследование были включены 60 пациентов. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Простая табличная рандомизация выполнена генерацией случайных чисел с помощью ресурса *Research Randomizer* (<https://www.randomizer.org>). Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-ю группу (основная, $n=30$: 23 мужчины, 7 женщин) составили лица, которым в стандартный протокол лечения COVID-19 включена терапия подогреваемой кислородно-гелиевой смесью «ГелиОкс» (70% гелий / 30% кислород), во 2-ю группу (сравнения) ($n=30$: 24 мужчин, 6 женщин) — пациенты, получавшие стандартную терапию согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версии 5–9, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации) и временным алгоритмам по ведению пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в клиниках Военно-медицинской академии версии 2.0–3.0. В 1-й группе ингаляцию нагретой до 80°C кислородно-гелиевой смеси («ГелиОкс» (70% гелий/30% кислород)) проводили аппаратом «Ингалит - В2-01» (ЗАО «Специализированное конструкторское бюро экспериментального оборудования при Институте медико-биологических проблем Российской Академии Наук», РФ), по 10 минут 4 раза в день в течение 7 дней, которую подавали через маску при нормальном барометрическом давлении (рис. 2).

Первичной конечной точкой исследования стала летальность от всех причин в течение 28 суток. Вторичными конечными точками стали: время в сутках от начала лечения исследуемым препаратом до стойкого достижения повышения SpO₂ более 96% при дыхании атмосферным воздухом; частоты дыхательных движений (ЧДД); частоты перевода пациентов на неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) и искусственную вентиляцию легких с интубацией трахеи (ИВЛ); купирование лихорадки (что определялось как снижение аксиллярной температуры менее 37°C без применения жаропонижающих средств); выраженность кашля не более 1 балла по 6-балльной шкале (от 0 до 5); времени до перевода пациента из отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в отделение общего профиля. По возрасту, полу, степени и объему поражения легких, ЧДД, SpO₂, выраженности кашля, значениям в крови ферритина, С-реактивного белка (СРБ) группы были сопоставимы. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

Анализ данных проводился с помощью программы SPSS-26 для Windows (*Statistical Package for Social Science, SPSS Inc. Chicago IL, USA*). Переменные были исследованы с помощью визуальных (гистограммы, вероятностный график) и аналитических методов (критерии Колмогорова–Смирнова/Шапиро–Уилка) для определения того, нормально ли они распределены. При нормальном распределении данные были представлены средним значением и стандартным отклонением $M \pm SD$; количественные данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, представляли в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей — $Me (Q1; Q3)$. Был проведен анализ для описания и обобщения

распределений переменных. Описание частот значения в исследуемой выборке представлено с обязательным указанием на приводимую характеристику выборки ($n, \%$). Межгрупповые сравнения в отношении параметрических данных проводили с помощью t -критерия, непараметрических — с использованием U -критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали тесты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Одним из критериев включения было развитие дыхательной недостаточности на фоне развития пневмонии, вызванной COVID-19 (PaO₂/FiO₂ в диапазоне 200–300 мм рт.ст. или SpO₂ 80–93% при дыхании атмосферным воздухом) в день включения в исследование. Исследуемые группы на момент включения в исследование были сопоставимы по уровню SpO₂

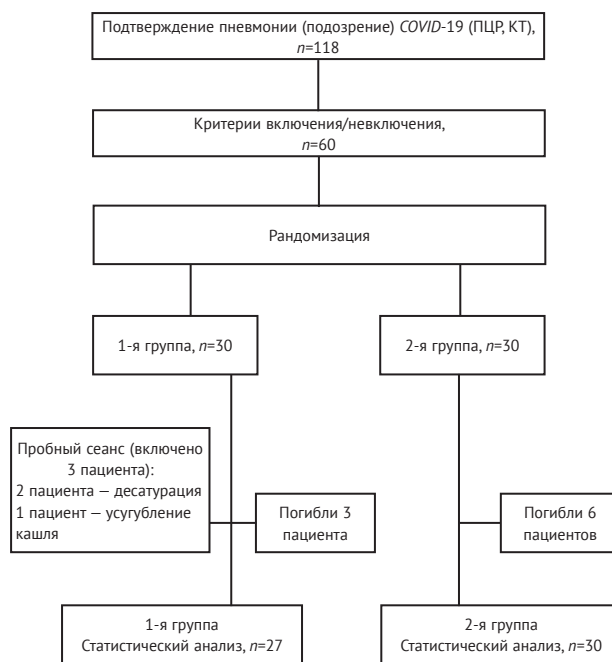


Рис. 1. Дизайн исследования
Примечания: КТ — компьютерная томография; ПЦР — полимеразная цепная реакция
Fig. 1. Research design
Notes: КТ — computed tomography; ПЦР — polymerase chain reaction



