

## **Обзор клинических данных**

**Смесь гелия и кислорода  
(кислородно-гелиевая смесь, КГС)**

## Оглавление

Список таблиц.....	6
1 Введение.....	7
1.1 История открытия гелия, его физические свойства .....	7
1.2 Предпосылки к применению смеси гелия и кислорода при обструктивных заболеваниях дыхательных путей.....	7
1.2.1 Исследования на животных (активность и токсичность) .....	7
1.2.2 Биофизические основы применения смеси гелия и кислорода при обструкции дыхательных путей.....	8
2 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода у взрослых пациентов .....	10
2.1 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при обструкции верхних дыхательных путей (ОВДП).....	10
2.2 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при обструкции нижних дыхательных путей .....	12
2.2.1 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при бронхиальной астме (БА) .....	12
2.2.2 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).....	21
2.3 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при пневмонии .....	27
2.4 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при различных патологиях.....	30
2.5 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода в послеоперационном периоде.....	32
3 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода у пациентов детского возраста.....	33
3.1 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при обструкции верхних дыхательных путей у детей .....	33
3.1.1 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при стридоре и крупе у детей .....	33
3.1.2 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при эпиглоттите у детей.....	35
3.2 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при обструкции нижних дыхательных путей у детей.....	35

3.2.1	Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при бронхиальной астме (БА) у детей .....	35
3.2.2	Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при бронхиолитах у детей.....	38
3.3	Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при респираторном дистресс-синдроме у детей .....	40
3.4	Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при различных патологиях дыхательных путей у детей.....	41
3.5	Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода в послеоперационном периоде у детей .....	41
4	Осложнения терапии гелиоксом .....	43
5	Заключение и выводы .....	43
6	Список литературы.....	45

## Список сокращений

BiPAP	Biphasic Positive Airway Pressure (режим двухфазного положительного давления в дыхательных путях)
C <sub>dyn</sub>	Динамический комплайнс
C <sub>s</sub>	Статический комплайнс
CPAP	Вентиляция с постоянным положительным давлением
FiO <sub>2</sub>	Фракция кислорода на вдохе
GINA	Global Initiative for Asthma (Глобальная инициатива по бронхиальной астме)
PaCO <sub>2</sub>	Парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови
PaO <sub>2</sub>	Парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
pH	Водородный показатель, лат. <i>pondus Hydrogenii</i>
P <sub>plateau</sub>	Давление плато вдоха
PTI	Pressure time index (индекс «напряжение-время»)
SaO <sub>2</sub>	Степень насыщения артериальной крови кислородом
WOB	Work of breathing (работа дыхания)
A-a-градиент	Альвеолярно-артериальный градиент
БА	Бронхиальная астма
БЛД	Бронхолегочная дисплазия
ВАШ	Визуально-аналоговая шкала
ДГС	Дыхательная газовая смесь
ДИ	Доверительный интервал
ЖЕЛ	Жизненная емкость легких
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
мд	Миллионная доля
МОС	Мгновенная объемная скорость

ОВДП	Обструкция верхних дыхательных путей
ОДН	Острая дыхательная недостаточность
ОНДП	Обструкция нижних дыхательных путей
ОСК	Объемная скорость кровотока
ОФВ1	Объем форсированного выдоха за 1 сек.
ПДКВ	Положительное давление в конце выдоха
ПОС	Пик объемной скорости
ПП	Парадоксальный пульс
ПСВ	Пиковая скорость выдоха
СОС	Средняя объемная скорость
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
ФВД	Функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких
ХЛ	Хемиллюминисценция
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ЧД	Частота дыхания
ЧСС	Частота сердечных сокращений

## **Список таблиц**

Таблица 1 - Физические свойства гелия, кислорода и некоторых газовых смесей .....7

## 1 Введение

### 1.1 История открытия гелия, его физические свойства

Гелий был открыт французским астрономом Пьером Жюлем Жансеном в 1868 г. при исследовании солнечного спектра (helios, греч. — «солнце»). После выделения гелия и описания его свойств он стал применяться в воздухоплавании (невзрывоопасный газ, легче воздуха, поэтому стал выгодной альтернативой водороду) (1). В настоящее время, благодаря химической инертности, гелий широко применяется в различных областях науки, промышленности и медицине: от сварочных работ до газовой хроматографии, от поиска утечек в трубопроводах до определения объема легких. Впервые смесь гелия и кислорода (гелиокс) для вдыхания была использована сотрудниками медицинской службы военно-морских сил США при глубоководных погружениях: малорастворимый в тканях гелий вытесняет из крови азот, что предупреждает развитие кессонной болезни и азот-индуцированного наркоза при погружении под воду на большую глубину. Влияние гелия на физиологические процессы, происходящие в организме человека, обусловлены его физическими свойствами (Таблица 1). В обычных условиях гелий представляет собой бесцветный газ, без запаха и вкуса. Вследствие низкой атомной массы гелий обладает низкой плотностью и высокой скоростью диффузии (это создает проблемы при хранении гелия – даже незначительное нарушение герметичности приводит к быстрому улетучиванию). Кислородно-гелиевые смеси обычно доступны в концентрациях 80% гелия/20% кислорода (гелиокс 80:20), 70% гелия/30% кислорода (гелиокс 70:30) и 60% гелия/40% кислорода (гелиокс 60:40).

**Таблица 1 - Физические свойства гелия, кислорода и некоторых газовых смесей**

Газ	Плотность, г/л	Вязкость, мкпуаз	Коэффициент диффузии CO <sub>2</sub>
O <sub>2</sub>	1,429	211,4	0,139
He	0,179	201,8	—
Атмосферный воздух (78% N <sub>2</sub> , 21% O <sub>2</sub> , 1% — смесь благородных газов и CO <sub>2</sub> )	1,29	182,7	0,138
80% He, 20% O <sub>2</sub>	0,429	203,6	0,56
70% He, 30% O <sub>2</sub>	0,554	204,7	—
60% He, 40% O <sub>2</sub>	0,678	207,5	—

### 1.2 Предпосылки к применению смеси гелия и кислорода при обструктивных заболеваниях дыхательных путей

#### 1.2.1 Исследования на животных (активность и токсичность)

В 1934 г. Varach A. L. опубликовал результаты исследований, подтверждающих безопасность введения гелия животным: у мышей, дышавших смесью с высокой концентрацией гелия в течение 2 месяцев, не было зарегистрировано каких-либо патологических изменений со стороны органов и тканей (2). Отсутствие токсичности гелиокса в отношении организма млекопитающих было установлено в серии

экспериментов на мышах, крысах и кроликах, выполненных Hamilton R. и соавт. и Singhaus C. J. и соавт. (3).

В 1930-х гг. Varach A. L. были начаты исследования по изучению влияния кислородно-гелиевой смеси на состояние пациентов с бронхиальной астмой и обструкцией верхних дыхательных путей (ОВДП). В результате у пациентов было зарегистрировано значительное уменьшение одышки после 6 - 10 вдохов гелиокса, однако прекращение ингаляций кислородно-гелиевой смесью и перевод пациентов на дыхание атмосферным воздухом сопровождалось возвращением ее к прежнему уровню уже после 3 – 4 вдохов (4). В последние годы проводятся активные исследования по оценке эффективности применения кислородно-гелиевых дыхательных смесей в пульмонологии (1).

### **1.2.2 Биофизические основы применения смеси гелия и кислорода при обструкции дыхательных путей**

Для понимания механизмов действия гелиокса при различных заболеваниях бронхолегочной системы необходимо иметь представление о биофизических основах действия инертных газов (1,5,6). Процесс дыхания зависит от комплайнса и резистентности компонентов дыхательной системы. Комплайнс, как показатель статический, определяется отдачей легких и грудной клетки. Сопrotивление дыхательных путей представляет собой динамический показатель, который зависит от многих факторов (диаметр и конфигурация дыхательных путей, свойства вдыхаемого газа – плотность, вязкость, скорость потока).

Если представить бронхиальное дерево как систему трубочек, то поток воздуха (или газа) может идти двумя потоками: ламинарным (характеризуется параллельными друг другу и стенкам трубочек слоями движущегося газа, является наиболее энергетически выгодным типом движения газа) и турбулентным (представляет собой более хаотичное движение, при котором частицы газа приходят в колебательное движение, скорости их в каждой точке непрерывно меняются; элементы газа совершают движение по сложным неупорядоченным траекториям, что приводит к перемешиванию слоев газа, при этом образуются местные завихрения; связан с дополнительной затратой энергии при движении газа, что в случае дыхательной системы приводит к дополнительной работе дыхательных мышц).

С целью прогнозирования типа потока через систему трубочек используют число Рейнольдса ( $Re$ ), представляющее собой безразмерное число, связывающее среднюю линейную скорость потока ( $v$ ), плотность ( $\rho$ ) и вязкость ( $\eta$ ) газа:  $Re = 2rv\rho/\eta$ , где  $r$  — радиус трубки. Чем ниже число Рейнольдса для данного газа ( $<2000$ ), тем больше вероятность, что поток его будет ламинарным (поскольку силы трения преобладают над инерционными, зависящими от плотности силами) (6,1,5).

У пациентов с тяжелой обструкцией дыхательных путей происходит сужение просвета и уменьшение радиуса бронхов (трахеи, гортани). Это сопровождается значительным увеличением линейной скорости потока и, как следствие, увеличением числа Рейнольдса. Поток воздуха становится турбулентным, его поступление к дистальным бронхам и альвеолам уменьшается за счет задержки частиц в более крупных бронхах. Замена воздуха на гелиокс у пациентов с обструкцией дыхательных путей приводит к уменьшению числа

Рейнольдса вследствие уменьшения плотности вдыхаемой газовой смеси (0,429 для гелиокса с отношением He:O<sub>2</sub> = 80:20), что приводит к менее энергозатратному ламинарному потоку вдыхаемого газа и, следовательно, благоприятно отражается на дыхательной функции (1).

Согласно другому закону физики - закону Грэма, в газовой фазе при прочих равных условиях относительная скорость диффузии двух газов обратно пропорциональна квадратному корню из их плотности. Поэтому гелиокс обладает способностью диффундировать через суженные дыхательные пути быстрее, чем воздух и чистый кислород (скорость диффузии гелиокса (80:20) в 1,8 раза выше скорости диффузии кислорода). Это подтверждается и законами аэродинамики (принцип Бернулли, теория скорости волны). Кроме того, более высокий, по сравнению с кислородом или воздухом, коэффициент диффузии CO<sub>2</sub> для гелиокса (с отношением He:O<sub>2</sub> = 80:20, 0,56 против 0,139) способствует эффективному удалению углекислого газа из крови при дыхании гелиоксом, что является важным в условиях гиповентиляции, вызванной обструкцией дыхательных путей (1,5).

Таким образом, приведенные выше биофизические основы действия инертных газов позволяют прогнозировать благоприятное влияние ингаляций гелиокса на дыхательную функцию у пациентов с бронхообструктивным синдромом. Ингаляции кислородно-гелиевых смесей приводят к уменьшению необходимого для дыхания градиента транспульмонального давления и разгрузке дыхательной мускулатуры; увеличению дыхательного объема; повышению равномерности вентиляции легких; облегчению выведения углекислого газа; улучшению доставки аэрозолей в дыхательные пути. Принимая во внимание перечисленное выше, применение гелий-содержащих газовых смесей может быть полезно при обструкции верхних дыхательных путей (ОВДП), обструкции нижних дыхательных путей (ОНДП) (5).

