

Особенности биомеханики дыхания при искусственной вентиляции лёгких гелиево-кислородной смесью в режиме управления давлением

Иван Николаевич Грачёв*, Борис Николаевич Богомолов,
Алексей Валерианович Щёголев, Евгений Петрович Макаренко¹,
Евгений Николаевич Ершов¹

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Цель. Изучение динамики инспираторного давления в дыхательных путях и дыхательного объёма в двух вариантах эксперимента: искусственная вентиляция лёгких в режиме управления давлением воздушно-кислородной и гелиево-кислородной газовой смесью в моделях «здоровое лёгкое», «хроническая обструктивная болезнь лёгких», «острый респираторный дистресс-синдром».

Методы. Исследовали инспираторное давление и дыхательный объём в течение 10 дыхательных циклов на уровне управления давлением от 5 до 20 см вод.ст. с шагом 5 см вод.ст. В качестве модели лёгких использовали TestChest®, который позволяет имитировать нормальную функцию и некоторые патологические состояния лёгких, такие как хроническая обструктивная болезнь лёгких и острый респираторный дистресс-синдром.

Результаты. В модели «здоровое лёгкое» инспираторное давление при применении кислородно-воздушной смеси и гелиево-кислородной смеси составило: на уровне 5 см вод.ст. — 6,4 (6,26; 6,50) и 7,17 (6,94; 7,17) см вод.ст.; 10 см вод.ст. — 11,31 (11,2; 11,43) и 12,11 (12,11; 12,27) см вод.ст.; 15 см вод.ст. — 16,8 (16,8; 17,03) и 15,24 (15,07; 15,24) см вод.ст.; 20 см вод.ст. — 18,83 (18,65; 19,04) и 21,52 (21,34; 21,67) см вод.ст. При этом значения дыхательного объёма составили: 262,1 и 280,3 мл — при уровне 5 см вод.ст.; 541,8 и 577,9 мл — при 10 см вод.ст.; 836,9 и 925,9 мл — при 15 см вод.ст.; 1109,0 и 1265,0 мл — при 20 см вод.ст. Показатели инспираторного давления и дыхательного объёма также определены в других исследуемых моделях. Сравнение показателей выявило статистически значимое увеличение исследуемых параметров при моделируемых патологических состояниях.

Вывод. Применение гелиево-кислородной смеси в режиме с управляемым давлением при моделировании нормальной механики дыхания, острого респираторного дистресс-синдрома и хронической обструктивной болезни лёгких сопровождается статистически значимым увеличением давления в верхних дыхательных путях и объёма вдоха.

Ключевые слова: принудительная вентиляция лёгких с управляемым давлением, инспираторное давление, инспираторный дыхательный объём, гелиево-кислородная смесь, модель лёгких.

Для цитирования: Грачёв И.Н., Богомолов Б.Н., Щёголев А.В. и т.д. Особенности биомеханики дыхания при искусственной вентиляции лёгких гелиево-кислородной смесью в режиме управления давлением. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (3): 445–450. DOI: 10.17816/KMJ2019-445.

Features of respiration biomechanics at mechanical pressure-controlled helium-oxygen ventilation

I.N. Grachev, B.N. Bogomolov, A.V. Shchegolev, E.P. Makarenko, E.N. Ershov
S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To study the dynamics of inspiratory pressure and volume in two versions of the experiment — mechanical pressure-controlled air-oxygen and helium-oxygen ventilation in the models of «healthy lung», «chronic obstructive pulmonary disease», «acute respiratory distress syndrome».

Methods. Inspiratory pressure and tidal volume were recorded during 10 respiratory cycles at each predetermined level from 5 to 20 cm H₂O with a step of 5 cm H₂O. TestChest® was used as a model of the lungs which allows simulating normal function and some pathological states of the lungs such as COPD and ARDS.

Results. In the model of «healthy lung» inspiratory pressure in the application of air-oxygen mixture and helium-oxygen mixture was: at level 5 cm H₂O — 6.4 (6.26; 6.50) and 7.17 (6.94; 7.17) cm H₂O; 10 cm H₂O — 11.31 (11.2; 11.43) and 12.11 (12.11; 12.27) cm H₂O; 15 cm H₂O — 16.8 (16.8; 17.03) and 15.24 (15.07; 15.24) cm H₂O and at the level of 20 cm H₂O — 18.83 (18.65; 19.04) and 21.52 (21.34; 21.67) cm H₂O. At this, the respiratory volumes were 262.1 ml and 280.3 ml at the level 5 cm H₂O; 541.8 ml and 577.9 ml at 10 cm H₂O, 836.9 ml and 925.9 ml at 15 cm H₂O; 1109 ml and 1265 ml at 20 cm H₂O. In other studied models the inspiratory pressure and respiratory volume were also determined. Comparison of indicators revealed a statistically significant increase of the studied parameters in the simulated pathological conditions.

