

Эффективность использования кислородно-гелиевой смеси в интенсивной терапии пневмоний у взрослых пациентов: систематический обзор и метаанализ

Р.Е. Лахин¹*, П.А. Шаповалов¹, А.В. Щёголев¹,
К.В. Козлов¹, А.Д. Жданов¹

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени
С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Efficacy of using helium-oxygen mixture in the intensive care of pneumonia in adult patients: a systematic review and meta-analysis

R.E. Lakhin¹*, P.A. Shapovalov¹, A.V. Shchegolev¹,
K.V. Kozlov¹, A.D. Zhdanov¹

Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Реферат

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка эффекта добавления кислородно-гелиевой смеси (КГС) у взрослых пациентов при пневмониях по сравнению с традиционной терапией. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Поиск литературы производили в базах данных PubMed; Google Scholar и eLIBRARY.RU. Критерии отбора: проспективные рандомизированные или проспективные/ретроспективные нерандомизированные клинические исследования. Анализовали: влияние КГС на летальность за период стационарного лечения, уровень SpO₂, скорость восстановления SpO₂, частота перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительность госпитализации, длительность кашля, уровень С-реактивного белка (СРБ), ферритина, D-димеров. Оценка качества, статистическая обработка данных выполнялась в программе Review Manager, версия 5.4.1. Достоверность доказательств оценивалась с использованием подхода GRADE с использованием онлайн-программы GRADEpro GDT. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В систематический обзор и метаанализ были включены 8 исследований общим количеством 1097 пациентов. Из 10 изученных эффектов в 4 (летальность, частота перевода на ИВЛ, длительность нахождения в ОРИТ, уровень ферритина) объединенные результаты не продемонстрировали какого-либо эффекта добавления КГС к традиционной терапии. Общий метаанализ влияния КГС показал увеличение уровня SpO₂ (разность средних значений [MD]: 1,68; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,13–2,24; $p < 0,001$); максимальный эффект был достигнут на 3–5-е сутки и продолжался до 7 сут. Положительное КГС приводило к более быстрому восстановлению SpO₂ (MD:

Abstract

OBJECTIVES. Evaluation of the effect addition helium-oxygen mixture (HOM) in adult patients with pneumonia compared with standard therapy. **MATERIALS AND METHODS.** Literature was searched in PubMed databases; Google Scholar and eLIBRARY.RU. The following factors were analyzed: the effect of HOM on mortality, SpO₂ level, SpO₂ recovery, C-reactive protein (CRP), ferritin, D-dimers, frequency of transfer to artificial lung ventilation, duration of stay in the intensive care unit (ICU), hospitalization, cough. Quality assessment, statistical data processing was performed in the Review Manager program, version 5.4.1. The reliability of evidence was evaluated using the GRADE approach using the GRADEpro GDT online program. **RESULTS.** The meta-analysis included 8 studies with a total of 1097 patients. In 4 out of 10 studied effects (mortality, ventilator rate, length of stay in the ICU, ferritin level), the results did not show the effect of adding HOM to standard therapy. A general meta-analysis of HOM effect showed an increase on SpO₂ levels (MD: 1.68; 95 % CI: 1.13–2.24; $p < 0.001$); the maximum effect was on 3–5 days and lasted up to 7 days. Positive effect HOM led to a faster recovery of SpO₂ (MD: –2.91; 95 % CI: –3.72 ... –2.10; $p < 0.001$). Positive effect HOM led to reduction duration of hospitalization (MD: –3.40; 95 % CI –6.05 ... –0.76; $p = 0.01$), cough duration (MD: –3.00; 95 % CI: –4.41 ... –1.59; $p < 0.001$), CRP (MD: –16.83; 95 % CI: –25.69 ... –7.98; $p = 0.0002$), D-dimer (SMD: –0.48; 95 % CI: –0.84 ... –0.13; $p = 0.007$). **CONCLUSIONS.** The data obtained indicate that the addition of KGF to traditional therapy can improve oxygenation. The inclusion of HOM in therapy can reduce the duration of cough, as well as reduce the level CRP and D-dimers. There was no decrease in mortality, frequency of transfer to mechanical ventilation, duration of stay in the ICU.

–2,91; 95% ДИ –3,72 ... –2,10; $p < 0,001$). Добавление ингаляции КГС приводило к снижению длительности госпитализации (MD: –3,40; 95% ДИ –6,05 ... –0,76; $p = 0,01$), длительности кашля (MD: –3,00; 95% ДИ –4,41 ... –1,59; $p < 0,001$), уровня СРБ (MD: –16,83; 95% ДИ –25,69 ... –7,98; $p = 0,0002$), уровня D-димеров (стандартизированная разность средних [SMD]: –0,48; 95% ДИ –0,84 ... –0,13; $p = 0,007$). **ВЫВОДЫ.** Полученные данные свидетельствуют о том, что добавление КГС к традиционной терапии может улучшить оксигенацию. Эти положительные эффекты проявлялись независимо от того, какой протокол ингаляции КГС использовался. Включение КГС в проводимую терапию может сократить продолжительность кашля, а также снизить уровень острофазовых ферментов (СРБ) и D-димеров. Не было отмечено снижения летальности, частоты перевода на ИВЛ, длительности нахождения в ОРИТ, снижения уровня ферритина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пневмония, гелий, гелиокс, сатурация, SpO₂, кашель, взрослые, метаанализ, систематический обзор

* *Для корреспонденции:* Роман Евгеньевич Лахин — д-р мед. наук, профессор кафедры военной анестезиологии и реаниматологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: doctor-lahin@yandex.ru

✉ *Для цитирования:* Лахин Р.Е., Шаповалов П.А., Щёголев А.В., Козлов К.В., Жданов А.Д. Эффективность использования кислородно-гелиевой смеси в интенсивной терапии пневмоний у взрослых пациентов: систематический обзор и метаанализ. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022; 2: 52–69. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-52-69>

✉ *Поступила:* 16.02.2022

✉ *Принята к печати:* 11.03.2022

✉ *Дата онлайн-публикации:* 29.04.2022

KEYWORDS: pneumonia, helium, heliox, oxygen saturation, cough, adult, meta-analysis, systematic review

* *For correspondence:* Roman E. Lakhin — Dr. Med. Sci., professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; e-mail: doctorlahin@yandex.ru

✉ *For citation:* Lakhin R.E., Shapovalov P.A., Shchegolev A.V., Kozlov K.V., Zhdanov A.D. Efficacy of using helium-oxygen mixture in the intensive care of pneumonia in adult patients: a systematic review and meta-analysis. Annals of Critical Care. 2022;2:52–69. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-52-69>

✉ *Received:* 16.02.2022

✉ *Accepted:* 11.03.2022

✉ *Published online:* 29.04.2022

DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-52-69

Введение

Гелий является инертным газом с меньшей плотностью, чем воздух, поэтому поток гелия через дыхательные пути менее турбулентный. Это приводит к снижению сопротивления, позволяя газу лучше проникать через суженные бронхи, а также по каналам Ламберта и порам Кона к плохо вентилируемым альвеолам [1–3]. Кислородно-гелиевая смесь (КГС) в эксперименте улучшала транспорт кислорода через альвеолокапиллярную мембрану, а высокий коэффициент диффузии углекислого газа (СО₂) способствовал его элиминации [2, 4]. Подогреваемая КГС,

достигая респираторной части легких, вызывает длительную гиперемию альвеолярной ткани с увеличением диаметра капилляров в 3–10 раз, что обеспечивает поддержание газообмена [2, 5]. Систематический обзор Beurskens et al. (2015) показал, что и в педиатрических, и во взрослых группах КГС улучшала газообмен, позволяя проводить менее инвазивную вентиляцию в широком спектре моделей, использующих ее различные режимы. Клинические исследования показали снижение работы дыхания при вентиляции КГС с соответствующим повышением рН и снижением уровня РаСО₂ по сравнению с вентиляцией кислородно-воздушной смесью [6].

Чаще всего гелий используется для снижения работы дыхания во время обострений бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [7–10]. В литературе большая часть данных о действии КГС была собрана в этих группах пациентов. При остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) большинство данных о гелиевой вентиляции также получены у педиатрических пациентов, что может быть связано с повышенным сопротивлением дыхательных путей у новорожденных и младенцев по сравнению со взрослыми [11, 12]. Лечение дыхательной недостаточности при пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, — пока еще нерешенная проблема, требующая комплексного подхода и разработки новых методов, расширяющих диапазон возможностей современной терапии. Благодаря своим физическим свойствам КГС может улучшить оксигенацию, работу дыхания и, возможно, избежать необходимости интубации и ИВЛ у пациентов с дыхательной недостаточностью [2, 6, 13]. Следует отметить, что проблема использования КГС при лечении взрослых пациентов с вирусной и бактериальной пневмонией освещена недостаточно. Учитывая необходимость ограничения применения ИВЛ, мы изучали, обладает ли КГС терапевтическим потенциалом при пневмониях, обобщив результаты клинических исследований по ее применению у взрослых.

Цель исследования. Для проведения этого систематического обзора был разработан следующий вопрос: «Оказывает ли КГС клинически значимый эффект у взрослых пациентов при пневмониях в качестве адьюванта к традиционной терапии?»

Материалы и методы

Стратегия поиска и критерии отбора

Этот систематический обзор и метаанализ были проведены в соответствии с требованиями отчетности для

систематических обзоров и метаанализов (PRISMA — Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Языковое ограничение не устанавливалось.

Критерии включения были предварительно определены с использованием стратегии PICOS (patient, population or problem [P]; intervention [I]; comparison [C]; outcomes [O] and study design [S]), оптимизированной для разработки всех этапов интервенционного систематического обзора и метаанализа (табл. 1). Выработка критериев включения/исключения осуществлялась совместно всеми авторами до начала поиска соответствующих публикаций. Разногласия были разрешены консенсусом.