При терапии гелиоксом необходимо учитывать особенности гелия, обусловленные его физическими свойствами. Высокая способность гелия к диффузии и прохождению через узкие отверстия требуют создание герметичности при прикладывании маски к лицу пациента (при нарушении герметичности происходит улетучивание гелия и в маску поступает атмосферный воздух). Также при терапии кислородно-гелиевыми смесями следует учитывать соотношение гелия и кислорода: наиболее эффективное соотношение находится в диапазоне 60:40—80:20, что предполагает вдыхание пациентом умеренно гипоксической смеси газов. Данный недостаток может быть частично устранен за счет улучшения вентиляции, доставки кислорода к альвеолам и элиминации CO<sub>2</sub> при ингаляционном введении гелиокса. Тем не менее, следует помнить, что при дыхании смесью газов с недостаточным содержанием кислорода необходим строгий контроль за сатурацией крови кислородом и газовым составом крови (1,5).

Анализ литературных данных показывает, что на сегодняшний день проведен целый ряд исследований, целью которых являлась оценка эффективности ингаляций гелиокса при различных патологиях бронхолегочной системы. Безопасность гелия для организма позволила применять его у пациентов педиатрической популяции, что является актуальным

в связи с высокой предрасположенностью к обструкции узких, склонных к отеку и повышенной секреции, дыхательных путей ребенка (5).

## **2 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода у взрослых пациентов**

### **2.1 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при обструкции верхних дыхательных путей (ОВДП)**

Эффективность применения смеси гелия и кислорода при ОВДП у взрослых подтверждается, главным образом, описанием отдельных клинических случаев.

В серии клинических наблюдений за 2 пациентами (с эпиглоттитом - у одного, с полипозом и отеком гортани - у второго) Smith S. и соавт. было изучено влияние гелиокса на развитие у них дыхательной недостаточности (7).

У пациента с эпиглоттитом (мужчина, 46 лет) в прошлом был рак гортани; согласно данным компьютерной томографии, предшествующим госпитализации, на левой стороне горла у него было обнаружено образование грушевидной формы, в связи с чем было показано проведение трахеостомии и операции на гортани. При физикальном осмотре пациента выявлена тяжелая дыхательная недостаточность с выраженным стридором и возбуждением, а также вовлечением в процесс дыхания дополнительных мышц. Интубирование пациента и введение гелиокса (80% гелия + 20% кислорода) привело к разрешению острой дыхательной недостаточности, стабилизации состояния и позволило избежать перевода его на ИВЛ (7).

В случае пациентки с полипозом и отеком гортани (женщина, 71 год, в анамнезе артериальная гипертензия и сахарный диабет) было зарегистрировано развитие острой одышки, сопровождающейся тяжелым респираторным дистресс-синдромом с развитием стридора и супрастернальных ретракций. Введение пациентке гелиокса (80% гелия + 20% кислорода) со скоростью 15 л/мин. привело к быстрому устранению стридора и супрастернальных ретракций, стабилизации состояния и позволило избежать перевода ее на ИВЛ. Дальнейшее обследование пациентки методом фиброоптической ларингоскопии на фоне введения гелиокса выявило значительное скопление гнойного экссудата в области голосовых связок, что свидетельствовало о выраженном развитии воспалительного процесса и отека гортани. С целью терапии заболевания пациентке было показано ингаляционное введение адреналина в сочетании с внутривенными инъекциями метилпреднизолона на фоне терапии гелиоксом. Дополнительное обследование пациентки, проведенное после стабилизации состояния, выявило наличие в гортани полипов (которые впоследствии были удалены) (7).

Milner Q. J. и соавт. был описан клинический случай обструкции верхних дыхательных путей и развития респираторного дистресс-синдрома у женщины 47 лет с синдромом Гарднера вследствие прогрессирования опухоли щитовидной железы (8). 25 лет назад

женщина перенесла частичную тиреоидэктомию. При обследовании у пациентки было зарегистрировано тахипноэ, даже в состоянии покоя, в сочетании с инспираторным стридором, вне зависимости от положения тела. Назначение пациентке гелиокса (80% гелия + 20% кислорода), доставку которого осуществляли с помощью лицевой маски, привело к существенному уменьшению одышки и улучшению состояния больной.

Khanlou H. и соавт. описали клинический случай быстрого (в течение нескольких минут) разрешения дыхательной недостаточности после ингаляции гелиокса у 69-летней пациентки с двусторонним параличом голосовых связок вследствие проведения лучевой терапии (9). Исследователи пришли к выводу: несмотря на то, что ингаляционное введение пациентам с различными патологиями дыхательных путей и заболеваниями легких смеси гелия и кислорода является вспомогательным инструментом в решении проблемы, проведение данного мероприятия способствует более эффективному действию основных терапевтических манипуляций.

Boorstein J. и соавт. был описан клинический случай рецидивирующего ангионевротического отека трахеи, резистентного к терапии кортикостероидами, и требующего частого проведения ИВЛ у 23-летней пациентки (10). Во время очередного эпизода отека больной провели ингаляцию гелиоксом, в результате чего в течение нескольких минут уменьшилась тяжесть одышки, состояние пациентки стабилизировалось и проведения ИВЛ не потребовалось.

Kirkby S. и соавт. сообщили об использовании гелиокса в качестве вспомогательной меры для облегчения вентиляции во время начального курса лечения острой дыхательной недостаточности в отделении интенсивной терапии у 2 пациенток с синдромом облитерирующего бронхолита после трансплантации легкого (11). Введение кислородно-гелиевой смеси осуществляли в условиях неинвазивной вентиляции легких (в случае пациентки с трансплантированным сердцем и легкими) и с применением аппарата ИВЛ (в случае пациентки с трансплантированными легкими). Анализ состояния пациентов показал хорошую переносимость терапии гелиоксом. Ингаляционное введение гелиокса способствовало улучшению вентиляции легких у пациентов с хроническим отторжением аллотрансплантата или синдромом облитерирующего бронхолита после трансплантации легких. Несмотря на то, что ни одна из пациенток не выжила, в большей степени по причине выраженного отторжения аллотрансплантата, терапия гелиоксом оказывала благоприятное влияние на вентиляцию легких в течение короткого периода времени и способствовала улучшению состояния женщин.

Skrinskas G. J. и соавт. опубликовали результаты применения гелиокса (смеси 60% гелия и 40% кислорода) при обструкции верхних дыхательных путей у 23-летней женщины после удаления эндотрахеальной трубки (12). Молодая женщина была доставлена в больницу вследствие остановки дыхания, вызванной передозировкой наркотиков. В рамках оказания неотложной помощи была проведена экстренная интубация и ИВЛ. Спустя 5 дней состояние пациентки улучшилось, показатели анализа крови составляли: рН 7,48, PaCO<sub>2</sub> 31 мм рт. ст., PaO<sub>2</sub> 109 мм рт. ст. при FiO<sub>2</sub> 0,3. Было принято решение о проведении экстубации, после чего пациентка стала жаловаться на боль в горле и одышку, не купируемые введением

адреналина и кортикостероидов, наблюдалось увеличение работы дыхательных мышц, тахипноэ и стридор. На фоне такого состояния пациентке была проведена терапия кислородно-гелиевой смесью (60% гелия и 40% кислорода) в течение 1,5 ч., данные анализа крови после ингаляций КГС: рН 7,29, PaCO<sub>2</sub> 54 мм рт. ст., PaO<sub>2</sub> 86 мм рт. ст. На протяжении следующих 5 ч. пациентка получала терапию кислородно-гелиевой смесью с содержанием 80% гелия и 20% кислорода, данные анализа крови после ингаляций КГС: рН 7,41, PaCO<sub>2</sub> 33 мм рт. ст., PaO<sub>2</sub> 63 мм рт. ст. Затем ингаляции гелиокса были продолжены еще в течение 24 ч., после чего введение газовой смеси было прекращено без каких-либо неблагоприятных последствий для пациентки.

Skrinskas G. J. и соавт. опубликовали результаты применения гелиокса (смеси 70% гелия и 30% кислорода) при обструкции верхних дыхательных путей у 80-летней женщины после лучевой терапии по поводу плоскоклеточного рака верхней части пищевода с метастазами в трахею (12). У пациентки наблюдалось образование трудноотделяемого секрета в бронхах, появились нарушения дыхания и инспираторный стридор. Дополнительное обследование пациентки выявило сужение просвета трахеи в результате разрастания опухоли. Данные анализа крови при дыхании пациентки атмосферным воздухом: рН 7,26, PaCO<sub>2</sub> 44 мм рт. ст., PaO<sub>2</sub> 47 мм рт. ст. С целью устранения стридора была проведена стандартная терапия с применением внутривенного введения лекарственных препаратов в сочетании с ингаляциями кислорода (FiO<sub>2</sub> 0,7); данные анализа крови после оказания помощи: рН 7,38, PaCO<sub>2</sub> 41 мм рт. ст., PaO<sub>2</sub> 65 мм рт. ст. Несмотря на лечение, наблюдалось увеличение ЧД до 60 вдохов/мин. На фоне такого состояния пациентке была проведена терапия кислородно-гелиевой смесью, и уже через несколько минут наблюдалось улучшение состояния. Данные анализа крови после 1 ч. ингаляций КГС: рН 7,47, PaCO<sub>2</sub> 31 мм рт. ст., PaO<sub>2</sub> 89 мм рт. ст. Через 2 дня пациентка была переведена из отделения интенсивной терапии.

## **2.2 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при обструкции нижних дыхательных путей**

Согласно статистическим данным, бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются наиболее часто встречающимися обструктивными патологиями у взрослых (13).

### **2.2.1 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при бронхиальной астме (БА)**

Kass J. E. и соавт. исследовали влияние на состояние пациентов с тяжелым обострением БА, сопровождающейся развитием респираторного ацидоза, дополнительной к стандартному лечению терапии гелиоксом (60:40 - 70:30) (14). Дизайн исследования предполагал анализ отдельных клинических случаев развития у пациентов обострений БА, зарегистрированных в течение 2 лет, при оказании им неотложной помощи в больничных условиях. В рамках проведенного исследования был проведен анализ 12 пациентов (средний возраст 33,8 ± 11,3 лет), доставленных в отделение оказания неотложной помощи с тяжелым приступом БА и

респираторным ацидозом ( $pH < 7,35$  и  $PaCO_2 >$  или  $= 45$  мм рт. ст.). Всем пациентам были сделаны ингаляции гелиокса (от 60 до 70% гелия / от 30 до 40% кислорода) – в случае 5 пациентов доставку гелиокса осуществляли через вентилятор, 7 пациентов получали гелиокс через маску. С целью оценки состояния пациентов проводили измерение содержания углекислого газа ( $CO_2$ ) непосредственно перед и в среднем через  $49,2 \pm 25,2$  мин. после начала гелиокс-терапии. Каких-либо терапевтических вмешательств в интервалах между определениями  $PaCO_2$  не проводилось.

В ходе проведенных исследований было установлено, что у всех пациентов происходит статистически значимое, по сравнению с исходными значениями, уменьшение средних значений  $PaCO_2$  (с 57,9 до 47,5 мм рт. ст. ( $p < 0,005$ )) в сочетании с увеличением показателя  $pH$  артериальной крови (с 7,23 до 7,32 ( $p < 0,001$ )). Попытки определить критерии, на основании которых можно сделать вывод о положительном влиянии гелиокса на состояние пациентов с тяжелым обострением БА, привели к заключению, что клинически значимый ответ на гелиокс определяется как снижение  $PaCO_2$  (до нормы или  $>$  или  $= 15\%$ ) в сочетании с повышением  $pH$  (на  $>$  или  $= 0,05$ ). Основываясь на установленных критериях, положительный ответ на терапию гелиоксом был получен у 8 пациентов (67%) и отсутствовал у 4 (33%). Следует отметить, что для пациентов, в отношении которых был зарегистрирован положительный ответ, было характерно наличие меньшей длительности симптомов заболевания (17,8 против 78,0 ч.,  $p < 0,05$ ) и более низкого показателя  $pH$  (7,20 против 7,30,  $p < 0,05$ ) до терапии гелиоксом. В случаях 3 из 4, не ответивших на ингаляции гелиокса пациентов, было зарегистрировано длительное ( $>$  или  $= 96$  ч.) проявление симптомов заболевания; в 2 из 4 случаев потребовалось проведение интубации (14).