Рис. 2. Ингаляция подогреваемой кислородно-гелиевой смеси (ГелиОкс (70% гелий/ 30% кислород)) аппаратом «Ингалит-В2-01»
Fig. 2. Inhalation of heated oxygen-helium mixture (HeliOx (70% Helium/30% Oxygen)) with “Ingalit-B2-01” device

Таблица 1

Общая характеристика пациентов при включении в исследование

Table 1

General characteristics of patients upon inclusion in the study

	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	Статистические различия, p
Мужчины, n (%)	26 (81,3%)	27 (84,4%)	0,756*
Женщины, n (%)	6 (18,8%)	5 (15,6%)	
Возраст, лет; Ме (Q1; Q3)	51 (43,75; 57,25)	55,5 (45,0; 65,0)	0,145*
Длительность от первых симптомов до госпитализации, дней; Ме (Q1; Q3)	7,2 (2,6; 11,8)	6,3 (3,9; 9,6)	0,743*
Степень поражения легких по данным КТ, Ме (Q1; Q3)	3,0 (2,25; 4,00)	3,0 (3,00; 4,00)	0,733*
Процент поражения легких КТ, %; Ме (Q1; Q3)	60,00 (50,0; 78,75)	64,00 (45,0; 75,0)	0,898*
Температура тела, °C; M±SD	37,15±0,95	37,21±0,87	0,797**
Частота дыхания, в минуту, ед; Ме (Q1; Q3)	22,0 (18,5; 22,0)	20,0 (18,0; 23,5)	0,985*
SpO ₂ при дыхании атмосферным воздухом; Ме (Q1; Q3)	90,0 (88,0; 92,0)	90,0 (87,75; 92,0)	0,928*
Содержание ферритина в крови (норма 20–250 мкг/л) M±SD	714,21±80,71	746,24±94,34	0,788**
Содержание СРБ в крови (норма 0–5 мг/л) M±SD	84,04±9,1	73,90±10,29	0,464**
Выраженность кашля, балл; Ме (Q1; Q3)	4 (4; 4)	4 (4; 4)	0,175*

Примечания: * – сравнение Манна-Уитни; ** – t-критерий. КТ – компьютерная томография; СРБ – С-реактивный белок

Notes: * – Mann-Whitney comparison; ** – t-test. КТ – computed tomography; СРБ – C-reactive protein

(1-я группа – 90 (88; 92)%, 2-я группа – 90 (87,75; 92)%, $p=0,928$). Также группы были сопоставимы по объему и степени поражения легких по данным КТ. Степень поражения легких по данным КТ при поступлении в 1-й группе составила 3 (3; 4), во 2-й группе – 3 (2,75; 4) ($p=0,981$). Объем поражения легких на КТ в 1-й группе составил 60% (52,5; 80), во 2 группе – 62% (43,25; 76,25) ($p=0,795$). Значительный объем поражения легких и развитие дыхательной недостаточности требовали у всех пациентов, включенных в исследование, проведения кислородотерапии. Выраженность дыхательной недостаточности в первой группе в двух случаях требовала высокой концентрации кислорода во вдыхаемой смеси, поэтому при пробном сеансе ингаляции смеси «ГелиОкс» (70% гелий / 30% кислород) из-за развития гипоксии (снижение SpO₂ до менее 80%, усугубление одышки с чувством нехватки воздуха) 2 пациента из исследования были исключены. Из исследования в 1-й группе был исключен еще один пациент, у которого при попытке ингаляции подогретой смеси развивались приступы кашля с развитием десатурации и чувства нехватки воздуха.

Оба исключенных из исследования пациента 1-й группы, у которых наблюдалась десатурация при пробном сеансе, не смотря на проводимое лечение, погибли. В 1-й группе уже после окончания курса ингаляции смеси «ГелиОкс» (70% гелий / 30% кислород) погиб еще один пациент; итого летальность в 1-й группе составила 3 пациента (10%), тогда как во 2-й – 6 (20%). Различия в летальности оказались статистически значимыми ($p=0,049$).

Ухудшение состояния пациентов 2-й группы потребовало и более частого перевода пациентов на НИВЛ и ИВЛ. В группе с ингаляцией смеси «ГелиОкс» (70% гелий / 30% кислород) частота перевода на НИВЛ и ИВЛ составила 16,7% (5 пациентов – 3 ИВЛ), во 2 группе – 26,7% (8 пациентов – 6 ИВЛ).