В систематический обзор и метаанализ включали исследования, в которых были адекватно представлены бинарные и непрерывные данные (наличие среднего значения/медианы; интерквартильного размаха, стандартного отклонения и/или 95%-го доверительного интервала [95% ДИ] для среднего значения). Данные извлекали только из опубликованных работ, связи с авторами не проводилось. С целью увеличения статистической мощности в метаанализ также были включены исследования, рассматривающие использование КГС для лечения ХОБЛ. Это допущение было сделано для тех исследований, в которых исследовались пациенты с обострением ХОБЛ, развитием пневмонии и дыхательной недостаточности. Педиатрические популяции были исключены для минимизации неоднородности.

К критериям исключения были отнесены: низкокачественный дизайн исследования (тезисы конференций, протоколы заседаний, клинические случаи и серии случаев, технические статьи, рекомендации); исследования на животных. Следует отметить, что количество включенных в исследования пациентов не являлось определяющим фактором отбора.

Поиск литературы производился в базах данных PubMed (за период 1964–2022 гг.), GoogleScholar (за период 2000–2022 гг.) и eLIBRARY.RU (за период 2000–2022 гг.).

Поисковый запрос в базе данных PubMed: (helium) OR (heliox) OR (helium-oxygen mixture)) AND ((pneumonia) OR (lung inflammation)).

Таблица 1. Критерии включения в систематический обзор и метаанализ (PICOS)

Table 1. Criteria for inclusion in a systematic review and meta-analysis (PICOS)

PICOS	Критерии включения в систематический обзор и метаанализ
Пациенты	Взрослые пациенты (возраст пациентов ≥ 18 лет) с подтвержденным или предполагаемым диагнозом «пневмония»
Вмешательство	Ингаляция КГС, добавленная к традиционной терапии
Сравнение	Сравнение пациентов, которые получали традиционное лечение, с пациентами, которым добавляли ингаляцию КГС к традиционному лечению
Результаты	Эффективность лечения пневмонии, дыхательной недостаточности, уровень острофазовых ферментов, летальность, длительность нахождения в ОРИТ, стационаре
Дизайн исследования	Проспективное рандомизированное клиническое исследование или проспективное/ретроспективное нерандомизированное клиническое исследование

Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос: helium, heliox, helium-oxygen mixture, pneumonia, lung inflammation.

Поисковый запрос в базе данных eLIBRARY.RU: гелий, пневмония.

Последний поиск производился 23 января 2022 г.

Извлечение данных и оценка качества

Все найденные цитаты были импортированы в базу данных, удаление дубликатов статей было выполнено вручную. После исключения дубликатов названия и тезисы были проанализированы на предмет соответствия цели систематического анализа. После исключения публикаций, не соответствующих цели исследования, были отобраны 37 статей. Для них производили поиск и анализ полного текста на соответствие установленным критериям включения и исключения. После поиска литературы по вышеописанной методике были отобраны 10 публикаций, соответствующие критериям включения. Из исследований были извлечены основные данные, включая информацию о стране, годе, характеристиках участников (размер выборки и возраст), используемой КГС, проведенном лечении, результатах и статистическом анализе.

Оценка методологического качества отобранных рандомизированных исследований проводилась с использованием критериев руководства Кокрейновского сообщества с помощью программного обеспечения Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020). Согласно вышеупомянутым критериям, рандомизированные клинические исследования (РКИ) изучались помощью контрольного списка из 5 ключевых пунктов (RoB 2 (Risk-Of-Bias 2)): 1) предвзятость, возникающая в результате процесса рандомизации; 2) предвзятость из-за отклонений от запланированных вмешательств; 3) предвзятость из-за отсутствия данных о результатах; 4) предвзятость в оценке результата; 5) предвзятость в отчетности. Для нерандомизированного клинического исследования (неРКИ) контрольный список состоял из 7 ключевых пунктов (ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies I)): 1) предвзятость конфаундинга; 2) ошибка отбора участников исследования; 3) ошибка классификации воздействий; 4) предвзятость, связанная с отклонением от намеченного вмешательства; 5) ошибка пропуска данных; 6) предвзятость из-за ошибки измерения результатов; 7) предвзятость в представлении результатов [14]. Для каждого исследования оценивали риск предвзятости; общая оценка определялась как высокий, низкий или неопределенный риск для всех включенных исследований.

В метаанализ были включены исследования, которые рассматривались как имеющие «низкий» или «неопределенный» риск предвзятости. Исследования, которые имели высокий риск предвзятости на основании вышеупомянутых критериев и/или не имели достаточ-

ного данных для количественного анализа, были исключены из метаанализа.

Все оценки, включая поиск, отбор исследований, извлечение и оценку качества данных, были выполнены независимо двумя авторами и проверены третьим автором в случае разногласий. Разногласия были разрешены консенсусом.

Первичной конечной точкой стала летальность за период стационарного лечения. Вторичными конечными точками явились влияние КГС на уровень SpO₂, скорость восстановления SpO₂, частота перевода на ИВЛ, длительность нахождения в ОРИТ, длительность госпитализации, длительность кашля, уровень С-реактивного белка (СРБ), ферритина, D-димеров.

Размеры эффектов

Для каждой метааналитической модели мы использовали *d*-критерий Коэна (Cohen's *d*) и его стандартную ошибку (SD). Эффекты были взвешены по обратной дисперсии ошибок внутри Cohen's *d* для каждого исследования. Размеры эффекта *d* ~ 0,20; ~ 0,50 и ~ 0,80 рассматривались как малые, средние и большие эффекты соответственно [15].

Достоверность доказательств эффектов, обнаруженных в метаанализе, была оценена с использованием подхода GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) — системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций [16]. Качество оценивалось как high (высокое), moderate (умеренное), low (низкое) или very low (очень низкое) в соответствии с критериями GRADE. Сводная таблица результатов была построена с использованием онлайн-программы GRADEpro GDT.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнялась в программе Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020).

Метаанализ бинарных данных производился на основании разности эффектов в виде отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ. Метаанализ непрерывных данных выполнялся на основании разности средних значений показателей (MD, mean difference) в исследуемой и контрольной группах. Он проводился с использованием средних значений, стандартных отклонений и числа исследуемых. В случае неизвестного стандартного отклонения его расчет выполнялся с помощью инструментов программы RevMan 5.4.1 по известным среднему значению и 95% ДИ. Метаанализ непрерывных данных, представленных в различных единицах измерения, выполнялся на основании стандартизированной разности средних (SMD, standardized mean difference).

Результаты метаанализа представлялись в виде лесовидного графика (forest plot). Оценка статистической

гетерогенности выполнялась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) и индекса гетерогенности I^2 . Метаанализ проводился с использованием следующих моделей: модели случайных эффектов (Random (Rnd)) в случае обнаружения статистически значимой гетерогенности в исследованиях ($I^2 > 40$) и модели фиксированного эффекта (Fixed) при отсутствии статистически значимой гетерогенности ($p \geq 0,10$ в тесте χ^2 и $I^2 \leq 40$). В случае если $p \geq 0,10$, но $I^2 > 40$, то при выборе математической модели метаанализа принимались во внимание результаты оценки статистической гетерогенности согласно тесту χ^2 [метод обратной дисперсии (IV, inverse variance)].

Результаты исследования

Результаты поиска и характеристики исследований

Поиск литературы первоначально выявил 829 источников. Из них 95 публикаций получено из базы данных PubMed, 722 результата — с помощью базы данных Google Scholar и 12 публикаций — из базы данных eLIBRARY.RU. Из найденных 829 результатов были исключены дублированные публикации ($n = 35$). После анализа заголовков и их аннотаций поставленной цели соответствовали 37 публикаций. После оценки полнотекстовых статей и применения критериев включения было отобрано 10 публикаций. Алгоритм отбора представлен на рис. 1.

Причиной развития пневмонии в 6 исследованиях явилась коронавирусная инфекция [17–22], в работе Красновского А.Л. и соавт. авторы исследовали внебольничную пневмонию [5], а в работах Jolliet P. (2003, 2017) [23, 24] и Maggiore S. [25] пневмония и дыхательная недостаточность были осложнением ХОБЛ.

Респираторная поддержка при включении пациентов в отобранные исследования была различной. В работах Соколовой О.П. и соавт. (2021) [22], Лахина Р.Е. и соавт. (2021) [20], Мануйлова В.М. и соавт. (2021) [19], Красновского А.Л. и соавт. (2013) [5], Варфоломеева С.Д. и соавт. (2021) [19], Петрикова С.С. и соавт. (2020) [17], Шогеновой Л.В. и соавт. (2020) [18] пациенты находились на самостоятельном дыхании. В исследованиях Jolliet P. et al. (2003, 2017) [23, 24], Maggiore S. et al. [25] пациентам проводили неинвазивную вентиляцию легких.

Оборудование и методика использования КГС отличались. В работе Jolliet P. et al. (2003) газовую смесь (78 % гелий, 22 % кислород) вводили путем подсоединения 50-литрового баллона, содержащего смесь под давлением 150 бар, подаваемую через регулятор давления 6 бар непосредственно во входное отверстие вентилятора, обычно используемое для подачи воздуха.