В продолжение исследований Kass J. E. и соавт. было проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование с целью оценки влияния гелиокса на вентиляцию легких в условиях выраженной обструкции дыхательных путей и одышки у 23 пациентов, поступивших в отделение оказания неотложной помощи одной из больниц, с обострением тяжелой формы БА (15). Пациентам одной группы проводили ингаляции гелиокса (70% гелия и 30% кислорода), пациенты другой группы получали ингаляции кислородом (30%). Оценку влияния вдыхаемых газов на выраженность обструкции дыхательных путей и одышки проводили путем регистрации таких показателей, как пиковый поток на выдохе, выраженность одышки в баллах, частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания (ЧД) и артериальное давление в начале исследования и через 20, 120, 240, 360 и 480 мин. после начала ингаляции тестируемых газов.

В ходе проведенного исследования было зарегистрировано увеличение значений пикового потока на выдохе в первые 20 мин. после начала ингаляционной терапии на 58,4% у пациентов, получавших ингаляции гелиокса ( $p < 0,001$ ), и на 10,1% - у пациентов, получавших ингаляции кислородом ( $p > 0,1$ ). Следует отметить, что в группе пациентов, получавших ингаляции гелиокса, улучшение показателя пикового потока на выдохе более, чем на 25%, наблюдалось у 82% участников исследования (для сравнения, в группе пациентов, получавших ингаляции кислородом, такое улучшение состояния было зарегистрировано у 17% пациентов,  $p < 0,01$ ). Дальнейшие наблюдения за состоянием

пациентов выявили значительное улучшение показателей пикового потока на выдохе через 480 мин. после начала ингаляции газовыми смесями. Важно отметить, что при прекращении ингаляционной терапии гелиоксом выраженного изменения показателя пикового потока на выдохе не происходило (значения регистрировались в диапазоне от 270,6 до 264,2 л/мин.,  $p > 0,1$ ). В отношении других параметров работы дыхательной системы наблюдалось значительное снижение выраженности одышки в первые 20 мин. после начала ингаляционной терапии гелиоксом ( $p < 0,05$ ) без дальнейшего улучшения значений данного показателя на протяжении последующих 460 мин. Таким образом, на основании данных, полученных Kass J. E. и соавт. в рамках проспективного рандомизированного контролируемого исследования, была установлена способность ингаляций гелиокса улучшать вентиляцию легких у пациентов с обострением тяжелой формы бронхиальной астмы (15).

Gluck E. H. и соавт. исследовали влияние вентиляции гелиоксом (60% гелия и 40% кислорода) на состояние 7 пациентов с астматическим статусом, сопровождающимся увеличением давления в дыхательных путях и персистирующим респираторным ацидозом (16). Вследствие развития дыхательной недостаточности пациенты были интубированы и находились на ИВЛ. После вентиляции гелиоксом у всех пациентов отмечалось быстрое снижение давления в дыхательных путях, уменьшение содержания  $\text{CO}_2$  в крови и нивелирование ацидоза. Важно отметить, что каких-либо неблагоприятных событий, ассоциированных с ингаляциями гелиокса, зарегистрировано не было.

Таким образом, на основании полученных в ходе исследований Kass J. E. и соавт. и Gluck E. H. и соавт. данных установлено, что ингаляции гелиокса приводят к разрешению ацидоза и гиперкапнии у пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с тяжелыми обострениями БА, сопровождающимися развитием респираторного ацидоза (14,16).

В последние годы в отделениях интенсивной терапии и неотложной помощи, куда поступают пациенты с тяжелыми обострениями БА, для оказания помощи стали применять небулайзеры с  $\beta_2$ -адреномиметиками, в которых в качестве рабочего газа используется гелиокс (17). Физические свойства гелиокса, в отличие от кислорода или воздуха, обеспечивают доставку бронхолитика в дистальные бронхиолы и создание в них высокой концентрации препарата, что, несомненно, обеспечивает более выраженную бронходилатацию, необходимую при тяжелой обструкции дыхательных путей. Кроме того, при использовании гелиокса уменьшаются потери бронхолитиков в процессе доставки их в дистальные отделы дыхательных путей. Следует отметить, что пациентам с гипоксией может потребоваться более высокое содержание кислорода во вдыхаемой смеси, чем это может обеспечить КГС (20% или 30% кислорода) при применении гелиокса в качестве рабочего газа в небулайзерах. В таком случае, при добавлении кислорода к вдыхаемому газу происходит увеличение  $\text{FiO}_2$ , однако процентное содержание гелия в смеси уменьшается, что приводит к снижению доставки бронходилататора в дистальные бронхи. Несмотря на это, даже такая смесь с низким содержанием гелия и кислорода оказывает положительное влияние на дыхательную функцию пациентов с гипоксией.

Henderson S. O. и соавт. в рамках проспективного слепого исследования продолжительностью 5 месяцев с участием 205 пациентов с легким или среднетяжелым обострением БА провели сравнительную оценку эффективности ингаляций альбутерола, проводимых с помощью небулайзера, с использованием в качестве рабочего газа кислорода или кислородно-гелиевой смеси (30:70) (18). Участники исследования были случайным образом распределены на 2 группы: пациенты первой группы получали ингаляционную терапию альбутеролом (5 мг, 3 дозы, каждые 15 мин.) в условиях использования в небулайзере в качестве рабочего газа кислорода; пациенты второй группы получали ингаляционную терапию альбутеролом (5 мг, 3 дозы, каждые 15 мин.) в условиях использования в небулайзере в качестве рабочего газа смеси кислорода и гелия (30:70). Эффективность терапии оценивали по изменению показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объему форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ1), зарегистрированных до и после каждой ингаляции.

В ходе проведенных исследований установлено, что ингаляционное введение пациентам с обострением БА альбутерола сопровождалось улучшением показателей ПСВ через 45 мин., по сравнению с их начальными значениями, вне зависимости от используемого рабочего газа (72% - гелиокс, 70% - кислород). Аналогичные результаты были зарегистрированы и для показателя ОФВ1. Статистически значимых отличий между группами по частоте развития осложнений или госпитализации пациентов не наблюдалось. Таким образом, исследователи пришли к заключению, что, несмотря на способность гелия уменьшать турбулентность потока газов в дыхательных путях, клинически значимого преимущества, по сравнению со стандартной терапией, при его использовании в качестве рабочего газа в небулайзерах для доставки бронхолитика, не наблюдалось (18).

Dorfman T. A. и соавт. исследовали эффективность ингаляций альбутерола и ипратропия, проводимых с помощью небулайзера, с использованием в качестве рабочего газа кислорода или кислородно-гелиевой смеси (20:80) у пациентов отделения неотложной помощи с обострениями БА средней и тяжелой степени выраженности (19). Участники исследования были случайным образом распределены на 2 группы: пациенты первой группы получали ингаляционную терапию альбутеролом (0,45 мг/кг) и ипратропием (1,0 мг) в течение 1 ч. в условиях использования в небулайзере в качестве рабочего газа кислорода; пациенты второй группы получали ингаляционную терапию альбутеролом (0,45 мг/кг) и ипратропием (1,0 мг) в течение 1 ч. в условиях использования в небулайзере в качестве рабочего газа смеси кислорода и гелия (20:80). В дополнение к ингаляционной терапии пациентам было показано пероральное или внутривенное введение стероидов в дозах от 1 до 2 мг/кг. Эффективность терапии оценивали по изменению показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ), определяемых до и после ингаляций.

В ходе проведенных исследований установлено, что ингаляционное введение пациентам с обострением БА альбутерола и ипратропия сопровождалось улучшением показателей ПСВ через 1 ч., по сравнению с их начальными значениями, вне зависимости от используемого рабочего газа (70% - гелиокс, 68% - кислород). Таким образом, исследователи пришли к заключению, что клинически значимого преимущества применения смеси кислорода и

гелия в качестве рабочего газа в небулайзерах для доставки бронхолитиков, по сравнению со стандартной терапией, не наблюдалось (19).

В рамках рандомизированного, контролируемого, проспективного исследования в параллельных группах, проведенного Шогеновой Л. В. и соавт., были изучены эффекты применения гелиокса как рабочего газа при проведении ингаляции  $\beta_2$ -агонистов при помощи небулайзера у больных с обострением БА (20). Исследование проходило на базе ФГУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России. В исследование было включено 33 пациента с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) на фоне БА. Диагноз был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики (Consensus Statement of the European Respiratory Society, 2008). Все пациенты соответствовали стандартным критериям ОДН – наличие 3 из 5 признаков: рН 7,25–7,35;  $\text{PaCO}_2 > 45$  мм рт. ст.; частота дыхательных движений (ЧД) в покое  $> 25$  в минуту; признаки дисфункции дыхательной мускулатуры (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс);  $\text{PaO}_2$  45–60 мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом ( $\text{FiO}_2$  21%). Пациенты с выраженным нарушением сознания (число баллов по шкале Глазго менее 10), нестабильной гемодинамикой (систолическое артериальное давление  $< 90$  мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС)  $< 50$  мин. или  $> 160$  мин.), обильной секрецией мокроты, рвотой, препятствующих использованию масок, были исключены из исследования. Все пациенты были распределены на две группы: 1-я группа – 14 человек (8 мужчин и 6 женщин), которым проводили ингаляции сальбутамола (1,0 мг) через небулайзер с использованием воздуха в качестве несущего газа; 2-я группа – 14 человек (8 мужчин и 6 женщин). В этой группе изучали эффект ингаляции сальбутамола (1,0 мг) через небулайзер с использованием гелиокса (гелий 70%; кислород 30%) в качестве несущего газа. С целью достижения высоких концентраций гелиокса в воздушных путях легких использовалась неинвазивная полузакрытая система дыхания. В 1-й группе, где в качестве несущего газа использовался кислород, система доставки сальбутамола была идентичной. Все исследования проводились до начала терапии и в конце сеанса ингаляции в 1-й, 3-й, 7-й дни терапии. Ингаляции проводились 2 раза в день. Кроме исследуемой терапии, все пациенты получали стандартную терапию БА (20).

Клиническую оценку состояния больных проводили по следующим показателям: частота сердечных сокращений, частота дыхательных экскурсий, артериальное давление, цианоз, уровень сознания, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, наличие симптомов сердечной недостаточности. Субъективные ощущения больного БА на фоне проводимой терапии оценивались по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 1 до 10 баллов. Рассчитанный средний балл позволил сравнить субъективное мнение пациентов об эффективности ингаляции сальбутамола при применении гелиокса и кислорода в качестве несущего газа. При оценке функции внешнего дыхания использовались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и ОФВ25–75. Спирография проводилась путем анализа кривой «поток – объем» на компьютерном спироанализаторе Flowscreen (Erich Jaeger, Wurzburg, Германия). Оценку полученных результатов проводили при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского Сообщества Стали и

Угля, 1993 (Quanjer Ph. H. et al., 1993). Стандартная терапия пациентов включала: кислород через носовые канюли со скоростью 1–4 литров в минуту; бронхолитики (фенотерол/ипратропиум бромид) через небулайзер; антибиотики внутривенно; кортикостероиды внутривенно; гепарин подкожно (20).