Ингаляция смеси «ГелиОкс» (70% гелий / 30% кислород) приводила к более быстрому восстановлению показателя насыщения гемоглобина кислородом (SpO₂). Начиная с 3-х суток эти различия становились статистически значимыми (рис. 3). Соответственно время в сутках от начала лечения исследуемым препаратом до стойкого достижения повышения степени

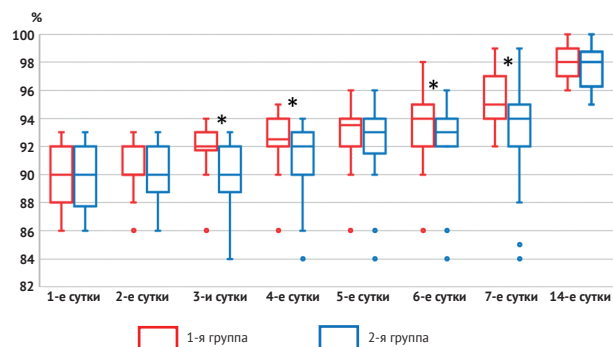


Рис. 3. Динамика показателя SpO₂ в группах больных
Fig. 3. SpO₂ dynamics in groups

насыщения гемоглобина кислородом (SpO₂ более 96%) при дыхании атмосферным воздухом в группе с ингаляцией смеси «ГелиОкс» (70% гелий / 30% кислород) было меньше – 8 (7; 10) при использовании смеси «ГелиОкс», а в группе сравнения 10 (8; 13) ($p=0,006$). Уменьшение потребности в кислородотерапии у пациентов в 1-й группе вело к сокращению сроков нахождения пациентов в ОРИТ. В группе с ингаляцией смеси «ГелиОкс» (70% гелий / 30% кислород) медиана времени лечения в ОРИТ составила 8 (7; 9,5) суток, а в группе сравнения 13 (8; 17) суток ($p<0,001$, статистически значимо).

Проведение кислородотерапии в группе с ингаляцией смеси «ГелиОкс» (70% гелий / 30% кислород) было статистически значимо менее длительным: в 1-й группе – 5 (4–7) суток, а во 2-й группе – 8,5 (6–12) суток ($p<0,001$). Поскольку в 1-й группе уровень SpO₂ восстанавливался быстрее, то частота дыханий в этой группе, начиная с 3-х суток, была ниже.

Ингаляция смеси «ГелиОкс» (70% гелий / 30% кислород) влияла на выраженность кашля. В 1-й группе дискомфорт от кашля у пациентов снижался быстрее, чем в группе сравнения, статистически значимые различия формировались к 4-м суткам и только к 5-м суткам различия в выраженности кашля нивелировалась (табл. 2). После сеанса ингаляции «ГелиОкс» большинство пациентов отмечало субъективное улучшение и облегчение дыхания.

Таблица 2

Показатели частоты дыхания и выраженности кашля по 6-балльной шкале

Table 2

Respiratory rate and cough severity indicators on a 6-score scale

Сутки	Показатели выраженности кашля по 6-балльной шкале, балл			Частота дыханий в мин.		
	Группа 1 (n=27)	Группа 2 (n=30)	p*	Группа 1 (n=27)	Группа 2 (n=30)	p*
1-е	4 (4; 4)	4 (4; 4)	0,175	22,0 (18,5; 22,0)	20,0 (18,0; 23,5)	0,985
2-е	3 (3; 3)	3 (3; 3)	0,238	20,5 (18,25; 22,0)	22,0 (20,0; 24,0)	0,056
3-и	2 (2; 3)	3 (2; 3)	0,085	20,0 (18,0; 22,0)	22,0 (20,0; 24,0)	0,017
4-е	2 (1; 2)	2 (2; 3)	0,02	19,0 (18,0; 21,5)	22,0 (20,0; 24,0)	0,001
5-е	1 (1; 1)	1,5 (1; 2)	0,189	18,0 (17,0; 21,5)	22,0 (20,0; 23,75)	0,000
6-е	1 (0; 1)	1 (0; 1)	0,236	18,0 (16,25; 20,0)	22,0 (20,0; 23,75)	0,000
7-е	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,269	18,0 (16,0; 20,75)	22,0 (18,0; 24,75)	0,009
14-е	0 (0; 0)	0 (0; 1)	1	16,5 (16,0; 20,0)	20,0 (18,0; 23,5)	0,024

Статистически значимых различий в исследуемых группах по купированию лихорадки (что определялось как снижение аксиллярной температуры до менее 37°C, выявлено не было)