Вентиляцию легких пациентов в этом исследовании проводили с помощью Veolar FT (Hamilton Medical, Rhäzuns, Switzerland) и Servo 300 (Siemens-Elema, Solna, Sweden). Длительность ингаляции КГС составляла 30 мин [23]. В исследовании Jolliet P. et al. (2017) газовую смесь (78 % гелий, 22 % кислород) вводили через ороназальную маску для неинвазивной вентиляции аппаратом искусственной вентиляции легких Hamilton-G5 с опцией Heliox (Hamilton Medical AG, Bonaduz, Switzerland). Если неинвазивная вентиляция не проводилась, то ингаляцию КГС проводили с помощью лицевой маски ручным аппаратом (Pulmanex Hi-OX80; Cardinal Health, Dublin, Ohio), используя специально разработанный смеситель (SentryHe/O₂; Cardinal Health). Длительность ингаляции КГС составляла 30 мин [24]. В работе Maggiore S. et al. пациентов вентилировали с помощью PB760 (Tyco Health care, Puritan Bennett, Pleasanton) газовой смесью (65 % гелий, 35 % кислород), которую подводили путем подсоединения 50-литрового баллона, содержащего смесь под давлением 150 бар, непосредственно во входное отверстие вентилятора, обычно используемое для подачи воздуха. Каждый сеанс ингаляции КГС длился от 30 мин до 3 ч в зависимости от клинической реакции, параметров газов крови и переносимости пациентом [25]. В публикации Красновского А.Л. и соавт. (2013) ингаляцию газовой смеси (77 % гелий, 23 % кислород) проводили на аппарате «Ингалит-В» (ЗАО «Специализированное конструкторское бюро экспериментального оборудования при Институте медико-биологических проблем Российской академии наук», РФ) трехинтервальной методикой (5 мин ингаляции, 5 мин отдыха); 1 процедура в день в течение 7 дней [5]. В исследованиях Соколовой О.П. и соавт. (2021) [22], Лахина Р.Е. и соавт. (2021) [20], Мануйлова В.М. и соавт. (2021) [21] ингаляции на самостоятельном дыхании проводили с помощью ингалятора «Ингалит-В2-01» (ЗАО «Специализированное конструкторское бюро экспериментального оборудования при Институте медико-биологических проблем Российской академии наук», РФ) подогретой КГС (70 % гелий, 30 % кислород). Продолжительность курса в работе Соколовой О.П. и соавт. (2021) [20] составила 7 дней, частота ингаляций — 3 раза/сут по 10 мин; в публикации Лахина Р.Е. и соавт. (2021) [18] — по 10 мин 4 раза/сут в течение 7 дней; в исследовании Мануйлова В.М. и соавт. (2021) [21] ингаляцию КГС проводили трехинтервальной методикой (5 мин ингаляции, 5 мин отдыха); время ингаляции могло увеличиваться до 10 мин с сохранением 5-минутных интервалов отдыха, частота ингаляций — до 4 раз/сут. В работе Варфоломеева С.Д. и соавт. (2021) методика ингаляции не указана, есть только название аппарата «Гелиокс Экстрим» (ООО «Медтехинновации») [19]. В работах Петрикова С.С. и соавт. (2020) [17], Шогеновой Л.В. и соавт. (2020) [18] ингаляцию газовой смесью выполняли на аппарате «Гелиокс Экстрим» (ООО «Медтехинновации»), куда отдельно подавались кислород и гелий. В аппарате

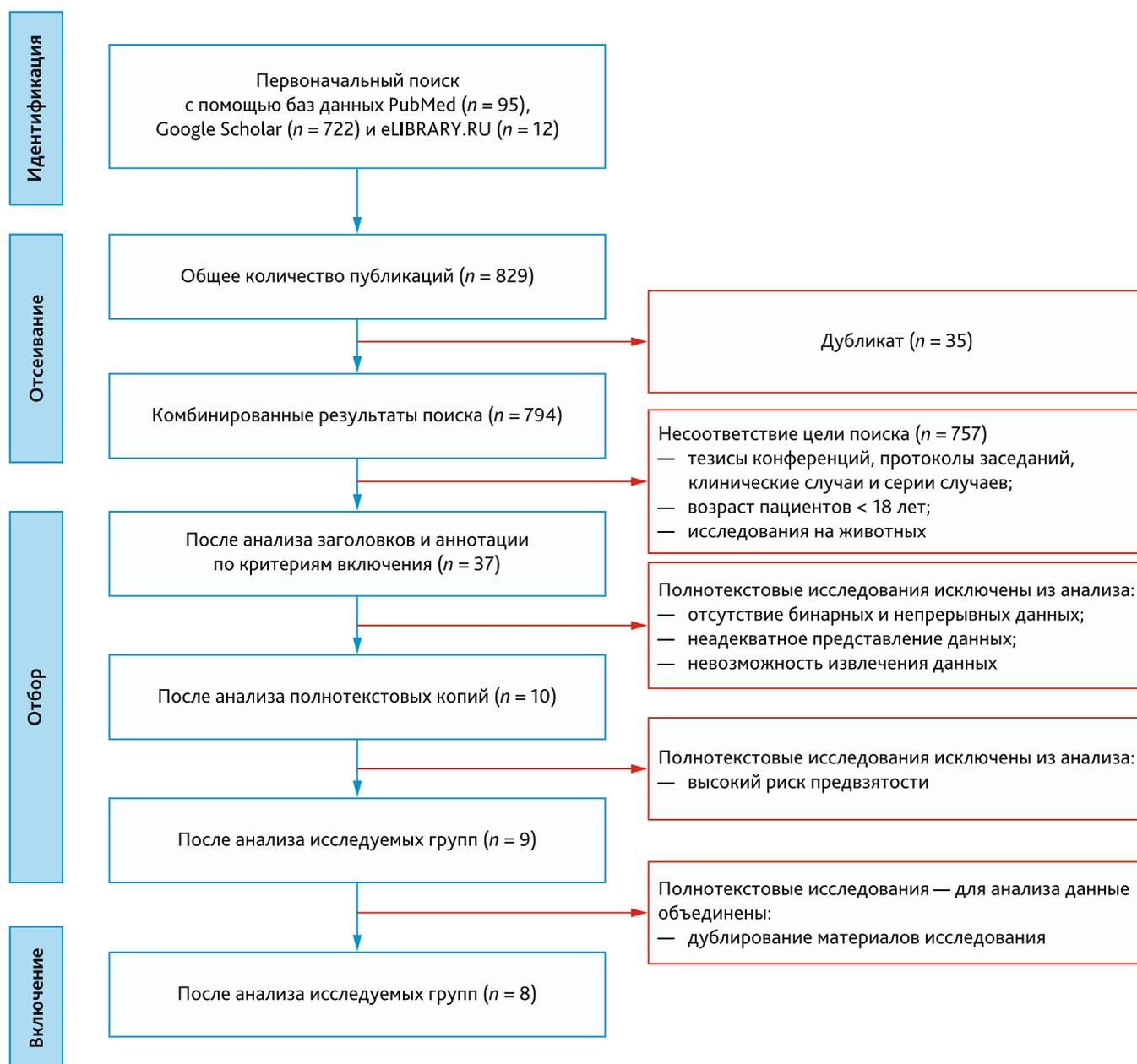


Рис. 1. Блок-схема отбора литературы в соответствии с принципами PRISMA

Fig. 1. Flowchart of literature selection according to PRISMA principles

происходило смешивание этих газов, затем КГС подавалась через термистор аппарата, к которому были подсоединены клапан выдоха и лицевая маска. Длительность однократной ингаляции — не менее 7–10 мин в зависимости от состояния пациента, общая длительность всех ингаляций — до 60 мин в сутки в течение 10 дней. Концентрация гелия и кислорода подбиралась индивидуально каждому пациенту в пределах 50–79 % (гелий) и 21–50 % (кислород) для поддержания SpO_2 в пределах 97–99 %.

Температурный режим ингаляции был описан почти во всех исследованиях. В работах Петрикова С.С. и соавт. (2020) [17], Шогеновой Л.В. и соавт. (2020) [18]

указано, что выбор температурного режима также осуществлялся индивидуально в пределах 75–100 °С. В работе Лахина Р.Е. и соавт. (2021) [20] нагрев смеси производился до 80 °С. В статье Красновского А.Л. и соавт. (2013) [5] указано, что нагретая газовая смесь подавалась через маску; температура смеси составляла 40 °С. В исследовании Мануйлова В.М. и соавт. (2021) [21] газовую смесь нагревали до 95 °С. В публикации Варфоломеева С.Д. и соавт. (2021) [19] сказано, что подавалась высокотемпературная газовая смесь. В остальных публикациях температурный регламент не указывался. Общая характеристика исследований представлена в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика исследований

Table 2. Characteristics of studies

Исследование	Дизайн исследования	Кол-во пациентов (исследуемая группа/ контроль)	Не : О ₂ , %	Возраст, лет	Респираторная терапия	Этиология пневмонии	Конечные точки
Jolliet (2003)	РКИ проспективное	59/64	78 : 22	71,0 ± 9,0	НИВЛ	ХОБЛ + пневмония	Длительность госпитализации Частота перевода на ИВЛ Летальность Длительность нахождения в ОРИТ
Maggiore (2010)	РКИ проспективное	102/102	65 : 30	67,9 ± 8,9	НИВЛ	ХОБЛ + пневмония	Длительность госпитализации Частота перевода на ИВЛ Летальность Длительность нахождения в ОРИТ
Красновский (2013)	РКИ проспективное	25/25	77 : 23	44,4 ± 11,5	СД	Внебольничная пневмония	Скорость купирования кашля Уровень острофазовых показателей
Jolliet (2016)	РКИ проспективное	225/220	78 : 22	68,9 ± 11,4	НИВЛ	ХОБЛ + пневмония	Длительность госпитализации Частота перевода на ИВЛ Летальность Длительность нахождения в ОРИТ
Петриков (2020)	РКИ проспективное	38/32	65 : 35 70 : 30 79 : 21	56,0 ± 16,3	СД	Вирус SARS-CoV-2	Частота перевода на ИВЛ Уровень сатурации Уровень острофазовых показателей
Шогенова (2020)	РКИ проспективное	30/30	65 : 35 70 : 30 79 : 21	56,0 ± 10,8	СД	Вирус SARS-CoV-2	Частота перевода на ИВЛ Уровень острофазовых показателей
Варфоломеев (2021)	НеРКИ проспективное	30/30	Н/д	58,0 ± 10,7	СД	Вирус SARS-CoV-2	Количество (+) результатов ПЦР Уровень IgM, IgG
Лажин (2021)	РКИ проспективное	30/30	70 : 30	51,0 ± 10,0	СД	Вирус SARS-CoV-2	Частота перевода на ИВЛ Летальность Влияние на оксигенацию Длительность нахождения в ОРИТ Уровень сатурации

Исследование	Дизайн исследования	Кол-во пациентов (исследуемая группа/ контроль)	Не : O ₂ , %	Возраст, лет	Респираторная терапия	Этиология пневмонии	Конечные точки
Мануйлов (2021)	неРКИ ретроспективное	28/31	70 : 30	62,5 ± 18,3	СД	Вирус SARS-CoV-2	Длительность госпитализации Влияние на оксигенацию Скорость купирования кашля Уровень острофазовых показателей
Соколова (2021)	неРКИ проспективное	41/45	70 : 30	59,4 ± 13,8	СД	Вирус SARS-CoV-2	Длительность госпитализации Частота перевода в ОРИТ Уровень острофазовых показателей

Ig — иммуноглобулин; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; н/д — нет данных; неРКИ — нерандомизированное клиническое исследование; НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ПЦР — полимеразная цепная реакция; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; СД — самостоятельное дыхание; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Риск систематической ошибки

В общей сложности согласно критериям руководства Кокрейновского сообщества были оценены 7 РКИ (рис. 2) и 3 неРКИ (рис. 3). Ключевыми областями, выбранными для исследований с высоким риском предвзятости, были предвзятость конфаундинга, ошибка пропуска данных, ошибка классификации воздействий. Исследование Варфоломеева С.Д. и соавт. (2021) [19] в связи с высоким риском предвзятости из исследования было исключено.