В течение всего периода наблюдения у пациентов 2-й группы при использовании гелиокса, как рабочего газа, поддерживалось стабильное состояние. Во 2-й группе ни у кого не возникло необходимости в увеличении дозы ингалируемого лекарственного вещества (сальбутамола), а также необходимости в проведении внутривенной инфузии глюкокортикостероидов и/или эуфилина. Побочные эффекты зарегистрированы не были. В 1-й группе 5 пациентам пришлось увеличить число ингалируемого  $\beta_2$ -агониста до 4 раз в сутки. Из них 4 пришлось вводить внутривенно эуфиллин и 5 - внутривенно эуфиллин и глюкокортикостероиды. Необходимость в коррекции терапии возникла в связи с нарастанием явлений бронхообструкции, таких как одышка и ухудшение показателя  $SaO_2$ . При использовании гелиокса в качестве несущего газа отмечался выраженный прирост средних значений ОФВ1 в 1-й, 3-й и 7-й дни ( $p < 0,01$ ) по сравнению с изменениями в 1-й группе при применении воздуха в качестве несущего газа. На фоне проводимой терапии в 1-й группе тахикардия сохранялась. В группе, где использовался гелиокс, тахикардия достоверно увеличивалась. Самочувствие пациентов, оцененное по ВАШ на 3-й и 7-й дни, было достоверно лучше во 2-й группе по сравнению с 1-й группой. Полученные результаты показывают, что использование гелиокса в качестве несущего газа при проведении ингаляции  $\beta_2$ -агонистов с использованием небулайзера у больных ОДН при обострении БА позволяет достичь большей концентрации препарата в дистальных отделах бронхов, результатом чего является большая степень бронходилатации. Это позволяет лучше контролировать клинические симптомы, поддерживая стабильное состояние пациента. Гелиокс хорошо переносится, не влечет за собой побочных эффектов и позволяет существенно улучшить состояние больных.

Manthous С. А. и соавт. исследовали влияние ингаляций кислородно-гелиевой смеси (20:80) на дыхательную функцию 27 пациентов с обострением БА, поступающих в отделение оказания неотложной помощи (21). Эффективность терапии оценивали по изменению показателей парадоксального пульса (ПП) и пиковой скорости выдоха (ПСВ), определяемых до и после ингаляций. В рамках оказания первой помощи пациентам, имеющим ПП более 15 мм рт. ст. и ПСВ менее 250 л/мин., была проведена стандартная терапия с помощью ингаляций  $\beta_2$ -адреномиметиков и внутривенного введения метилпреднизолона, после чего они были переведены на ингаляции гелиокса или атмосферным воздухом в течение 15 мин.

В ходе проведенных исследований было зарегистрировано статистически значимое, по сравнению с исходными значениями, снижение ПП и увеличение ПСВ у пациентов, прошедших стандартную бронходилатирующую терапию ( $p < 0,05$ ). У 15 из 16 пациентов, получавших ингаляции гелиокса, наблюдалось более выраженное, по сравнению с пациентами, получавшими ингаляции атмосферного воздуха, снижение ПП ( $p < 0,01$ ) и увеличение ПСВ ( $p < 0,001$ ). Таким образом, Manthous С. А. и соавт. установлено, что

ингаляции гелиокса, проводимые пациентам с тяжелым обострением БА, приводят к увеличению пиковой скорости выдоха, уменьшают гиперинфляцию легких и разгружают дыхательные мышцы (21).

Schaeffer E. M. и соавт. исследовали влияние вентиляции гелиоксом на газообмен в легких 11 пациентов с астматическим статусом в условиях проведения ИВЛ (22). В рамках проведенного исследования определяли альвеолярно-артериальный градиент (А-а градиент) в первые 2 ч. проведения ИВЛ и сравнивали полученные результаты с данными других 11 пациентов, не получавших смесь гелия и кислорода во время ИВЛ. Распределение пациентов на группы проводили с учетом степени тяжести заболевания, выраженности дыхательной недостаточности, режимов и параметров проведения ИВЛ, проводимой фармакологической коррекции астматического статуса.

В начале исследования были зарегистрированы А-а градиенты пациентов в обеих группах: в группе «гелиокс» среднее значение показателя составило  $216 \pm 92$  torr, в группе «контроль» -  $226 \pm 82$  torr. После начала вентиляции с применением гелиокса наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,0003$ ) уменьшение А-а градиента до  $85 \pm 44$  torr, что приводит к снижению  $FiO_2$  с первоначального значения  $0,8 \pm 0,2$  до  $0,4 \pm 0,1$ . На основании полученных результатов можно предположить, что возможное в данных условиях снижение концентрации вдыхаемого кислорода до уровней, которые максимизируют концентрацию гелия в смеси, позволит в полной мере использовать преимущества гелиокса для улучшения состояния пациентов с самыми тяжелыми формами бронхиальной астмы (22).

В исследовании, проведенном Аминовым А. А. и соавт., установлено, что включение в комплексную терапию астматического статуса ингаляций кислородно-гелиевой смеси (30:70) сопровождается не только положительным клиническим ответом, но и улучшением показателей работы сердечно-сосудистой системы (увеличением ударного и минутного объема сердца, снижением общего периферического сопротивления сосудов) (23).

В 2006 г. Rodrigo G. и соавт. был проведен анализ 10 рандомизированных исследований (в 7 участвовали взрослые пациенты, в 3 – пациенты детского возраста) из специализированного регистра *Cochrane Airways Group*, в которые вошли 544 пациента с обострением БА, не требующим проведения ИВЛ (24). В рамках анализа была проведена оценка эффективности применения ингаляций гелиокса в терапии пациентов с обострениями БА, по сравнению с применением ингаляций кислородом или воздухом. Оценку дыхательной функции пациентов проводили на протяжении ингаляции гелиокса (15 – 60 мин.).

В ходе проведенных исследований статистически значимых различий между пациентами, получавшими ингаляции гелиокса, и пациентами, получавшими ингаляции кислородом или атмосферным воздухом, зарегистрировано не было. Также не наблюдалось отличий в эффективности гелиокса между пациентами взрослого и детского возраста, и при его использовании в различных дозах. Важно отметить, что применение гелиокса улучшило функцию дыхательной системы только в подгруппе пациентов с наиболее тяжелым исходным ее нарушением. Таким образом, принимая во внимание небольшое количество проведенных исследований и их неоднородность, по мнению авторов обзора, на

сегодняшний день достаточные доказательства эффективности гелиокса у пациентов с обострением БА отсутствуют, что не позволяет рекомендовать применение гелиокса при БА в рутинной клинической практике (24).

Carvalho I. и соавт. был описан клинический случай развития обострения БА у мужчины 39 лет, страдающего БА с детства, и получающего нерегулярное лечение будесонидом и тербуталином в условиях отсутствия амбулаторного наблюдения (25). Около 10 лет назад у пациента был приступ астматического статуса, требующий проведения инвазивной ИВЛ. Пациент был доставлен в отделение неотложной помощи из-за одышки и хрипов, которые начались 24 ч. назад и не улучшились после короткодействующей бронходилатирующей терапии сальбутамолом. При поступлении пациент находился в состоянии дыхательного истощения; он был подвергнут оротрахеальной интубации, подключен к аппарату ИВЛ, и была начата бронходилатирующая терапия. Клинические, лабораторные и рентгенологические исследования не выявили признаков наличия какой-либо инфекции. В связи с необходимостью ИВЛ, пациент был переведен в отделение интенсивной терапии, где бронходилатирующая, седативная и анальгезирующая терапия были оптимизированы посредством применения мидазолама, альфентанила и кетамина. Миорелаксацию проводили с помощью векурония. У пациента наблюдалось увеличение времени выдоха, тяжелый бронхоспазм и выраженный характер ограничения выдоха (постоянная времени ( $\tau$ ), 1,69 с.). В дополнение к стратегии гиповентиляции и к бронходилатирующей терапии через небулайзер были добавлены непрерывная ингаляционная терапия высокими дозами и внутривенное введение кортикостероидов (метилпреднизолона) и магния сульфата. Поскольку уровни IgE были высокими, пациенту также вводили омализумаб. На 9-й день госпитализации у пациента все еще наблюдалась дыхательная недостаточность с тяжелой ацидемией и постоянным ограничением выдоха.

На фоне такого состояния пациента была начата 3-дневная вентиляция с применением гелиокса. В результате наблюдалось значительное улучшение сопротивления дыхательных путей и структуры обструкции, о чем свидетельствует снижение пикового давления, сопротивления,  $\tau$  и внутреннего положительного давления в конце выдоха (ПДКВ). На 11 день наблюдалось постепенное и последовательное улучшение газового состава крови, прекращение миорелаксирующей и седативной терапии. На 16-й день пациент был отключен от аппарата ИВЛ и экстубирован без развития каких-либо осложнений. Наблюдалось постепенное клиническое улучшение состояния, отмечалась стабильность в отношении вентиляционных и гемодинамических параметров, и регистрировались адекватные параметры газового состава крови в условиях подачи кислорода со скоростью 5 л/мин. через носовую канюлю. На 19 день, поскольку пациент больше не нуждался в интенсивной терапии, он был переведен в больницу рядом с местом его проживания, откуда был выписан на 30 сутки с момента госпитализации (25).

Carvalho I. и соавт. был описан клинический случай развития обострения БА у 53-летней пациентки с бронхиальной астмой в анамнезе, которая наблюдалась у пульмонолога с 30 лет (25). Пациентка была несколько раз госпитализирована по поводу перехода тяжелого затяжного приступа БА в стадию декомпенсации (в двух случаях потребовалось проведение

ИВЛ). Она систематически получала лечение будесонидом, формотеролом, монтелукастом, омега-3, гидроксизин и кислородную терапию в домашних условиях (2 л/мин.). Пациентка была доставлена в отделение неотложной помощи по поводу одышки, которая продолжалась в течение 36 ч. и перешла в остановку дыхания, где ее интубировали и провели ИВЛ. После оказания первой помощи пациентка была переведена в отделение интенсивной терапии, где ее состояние улучшилось в течение первых 48 ч., параметры гемодинамики и вентиляции стабилизировались. При попытке экстубации наблюдалось немедленное развитие тяжелого бронхоспазма. На 5 день у пациентки был зарегистрирован эпизод тяжелой гипоксии, требующий увеличения интенсивности седативной, миорелаксирующей и бронходилатирующей терапии. Вследствие тяжелого бронхоспазма у пациентки наблюдалось выраженное ограничение выдоха ( $C_s$ , 27 мл/см вод. ст.;  $\tau$  4,18 с.; внутреннее ПДКВ 5). В дополнение к стратегии гиповентиляции были добавлены ингаляционная терапия гелиоксом (в течение 4 дней) и внутривенное введение кортикостероидов (метилпреднизолона) и монтелукаста (10 мг/день).

В результате проводимой терапии наблюдалось значительное улучшение параметров дыхания - снижение давления плато вдоха ( $P_{plateau}$ ), сопротивления,  $\tau$  и внутреннего ПДКВ. Отключение пациентки от аппарата ИВЛ осложнялось эпизодами бронхоспазма; экстубация была проведена на 18 день. На 20 день состояние пациентки было стабильным, кашлевой и глотательный рефлекс сохранены. Газовый состав крови были адекватным в условиях подачи кислорода со скоростью 2 л/мин. через носовую канюлю.

Colebourne C. L. и соавт. провели анализ всех контролируемых и перекрестных рандомизированных исследований с целью сравнительной оценки эффективности и безопасности ингаляции гелиокса и воздушно-кислородных смесей у пациентов с обострениями БА (26). В результате проведенного анализа было установлено, что использование в небулайзерах в качестве газа гелиокса приводило к увеличению пиковой скорости выдоха (ПСВ) в среднем на 29,6% (95% ДИ 16,6–42,6) или на 13,3 л/мин. (95% ДИ 3,71–22,81), а также сопровождалось улучшением показателей воздушного потока. Кроме того, у интубированных пациентов, получавших ингаляции гелиокса, было зарегистрировано снижение внутреннего ПДКВ и положительное влияние проводимой терапии на работу дыхательных мышц.