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало, что ингаляция смеси «ГелиОкс» (70% гелий / 30% кислород) приводила к более быстрому восстановлению показателя насыщения гемоглобина кислородом SpO₂ и сокращала длительность кислородотерапии. Подобные результаты получали и другие исследователи. *Beurskens et al.* (2014) изучали влияние гелиокса (50% гелия, 50% кислорода) на газообмен у пациентов, находящихся на протективной ИВЛ. После переключения пациентов с ИВЛ кислородно-воздушной смесью на гелиокс для обеспечения поддержания целевых рН и РаСО₂ удавалось статистически значимо (p<0,02) снизить частоту дыхания. Также отметили тенденцию к снижению минутного объема вентиляции. После прекращения вентиляции гелиоксом данные параметры не изменились. Помимо этого выявили тенденцию к уменьшению пикового давления. Резистентность дыхательных путей и податливость легких (комплаенс) на фоне ИВЛ гелиоксом не изменялись. В то же время смена газа с кислородно-воздушной смеси на гелиокс привела к быстрому снижению РаСО₂, которое затем оставалось на одном уровне в течение всего периода применения гелиокса и возвращалось к исходному значению сразу после его отмены [13].

Morgan et al. (2014) описали клинический случай успешного лечения дыхательной недостаточности гелиоксом у 10-месячного мальчика с коронавирусной инфекцией дыхательных путей. К уже проводимому лечению мальчику назначили дополнительно ингаляции гелиокса (80% гелия, 20% кислорода) через назальную канюлю со скоростью 8 л/мин, после чего SpO₂ сразу возросло до 84% (при этом продолжали кислородотерапию). Спустя одну минуту после начала ингаляции гелиокса ЧДД снизилось до 31–36 в минуту, но SpO₂ оставалось ниже 90%. Затем концентрацию гелия снизили до 60%, а скорость подачи газа — до 7 л/мин, в то время как скорость подачи вторичного кислорода повысили с 1 до 3 л/мин. В результате SpO₂ возросло до 96% и состояние пациента стабилизировалось. Терапию гелиоксом прекратили на 3-й день, пациента перевели из реанимационного отделения в терапевтическое на 10-е сутки, еще спустя 7 дней мальчика выписали домой [20].

Kneyber et al. (2009) в рамках проспективного двойного слепого перекрестного исследования доказали эффективность гелиокса (60% гелия, 40% кислорода) у детей с поражением респираторно-синцитиальным вирусом, находящихся на ИВЛ. Целью ИВЛ было поддержание SpPO₂ и РаСО₂ в артериальной крови, измеряемых чрескожно, на уровнях 88–92% и 45–65 мм рт.ст. соответственно. ИВЛ гелиоксом сопровождалась статистически значимым (p<0,001) снижением резистентности дыхательной системы, однако статистических изменений в оксигенации выявлено не было [21].

А.Л. Красновский (2013) изучил эффективность ингаляций подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексной терапии больных пневмонией. В группе комплексной терапии с применением ингаляций термогелиокса полное рентгенологическое разрешение пневмонии (исчезновение инфильтративных изменений) происходило чаще, что наблюдалось во все сроки выполнения рентгенографии. К 12-му дню инфильтрация разрешилась у 57% обследованных пациентов из основной группы (у 4 из 7) и ни у одного из группы сравнения (0 из 2), к 13-му дню — у 66% и 50% больных соответственно, к 14-му дню — у 80% и 64% и к 15-му дню — у 80% и 55% соответственно. В группе с ингаляцией кислородно-гелиевой смеси исчезновение кашля происходило быстрее. В то же время включение в комплексную терапию больных пневмонией курса ингаляций термогелиокса не отражалось на скорости купирования системного воспалительного ответа, оцененного по динамике уровней в крови СРБ, фибриногена, лейкоцитов и нейтрофилов [17].

В исследовании *W. Seliem* и *A. Sultan* (2017), связанном с применением 50% кислородно-гелиевой смеси у детей с острым респираторно-синцитиальным вирусным бронхоолитом, через 2 часа лечения препаратом гелиокс насыщение кислородом и РаО₂ значительно улучшились по сравнению с группой «воздух-кислород»: 98,3% против 92,9%, 62,0 мм рт.ст. против 43,6 мм рт.ст. (p=0,04 и 0,01, статистически значимо) соответственно. Кроме того, соотношение РаО₂/FiO₂ было значительно выше в группе «гелиокс» по сравнению с группой «воздух-кислород» — 206,7 против 145,3 [22].