Метаанализ

Полнотейный анализ исследуемых групп показал, что в 2 публикациях использована одна и та же выборка пациентов (Петриков С.С. (2020) [17], Шогенова Л.В. (2020) [18]). Было принято решение рассматривать эти публикации как один источник; извлечение данных осуществляли из выборок наибольшего размера, в случае равенства групп — по достаточности для оценки представленных данных или последней по дате статьи. Таким образом, из первичных результатов поиска для статистического анализа были отобраны 8 источников (см. рис. 1). Результаты метаанализа были представлены отдельно по каждой конечной точке.

Метаанализ влияния ингаляции КГС на летальность

В метаанализ были включены 4 клинических исследования. Общее количество пациентов, включенных в анализ, составило 832, в том числе 416 пациентов, получавших КГС. В одной работе причиной развития пневмонии была коронавирусная инфекция [20], а в трех исследованиях пневмония и дыхательная недостаточность были осложнением ХОБЛ [21–23]. Гетерогенность публикаций, рассчитанная с использованием модели фиксированного эффекта, была низкая ($I^2 = 0$, $p = 0,48$). Общий результат не показал влияния на летальность добавления КГС к традиционной терапии (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,47–1,25; $p = 0,28$) (рис. 4).

Метаанализ влияния ингаляции КГС на оксигенацию

В общий метаанализ были включены 4 публикации, исследовавшие уровень SpO₂ на разных этапах лечения [17, 20–22]. Общий метаанализ показал разницу, свидетельствующую о средней величине эффекта (Cohen's d ± SD = 0,49 ± 0,07) увеличения уровня SpO₂ при добавлении ингаляции КГС к традиционной терапии (MD: 1,68; 95% ДИ 1,13–2,24; $p < 0,001$). Однако положительные результаты эффекта следует интерпретировать осторожно из-за высокой гетерогенности ($I^2 = 84$), которая может приводить к статистическому искажению объединенного результата. В подгруппах были изучены



Исследования	Домены					
	D1	D2	D3	D4	D5	Итог
Jolliet (2003)	+	+	+	+	+	+
Maggiore (2010)	+	+	+	+	+	+
Красновский (2013)	-	+	+	+	+	-
Jolliet (2017)	+	+	+	+	+	+
Петриков (2020)	-	-	+	+	+	-
Шогенова (2020)	-	+	+	-	+	-
Лажин (2021)	+	+	+	+	+	+

Домены:

- D1 — предвзятость, возникающая в процессе рандомизации;
- D2 — предвзятость из-за отклонений от запланированных вмешательств;
- D3 — предвзятость из-за отсутствия данных о результатах;
- D4 — предвзятость в оценке результатов;
- D5 — предвзятость в отчетности.

Риск предвзятости:

- ⊕ — некоторые опасения;
- ⊖ — низкий риск.

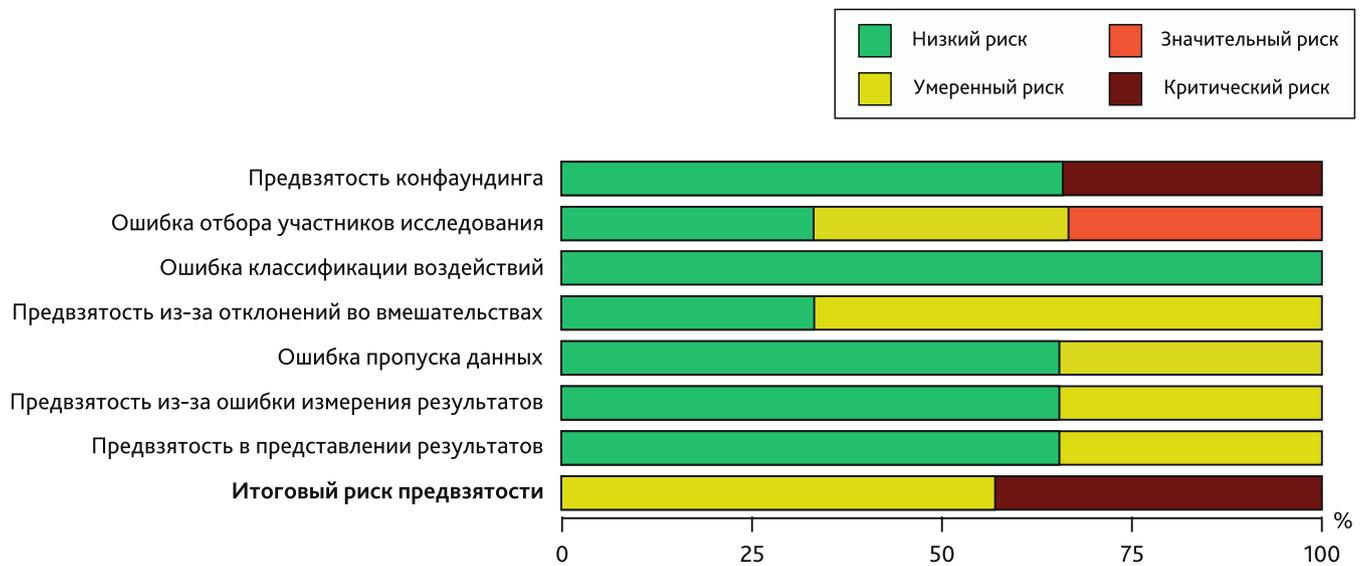
Рис. 2. Оценка риска систематической ошибки рандомизированных клинических исследований

Fig. 2. Assessing the risk of bias in randomized trials

контрольные точки на 1, 3, 5, 7 и 10-е сутки проведения терапии. Количество включенных работ на контрольных точках составило от 2 до 3, поэтому гетерогенность (I^2) публикаций колебалась в интервале 0–96. В течение первых 5 сут гетерогенность не была высокой ($I^2 = 0–27$). На 7-е и 10-е сутки была обнаружена значительная неоднородность ($I^2 = 85$ и 96 соответственно), поэтому метаанализ был рассчитан с использованием модели случайных эффектов. Метаанализ показал влияние добавления к традиционной терапии КГС на оксигенацию на 3-и сутки (MD: 1,77; 95% ДИ 1,18–2,37; $p < 0,001$), 5-е сутки (MD: 2,32; 95% ДИ 1,34–3,30; $p < 0,001$), 7-е сутки (MD: 2,09; 95% ДИ 1,02–3,17; $p = 0,0001$). Изучаемая ситу-

рация на этих этапах в контрольной группе была ниже (рис. 5).

Положительное влияние добавления КГС к традиционной терапии на оксигенацию приводило к более быстрому восстановлению SpO₂ (MD: -2,91; 95% ДИ -3,72 ... -2,10; $p < 0,001$). Величина эффекта по d -критерию Коэна была оценена как выраженная (Cohen's $d \pm SD = 1,29 \pm 0,2$). В этот метаанализ было включено всего 2 исследования [20, 21] с группой 119 пациентов, среди которых 58 получали КГС. Гетерогенность публикаций, рассчитанная с использованием модели фиксированного эффекта, была низкая ($I^2 = 0$, $p = 0,48$) (рис. 6).



Исследования	Домены							Итог
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Соколова (2020)	+	-	+	+	-	+	-	-
Варфоломеев (2021)	!	X	+	-	+	-	+	!
Мануйлов (2021)	+	+	+	-	+	+	+	-

Домены:

- D1 — предвзятость, конфаундинга;
- D2 — ошибка отбора участников исследования;
- D3 — ошибка классификации воздействий;
- D4 — предвзятость, связанная с отклонением от намеченного вмешательства;
- D5 — ошибка пропуска данных;
- D6 — предвзятость из-за ошибки измерения результатов;
- D7 — предвзятость в представлении результатов.

Риск предвзятости:

- ⊕ — низкий;
- ⊖ — умеренный;
- ⊗ — значительный;
- ! — критический.

Рис. 3. Оценка риска систематической ошибки нерандомизированных клинических исследований