Conclusion. Pressure-controlled use of helium-oxygen mixture in the simulation of normal breathing mechanics, acute respiratory distress syndrome and chronic obstructive pulmonary disease is accompanied by a statistically significant increase in inspiratory pressure in the airways and inspiratory volume.

Keywords: pressure-controlled mechanical ventilation, inspiratory pressure, inspiratory tidal volume, helium-oxygen mixture, lung model.

For citation: Grachev I.N., Bogomolov B.N., Shchegolev A.V. et al. Features of respiration biomechanics at mechanical pressure-controlled helium-oxygen ventilation. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (3): 445–450. DOI: 10.17816/KMJ2019-445.

Гелиево-кислородную смесь (ГКС) в респираторной медицине применяют на протяжении нескольких десятилетий. В ряде работ предложено использовать ГКС при обострении хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) [1, 2]. Известно, что у пациентов с ХОБЛ проведение искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) ГКС приводит к уменьшению остаточного объёма лёгких, собственного положительного давления в конце выдоха и количества неэффективных попыток вдоха [1–5].

В случае тяжёлого течения ОРДС респираторная терапия не всегда оказывается эффективной, что требует применения более мощных методов респираторной поддержки, таких как экстракорпоральная мембранная оксигенация. Вместе с тем её проведение возможно при наличии специального оборудования и подготовленных в этой области специалистов. Альтернативной методикой респираторной терапии служит применение ГКС, которая позволяет обеспечить протективную стратегию ИВЛ и адекватный газообмен за счёт уменьшения минутного объёма дыхания при уменьшении пикового давления [6]. Согласно мнению ряда авторов, данная методика может быть терапевтическим «мостом» в случае дефицита времени и отсутствия условий для использования других, более эффективных методов лечения [7, 8].

Отсутствие достаточной разработанности темы ограничивает применение ИВЛ с использованием ГКС у пациентов с дыхательной недостаточностью различного генеза. Исследования в этой области показали, что для достижения положительных эффектов ГКС при различных

режимах ИВЛ необходимо учитывать физиологию, патофизиологию лёгких, данные графического анализа и особенности конкретного аппарата ИВЛ [9].

С учётом вышеизложенного целью настоящего исследования стало изучение динамики инспираторного давления (P_{insp}) в дыхательных путях, инспираторного дыхательного объёма (V_{insp}) в двух вариантах эксперимента: ИВЛ в режиме вентиляции с управляемым давлением (PCV — от англ. pressure controlled ventilation) воздушно-кислородной газовой смесью и ГКС в моделях «здоровое лёгкое», «ХОБЛ», «ОРДС».

Данное экспериментальное исследование проведено в симуляционном центре Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Для проведения ИВЛ с использованием ГКС применяли респиратор Hamilton G5 (Hamilton Medical, Швейцария) с блоком, обеспечивающим возможность подачи ГКС.

В качестве модели лёгких использовали TestChest® Respiratory Flight Simulator (Organis-GmbH, Швейцария). TestChest позволяет имитировать нормальную функцию и некоторые патологические состояния лёгких, такие как ХОБЛ и ОРДС (табл. 1).

ИВЛ в ходе эксперимента проводили в режиме PCV со следующими параметрами: P_{insp} от 5 до 20 см вод.ст. с шагом 5 см вод.ст. в течение 10 дыхательных циклов, положительное давление в конце выдоха 5 см вод.ст., время вдоха 1,3 с, время нарастания потока 0 мс, соотношение фаз вдоха и выдоха 1:2, частота 15 дыханий в минуту. В зависимости от используемой дыхательной смеси эксперимент

Таблица 1. Основные позиции настройки модели лёгких пациента TestChest® Respiratory Flight Simulator

Настраиваемый параметр механики дыхания	Модель неизменённых лёгких	Хроническая обструктивная болезнь лёгких	Острый респираторный дистресс-синдром
Сопротивление дыхательных путей, условные единицы, Rp	5	50	5
Общая податливость, мл/см вод.ст.	50	60	20
Нижняя точка перегиба, см вод.ст.	5	21	10
Податливость ниже нижней точки перегиба, мл/см вод.ст.	50	42	10
Верхняя точка перегиба, см вод.ст.	35	50	25
Податливость выше верхней точки перегиба, мл/см вод.ст.	50	22	5

проводили в двух вариантах: первый — применяли кислородно-воздушную смесь (30% кислорода и 70% воздуха), второй — ГКС (30% кислорода и 70% гелия).