Данное исследование имеет некоторые ограничения. В первую очередь — это четко очерченная группа пациентов, которым кислородотерапию проводили с помощью ингаляции кислорода через лицевую маску. В этом исследовании не приняли участие пациенты, которые могли быть включены в него по степени

нарушения газообмена, но им при инициации исследования проводили респираторную терапию в виде высокопоточной оксигенации или НИВЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт использования смеси «ГелиОкс» (70% гелий / 30% кислород) продемонстрировал ее эффективность в комплексной интенсивной терапии дыхательной

недостаточности пневмонии, вызванной COVID-19. Ингаляция смеси «ГелиОкс» (70% гелий / 30% кислород) приводила к более быстрому восстановлению показателя насыщения гемоглобина кислородом SpO₂, что способствовало сокращению сроков кислородотерапии и снижению летальности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Grippo F, Grande E, Maraschini A, Navarra S, Pappagallo M, Marchetti S, et al. Evolution of Pathology Patterns in Persons Who Died From COVID-19 in Italy: A National Study Based on Death Certificates. *Front Med*. 2021;8:645543. PMID: 33829025 <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.645543>
- Qin W, Bai W, Liu K, Liu Y, Meng X, Zhang K, et al. Clinical Course and Risk Factors of Disease Deterioration in Critically Ill Patients with COVID-19. *Hum Gene Ther*. 2021;32(5–6):310–315. PMID: 33412996 <https://doi.org/10.1089/hum.2020.255>
- Tsikala Vafea M, Zhang R, Kalligeros M, Mylona EK, Shehadeh F, Mylonakis E. Mortality in mechanically ventilated patients with COVID-19: a systematic review. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(5):457–471. PMID: 33836621 <https://doi.org/10.1080/17434440.2021.1915764>
- Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В., Голухова Е.З., Рыбка М.М. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией Covid-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). *Лечащий врач*. 2020;(6):74–79. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.41.94.014>
- Коронавирус в России. Статистика заражений коронавирусом в России на сегодня. URL: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia/> [Дата обращения 01 июня 2021г.]
- Weekly Epidemiological Update on COVID-19 – 1 June 2021. Edition 42. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-june-2021> [Дата обращения 01 июня 2021г.]
- Ahmad FB, Cisewski JA, Miniño A, Anderson RN. Provisional Mortality Data – United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(14):519–522. PMID: 33830988 <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7014e1>
- Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ*. 2021;372:n579. PMID: 33687922 <https://doi.org/10.1136/bmj.n579>
- Faust JS, Krumholz HM, Du C, Mayes KD, Lin Z, Gilman C, et al. All-Cause Excess Mortality and COVID-19-Related Mortality Among US Adults Aged 25–44 Years, March–July 2020. *JAMA*. 2021;325(8):785–787. PMID: 33325994 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.24243>
- Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., Пашенко М.Б., Кудряшов О.И., Чернецов В.А., Крюков Е.В. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):91–97. <https://doi.org/10.26442/207511753.2020.11.200520>
- Liet JM, Ducruet T, Gupta V, Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD006915. PMID: 26384333 <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006915.pub3>
- Grippo F, Grande E, Maraschini A, Navarra S, Pappagallo M, Marchetti S, et al. Evolution of Pathology Patterns in Persons Who Died From COVID-19 in Italy: A National Study Based on Death Certificates. *Front Med*. 2021;8:645543. PMID: 33829025 <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.645543>
- Qin W, Bai W, Liu K, Liu Y, Meng X, Zhang K, et al. Clinical Course and Risk Factors of Disease Deterioration in Critically Ill Patients with COVID-19. *Hum Gene Ther*. 2021;32(5–6):310–315. PMID: 33412996 <https://doi.org/10.1089/hum.2020.255>
- Tsikala Vafea M, Zhang R, Kalligeros M, Mylona EK, Shehadeh F, Mylonakis E. Mortality in mechanically ventilated patients with COVID-19: a systematic review. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(5):457–471. PMID: 33836621 <https://doi.org/10.1080/17434440.2021.1915764>
- Zaytsev AA, Chernov SA, Kryukov EV, Golukhova EZ, Rybka MM. Practical experience of managing patients with new coronavirus infection COVID-19 in hospital (preliminary results and guidelines). *Lechaschi Vrach J*. 2020;(6):74–79. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.41.94.014> (In Russ.).
- Koronavirus v Rossii. Statistika zarazheniy koronavirusom v Rossii na segodnya. (in Russ.). Available at: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia/> [Accessed June 01, 2021]
- Weekly Epidemiological Update on COVID-19 – 1 June 2021. Edition 42. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-june-2021> [Accessed June 01, 2021].
- Beurskens CJ, Aslami H, de Beer FM, Vroom MB, Preckel B, Horn J, et al. Heliox allows for lower minute volume ventilation in an animal model of ventilator-induced lung injury. *PLoS One*. 2013;8(10):e78159. PMID: 24205139 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078159>
- Beurskens CJ, Brevoord D, Lagrand WK, van den Bergh WM, Vroom MB, Preckel B, et al. Heliox Improves Carbon Dioxide Removal during Lung Protective Mechanical Ventilation. *Crit Care Res Pract*. 2014;2014:954814. PMID: 25548660 <https://doi.org/10.1155/2014/954814>
- Красновский А.Л., Григорьев С.П., Лошкарева Е.О., Золкина И.В. Использование гелиокса в лечении больных с бронхолегочной патологией. *Российский медицинский журнал*. 2012;18(5):46–51.
- Weber NC, Preckel B. Gaseous mediators: an updated review on the effects of helium beyond blowing up balloons. *Intensive Care Med Exp*. 2019;7(1):73. PMID: 31858285 <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0288-4>
- Beurskens CJ, Wösten-van Asperen RM, Preckel B, Juffermans NP. The potential of heliox as a therapy for acute respiratory distress syndrome in adults and children: a descriptive review. *Respiration*. 2015;89(2):166–174. PMID: 25662070 <https://doi.org/10.1159/000369472>
- Красновский А.Л., Григорьев С.П., Алехин А.И., Потапов В.Н. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией. *Клиническая медицина*. 2013;91(5):38–41.
- Hopster K, Duffee LR, Hopster-Iversen CCS, Driessen B. Efficacy of an alveolar recruitment maneuver for improving gas exchange and pulmonary mechanics in anesthetized horses ventilated with oxygen or a helium-oxygen mixture. *Am J Vet Res*. 2018;79(10):1021–1027. PMID: 30256141 <https://doi.org/10.2460/ajvr.79.10.1021>
- Nawab US, Touch SM, Irwin-Sherman T, Blackson TJ, Greenspan JS, Zhu G, et al. Heliox attenuates lung inflammation and structural alterations in acute lung injury. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(6):524–532. PMID: 16193495 <https://doi.org/10.1002/ppul.20304>
- Morgan SE, Vukin K, Mosakowski S, Solano P, Stanton L, Lester L, et al. Use of heliox delivered via high-flow nasal cannula to treat an infant with coronavirus-related respiratory infection and severe acute air-flow obstruction. *Respir Care*. 2014;59(11):e166–e170. PMID: 25118308 <https://doi.org/10.4187/respcare.02728>
- Kneyber MC, van Heerde M, Twisk JW, Plötz FB, Markhors DG. Heliox reduces respiratory system resistance in respiratory syncytial virus induced respiratory failure. *Crit Care*. 2009;13(3):R71. PMID: 19450268 <https://doi.org/10.1186/cc7880>
- Seliem W, Sultan AM. Heliox delivered by high flow nasal cannula improves oxygenation in infants with respiratory syncytial virus acute bronchiolitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(1):56–61. PMID: 28506664 <https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.04.004>
- Ahmad FB, Cisewski JA, Miniño A, Anderson RN. Provisional Mortality Data – United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(14):519–522. PMID: 33830988 <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7014e1>
- Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ*. 2021;372:n579. PMID: 33687922 <https://doi.org/10.1136/bmj.n579>
- Faust JS, Krumholz HM, Du C, Mayes KD, Lin Z, Gilman C, et al. All-Cause Excess Mortality and COVID-19-Related Mortality Among US Adults Aged 25–44 Years, March–July 2020. *JAMA*. 2021;325(8):785–787. PMID: 33325994 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.24243>
- Zaytsev AA, Chernov SA, Kryukov EV, Golukhova EZ, Rybka MM., et al. Practical experience of managing patients with new coronavirus infection COVID-19 in hospital (preliminary results and guidelines). *Lechaschi Vrach Journal*. 2020;(6):74–79. (In Russ.). <https://doi.org/doi.10.26295/OS.2020.41.94.014>
- Liet JM, Ducruet T, Gupta V, Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD006915. PMID: 26384333 <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006915.pub3>
- Beurskens CJ, Aslami H, de Beer FM, Vroom MB, Preckel B, Horn J, et al. Heliox allows for lower minute volume ventilation in an animal model of ventilator-induced lung injury. *PLoS One*. 2013;8(10):e78159. PMID: 24205139 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078159>