Fig. 3. Assessing the risk of bias in non-randomized trials

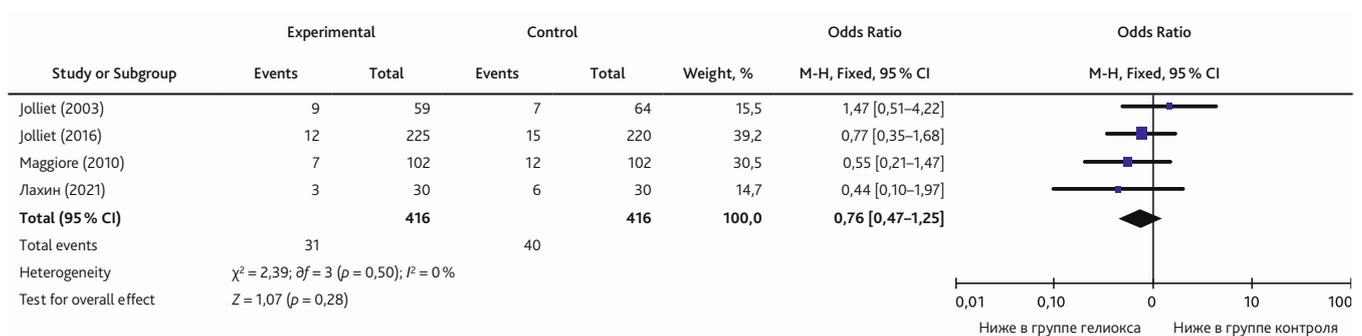


Рис. 4. Метаанализ эффекта влияния ингаляции КГС на летальность в группах

Fig. 4. Meta-analysis of the effect from HOM inhalation on mortality in groups

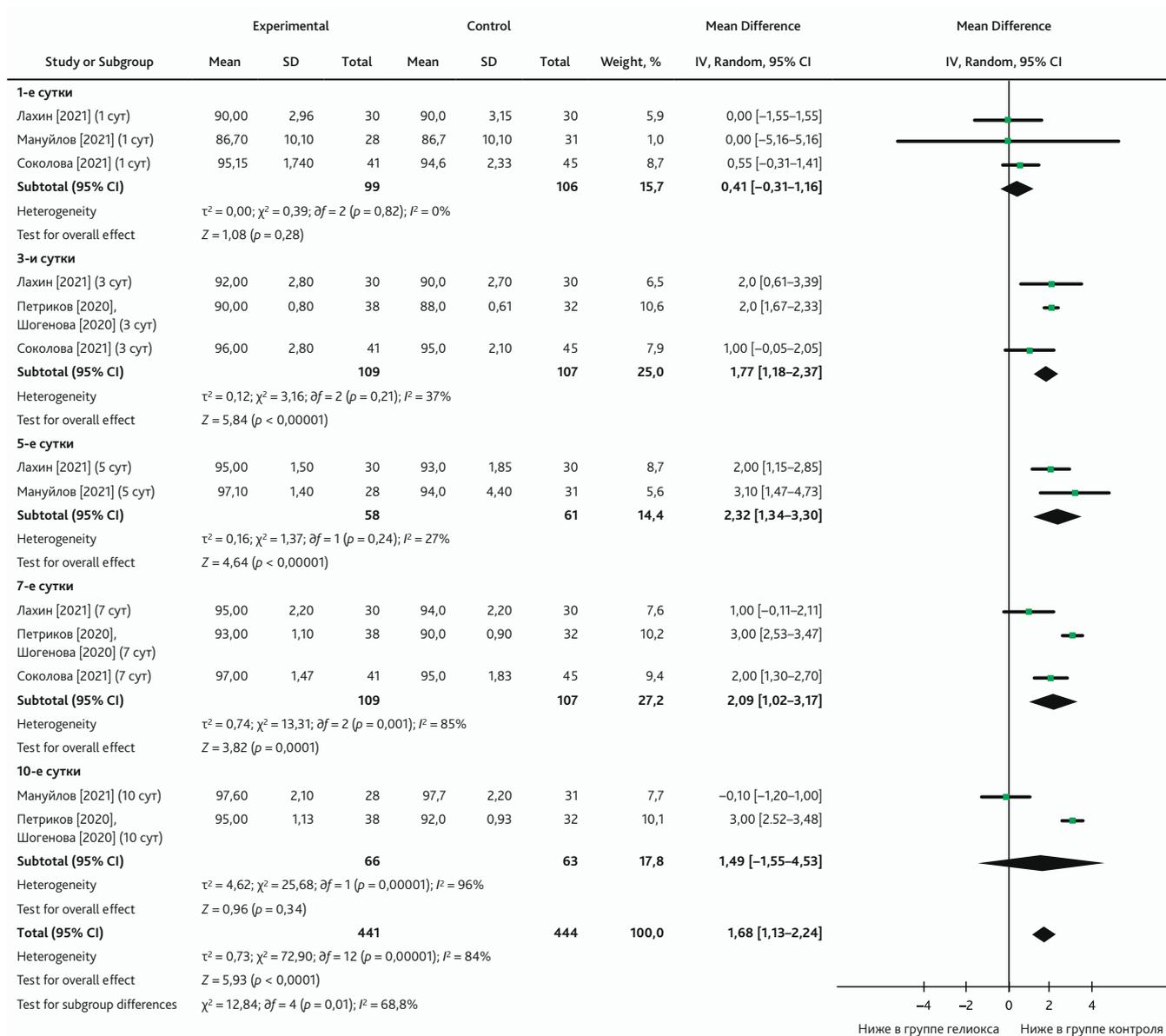


Рис. 5. Метаанализ эффекта добавления КГС к традиционной терапии на уровень SpO₂
Fig. 5. Meta-analysis of the effect from adding HOM to conventional therapy on SpO₂ levels

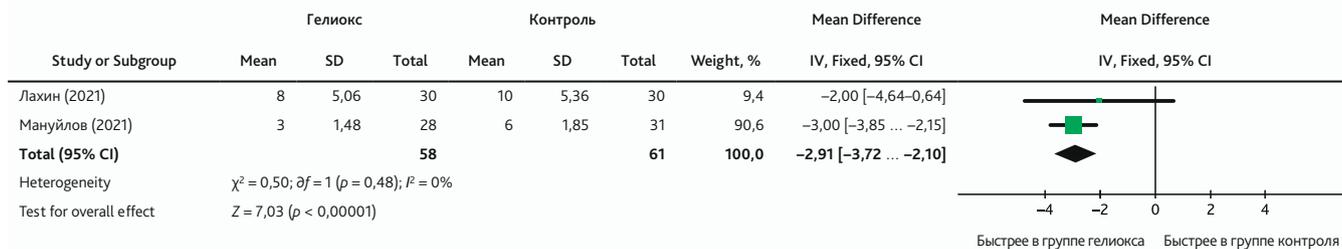


Рис. 6. Метаанализ эффекта влияния ингаляции КГС на сроки восстановления SpO₂
Fig. 6. Meta-analysis of the effect from HOM inhalation on the timing of SpO₂ recovery

Метаанализ эффекта ингаляции КГС на частоту перевода на ИВЛ

Метаанализ влияния ингаляции КГС на частоту перевода на ИВЛ был основан на 4 исследованиях [20, 23–25]. Всего в анализ было включено 832 пациента, в том числе 416 пациентов, получавших КГС. В одной работе пациенты исходно находились на самостоятельном дыхании [20], в трех публикациях при включении в исследование пациентам проводили неинвазивную вентиляцию легких [21–23]. Несмотря на это, гетерогенность публикаций, рассчитанная с использованием модели фиксированного эффекта, была низкой ($I^2 = 0, p = 0,74$). Проведенный метаанализ добавления КГС к традиционной терапии показал, что оно не влияло на частоту перевода пациентов на ИВЛ (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,54–1,12; $p = 0,18$) (рис. 7).

Метаанализ влияния ингаляции КГС на длительность нахождения в ОРИТ

В этот метаанализ были включены 4 клинических исследования [20, 23–25]. Общий результат не показал влияния добавления КГС к традиционной терапии на длительность нахождения в ОРИТ; доверительный интервал общего эффекта был слишком широким и пересекал линию нулевого эффекта (MD: $-4,18$; 95% ДИ $-8,58-0,23$; $p = 0,06$) (рис. 8). Неоднородность также была слишком высокой, что указывало на возможный риск статистического искажения общего эффекта ($I^2 = 92, p < 0,001$).

Метаанализ влияния ингаляции КГС на длительность госпитализации

В метаанализ, оценивающий воздействие КГС на длительность госпитализации, были включены 5 публикаций [21–25]. Всего в анализ было включено 917 пациентов, в том числе 455 пациентов, получавших КГС. Нами была выявлена высокая гетерогенность в результатах исследований ($I^2 = 86$), поэтому метаанализ был проведен с использованием модели случайных эффектов. Доверительный интервал был широким, но не пересе-

кал линию нулевого эффекта. Общий результат, который был оценен как малый (Cohen's $d \pm SD = 0,17 \pm 0,07$), показал, что добавление ингаляции КГС приводило к снижению длительности госпитализации (MD = $-3,40$; 95% ДИ $-6,05 \dots -0,76$; $p = 0,01$) (рис. 9).

Метаанализ влияния ингаляции КГС на длительность кашля

Для оценки длительности кашля при добавлении КГС к традиционной терапии в метаанализ было включено 2 исследования [5, 21]. Всего в анализ было включено 109 пациентов, в том числе 53 пациента, получавших КГС. Гетерогенность публикаций, рассчитанная с использованием модели фиксированного эффекта, была низкой ($I^2 = 0, p = 1,0$). Проведенный метаанализ показал выраженный эффект (Cohen's $d \pm SD = 0,8 \pm 0,2$) снижения длительности кашля при добавлении КГС к традиционной терапии (MD: $-3,00$; 95% ДИ $-4,41 \dots -1,59$; $p < 0,001$) (рис. 10). Однако результат эффекта следует интерпретировать осторожно из-за его небольшого размера выборки.

Метаанализ влияния ингаляции КГС на уровень СРБ

В данный метаанализ были включены 4 работы, исследовавшие динамику С-реактивного белка (СРБ) [5, 17, 21, 22]. Общий метаанализ показал разницу, свидетельствующую о малом эффекте (Cohen's $d \pm SD = 0,3 \pm 0,08$) снижения СРБ при добавлении ингаляции КГС к традиционной терапии (MD: $-16,83$; 95% ДИ $-25,69 \dots -7,98$; $p = 0,0002$). Однако положительные результаты эффекта следует интерпретировать осторожно из-за высокой гетерогенности ($I^2 = 97$), которая может привести к статистическому искажению объединенного результата. Анализ подгрупп был проведен на контрольных точках 1, 3, 7 и 10-х суток проведения терапии. Количество включенных работ на контрольных точках составило от 2 до 3, поэтому гетерогенность (I^2) публикаций колебалась в интервале 0–88. На 1, 3 и 7-е сутки была обнаружена значительная неоднородность ($I^2 = 71, 88$ и 70 соответственно),