Перед началом эксперимента с каждым видом смеси проводили тестирование датчика потока аппарата Hamilton G5 по рекомендуемой производителем методике. ГКС, которую использовали для ИВЛ, имела сертификат соответствия.

Регистрацию показателей P_{insp} и V_{insp} во время ИВЛ производили в течение 10 дыхательных циклов на каждом заданном уровне управления давлением (PC — от англ. pressure control) от 5 до 20 см вод.ст. с шагом 5 см вод.ст., определяли их с помощью программного обеспечения Test Chest по следующей методике.

1. P_{insp} (см вод.ст.). Регистрировали изменения минимального давления в дыхательных путях (P_{min}) — аналога положительного давления в конце выдоха, а также максимального давления (P_{max}) во время дыхательного цикла. P_{insp} в дыхательных путях рассчитывали по формуле (1):

$$P_{insp} = P_{max} - P_{min} \quad (1)$$

При этом учитывали тот факт, что при моделировании ОРДС в измерительной камере модели лёгких дополнительно создаётся давление с целью симуляции сниженной податливости лёгких.

2. V_{insp} (мл). Регистрировали изменения минимального объёма лёгких (V_{min}) — аналога функциональной остаточной ёмкости, а также максимального объёма лёгких (V_{max}) во время дыхательного цикла. V_{insp} рассчитывали по формуле (2):

$$V_{insp} = V_{max} - V_{min} \quad (2)$$

Выявлено, что при моделировании ОРДС в измерительной камере модели лёгких вследствие поддержания дополнительного давле-

ния для симуляции сниженной податливости лёгких создаётся добавочный объём, который увеличивает дыхательный объём на величину, зависимую от уровня положительного давления в конце выдоха.

При статистической обработке полученных данных использовали программу R-studio [10]. Данные представлены в виде медианы (Me), 1-го и 3-го квартилей (Q₁; Q₃) для непараметрических данных и среднего значения для описания прогнозируемых значений P_{insp}.

Для сравнения влияния состава двух газовых смесей на V_{insp} и P_{insp} при ИВЛ в режиме PCV на модели нормальных и патологических (ХОБЛ, ОРДС) лёгких использовали непараметрический метод для несвязанных выборок (Манна–Уитни).

На начальном этапе экспериментальных исследований на модели нормальной функции лёгких изучали влияние разных уровней аппаратной поддержки давлением (PCV) на P_{insp} в дыхательных путях в зависимости от состава газовой смеси — кислородно-воздушной или ГКС. В ходе эксперимента выявлено, что при применении кислородно-воздушной смеси (первый вариант) расчётный показатель P_{insp} составил на уровне PC: 5 см вод.ст. — 6,4 (6,26; 6,50) см вод.ст.; 10 см вод.ст. — 11,31 (11,2; 11,43) см вод.ст.; 15 см вод.ст. — 16,8 (16,8; 17,03) см вод.ст., на уровне 20 см вод.ст. — 18,83 (18,65; 19,04) см вод.ст.

Расчётный показатель P_{insp} в тех же условиях нормальной функции лёгких при использовании ГКС (второй вариант) составил на уровне PC: 5 см вод.ст. — 7,17 (6,94; 7,17) см вод.ст.; 10 см вод.ст. — 12,11 (12,11; 12,27) см вод.ст.; 15 см вод.ст. — 15,24 (15,07; 15,24) см вод.ст.; 20 см вод.ст. — 21,52 (21,34; 21,67) см вод.ст.

Сравнение P_{insp} во время ИВЛ между первым и вторым вариантами эксперимента показало, что более высокие показатели присутствовали во втором варианте на всех

Таблица 2. Модель «здоровое лёгкое»: инспираторное давление (P_{insp}) в дыхательных путях при применении кислородно-воздушной и гелиево-кислородной смесей

Величина PC, см вод.ст.	Вариант эксперимента, P _{insp} , см вод.ст.; Me (Q ₁ ; Q ₃)		Уровень значимости (критерий Манна–Уитни, W)
	Первый (кислородно-воздушная смесь), n=10	Второй (гелиево-кислородная смесь), n=10	
5	6,4 (6,26; 6,50)	7,17 (6,94; 7,17)	W=10; p=0,0026
10	11,31 (11,2; 11,43)	12,11 (12,11; 12,27)	W=0; p=0,00015
15	15,24 (15,07; 15,24)	16,8 (16,8; 17,03)	W=0; p=0,00014
20	18,83 (18,65; 19,04)	21,52 (21,34; 21,67)	W=0; p=0,0002

Примечание: PC — уровень управления давлением.