Crutz L. и соавторами был описан клинический случай развития обострения бронхиальной астмы у 28-летнего мужчины с персистирующей БА средней степени тяжести с неконтролируемым течением (согласно рекомендациям Global Initiative for Asthma, GINA), при приступах принимающего только сальбутамол в ингаляциях (27). В мае 2008 г. он был найден в машине без сознания и доставлен в отделение неотложной помощи. При поступлении наблюдался цианоз, затрудненное дыхание, турбулентная картина потока в яремных венах, брадикардия (40 уд./мин.) и гипертония (150/80 мм рт. ст.). Звуки дыхания были сильно уменьшены и сопровождалась хрипом. Оценка газового состава артериальной крови выявила наличие выраженной респираторной ацидемии (pH 6,8), гиперкапнии ( $PCO_2$ -130 мм рт. ст.) и гипоксемии ( $PO_2$  62 мм рт. ст.).

Пациенту было назначено ингаляционное лечение бронхолитиками - сальбутамолом и ипратропиумом, внутривенное введение кортикостероидов (1 мг/кг), адреналина, теофиллина, перфузии сальбутамола и 20% раствора магния сульфата; в результате проводимой терапии клинического улучшения и нормализации газового состава крови не наблюдалось. Затем пациент был интубирован и стал получать ингаляции гелиокса (смесь 60% гелия и 40% кислорода), что привело к улучшению состояния больного и через 24 ч. стала возможной его экстубация. Следует отметить, что внутривенное введение кортикостероидов и бронхолитическая терапия пациента были продолжены, и к 5 дню с момента госпитализации необходимости в подаче кислорода больше не было. Через 7 дней после поступления он был выписан из больницы с назначением ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих  $\beta_2$ -адреномиметиков (27).

Целью исследования, проведенного Григорьевым С. П. и соавт., была оценка эффективности применения подогреваемой кислородно-гелиевой смеси (термогелиокса) в сочетании с небулайзерной терапией в комплексном лечении больных бронхиальной астмой (БА) (13). В рамках проводимого исследования было обследовано 80 пациентов с БА средней и тяжелой степени в фазе обострения. У 40 пациентов основной группы (ОГ) проводили комплексную терапию с применением термогелиокса. В ходе проведенного исследования было установлено, что однократный сеанс сочетанного применения термогелиокса и небулайзерной терапии у пациентов с БА тяжелой степени достоверно улучшает бронхиальную проходимость и приводит к значимому увеличению сатурации крови кислородом. Комплексная терапия с применением термогелиокса у пациентов с БА средней и тяжелой степени способствует более выраженному, по сравнению со стандартной терапией, улучшению клинической картины заболевания с достоверным уменьшением количества приступов удушья и хрипов, выраженности кашля и одышки, улучшением показателей легочной вентиляции с достоверным снижением выраженности бронхообструкции, значимым ростом парциального напряжения кислорода крови и насыщения крови кислородом. Наиболее высокая эффективность комплексной терапии наблюдается у больных с БА тяжелой степени, причем на фоне заметного улучшения клинико-функциональных показателей происходит значимое улучшение качества жизни. Результаты исследования указывают на целесообразность широкого использования термогелиокса в сочетании с небулайзерной терапией с целью повышения эффективности восстановительного лечения пациентов с БА.

### **2.2.2 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)**

Swidwa D. M. и соавт. исследовали влияние ингаляций гелиокса на функциональное состояние дыхательной системы и вентиляцию легких у 15 пациентов с тяжелой формой ХОБЛ (28). Вдыхание пациентами гелиокса (смеси 80% гелия и 20% кислорода) в течение 15 мин. приводило к умеренно выраженному снижению содержания  $\text{CO}_2$  в артериальной крови у 11 из них, что, по мнению исследователей, было обусловлено уменьшением внутреннего положительного давления в конце выдоха (ПДКВ). На основании полученных данных Swidwa D. M. и соавт. пришли к заключению, что применение гелиокса в

комплексной терапии пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ способствует оптимизации работы дыхательной системы и улучшению вентиляции легких.

Jolliet P. и соавт. в рамках проспективного рандомизированного перекрестного исследования провели сравнительную оценку влияния ингаляций гелиокса (70% гелия и 30% кислорода) или смеси атмосферного воздуха (70%) и кислорода (30%) на функциональное состояние дыхательной системы и вентиляцию легких у 19 пациентов с острой декомпенсированной ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> 0,83±0,3 л) (29). Пациенты были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, где им была проведена неинвазивная вентиляция легких с поддержкой давлением по следующей схеме: первые 45 мин. – с применением исследуемых газовых смесей, следующие 45 мин. – отсутствие вентиляции, завершающие 45 мин. – с применением исследуемых газовых смесей.

В ходе проведенного исследования установлено, что дыхание пациентов тестируемыми смесями газов сопровождалось уменьшением частоты дыхания в сочетании с увеличением дыхательного объема и улучшением вентиляции легких; было зарегистрировано увеличение общего времени дыхательного цикла и уменьшение отношения времени вдоха к общему времени дыхательного цикла. Следует отметить, что в случае пациентов, получавших ингаляции гелиокса, наблюдалось более выраженное, по сравнению с пациентами, получавшими ингаляции кислородом, уменьшение времени вдоха и увеличение пиковой скорости выдоха (29).

Изменения в механике дыхания пациентов, обусловленные ингаляциями исследуемых газовых смесей, оказали благоприятное влияние на газовый состав артериальной крови участников исследования. Установлено, что терапия пациентов как кислородом, так и гелиоксом, сопровождается увеличением PaO<sub>2</sub> в артериальной крови (52±6 torr (6,9±0,8 кПа) против 55±8 torr (7,3±1,1 кПа) соответственно, p<0,05) в сочетании со снижением PaCO<sub>2</sub>, более выраженным у пациентов, получающих лечение гелиоксом (48±6 torr (6,4±0,8 кПа) против 54±7 torr (7,2±0,9 кПа) соответственно, p<0,05). Следует отметить, что применение тестируемых газовых смесей в условиях выраженной гиперкапнии (PaCO<sub>2</sub> более 56 torr (7,5 кПа)) приводило к уменьшению PaCO<sub>2</sub> более, чем на 7,5 torr (1 кПа), в случае 6 из 7 пациентов, получавших терапию гелиоксом, и в случае 4 из 7 пациентов, получавших ингаляции кислородом (p<0,01). Ингаляции пациентами исследуемых смесей газов сопровождалось уменьшением интенсивности одышки, о чем свидетельствовало снижение количества баллов при тестировании участников исследования по 10-балльной шкале Борга. Следует отметить, что более выраженное снижение баллов было зарегистрировано в группе пациентов, получавших ингаляции гелиокса. Кроме того, у пациентов, получавших терапию гелиоксом, не отмечалось снижения артериального давления, в отличие от пациентов, получавших терапию кислородом (29).

Таким образом, на основании полученных Jolliet P. и соавт. результатов, можно заключить, что терапия пациентов с острой декомпенсированной ХОБЛ гелиоксом в условиях неинвазивной вентиляции легких с поддержкой давлением приводит к уменьшению одышки и содержания CO<sub>2</sub> в артериальной крови, увеличению общего времени дыхательного цикла, в сочетании с отсутствием влияния на артериальное давление.

В продолжение исследований Jolliet P. и соавт. было проведено проспективное рандомизированное многоцентровое исследование с целью оценки влияния ингаляций гелиокса или смеси атмосферного воздуха и кислорода в условиях неинвазивной вентиляции легких с поддержкой давлением на функциональное состояние дыхательной системы и вентиляцию легких у 123 пациентов с острой декомпенсированной ХОБЛ, и с выяснением экономической целесообразности применения гелиокса (30). Установлено, что терапия пациентов с применением гелиокса, по сравнению с терапией обогащенным кислородом воздухом, приводит к статистически значимому уменьшению времени пребывания пациентов в больнице ( $13 \pm 6$  дней против  $19 \pm 12$  дней,  $p < 0,002$ ) и к сокращению расходов на их содержание. В то же время значительного уменьшения частоты интубирования (13% для гелиокса против 20% для контроля) и времени пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии ( $5,1 \pm 4$  дней для гелиокса против  $6,2 \pm 5,6$  дней для контроля) не наблюдалось. Следует отметить, что в ходе исследования не было зарегистрировано каких-либо осложнений, ассоциированных с терапией гелиоксом.

В 2017 г. Jolliet P. и соавт. опубликовали результаты многоцентрового (16 отделений интенсивной терапии в 6 странах, 445 пациентов) рандомизированного исследования по оценке эффективности гелиокса и обогащенного кислородом воздуха в терапии пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ в условиях неинвазивной вентиляции легких (31). В исследовании принимали участие пациенты с обострением ХОБЛ с  $\text{PaCO}_2 \geq 45$  мм рт. ст., pH крови  $\leq 7,35$  и, по крайней мере, с одним из следующих критериев: частота дыхания  $\geq 25$ /мин.,  $\text{PaO}_2 \leq 50$  мм рт. ст. или  $\text{SaO}_2 \leq 90\%$ . Длительность наблюдения за пациентами составляла 6 месяцев. В качестве первичной конечной точки использовали показатели неэффективности неинвазивной вентиляции легких – необходимость в интубации пациента или смерть пациента в отделении интенсивной терапии в отсутствие интубации. В качестве вторичных конечных точек регистрировали физиологические параметры, продолжительность вентиляции и пребывания пациента в отделении интенсивной терапии и в больнице, частоту развития рецидивов в течение 6 месяцев, и частоту повторных госпитализаций пациентов.

В ходе проведенного исследования было установлено отсутствие статистически значимых отличий между группами по показателям неэффективности неинвазивной вентиляции легких. В то же время следует отметить, что терапия гелиоксом пациентов с обострением ХОБЛ способствует улучшению таких показателей, как частота дыхания, pH,  $\text{PaCO}_2$ . У пациентов, подвергшихся интубации после неинвазивной вентиляции легких с применением гелиокса, наблюдалась более короткая, по сравнению с применением обогащенного кислородом воздуха, продолжительность вентиляции ( $7,4 \pm 7,6$  дней против  $13,6 \pm 12,6$  дней,  $p = 0,02$ ) и менее продолжительное пребывание в отделении интенсивной терапии ( $15,8 \pm 10,9$  дней против  $26,7 \pm 21,0$  дней,  $p = 0,01$ ).

Maggiore S. M. и соавт. опубликовали результаты многоцентрового проспективного рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности гелиокса и обогащенного кислородом воздуха в терапии 204 пациентов с обострениями ХОБЛ в условиях неинвазивной вентиляции легких (32). В исследовании принимали участие

пациенты с обострением ХОБЛ с  $\text{PaCO}_2 \geq 45$  мм рт. ст. и, по крайней мере, с двумя из следующих критериев: рН крови  $\leq 7,35$ , частота дыхания  $\geq 25$ /мин.,  $\text{PaO}_2 \leq 50$  мм рт. ст. В ходе исследования регистрировали следующие показатели эффективности и безопасности терапии: продолжительность и частоту развития осложнений, необходимость эндотрахеальной интубации пациента, перевод пациентов из отделения интенсивной терапии и их выписку из больницы, количество летальных исходов к 28 дню исследования, нежелательные реакции, ассоциированные с проводимым лечением.