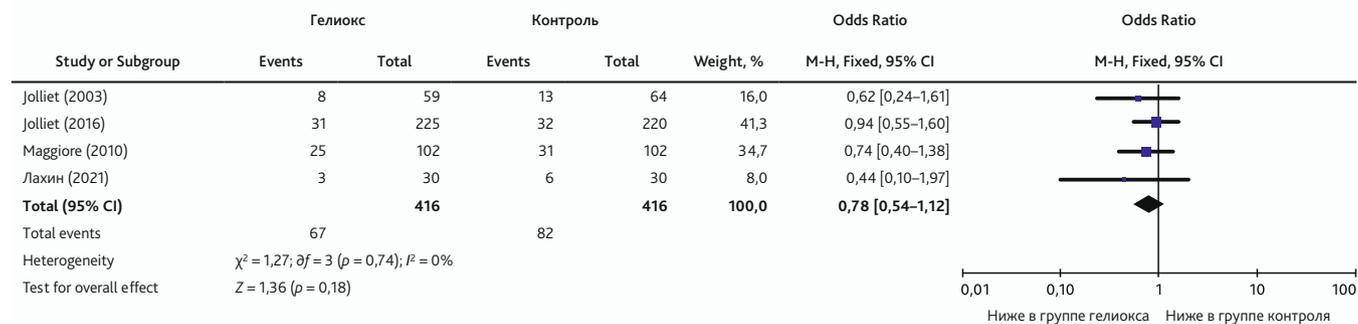


Рис. 7. Метаанализ влияния добавления КГС к традиционной терапии на частоту перевода на ИВЛ

Fig. 7. Meta-analysis of the effect from adding HOM to conventional therapy on the frequency of transfer to mechanical ventilation

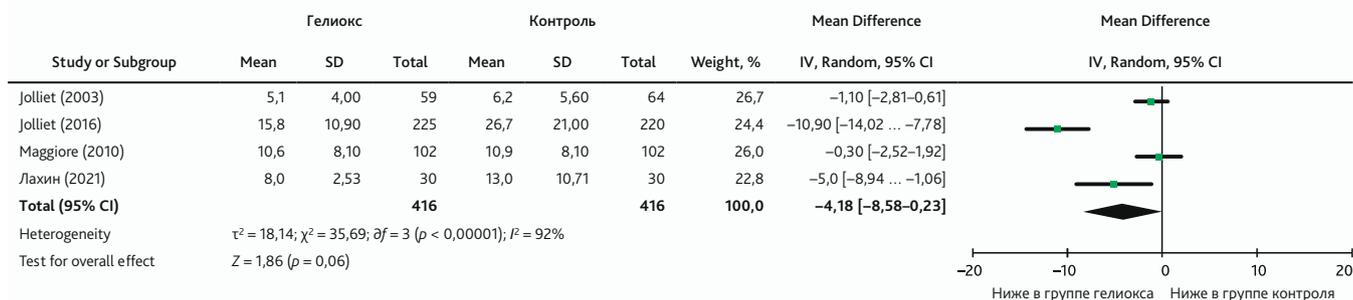


Рис. 8. Метаанализ влияния добавления КГС к традиционной терапии на длительность нахождения в ОРИТ
Fig. 8. Meta-analysis of the effect from adding HOM to conventional therapy on length of stay in the ICU

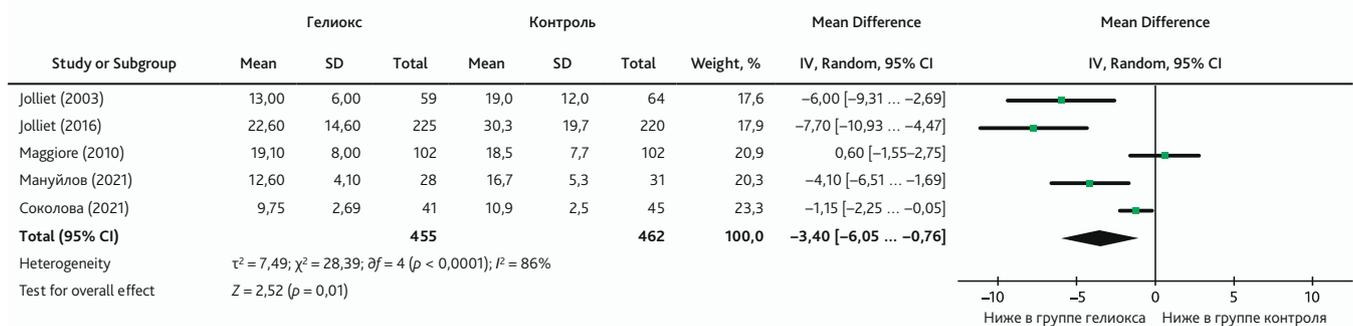


Рис. 9. Метаанализ влияния добавления КГС к традиционной терапии на длительность госпитализации
Fig. 9. Meta-analysis of the effect from adding HOM to conventional therapy on length of hospitalization

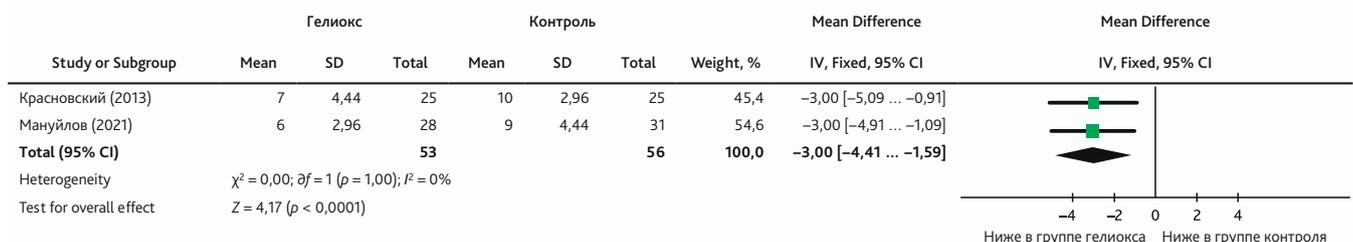


Рис. 10. Метаанализ эффекта добавления КГС к традиционной терапии на длительность кашля
Fig. 10. Meta-analysis of the effect from adding HOM to conventional therapy on cough duration

поэтому метаанализ был рассчитан с использованием модели случайных эффектов. На 10-е сутки гетерогенность была низкой ($I^2 = 0$). На контрольных точках 1-х и 3-х суток не было выявлено эффекта влияния ГКС на уровень СРБ. Метаанализ показал эффект добавления к традиционной терапии КГС в виде более низкого уровня СРБ на 7-е сутки (MD: -18,31; 95% ДИ -25,06-11,57; $p < 0,001$), 10-е сутки (MD: -25,84; 95% ДИ -28,02 ... -23,65; $p < 0,001$) (рис. 11).

Метаанализ влияния ингаляции КГС на уровень ферритина

В метаанализ, изучающий влияние КГС на уровень ферритина, были включены 2 клинических исследования [17, 21]. Общий результат не показал влияния

добавления КГС к традиционной терапии на уровень ферритина; доверительный интервал общего эффекта был широким и пересекал линию нулевого эффекта (SMD: -0,63; 95% ДИ -2,58-1,32; $p = 0,53$) (рис. 12). Гетерогенность также была высокой, что указывает на риск возможного статистического искажения результата.

Метаанализ влияния ингаляции КГС на уровень D-димеров

В проведенный метаанализ, изучающий влияние КГС на уровень D-димеров, были включены 2 клинических исследования [17, 21]. Данные уровня D-димеров были извлечены из исследований на контрольной точке 10-е сутки от включения в исследование. Общий результат показал средний эффект (Cohen's $d \pm SD = 0,47 \pm 0,18$)

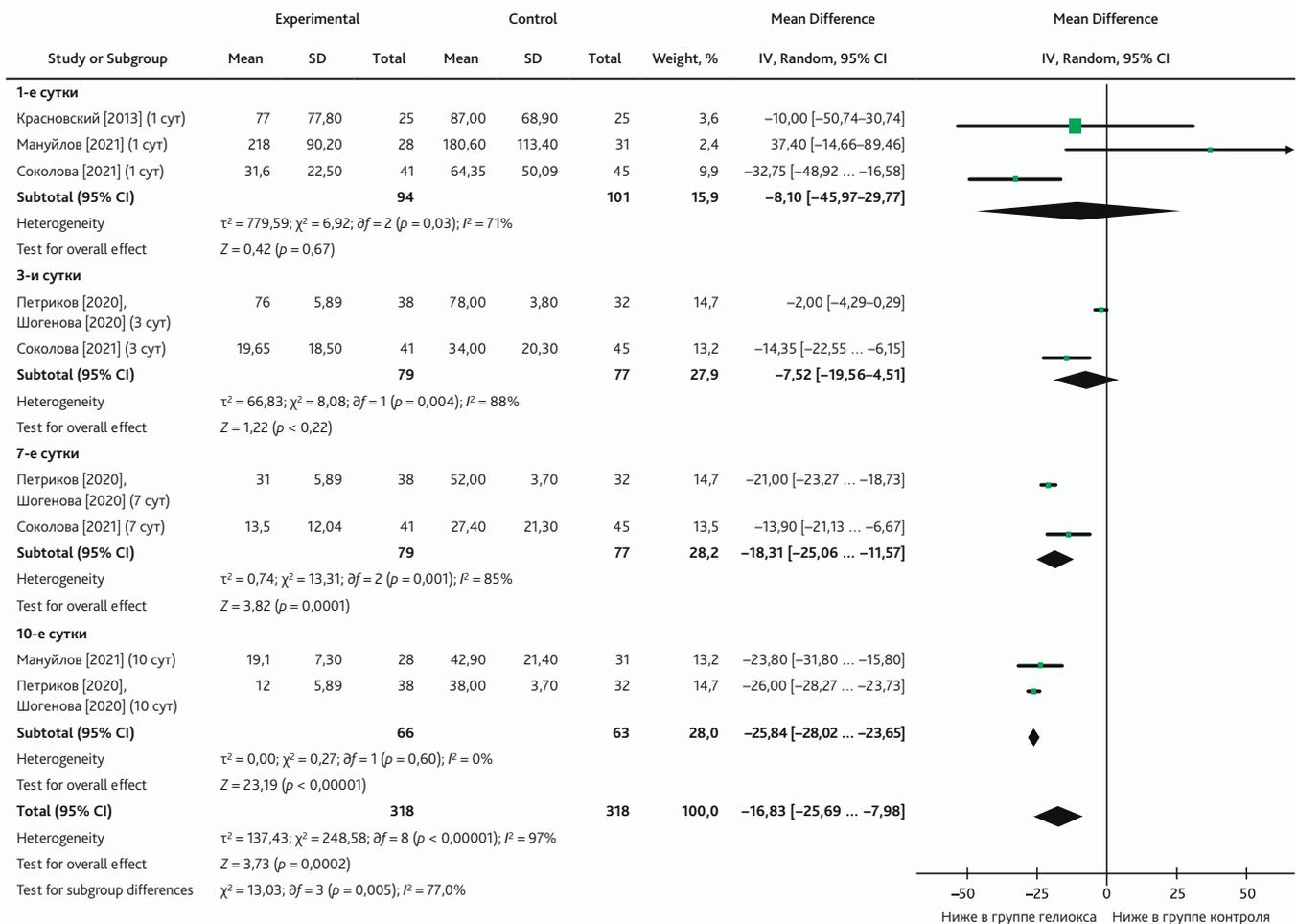


Рис. 11. Метаанализ влияния добавления КГС к традиционной терапии на уровень СРБ
 Fig. 11. Meta-analysis of the effect from adding HOM to conventional therapy on CRP levels