Таблица 3. Модель «здоровые лёгкие»: инспираторный дыхательный объём (V_{insp}) при применении кислородно-воздушной и гелиево-кислородной смесей.

Величина PC, см вод.ст.	Вариант эксперимента, V _{insp} , мл; Me (Q ₁ ; Q ₃)		Уровень значимости (критерий Манна–Уитни, W)
	Первый (кислородно-воздушная смесь), n=10	Второй (гелиево-кислородная смесь), n=10	
5	262,1 (234,3; 267,0)	280,3 (278,0; 281,5)	W=10; p=0,0028
10	541,8 (537; 546,5)	577,9 (574,1; 578,9)	W=0; p < 0,0001
15	836,9 (836,1; 837,7)	925,9 (923,8; 929,7)	W=0; p < 0,0001
20	1109,0 (1104,0; 1113,0)	1265,0 (1262,0; 1270,0)	W=0; p < 0,0001

Примечание: PC — уровень управления давлением.

Таблица 4. Модель хронической обструктивной болезни лёгких: инспираторное давление (P_{insp}) в дыхательных путях при применении кислородно-воздушной и гелиево-кислородной смесей

Величина PC, см вод.ст.	Вариант эксперимента, P _{insp} , см вод.ст.; Me (Q ₁ ; Q ₃)		Уровень значимости (критерий Манна–Уитни, W)
	Первый (кислородно-воздушная смесь), n=10	Второй (гелиево-кислородная смесь), n=10	
5	5,37 (5,36; 5,53)	6,10 (5,96; 5,53)	W=0; p=0,00016
10	9,63 (9,63; 9,85)	10,30 (10,14; 10,32)	W=2; p=0,00028
15	13,89 (13,89; 14,12)	15,07 (14,81; 15,24)	W=0; p=0,00015
20	18,60 (18,6; 18,81)	19,94 (19,64; 20,11)	W=0; p=0,00016

Примечание: PC — уровень управления давлением.

уровнях PC: 5 см вод.ст. — W=10 (критерий Манна–Уитни), p=0,0026; 10 см вод.ст. — W=0, p=0,00015; 15 см вод.ст. — W=0, p=0,00014; 20 см вод.ст. — W=10, p=0,0002 (табл. 2).

На этой же модели лёгких изучали сравнительную динамику V_{insp}, применяя различные составы газовой смеси. Используя кислородно-воздушную смесь, констатировали следующие значения V_{insp}: 262,1 мл — при уровне PC 5 см вод.ст.; 541,8 мл — при 10 см вод.ст.; 836,9 мл — при 15 см вод.ст.; 1109,0 мл — при 20 см вод.ст. Изменение варианта эксперимента, при котором вентиляцию лёгких проводили ГКС, позволило получить статистически

более высокие значения V_{insp} на тех же уровнях PC: 280,3 мл — при 5 см вод.ст.; 577,9 мл — при 10 см вод.ст.; 925,9 мл — при 15 см вод.ст.; 1265,0 мл — при 20 см вод.ст. (табл. 3).

На втором этапе эксперимента проводили моделирование ХОБЛ. В первом варианте эксперимента (кислородно-воздушная смесь) при увеличении величины аппаратной поддержки с 5 до 20 см вод.ст. получили прямолинейное увеличение P_{insp} в дыхательных путях с 5,37 до 18,60 см вод.ст. В варианте применения ГКС P_{insp} было достоверно выше (p < 0,01) при всех уровнях величины аппаратной поддержки: с 6,10 до 19,94 см вод.ст. (табл. 4).