13. Beurskens CJ, Brevoord D, Lagrand WK, van den Bergh WM, Vroom MB, Preckel B, et al. Heliox Improves Carbon Dioxide Removal during Lung Protective Mechanical Ventilation. *Crit Care Res Pract.* 2014;2014:954814. PMID: 25548660 <https://doi.org/10.1155/2014/954814>
14. Krasnovsky AL, Grigoriyev SP, Loshkareva EO, Zolkina IV. The application of heliox in treatment of patients with broncho-pulmonary pathology. *Medical Journal of the Russian Federation.* 2012;18(5):46–51. (in Russ.)
15. Weber NC, Preckel B. Gaseous mediators: an updated review on the effects of helium beyond blowing up balloons. *Intensive Care Med Exp.* 2019;7(1):73. PMID: 31858285 <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0288-4>
16. Beurskens CJ, Wösten-van Asperen RM, Preckel B, Juffermans NP. The potential of heliox as a therapy for acute respiratory distress syndrome in adults and children: a descriptive review. *Respiration.* 2015;89(2):166–174. PMID: 25662070 <https://doi.org/10.1159/000369472>
17. Krasnovsky AL, Grogoriev SP, Alekhin AI, Potapov VN. Application of Heated Oxygen-Helium Mixture for Combined Treatment of Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2013;91(5):38–41. (In Russ.)
18. Hopster K, Duffee LR, Hopster-Iversen CCS, Driessen B. Efficacy of an alveolar recruitment maneuver for improving gas exchange and pulmonary mechanics in anesthetized horses ventilated with oxygen or a helium-oxygen mixture. *Am J Vet Res.* 2018;79(10):1021–1027. PMID: 30256141 <https://doi.org/10.2460/ajvr.79.10.1021>
19. Nawab US, Touch SM, Irwin-Sherman T, Blackson TJ, Greenspan JS, Zhu G, et al. Heliox attenuates lung inflammation and structural alterations in acute lung injury. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40(6):524–532. PMID: 16193495 <https://doi.org/10.1002/ppul.20304>
20. Morgan SE, Vukin K, Mosakowski S, Solano P, Stanton L, Lester L, et al. Use of heliox delivered via high-flow nasal cannula to treat an infant with coronavirus-related respiratory infection and severe acute air-flow obstruction. *Respir Care.* 2014;59(11):e166–e170. PMID: 25118308 <https://doi.org/10.4187/respcare.02728>
21. Kneyber MC, van Heerde M, Twisk JW, Plötz FB, Markhors DG. Heliox reduces respiratory system resistance in respiratory syncytial virus induced respiratory failure. *Crit Care.* 2009;13(3):R71. PMID: 19450268 <https://doi.org/10.1186/cc7880>
22. Seliem W, Sultan AM. Heliox delivered by high flow nasal cannula improves oxygenation in infants with respiratory syncytial virus acute bronchiolitis. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94(1):56–61. PMID: 28506664 <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.004>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лажин Роман Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры военной анестезиологии и реаниматологии, ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» МО РФ;