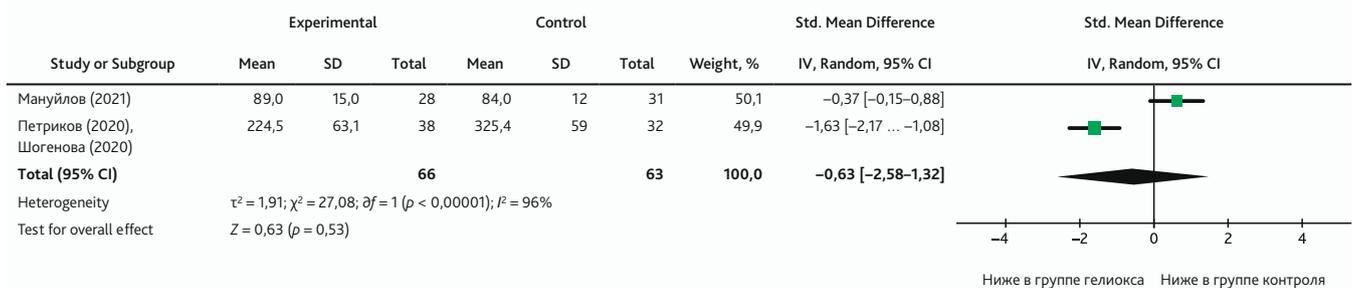


Рис. 12. Метаанализ эффекта влияния ингаляции КГС на уровень ферритина
 Fig. 12. Meta-analysis of the effect from HOM inhalation on ferritin levels



Рис. 13. Метаанализ эффекта влияния ингаляции КГС на уровень D-димеров
 Fig. 13. Meta-analysis of the effect from HOM inhalation on the level of D-dimers

Таблица 3. Достоверность доказательств с использованием метода GRADE

Table 3. Certainty of evidence using the GRADE method

Количество исследований	Оценка достоверности					Количество пациентов		Эффект		Результат	Важность	
	Дизайн исследования	Риск предвзятости	Непоследовательность	Косвенность	Неточность	Прочее	Гелиокс	Гелиокс + стандартная терапия	Относительный (95% ДИ)			Абсолютный (95% ДИ)
Влияние на оксигенацию, SpO₂, %												
4	РКИ + неРКИ	Не выражен	Не выражена	Не выражена	Выражена	Высокий размер эффекта	441	444	—	MD на 1,68 выше (1,13–2,24)	+ + – – Низкий	Важный
Восстановление сатурации, дни												
2	РКИ + неРКИ	Не выражен	Не выражена	Не выражена	Не выражена	Высокий размер эффекта	58	61	—	MD на 2,91 ниже (2,1–3,72)	+ + + – Умеренный	Важный
Длительность кашля, дни												
2	РКИ + неРКИ	Не выражен	Не выражена	Не выражена	Не выражена	Очень высокий размер эффекта	53	56	—	MD на 3,0 ниже (1,59–4,41)	+ + + + Высокий	Важный
СРБ, мг/л												
4	РКИ + неРКИ	Не выражен	Не выражена	Не выражена	Выражена	Нет	318	318	—	MD на 16,83 ниже (7,68–25,69)	+ – – – Очень низкий	Неважный
D-димер, нг/мл												
2	РКИ + неРКИ	Не выражен	Не выражена	Не выражена	Выражена	Нет	66	63	—	SMD на 0,48 ниже (0,13–0,84)	+ – – – Очень низкий	Неважный
Длительность госпитализации, дни												
5	РКИ + неРКИ	Не выражен	Не выражена	Не выражена	Выражена	Нет	455	462	—	MD на 3,4 ниже (0,76–6,05)	+ – – – Очень низкий	Неважный

MD — разность средних значений показателей; SMD — стандартизированная разность средних; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; неРКИ — нерандомизированное клиническое исследование; РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

влияния добавления КГС к традиционной терапии: уровень D-димеров в группе с КГС был ниже (SMD: $-0,48$; 95% ДИ $-0,84 \dots -0,13$; $p = 0,007$) (рис. 13). Гетерогенность была высокой, что указывает на риск возможного статистического искажения результата. Положительный результат эффекта также следует интерпретировать осторожно из-за небольшого размера выборки.

Достоверность доказательств

Оценка достоверности доказательств была произведена с использованием подходов GRADE (табл. 3). Важными результатами работы были расценены следующие исходы: влияние КГС на оксигенацию, скорость восстановления уровня SpO_2 и длительность кашля. Влияние КГС на длительность кашля было оценено как доказательство высокого качества (качество доказательств было повышено из-за высокого уровня эффектов по Cohen ($d \geq 0,8$)). Влияние КГС на скорость восстановления сатурации рекомендации было умеренного качества (качество доказательств было повышено из-за высокого уровня эффектов по Cohen ($d \geq 0,8$)). Влияние на оксигенацию было низкого качества. Остальные результаты анализа GRADE показали, что общее качество этих доказательств было очень низким, что не способствовало их убедительности. Качество доказательств было понижено из-за значительного и высокого уровня гетерогенности результатов исследований ($I^2 > 50$).

Обсуждение

В медицине КГС применяют в основном в неонатологии и педиатрической практике при лечении обструктивной патологии [12, 26–28]. У взрослых пациентов использование КГС сосредоточено у 3 групп пациентов: при лечении ХОБЛ и бронхиальной астмы, пневмонии, а также в качестве газа-носителя для доставки лекарственных средств [6, 24, 29–32]. В этом обзоре мы проанализировали 8 исследований, в которых объективно оценивалось влияние добавления КГС к стандартной терапии при лечении пневмонии у 1097 пациентов [5, 17, 20–25].

Мы изучили 10 основных эффектов. Для 4 из них (летальность, частота перевода на ИВЛ, длительность нахождения в ОРИТ, уровень ферритина) объединенные результаты не продемонстрировали какого-либо эффекта от добавления КГС к традиционной терапии. Следует отметить, что в некоторых исследованиях на педиатрических группах пациентов КГС показала свою эффективность и положительное влияние на летальность, частоту перевода на ИВЛ. Так, в систематическом обзоре Long C. et al. (2016) у недоношенных детей при респираторном дистресс-синдроме метаанализ показал значительное снижение потребности в инвазивной вентиляции в группе КГС по сравнению с группой стандарт-

ной терапии ($p = 0,006$) [33]. В исследовании Elleau C. et al. (2016) недоношенным новорожденным в группе КГС требовалась более низкая концентрация вдыхаемого кислорода, более короткая продолжительность вентиляции, что приводило к уменьшению летальности и случаев бронхолегочной дисплазии [34].

Метаанализ влияния ингаляции КГС на оксигенацию показал положительный эффект. В анализ были включены 4 исследования с общим количеством 275 пациентов [17, 20–22], 2 из которых были выполнены у пациентов с коронавирусной инфекцией [17, 20]. Максимальный эффект был достигнут на 3–5-е сутки и продолжался до 7-х суток, затем различия снижались. Улучшение оксигенации при добавлении КГС были обнаружены и в исследовании Ma J. et al. (2016): добавление КГС к вентиляции легких у новорожденных с аспирационным синдромом приводило увеличению индекса PaO_2 / FiO_2 (P/F) и сокращало время до экстубации по сравнению с традиционной терапией [28]. В работе Seliem W., Sultan A.M. (2018) через 2 ч ингаляции КГС сатурация и PaO_2 значительно улучшились по сравнению с контрольной группой (98,3 против 92,9; 62,0 мм рт. ст. против 43,6 мм рт. ст.; $p = 0,04$ и $0,01$ соответственно). Кроме того, индекс PaO_2 / FiO_2 был значительно выше в группе КГС по сравнению с традиционной терапией (206,7 против 145,3) [35].

Сложно представить, что ингаляция КГС напрямую влияет на острофазовые ферменты, но полученные результаты метаанализа уровня СРБ свидетельствуют о его снижении при включении КГС в проводимую терапию. В метаанализ были включены 4 работы с общим количеством 265 пациентов [5, 17, 21, 22]. Эффект снижения уровня СРБ был достигнут к 7-м суткам исследования и далее. Возможно, улучшение оксигенации, которое достигало эффекта к 5-м суткам за счет положительной динамики, влекло за собой и снижение острофазовых показателей. В исследовании Ma J. et al. (2016) маркеры воспаления снижались уже через 6 ч по сравнению с исходными. Уровни интерлейкина-6 ($p < 0,001$), фактора некроза опухоли-альфа ($p < 0,001$), СРБ ($p = 0,012$) в группе с применением КГС были ниже по сравнению с теми же показателями контрольной группы [28].

Положительной динамикой течения заболевания можно объяснить и сокращение сроков госпитализации, хотя качество этих доказательств является низким. Возможно, высокой гетерогенности способствовало включение в этот анализ разнородных по тяжести групп пациентов, находившихся на неинвазивной вентиляции легких и на самостоятельном дыхании.