Таблица 5. Модель хронической обструктивной болезни лёгких: инспираторный дыхательный объём (V_{insp}) при применении кислородно-воздушной и гелиево-кислородной смесей

Величина PC, см вод.ст.	Вариант эксперимента, V_{insp} , мл; Me (Q_1 ; Q_3)		Уровень значимости (критерий Манна–Уитни, W)
	Первый (кислородно-воздушная смесь), n=10	Второй (гелиево-кислородная смесь), n=10	
5	221,7 (219,3; 223,7)	320,4 (318,2; 334,8)	W=0; p <0,0001
10	391,9 (389,6; 393,1)	591,8 (590,5; 594,4)	W=0; p <0,0001
15	517,5 (515,7; 520,3)	774,6 (771,4; 777,4)	W=0; p <0,0001
20	612,3 (610,6; 614,4)	936,3 (934,2; 938,3)	W=0; p <0,0001

Примечание: PC — уровень управления давлением.

Таблица 6. Модель острого респираторного дистресс-синдрома: инспираторное давление (P_{insp}) в дыхательных путях при применении кислородно-воздушной и гелиево-кислородной смесей

Величина PC, см вод.ст.	Вариант эксперимента, P_{insp} , см вод.ст.; Me (Q_1 ; Q_3)		Уровень значимости (критерий Манна–Уитни, W)
	Первый (кислородно-воздушная смесь), n=10	Второй (гелиево-кислородная смесь), n=10	
5	10,2 (10,1; 10,50)	8,94 (8,83; 9,04)	W=100; p=0,0002
10	14,34 (14,17; 14,55)	14,51 (14,37; 14,55)	W=32; p=0,18
15	19,16 (19,04; 19,26)	19,77 (19,61; 20,15)	W=5,5; p=0,0008
20	23,29 (23,29; 23,46)	24,64 (24,46; 25,24)	W=0; p=0,00013

Примечание: PC — уровень управления давлением.

Таблица 7. Модель острого респираторного дистресс-синдрома: инспираторный дыхательный объём (V_{insp}) при применении кислородно-воздушной и гелиево-кислородной смесей

Величина PC, см вод.ст.	Вариант эксперимента, V_{insp} , мл; Me (Q_1 ; Q_3)		Уровень значимости (критерий Манна–Уитни, W)
	Первый (кислородно-воздушная смесь), n=10	Второй (гелиево-кислородная смесь), n=10	
5	137,2 (136; 137,7)	120,7 (115,9; 125,6)	W=10; p=0,00018
10	254,5 (253; 256,3)	287,6 (286,2; 290,7)	W=0; p <0,0001
15	404,8 (403,9; 405,6)	450,1 (449; 452,4)	W=0; p <0,0001
20	571,1 (570,1; 572,4)	612,2 (610,3; 613,5)	W=0; p <0,0001

Примечание: PC — уровень управления давлением.

Изучая V_{insp} на той же модели эксперимента (ХОБЛ), выявили аналогичную динамику показателей. В первом варианте эксперимента (кислородно-воздушная смесь) при величине поддержки PC 5 см вод.ст. V_{insp} составил 221,7 мл; повышение аппаратного давления до 20 см вод.ст. увеличило V_{insp} до 612,3 мл. Во втором варианте эксперимента, когда вентиляцию проводили ГКС, V_{insp} в тех же условиях был значительно больше — от 320,4 до 936,3 мл. Уровень значимости (p) между показателями указанных вариантов составил менее 0,0001 (табл. 5).

На заключительном этапе проводили исследование на модели ОРДС. P_{insp} в дыхательных

путях оказалось значительно выше, чем на предыдущих моделях эксперимента («здоровые лёгкие», «ХОБЛ»), при всех задаваемых параметрах аппаратной поддержки давлением в обоих вариантах эксперимента. При начальном аппаратном давлении режима PC (5 см вод.ст.) вентиляция кислородно-воздушной смесью создавала P_{insp} на 59% выше, чем при аналогичном PC в модели здорового лёгкого. В случае вентиляции ГКС повышение P_{insp} происходило на 25%. Повышение PC до 20 см вод.ст. в первом варианте эксперимента (кислородно-воздушная смесь) приводило к увеличению P_{insp} в 2,3 раза, во втором варианте — в 2,7 раза (табл. 6).

Динамика V_{insp} в дыхательных путях при изменении величины аппаратной поддержки давлением на экспериментальной модели «ОРДС» имела те же закономерности, что и в предыдущих моделях, отличалась от последних только величиной. Так, в первом варианте эксперимента (кислородно-воздушная смесь) РС на уровне 5 см вод.ст. обеспечил V_{insp} в объёме 137,2 мл, при увеличении РС до 10 см вод.ст. V_{insp} составил 254,5 мл; при 15 см вод.ст. — 404,8 мл; при 20 см вод.ст. — 571,1 мл. При изменении условий эксперимента на второй вариант (дыхательная смесь — ГКС) V_{insp} оказались на более высоких показателях, начиная с уровня 10 см вод.ст. — 287,6 мл. При дальнейшем увеличении давления V_{insp} составил 450,1 мл при 15 см вод.ст. и 612,2 мл — при 20 см вод.ст. (табл. 7).