В результате проведенного исследования было установлено, что в группе пациентов, получавших терапию с применением гелиокса, наблюдалось статистически значимое, по сравнению с пациентами, получающими терапию обогащенным кислородом воздухом, уменьшение частоты проведения эндотрахеальной интубации (24,5% против 30,4%,  $p=0,35$ ). В отношении других показателей, используемых исследователями с целью оценки эффективности проводимой терапии, статистически значимых отличий между группами зарегистрировано не было. Следует отметить, что в группе пациентов, получавших терапию с применением гелиокса, наблюдалось статистически значимое, по сравнению с пациентами, получающими терапию обогащенным кислородом воздухом, уменьшение частоты развития серьезных нежелательных реакций (10,8% против 19,6%,  $p=0,08$ ) (32).

Jaber S. и соавт. провели сравнительную оценку влияния ингаляций гелиокса или смеси атмосферного воздуха и кислорода на функциональное состояние дыхательной системы и вентиляцию легких у 10 пациентов с обострением ХОБЛ (33). Пациенты были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, где им была проведена неинвазивная вентиляция легких с поддержкой давлением ( $9 \pm 2$  см вод. ст., или  $18 \pm 3$  см вод. ст.) с применением исследуемых газовых смесей. Для оценки функционального состояния и определения резервных возможностей инспираторных мышц определяли расчетный индекс «напряжение – время» (PTI), работу дыхания пациента (WOB) и интенсивность газообмена.

В ходе проведенных исследований наблюдались статистически значимые различия между группами пациентов, получавших терапию гелиоксом и кислородом, по показателям PTI и WOB, вне зависимости от интенсивности давления при проведении неинвазивной вентиляции легких. Кроме того, в группе пациентов, получавших ингаляции гелиокса, было зарегистрировано статистически значимое снижение  $\text{PaCO}_2$  в артериальной крови в отсутствие изменений характера дыхания и  $\text{PaO}_2$ . Таким образом, на основании полученных данных исследователи пришли к заключению, что ингаляции гелиокса в условиях неинвазивной вентиляции легких с поддержкой давлением оказывают положительное влияние на функциональное состояние и резервные возможности дыхательных мышц пациентов с обострением ХОБЛ (33).

В рамках проспективного интервенционного исследования с участием 23 пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии на ИВЛ в связи с тяжелой формой ХОБЛ, Tassaux D. и соавт. изучили влияние ингаляций гелиокса (смесь 70% гелия и 30% кислорода) на внутреннее положительное давление в конце выдоха (ПДКВ), концентрацию газов в артериальной крови и гемодинамику пациентов (34). Регистрацию показателей проводили в 3 временных точках: базовый, до ингаляций гелиокса; через 45 мин. после

начала ингаляций гелиокса; через 45 мин. после возвращения пациента на дыхание атмосферным воздухом.

В ходе проведенного исследования установлено, что терапия пациентов с применением гелиокса приводит к статистически достоверному, по сравнению с базовыми значениями, уменьшению дыхательного объема ( $215 \pm 125$  мл против  $99 \pm 15$  мл,  $p < 0,05$ ), внутреннего ПДКВ ( $9 \pm 2,5$  см  $H_2O$  против  $5 \pm 2,7$  см  $H_2O$ ,  $p < 0,05$ ), пикового ( $30 \pm 5$  см  $H_2O$  против  $25 \pm 6$  см  $H_2O$ ,  $p < 0,05$ ) и среднего ( $8 \pm 2$  см  $H_2O$  против  $7 \pm 2$  см  $H_2O$ ,  $p < 0,05$ ) давления в дыхательных путях. Следует отметить, что прекращение ингаляций гелиокса и возвращение пациентов в условия дыхания атмосферным воздухом приводило к росту значений всех регистрируемых параметров до значений базового уровня.

В ходе проведенного исследования каких-либо изменений в содержании газов в артериальной крови пациентов, частоте сердечных сокращений или уровне артериального давления зарегистрировано не было. Перевод пациентов на ингаляции гелиокса и возвращение их на дыхание атмосферным воздухом не приводило к изменениям давления в легочной артерии, давления заполнения правого и левого желудочков, сердечного выброса, сопротивления легочной артерии и других сосудов. Таким образом, Tassaux D. и соавт. пришли к заключению, что терапия гелиоксом пациентов с ХОБЛ, находящихся на ИВЛ, приводит к уменьшению дыхательного объема, внутреннего ПДКВ, пикового и среднего давления в дыхательных путях в сочетании с отсутствием влияния на газовый состав крови пациентов и гемодинамику (34).

Colebourn C. L. и соавт. (2007 г.) провели анализ всех контролируемых и перекрестных рандомизированных исследований с целью сравнительной оценки эффективности и безопасности ингаляции гелиокса и воздушно-кислородных смесей у пациентов с обострениями ХОБЛ (26). В результате проведенного анализа было установлено, что назначение ингаляций гелиокса пациентам с ХОБЛ, получающих неинвазивную вентиляцию, приводило к некоторому улучшению показателя  $PaCO_2$ , отражающего содержание углекислого газа в артериальной крови,  $0,29$  кПа (95% ДИ  $0,64-0,07$ ). У пациентов, получавших ингаляции воздушно-кислородных смесей, отмечалось некоторое улучшение частоты дыхания:  $1,6$  дых./мин. (95% ДИ  $0,93-4,14$ ). Кроме того, у интубированных пациентов, получавших ингаляции гелиокса, было зарегистрировано снижение внутреннего ПДКВ и положительное влияние проводимой терапии на работу дыхательных мышц.

В последние годы в отделениях интенсивной терапии и неотложной помощи, куда поступают пациенты с тяжелыми обострениями ХОБЛ, для оказания помощи стали применять небулайзеры с  $\beta_2$ -адреномиметиками, в которых в качестве рабочего газа используется гелиокс.

deBoisblanc B. P. и соавт. в рамках проспективного рандомизированного исследования продолжительностью 12 месяцев с участием 50 пациентов с обострением ХОБЛ провели сравнительную оценку эффективности ингаляций альбутерола ( $2,5$  мг) и ипратропия бромиды, проводимых с помощью небулайзера, с использованием в качестве рабочего газа атмосферного воздуха или кислородно-гелиевой смеси (20:80) (35). В качестве

дополнительной терапии использовали ингаляционное введение альбутерола (2,5 мг) через 20, 40 и 120 мин. после первой ингаляции, также с использованием небулайзера и соответствующего рабочего газа. Оценку дыхательной функции пациентов осуществляли с помощью спирометрии, регистрацию показателей (ОФВ1 и ОФВ25-75, объем форсированного выдоха 25-75% жизненной емкости легких) проводили в следующих временных точках: перед началом терапии с применением газовых смесей в качестве рабочего газа в небулайзере (исходный уровень), через 1 ч. и 2 ч. после начала лечения.

В ходе проведенного исследования установлено, что исходные значения ОФВ1 составляли 44% (95% ДИ, от 35% до 52%) от прогнозируемых в группе пациентов, получающих бронхолитики с помощью гелиокса, и 39% (95% ДИ, от 31% до 46%) от прогнозируемых в группе пациентов, получающих бронхолитики с помощью атмосферного воздуха. Статистически значимых различий по показателю ОФВ1, зарегистрированных через 1 ч. и 2 ч., между группами пациентов не наблюдалось. В то же время в группе пациентов, получавших бронхолитическую терапию с помощью гелиокса, было зарегистрировано статистически значимое, по сравнению с пациентами, получавшими бронхолитическую терапию с помощью воздуха, улучшение показателей ОФВ25-75, зарегистрированных через 1 ч. (+14% [7–22%] против +7% [3–10%],  $p=0,05$ ) и через 2 ч. (+15% [8–21%] против +7% [4–11%],  $p=0,05$ ). Следует отметить, что развития неблагоприятных исходов ни в одной из групп пациентов зарегистрировано не было. Таким образом, в ходе проведенного deVoisblanc В. Р. и соавт. исследования установлено, что использование гелиокса в качестве рабочего газа в небулайзерах для струйного распыления бронходилататоров в течение первых 2 ч. терапии обострения ХОБЛ не приводит к улучшению ОФВ1 быстрее, чем при использовании в качестве рабочего газа атмосферного воздуха, однако способствует более выраженному улучшению показателя ОФВ25-75 (35).

Григорьев С. П. и соавт. исследовали эффективность подогреваемой КГС в комплексной терапии пациентов с ХОБЛ (36). Для оценки состояния респираторной системы под влиянием однократного сеанса дыхания подогретой кислородно-гелиевой смесью (КГС), а также курса комплексной терапии, больным ХОБЛ проводились пневмотахография, пульсоксиметрия, капнография. Кроме того, исследовали вариабельность сердечного ритма. Клинические проявления заболевания и объем проводимой медикаментозной терапии анализировали по данным опросника, а также врачебного наблюдения, и оценивали в баллах. Качество жизни больных оценивали с использованием анкеты госпиталя Св. Георгия. В исследовании использованы данные клинического и лабораторно-инструментального обследования 29 пациентов с ХОБЛ умеренной степени тяжести в фазе обострения (10 женщин и 19 мужчин) в возрасте от 40 до 74 лет, находившихся на стационарном лечении в терапевтических отделениях ЦКБ РАН. Все пациенты были распределены на две группы. Первая группа (основная) включала 14 пациентов, получающих ингаляции подогреваемой КГС на фоне стандартного медикаментозного лечения. Вторая группа (контрольная) составила 15 пациентов, в лечении которых применялась только базисная терапия. Дыхание газовыми смесями осуществлялось ежедневно в циклично-фракционированном режиме: дыхание смесью 5 мин., а затем дыхание атмосферным воздухом также в течение 5 мин. (один цикл). Сеанс состоял из 5

циклов, курс терапии включал 10 сеансов. Нагретая до 45°C кислородно-гелиевая дыхательная смесь подавалась через маску пациенту при нормальном барометрическом давлении со скоростью 10-20 л/мин. Концентрация кислорода в баллоне 23%±1%, концентрация гелия 77%±1%. Оценка динамики показателей ФВД у больных ХОБЛ под влиянием курса комплексной терапии с использованием термогелиокса выявила значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение вентиляционной способности легких, что проявилось в уменьшении выраженности бронхообструкции с увеличением ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ПОС, МОС75,50, СОС25-75 (в среднем на 24%). У пациентов контрольной группы также отмечалась положительная динамика показателей ФВД, однако эти изменения были существенно меньше: курс стандартной терапии приводил к улучшению показателей ФВД в среднем на 7%. Следует отметить, что показатели ФВД у больных ОГ уже после пятого сеанса термогелиокса (середина курса лечения) статистически значимо не различались с аналогичными параметрами у пациентов КГ после курса стандартной терапии, что свидетельствует о быстрой положительной динамике вентиляционной способности легких под влиянием комплексной терапии. Таким образом, использование подогреваемой КГС уже в середине курса позволяет добиться таких же результатов, как и полный курс базисной терапии. Свидетельством улучшения ФВД у пациентов являлась положительная динамика газового состава крови с повышением сатурации крови кислородом. Терапия КГС позволила в короткие сроки улучшить насыщение крови кислородом у больных ХОБЛ, достоверное увеличение  $SpO_2$  отмечалось как сразу после сеанса ингаляции КГС (в среднем на 7%), так и после полного курса (приблизительно на 9%). Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с ХОБЛ в фазу обострения свидетельствовали об уменьшении вегетативной регуляции сердечного ритма, увеличении централизации регуляции ритма при одновременном уменьшении воздействия автономной нервной системы с увеличением активности симпатической нервной системы. После первых сеансов термогелиокса происходило повышение тонуса симпатической нервной системы, что может являться приспособительной реакцией организма к терапии гелиоксом. Под влиянием курса комплексной терапии с применением термогелиокса повышалась вариабельность ритма сердца за счет увеличения влияния парасимпатической нервной системы, снижения централизации управления ритмом сердца, что свидетельствует о тенденции к нормализации регуляции ритма сердца под влиянием КГС.