<https://orcid.org/0000-0001-6819-9691>, doctor-lahin@yandex.ru;

40%: получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи

Жданов Анатолий Дмитриевич

аспирант кафедры военной анестезиологии и реаниматологии, ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» МО РФ;

<https://orcid.org/0000-0003-1459-501X>, dr.zhdan@gmail.com;

20%: получение и анализ фактических данных, написание текста статьи

Щеголев Алексей Валерианович

доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры военной анестезиологии и реаниматологии, ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» МО РФ;

<https://orcid.org/0000-0001-6431-439X>, alekseischegolev@gmail.com;

12%: разработка концепции статьи, редактирование текста статьи

Жданов Константин Валерьевич

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний), ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» МО РФ;

<https://orcid.org/0000-0002-3679-1874>, paster-spb@mail.ru;

10%: разработка концепции статьи, проверка и утверждение текста статьи

Салухов Владимир Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» МО РФ;

<https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru;

7%: разработка концепции статьи, проверка и утверждение текста статьи

Зверев Дмитрий Павлович

кандидат медицинских наук, начальник кафедры физиологии подводного плавания, ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» МО РФ;

<https://orcid.org/0000-0003-3333-6769>, z.d.p@mail.ru;

6%: проверка и утверждение текста статьи

Козлов Константин Вадимович

доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний), ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» МО РФ;

<https://orcid.org/0000-0002-4398-7525>, kosttiak@mail.ru;

5%: написание и редактирование текста статьи

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Oxygen-Helium Gas Mixture «Heliox» for the Treatment of Respiratory Failure in Patients with New Coronavirus Infection Covid-19 (Randomized Single-Center Controlled Trial)

R.E. Lakhin[✉], A.D. Zhdanov, A.V. Shchegolev, K.V. Zhdanov, V.V. Salukhov, D.P. Zverev, K.V. Kozlov

Department of Anesthesiology and Intensive Care

S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation
6 Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

✉ **Contacts:** Roman E. Lakhin, Doctor of Medical Science, Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, S.M. Kirov Military Medical Academy. Email: doctorlahin@yandex.ru

INTRODUCTION Treatment of respiratory failure in pneumonia caused by coronavirus infection (COVID-19) is still an unsolved problem that requires a comprehensive approach and the development of new methods that expand the range of possibilities of modern therapy. There is evidence that the heated oxygen-helium mixture has a positive effect on gas exchange in the infiltration zone by improving both ventilation and diffusion.