Результатом проведённого экспериментального исследования стало выявление различия в биомеханике дыхания при ИВЛ в режиме РС между воздушно-кислородной газовой смесью и ГКС. Установлено, что при проведении ИВЛ в режиме PCV одинаковыми уровнями пикового давления при вентиляции ГКС V_{insp} достоверно выше ($p < 0,001$), чем при вентиляции кислородно-воздушной смесью. Такое увеличение V_{insp} оказалось при проведении всех трёх моделей эксперимента — «здоровые лёгкие», «ОРДС» и «ХОБЛ». Самая большая разница оказалась на модели «ХОБЛ», при величине поддержки 20 см вод.ст. она превысила этот показатель на 53% (324 мл) ИВЛ кислородно-воздушной смесью.

Выявленные в ходе эксперимента данные позволяют утверждать, что ИВЛ с использованием ГКС в режиме PCV у пациентов с ОРДС и ХОБЛ, с одной стороны, обеспечивает более эффективную респираторную поддержку, уменьшает нагрузку на дыхательные мышцы, а с другой — требует более тщательной подборки параметров вентиляции.

ВЫВОДЫ

1. В экспериментальной модели хронической обструктивной болезни лёгких при вентиляции в режиме с управляемым давлением инспираторное давление в дыхательных путях в зависимости от величины поддержки давлением статистически значимо ($p < 0,001$) увеличивалось на 7–14%, а инспираторный дыхательный объём — на 45–53% ($p < 0,001$) в сравнении с вентиляцией «нормальных лёгких».

2. Моделирование острого респираторного дистресс-синдрома в аналогичных условиях эксперимента выявило статистически значимое

($p < 0,001$) увеличение инспираторного давления в дыхательных путях, за исключением уровня управления давлением 10 см вод.ст. Однако данный показатель возрастает в меньшей степени (1–6%), чем при хронической обструктивной болезни лёгких. С такой же закономерностью происходило увеличение инспираторного дыхательного объёма — всего на 7–13% ($p < 0,001$).

3. Традиционный подбор параметров вентиляции гелиево-кислородной смесью в режиме вентиляции с управляемым давлением, принятый для искусственной вентиляции лёгких кислородно-воздушной смесью, может оказаться опасным для пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом и (особенно) с хронической обструктивной болезнью лёгких, так как может привести к вентилятор-ассоциированному повреждению лёгких.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Rodrigo G.J., Rodrigo C., Pollack C.V., Rowe B. Use of helium-oxygen mixtures in the treatment of acute asthma: a systematic review. *Chest*. 2003; 123: 891–896. DOI: 10.1378/chest.123.3.891.
- Beurskens C.J.P., Wosten-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): 166–174. DOI: 10.1159/000369472.
- Berganza C.J., Zhang J.H. The role of helium gas in medicine. *Med. Gas. Res.* 2013; 3 (1): 18. DOI: 10.1186/2045-9912-3-18.
- Austan F., Polise M. Management of respiratory failure with noninvasive positive pressure ventilation and heliox adjunct. *Heart Lung*. 2012; 31 (3): 214–218. DOI: 10.1067/mhl.2002.123150.
- Tassaux D., Gannier M., Battisti A., Joliet P. Helium-oxygen decreases inspiratory effort and work of breathing during pressure support in intubated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. Care Med.* 2005; 31: 1501–1507. DOI: 10.1007/s00134-005-2796-9.
- Ashworth L., Norisue Y., Koster M. et al. Management of pressure control ventilation: An algorithmic method of patient ventilatory management to address «Forgotten but Important Variables». *J. Crit. Care*. 2018; 43: 169–182. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.08.046.
- 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: e78159. DOI: 10.1371/journal.pone.0078159.
- Yilmaz S., Daglioglu K., Yildizdas D. et al. The effectiveness of heliox in acute respiratory distress syndrome. *Ann. Thorac. Med.* 2013; 8 (1): 46–52. DOI: 10.4103/1817-1737.105719.
- 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; 954814: 5. DOI: 10.1155/2014/954814.
- The R Project for Statistical Computing. <https://www.R-project.org> (access date: 21.02.2019).