### **2.3 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при пневмонии**

В исследование, проведенное Красновским А. Л. и соавт., было включено 50 пациентов в возрасте 18-70 лет с диагнозом острая внебольничная пневмония (ВП) среднетяжелого неосложненного течения (в соответствии с диагностическими критериями Российского респираторного общества/МАКМАХ (2010)) (37). Пациенты были включены в исследование на одном и том же этапе течения заболевания — при наступлении клинического эффекта проводимой терапии (снижение температуры тела менее 37,5°C, уменьшение симптомов интоксикации, одышки, тенденция к снижению лабораторной

активности воспаления — лейкоцитоза, нейтрофилеза, количества палочкоядерных нейтрофилов, СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ), фибриногена), как правило, на 3—4-е сутки госпитализации. Все пациенты получали этиотропную антибактериальную терапию (один антибиотик или комбинацию антибиотиков), инфузионную дезинтоксикационную терапию и муколитики. Средняя продолжительность лечения антибиотиками составляла 8 дней. При включении в исследование пациенты случайным образом были распределены на 2 группы. Пациенты основной группы (n=25) дополнительно к стандартному лечению получали ингаляции термогелиокса, пациенты контрольной группы (n=25) — только стандартные методы лечения пневмонии. Группы были сопоставимы по возрасту и полу, количеству сегментов легких с очагами инфильтрации при поступлении больных, и по соотношению получаемых антибиотиков. Дизайн клинического испытания соответствовал активному динамическому рандомизированному открытому клиническому исследованию в параллельных группах (37).

Терапию подогреваемой кислородно-гелиевой смесью проводили на аппарате Ингалит-В, разработанном сотрудниками Института медико-биологических проблем РАН. Этот прибор предназначен для проведения физиотерапевтических процедур подогреваемыми искусственными газовыми смесями по открытому дыхательному контуру. Нагретый с помощью нагревательного элемента до 75°C гелиокс подавали через маску (температура смеси в маске 40°C) пациенту при нормальном барометрическом давлении. Поступление газовой смеси активировалось вдохом. Концентрация кислорода в баллоне составляла 23±1%, концентрация гелия — 77±1% (37).

Использована методика лечения термогелиоксом острых воспалительных и бронхообструктивных заболеваний легких, разработанная Федеральным управлением медико-биологических и экстремальных проблем при Минздраве РФ. Один цикл включал дыхание термогелиоксом в циклично-фракционированном режиме: дыхание смесью — 5 мин, затем дыхание атмосферным воздухом — 5 мин. Длительность одного сеанса ингаляции термогелиокса составляла 25 мин. Переносимость ингаляций была хорошей, ни один больной не испытывал ощущения дискомфорта в процессе ингаляции или после нее. Изменение тембра голоса, связанное с дыханием термогелиоксом, полностью исчезало после нескольких вдохов атмосферного воздуха. Курс лечения термогелиоксом включал одну процедуру в день в течение семи последовательных дней с первого дня включения в исследование. Как правило, при эффективности антибиотиков клиническое улучшение наступало на 2-3-й день, таким образом, терапия термогелиоксом начиналась на 3-4-й день госпитализации. Для оценки эффективности лечения ежедневно проводили физикальное обследование всех больных; в 1, 4 и 8-й дни выполняли клинический анализ крови, биохимический анализ крови (в том числе определение маркеров острой фазы: СРБ и фибриногена), исследование стимулированной опсонизированным зимозаном хемилюминесценции (ХЛ) цельной крови в присутствии люминола (характеризует окислительный метаболизм нейтрофилов). На 14-й день лечения выполняли контрольную рентгенографию органов грудной клетки для оценки полноты разрешения пневмонии. При сохранении инфильтрации или локального усиления легочного рисунка в зоне пневмонии

разрешение считали неполным (что само по себе не свидетельствует о неэффективности проводимой терапии, а лишь отражает скорость рассасывания инфильтрата). С учетом того, что пациенты были включены в исследование на одном и том же этапе течения заболевания, т. е. представляли собой синхронизированную когорту, для оценки динамики клинических и физикальных данных использовали время до наступления исхода — исчезновения болезненного симптома или каких-либо отклонений от нормы при физикальном обследовании (симметричное неизменное голосовое дрожание, ясный легочный перкуторный звук, везикулярное дыхание, одинаково проводящееся во все отделы, и отсутствие хрипов). Исследование ХЛ гепаринизированной цельной крови проводили на хемилуминометре ХЛ-003. Для выявления нормативов интенсивности ХЛ цельной крови при использовании опсонизированного зимозана, раствора люминола и эталона ХЛ (стекла ЖС-19) на используемом хемилуминометре обследовано 20 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу (мужчины/женщины 11/9) и возрасту [42,7 (8,6) года] с больными основной и контрольной групп (37).

Анализ полученных данных показал, что в группе комплексной терапии с применением термогелиокса купирование симптомов пневмонии и нормализация физикальных данных происходили на 2-4 дня раньше, чем в контрольной группе (все различия между группами по клиническим признакам статистически значимы). В группе комплексной терапии с применением ингаляций термогелиокса полное рентгенологическое разрешение пневмонии к 14-му дню лечения наблюдалось у 20 (80%) больных из 25, в то время как в группе стандартной терапии — у 13 (52%). Таким образом, при подключении к терапии ингаляций термогелиокса отмечается большая частота полного рентгенологического разрешения к 14-му дню лечения (перед выпиской больных из стационара) (37).

При включении в исследование у больных обеих групп наблюдалось примерно 15-кратное повышение уровня СРБ и 1,5-кратное повышение уровня фибриногена. В то же время количество лейкоцитов и нейтрофилов оказывалось чаще нормальным, что связано с включением больных в исследование при появлении признаков эффективности проводимой антибиотикотерапии и более быстрой динамикой лейкоцитоза по сравнению с биохимическими маркерами воспаления. Отсутствие статистически значимых межгрупповых различий по уровню маркеров воспаления подтверждает сопоставимость групп и включение их в исследование на одном и том же этапе течения заболевания (синхронизированные когорты больных). В процессе лечения ВП происходило уменьшение активности системного воспаления, что выражалось в статистически значимом снижении уровней фибриногена и СРБ на 4-й день исследования по сравнению с 1-м днем и дальнейшее статистически значимое снижение уровня (37).

Таким образом, добавление к стандартной терапии больных ВП среднетяжелого течения курса ингаляций термогелиокса приводит к более быстрому клиническому выздоровлению, купированию воспаления в легочной паренхиме и сопровождается ускоренной положительной динамикой рентгенологической картины. Такое положительное влияние термогелиокса на течение воспалительного процесса в легких, вероятно, связано с воздействием на основные звенья патогенеза пневмонии, так как ингаляции термогелиокса

способствуют восстановлению нарушенной бронхиальной проходимости и дренажной функции бронхов, улучшают вентиляцию и газообмен, легочное кровообращение и доставку антибиотиков. Результаты проведенного исследования показывают целесообразность использования термогелиокса у больных внебольничной пневмонией с целью повышения эффективности их лечения (37).

## **2.4 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при различных патологиях**

В рамках двойного слепого рандомизированного проспективного контролируемого исследования II фазы Ahmedzai S. H. и соавт. была проведена сравнительная оценка влияния гелиокса (смесь 72% гелия и 28% кислорода), обогащенного кислородом воздуха (смесь 72% азота и 28% кислорода) и медицинского воздуха (смесь 78,9% азота и 21,1% кислорода) на выраженность одышки и физическую работоспособность пациентов с первичным раком легких и одышкой при физической нагрузке (количество баллов по шкале субъективной оценки физической нагрузки Борга >3) (38). В исследовании приняли участие 12 пациентов (7 мужчин и 5 женщин, возраст 53–78 лет). Дыхание тестируемыми смесями газов происходило через лицевую маску и инспираторный клапан в состоянии покоя и во время выполнения пациентами нагрузки в виде ходьбы в течение 6 мин. в условиях непрерывной пульсоксиметрии (SaO<sub>2</sub>). С целью оценки влияния проводимой терапии на выраженность одышки и физическую работоспособность пациентов с первичным раком легких регистрировали частоту дыхания и определяли количество баллов по шкале Борга и расстояние по ВАШ до и непосредственно после выполнения нагрузки.

В ходе проведенного исследования было установлено, что дыхание пациентов гелиоксом в состоянии покоя сопровождалось статистически значимым, по сравнению с дыханием пациентов воздухом, обогащенным кислородом, увеличением SaO<sub>2</sub> (96±2 против 94±2, p<0,01). Кроме того, дыхание пациентов гелиоксом сопровождалось статистически значимым, по сравнению с дыханием пациентов медицинским воздухом, улучшением переносимости пациентами физической нагрузки (p<0,0001) и уменьшением расстояния по ВАШ (p<0,05), а также увеличением SaO<sub>2</sub> (p<0,05).

Martin D. и соавт. исследовали влияние дыхательной смеси гелия (79,1%) и кислорода (20,9%) на толерантность к физической нагрузке у пациентов с муковисцидозом (39). У пациентов с муковисцидозом часто наблюдаются нарушения функции легких и снижение толерантности к физической нагрузке. Оценка функционального состояния дыхательной системы 11 пациентов с муковисцидозом или обструкцией дыхательных путей от легкой до тяжелой степени проводили с помощью спирометрии в условиях воздействия постепенно нарастающей физической нагрузки при дыхании воздухом или тестируемой смесью гелия и кислорода. В ходе проведенного исследования было установлено, что дыхание пациентов смесью гелия и кислорода сопровождается статистически значимым, по сравнению с пациентами, осуществляющими дыхание атмосферным воздухом (p<0,05), увеличением ОФВ1 на 8,2%, пикового потока на выдохе - на 39% и максимальной произвольной вентиляции легких - на 17,9%, в сочетании с отсутствием изменений в ФЖЕЛ,

форсированной скорости выдоха в интервале 25-75% ФЖЕЛ, пикового потребления кислорода и максимальной минутной вентиляции при физической нагрузке. На основании полученных данных Martin D. и соавт. пришли к заключению, что дыхание пациентов с муковисцидозом смесью гелия (79,1%) и кислорода (20,9%) не способствует увеличению переносимости ими физической нагрузки.

Погорелова Е. А. и соавт. исследовали эффективность дыхательной газовой ксеноно-кислородно-гелиевой смеси «КсенОксиГелиум-20», состоящей на 25% из кислорода, на 55% из гелия и на 20% из ксенона, в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (40). Проведено обследование 50 пациентов (мужчины, возраст 50–70 лет), страдающих облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Уточнение стадии заболевания осуществляли в соответствии с классификацией хронической артериальной недостаточности нижних конечностей Фонтейна–Покровского (1979), определяющей возможность безболевой ходьбы пациентом. Согласно этой классификации, при Па стадии пациент проходит (средним шагом) более 200 м; при Пб стадии – менее 200 м. Для Ша стадии характерным является появление болей в состоянии покоя. Боли возникают во время нахождения пациентов в горизонтальном положении, что вынуждает их периодически опускать ногу вниз (до 3–4 раз за ночь). Заболевания всех изучаемых пациентов по степени тяжести патологического процесса соответствовали Па–Ша стадиям. основными симптомами у обследованных больных были перемежающаяся хромота, сопровождающаяся болями в икроножных мышцах, которые появлялись при ходьбе и исчезали после кратковременного отдыха. Перемежающаяся хромота усиливалась при быстрой ходьбе, а также при подъеме по лестнице. Известно, что естественное течение этого заболевания связано с прогрессирующим ухудшением. Обычно нарастание симптомов ишемии происходит медленно, но это справедливо лишь до тех пор, пока не произойдет тромбоз. Тогда клиническое течение может резко ухудшиться. Все обследованные больные были разделены на 2 группы – основную (25 пациентов) и группу сравнения (25 пациентов). Больным основной группы в качестве метода лечения применяли курсовое (10 процедур) ингаляционное воздействие дыхательной ксеноно-кислородно-гелиевой смесью «КсенОксиГелиум-20», состоящей на 25% из кислорода, на 55% из гелия и на 20% из ксенона. Основная группа пациентов получала курсовую терапию дыхательной смесью «КсенОксиГелиум-20» 6 раз в неделю. Длительность ингаляции постепенно возрастала до 40 мин. Пациенты группы сравнения получали лечение в виде внутривенного введения раствора лекарственного препарата (трентал) дважды в день (утром и днем) в дозировке 200 мг. Курс лечения продолжался 10 дней.