AIM OF STUDY To evaluate the effectiveness of the inclusion of a heated oxygen-helium mixture HELIOX (70% Helium/ 30% Oxygen) in the complex intensive care of respiratory failure of pneumonia caused by SARS-CoV-2 infection.

MATERIAL AND METHODS The study included 60 patients with confirmed viral pneumonia caused by COVID-19. The patients were randomized into two groups: group 1 (n=30) – patients who were treated with the standard COVID-19 treatment protocol with the heated oxygen-helium mixture HELIOX, and group 2 (control) (n=30) – patients who received standard therapy. Lethality was studied for 28 days, the time in days until a steady increase in SpO₂>96% was achieved when breathing atmospheric air; the time until the patient is transferred from the intensive care unit (ICU) to the general department.

RESULTS Inhalation of the HELIOX mixture (70% Helium / 30% Oxygen) resulted in a faster recovery of the hemoglobin oxygen saturation index (SpO₂). Starting from day 3, these differences became statistically significant. The time in days from inclusion in the study to a persistent increase in the degree of oxygen saturation of hemoglobin (SpO₂>96%) when breathing atmospheric air in the group with inhalation of the HELIOX mixture was less – 8 (7; 10), compared to 10 (8;13) in the control group (p=0.006). In the group with inhaled HELIOX mixture, the median treatment time in the ICU was 8 (7; 9.5) days vs 13 (8; 17) days (p<0.001) in the comparison group.

CONCLUSIONS Inhalation of the HELIOX mixture (70% Helium / 30% Oxygen) led to a faster recovery of the hemoglobin oxygen saturation index SpO₂, which contributed to reduction in the duration of oxygen therapy and a decrease in mortality.

Keywords: Heliox, Helium, COVID-19, SARS-CoV-2, Respiratory Insufficiency, Oxygen Inhalation Therapy

For citation Lakhin RE, Zhdanov AD, Shchegolev AV, Zhdanov KV, Salukhov VV, Zverev DP, et al. Oxygen-Helium Gas Mixture «Heliox» for the Treatment of Respiratory Failure In Patients with New Coronavirus Infection COVID-19 (Randomized Single-Center Controlled Trial). *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2021;10(3):430–437. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-3-430-437> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

Roman E. Lakhin	Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Military Anesthesiology and Resuscitation, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; https://orcid.org/0000-0001-6819-9691 , doctor-lahin@yandex.ru; 40%, reception and analysis of actual data, writing and editing of the text of the article
Anatoly D. Zhdanov	Postgraduate student of the Department of Military Anesthesiology and Anesthesiology and Resuscitation, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; https://orcid.org/0000-0003-1459-501X , dr.zhdan@gmail.com; 20%, obtaining and analyzing factual data, writing the text of the article
Aleksey V. Shchegolev	Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Military Anesthesiology Anesthesiology and Resuscitation, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; https://orcid.org/0000-0001-6431-439X , alekseischegolev@gmail.com; 12%, development of the concept of the article, editing the text of the article
Konstantin V. Zhdanov	Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences Head of the Department of Infectious Diseases (with a course in medical parasitology and tropical diseases) S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; https://orcid.org/0000-0002-3679-1874 , paster-spb@mail.ru; 10%, development of the concept of the article, review and approval of the text of the article
Vladimir V. Salukhov	Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department 1 and Clinic (Therapy of Advanced Medical), S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; https://orcid.org/0000-0003-1851-0941 , vlasaluk@yandex.ru; 7%, development of the concept of the article, review and approval of the text of the article
Dmitry P. Zverev	Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Physiology of Subaqua Diving, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; https://orcid.org/0000-0003-3333-6769 , zdp@mail.ru; 6%, checking and approving the text of the article
Konstantin V. Kozlov	Doctor of Medical Sciences, professor of Department of Infectious Diseases (with a course of medical parasitology and tropical diseases), S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; https://orcid.org/0000-0002-4398-7525 , kosttiak@mail.ru; 5%, writing and editing the text of the article

Received on 06.06.2020

Review completed on 09.08.2021

Accepted on 09.08.2021

Поступила в редакцию 06.06.2020

Рецензирование завершено 09.08.2021

Принята к печати 09.08.2021