Заключение

Полученные в результате систематического обзора метаанализа данные свидетельствуют о том, что

добавление КГС к традиционной терапии может улучшить оксигенацию. Эти положительные эффекты проявлялись независимо от того, какой протокол ингаляции КГС использовался. Тем не менее не было отмечено снижения летальности, частоты перевода на ИВЛ, длительности нахождения в ОРИТ. Включение КГС в проводимую терапию может сократить продолжительность кашля, а также снизить уровень острофазовых ферментов (СРБ) и D-димеров. Необходимы дальнейшие исследования с однородной методикой применения КГС у пациентов с дыхательной недостаточностью, вызванной развитием пневмонии, и более однородными группами пациентов (самостоятельное дыхание и вентиляция легких). Такие исследования позволили бы получить необходимую информацию о месте КГС в ин-

тенсивной терапии дыхательной недостаточности при пневмонии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

ORCID авторов:

Лахин Р.Е. — 0000-0001-6819-9691
Шаповалов П.А. — 0000-0003-0639-017X
Щёголев А.В. — 0000-0001-6431-439X

Козлов К.В. — 0000-0002-4398-7525
Жданов А.Д. — 0000-0003-1459-501X

Литература/References

- [1] Weber N.C., Preckel B. Gaseous mediators: an updated review on the effects of helium beyond blowing up balloons. *Intensive Care Med Exp.* 2019; 7(1): 73. DOI: 10.1186/s40635-019-0288-4
- [2] Beurskens C.J., Brevoord D., Lagrand W.K., et al. Heliox Improves Carbon Dioxide Removal during Lung Protective Mechanical Ventilation. *Crit Care Res Pract.* 2014; 2014: 954814. DOI: 10.1155/2014/954814
- [3] Красновский А.Л., Григорьев С.П., Лошкарева Е.О. и др. Использование гелиокса в лечении больных с бронхолегочной патологией. *Российский медицинский журнал.* 2012; 5: 46–51. [Krasnovsky A.L., Grigoriyev S.P., Loshkareva E.O., et al. The application of heliox in treatment of patients with broncho-pulmonary pathology. *Russian Medical Journal.* 2012; 5: 46–51. (In Russ)]
- [4] Beurskens C.J., Aslami H., de Beer F.M., et al. Heliox allows for lower minute volume ventilation in an animal model of ventilator-induced lung injury. *PLoS One.* 2013; 8(10): e78159. DOI: 10.1371/journal.pone.0078159
- [5] Красновский А.Л., Григорьев С.П., Алехин А.И. и др. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией. *Клиническая медицина.* 2013; 91(5): 38–41. [Krasnovsky A.L., Grigoriyev S.P., Alekhin A.I., et al. Application of heated oxygen-helium mixture for combined treatment of community acquired pneumonia. *Klinicheskaya meditsina.* 2013; 91(5): 38–41. (In Russ)]
- [6] Beurskens C.J., Wösten-van Asperen R.M., Preckel B., Juffermans N.P. The potential of heliox as a therapy for acute respiratory distress syndrome in adults and children: a descriptive review. *Respiration.* 2015; 89(2): 166–74. DOI: 10.1159/000369472
- [7] Rodrigo G., Pollack C., Rodrigo C., Rowe B. Heliox for treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; 2001(2): CD003571. DOI: 10.1002/14651858.CD003571
- [8] Gannier M., Forel J.M. Clinical review: use of helium-oxygen in critically ill patients. *Crit Care.* 2006; 10(6): 241. DOI: 10.1186/CC5104
- [9] Lew A., Morrison J.M., Amankwah E., et al. Heliox for Pediatric Critical Asthma: A Multicenter, Retrospective, Registry-Based Descriptive Study. *J Intensive Care Med.* 2021; 8850666211026550. DOI: 10.1177/08850666211026550
- [10] Valli G., Paoletti P., Savi D., et al. Clinical use of Heliox in asthma and COPD. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2007; 67(3): 159–64.
- [11] Liet J.M., Ducruet T., Gupta V., Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(9): CD006915. DOI: 10.1002/14651858.CD006915.pub3
- [12] Mora I., Sturman N., McGuire T.M., van Driel M.L. Heliox for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 8(8): CD006822. DOI: 10.1002/14651858.CD006822.PUB6
- [13] Hopster K., Duffee L.R., Hopster-Iversen C.C.S., 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): 1021–7. DOI: 10.2460/ajvr.79.10.1021
- [14] Higgins J.P.T., Savović J., Page M.J., Elbers R.G., Sterne J.A.C. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., Welch V.A. (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
- [15] Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2nd ed. NY: Routledge, 1988. 567 p. DOI: 10.4324/9780203771587

- [16] Schünemann H., Brożek J., Guyatt G., et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. (Updated October 2013) In: The GRADE Working Group. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
- [17] Петриков С.С., Журавель С.В., Шогенова Л.В. и др. Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19. Вестник РАМН. 2020; 75: 353–62. DOI: 10.15690/vramn1412 [Petrikov S.S., Zhuravel S.V., Shogenova L.V., et al. Thermal Helium-Oxygen Mixture as Part of a Treatment Protocol for Patients with COVID-19. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020; 75: 353–62. DOI: 10.15690/vramn1412 (In Russ)]
- [18] Шогенова Л.В., Варфоломеев С.Д., Быков В.И. и др. Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19. Пульмонология. 2020; 30(5): 533–43. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-533-543 [Shogenova L.V., Varfolomeev S.D., Bykov V.I., et al. Effect of thermal helium-oxygen mixture on viral load in COVID-19. Pul'monologiya. 2020; 30(5): 533–43. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-533-543 (In Russ)]
- [19] 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; 496: 94–8. [Varfolomeev S.D., Zhuravel S.V., Panin A.A., et al. Thermovaccination — thermoheliox as an immune response stimulator. Kinetics of antibodies and C-reactive protein synthesis in coronaviral infection. Reports of the Russian academy of sciences. Life sciences. 2021; 496: 94–8. (In Russ)]
- [20] Лакхин Р.Е., Жданов А.Д., Щёголев А.В. 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): 430–7. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-3-430-437 [Lakhin R.E., Zhdanov A.D., Shchegolev A.V., 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 "Emergency Medical Care". 2021; 10(3): 430–7. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-3-430-437 (In Russ)]
- [21] Мануйлов В.М., Суворов А.В., Куркин С.В. и др. Оценка эффективности кислородно-гелиевой терапии у больных с COVID-19 ассоциированной пневмонией. Авиакосмическая и экологическая медицина 2021; 55: 51–8. DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-51-58 [Manuilov V.M., Suvorov A.V., Kurkin S.V., et al. Evaluation of the oxygen-helium therapy efficiency for patients with covid-19 associated pneumonia. Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2021; 55: 51–8. DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-51-58 (In Russ)]
- [22] Соколова О.П., Макарова А.В., Серезвин И.С. и др. Опыт применения гелиокса в лечении вирусной пневмонии при COVID-19. Медицинский альянс. 2021; 9(2): 8–14. DOI: 10.36422/23076348-2021-9-2-8-14 [Sokolova O., Makarova A., Serezvin I., et al. Experience of using heliox in the treatment of viral pneumonia in COVID-19. Meditsinskiy al'yans. 2021; 9(2): 8–14. DOI: 10.36422/23076348-2021-9-2-8-14 (In Russ)]
- [23] Jolliet P., Tassaux D., Roeseler J., et al. Helium-oxygen versus air-oxygen noninvasive pressure support in decompensated chronic obstructive disease: A prospective, multicenter study. Crit Care Med. 2003; 31(3): 878–84. DOI: 10.1097/01.CCM.0000055369.37620.EE
- [24] Jolliet P., Ouanes-Besbes L., Abroug F., et al. A Multicenter Randomized Trial Assessing the Efficacy of Helium/Oxygen in Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [published correction appears in Am J Respir Crit Care Med. 2018; 197(6): 839–40]. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 195(7): 871–80. DOI: 10.1164/rccm.201601-0083OC
- [25] Maggiore S.M., Richard J.C., Abroug F., et al. A multicenter, randomized trial of noninvasive ventilation with helium-oxygen mixture in exacerbations of chronic obstructive lung disease. Crit Care Med. 2010; 38(1): 145–51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b78abe
- [26] Neumann-Klimasińska N., Merritt T.A., Beck J., et al. Effects of heliox and non-invasive neurally adjusted ventilatory assist (NIV-NAVA) in preterm infants. Sci Rep. 2021; 11(1): 15778. DOI: 10.1038/S41598-021-95444-2
- [27] Deng R.M., Li H.Y., Li X., et al. Neuroprotective effect of helium after neonatal hypoxic ischemia: a narrative review. Med Gas Res. 2021; 11(3): 121–3. DOI: 10.4103/2045-9912.314332
- [28] Ma J., Tang S., Shen L., et al. A randomized single-center controlled trial of synchronized intermittent mandatory ventilation with heliox in newborn infants with meconium aspiration syndrome. Pediatr Pulmonol. 2021; 56(7): 2087–93. DOI: 10.1002/ppul.25390
- [29] Hunt T., Williams M.T., Frith P., Schembri D. Heliox, dyspnoea and exercise in COPD. Eur Respir Rev. 2010; 19(115): 30–8. DOI: 10.1183/09059180.00006009
- [30] El-Khatib M.F., Jamaledine G., Kanj N., et al. Effect of heliox and air-driven nebulized bronchodilator therapy on lung function in patients with asthma. Lung. 2014; 192(3): 377–83. DOI: 10.1007/s00408-014-9570-0
- [31] Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A. Heliox-driven β_2 -agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014; 112(1): 29–34. DOI: 10.1016/j.anai.2013.09.024
- [32] COPD Working Group. Noninvasive positive pressure ventilation for chronic respiratory failure patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2012; 12(9): 1–51.
- [33] Long C., Li W., Wanwei L., Jie L., Yuan S. Noninvasive Ventilation with Heliox for Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infant: A Systematic Review and Meta-Analysis. Can Respir J. 2016; 9092871. DOI: 10.1155/2016/9092871
- [34] Elleau C., Galperine R.I., Guenard H., Demarquez J.L. Helium-oxygen mixture in respiratory distress syndrome: a double-blind study. J Pediatr. 1993; 122(1): 132–6. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)83506-1
- [35] Seliem W., Sultan A.M. 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. DOI: 10.1016/j.jpmed.2017.04.004