Оценку периферического кровотока осуществляли по данным окклюзионной плетизмографии. Анализировали изменение объемной скорости кровотока (ОСК) у данных пациентов. Для выявления эффектов курсового лечения дыхательной газовой смесью (ДГС) «КсенОксиГелиум-20» сопоставлялись данные показателей периферического кровотока, полученные до начала первой и после окончания последней процедуры. Результаты сравнительного анализа показателей периферической гемодинамики у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей до и после курсового

лечения в обеих изучаемых группах, по данным окклюзионной плетизмографии, представлены в таблице. Установлено, что использование в качестве лечебного метода ДГС способствовало коррекции гипоксии физической нагрузки и эндогенной гипоксии за счет изменения плотности и растворимости газовой смеси, а следовательно, повышения транспорта кислорода через альвеолярную мембрану. Это вызывало улучшение клинико-функционального состояния больных и их психоэмоционального статуса. По окончании курса лечения отмечена достоверная положительная динамика нарушенных показателей ОСК как в основной группе, так и в группе сравнения. Причем в первом случае благоприятные изменения носили несколько более выраженный характер. Таким образом, данные окклюзионной плетизмографии показали, что курсовое лечение ДГС «КсенОксиГелиум-20» влияет на состояние периферической гемодинамики, способствуя в той или иной мере ее нормализации. Изучение отдаленных результатов лечения пациентов показало, что полученные благоприятные сдвиги клинико-функционального состояния больных сохранялись в основной группе в течение 8–10 недель, в группе сравнения 9–14 недель. При этом статистически достоверных различий между основной группой и группой сравнения выявить не удалось. Положительная динамика проявлялась субъективным улучшением самочувствия пациентов, уменьшением или исчезновением болевого синдрома, онемения, в некоторых случаях перемежающейся хромоты, нормализацией сна. Таким образом, выполненные исследования свидетельствуют, что применение ДГС «КсенОксиГелиум20» является эффективным средством профилактики и лечения облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, особенно в начальных стадиях заболевания.

## **2.5 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода в послеоперационном периоде**

В рамках исследования, проведенного Yahagi N. и соавт., было изучено влияние смеси гелия и кислорода на процессы оксигенации (индекс оксигенации  $[PaO_2/FiO_2]$  и внутрилегочный шунт  $[Qs/Qt]$ ), и функцию легких (динамический комплайнс  $[C_{dyn}]$  и пиковое давление на вдохе  $[PIP]$ ) у 12 пациентов (5 женщин и 7 мужчин в возрасте 29-83 лет) после оперативных вмешательств на сердце (41). Через 90 мин. вдыхания пациентами гелиокса наблюдалось значительное улучшение оксигенации (индекс оксигенации  $PaO_2/FiO_2$  значительно увеличился со 113 до 174 мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ), а отношение  $Qs/Qt$  значительно уменьшилось с 29 до 19%,  $p < 0,001$ , в сочетании с увеличением динамического комплайнса с 60 мл/см вод. ст. до 64 мл/см вод. ст.,  $p < 0,05$ . Полученные результаты позволяют предположить, что ингаляции гелиокса способствуют улучшению процессов оксигенации у пациентов после оперативных вмешательств на сердце.

В рамках обсервационного когортного исследования Beurskens C. J. и соавт. изучили влияние 3-часового поступления гелиокса (смеси 50% гелия и 50% кислорода) во время ИВЛ на интенсивность удаления из организма 24 пациентов, перенесших остановку сердца и прошедших сердечно-легочную реанимацию, углекислого газа (42). В ходе проведенных исследований было зарегистрировано статистически значимое, по сравнению с исходным

уровнем, уменьшение частоты дыхания ( $25 \pm 4$  против  $23 \pm 5$  вдохов/мин.,  $p=0,01$ ), а также наблюдалась тенденция к снижению минутного объема дыхания ( $11,1 \pm 1,9$  против  $9,9 \pm 2,1$  л/мин.,  $p=0,026$ ) в сочетании со снижением уровня  $\text{PaCO}_2$  ( $5,0 \pm 0,6$  против  $4,5 \pm 0,6$  кПа,  $p=0,011$ ) и пикового давления ( $21,1 \pm 3,3$  против  $19,8 \pm 3,2$  см вод. ст.,  $p=0,024$ ). Таким образом, в результате проведенного Veurskens С. J. и соавт. исследования установлена способность гелиокса увеличивать выведение из организма пациентов, перенесших сердечно-легочную реанимацию, углекислого газа.

### **3 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода у пациентов детского возраста**

#### **3.1 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при обструкции верхних дыхательных путей у детей**

Исследование эффективности и безопасности применения смеси гелия и кислорода при обструкции верхних дыхательных путей у детей в основном ограничивается данными, полученными в ходе анализа ряда клинических случаев.

Гелий, как компонент вдыхаемого газа, уменьшает турбулентное течение потока и сопротивление дыхательных путей. С целью оценки эффективности кислородно-гелиевых смесей в устранении обструкции верхних дыхательных путей у пациентов педиатрической популяции Grosz А. Н. и соавт. был проведен ретроспективный обзор клинических случаев развития ОВДП у 42 пациентов (в возрасте от 1 недели до 14 лет), получавших терапию с применением гелиокса (43). Эффективность терапии определяли по снижению работы дыхания. В ходе анализа клинических случаев положительный ответ на терапию гелиоксом был зарегистрирован у 32 пациентов. На основании полученных данных исследователи пришли к заключению, что для доказательства эффективности гелиокс-терапии в устранении обструкции верхних дыхательных путей у пациентов педиатрической популяции требуется проведение более масштабных контролируемых исследований.

##### **3.1.1 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при стридоре и крупе у детей**

В рамках рандомизированного контролируемого перекрестного исследования Kemper К. J. и соавт. изучили эффективность кислородно-гелиевых смесей при постэкстубационном стридоре у 15 детей в возрасте до 15 лет, госпитализированных с ожогами или травмами (44). Ингаляции гелиокса (смеси 80% гелия и 20% кислорода) проводили в течение 15 минут после экстубации. Оценку дыхательной функции проводили на основании клинических симптомов, наличие и выраженность которых определялись в баллах по специальной шкале (чем выше количество баллов, тем сильнее выражены нарушения дыхания). В ходе проведенного исследования было установлено, что ингаляции гелиокса, по сравнению с ингаляциями кислородно-воздушной смесью, оказывали более выраженное благоприятное влияние на дыхательную функцию пациентов (количество баллов по шкале для оценки

дыхательной функции составило 2,8 против 3,7,  $p < 0,005$ ). Кроме того, в 8 из 9 случаев, когда требовалось сделать выбор в пользу газовой смеси, с помощью которой будет проводиться дальнейшее лечение, врачи отдавали предпочтение смеси гелия и кислорода.

В отделение оказания неотложной помощи был доставлен 2-летний мальчик с тяжелой дыхательной недостаточностью, выраженным стридором и стеральной ретракцией (7). Показатели состояния здоровья пациента были следующие: температура тела  $39,67^{\circ}\text{C}$ , пульс 143 уд./мин., частота дыхания 50 вдохов/мин., артериальное давление 128/60 мм рт. ст., насыщение крови оксигемоглобином ( $\text{SpO}_2$ ) составляло 87%. Глоточный рефлекс снижен, слюна отсутствовала, при оценке брюшного рефлекса была выявлена парадоксальная реакция.

В рамках оказания помощи пациенту была реализована подача кислорода через маску, в результате чего показатель  $\text{SpO}_2$  увеличился до 100%. Кроме того, с помощью небулайзера было проведено ингаляционное введение адреналина, а также внутривенное введение дексаметазона. Вследствие отсутствия положительной динамики было принято решение о терапии пациента гелиоксом (смесью 80% гелия и 20% кислорода). В течение 10 сек. после начала ингаляций наблюдалось исчезновение стеральной ретракции и стридора, состояние пациента значительно улучшилось. На фоне проводимой терапии наблюдалось незначительное снижение  $\text{SpO}_2$  до 97%. Длительность ингаляций гелиокса составила 6 ч., развития осложнений после прекращения терапии зарегистрировано не было. Пациент был выписан на следующий день после поступления с назначением дексаметазона для приема внутрь (7).

В отделение оказания неотложной помощи был доставлен 7-летний мальчик с тяжелой одышкой и болью в горле (7). У пациента наблюдались тяжелая дыхательная недостаточность, выраженный стридор и межреберные ретракции, он не мог разговаривать. Показатели состояния здоровья пациента были следующие: температура тела  $99,17\text{F}$ , пульс 138 уд./мин., частоту дыхания и артериальное давление не регистрировали, насыщение крови оксигемоглобином ( $\text{SpO}_2$ ) составляло 97%. Глоточный рефлекс снижен, слюна отсутствовала.

В рамках оказания помощи пациенту была реализована подача кислорода через маску, в результате чего показатель  $\text{SpO}_2$  увеличился до 100%. Вследствие отсутствия положительной динамики было принято решение о терапии пациента гелиоксом (смесью 80% гелия и 20% кислорода). В течение 15 сек. после начала ингаляций наблюдалось исчезновение межреберной ретракции и стридора, состояние пациента значительно улучшилось, он смог начать разговаривать. На фоне проводимой терапии снижения  $\text{SpO}_2$  не наблюдалось. Последующее обследование пациента выявило развитие крупа. Длительность ингаляций гелиокса составила 6 ч., развития осложнений после прекращения терапии зарегистрировано не было. Пациент был переведен в детское отделение интенсивной терапии, где продолжил лечение (7).

В отделение оказания неотложной помощи была доставлена 6-летняя девочка с тяжелой одышкой и болью в горле (7). У пациентки наблюдались тяжелая дыхательная недостаточность, выраженный стридор и ретракции, девочка не могла разговаривать.

Показатели состояния здоровья пациента были следующие: температура тела 99,67F, пульс 138 уд./мин., частоту дыхания не регистрировали, артериальное давление составляло 110/70 мм рт. ст., насыщение крови оксигемоглобином (SpO<sub>2</sub>) составляло 99%.

В рамках оказания помощи пациенту была реализована подача гелиокса (смесь 80% гелия и 20% кислорода). В течение 5 сек. после начала ингаляций наблюдалось исчезновение симптомов дыхательной недостаточности, состояние пациентки значительно улучшилось. Было проведено ингаляционное введение адреналина через небулайзер и внутривенное введение дексаметазона. На фоне проводимой терапии пациентка была переведена в детское отделение интенсивной терапии, где продолжила лечение. Последующее обследование выявило развитие крупа. Длительность ингаляций гелиокса составила 1 ч., развития осложнений после прекращения терапии зарегистрировано не было (7).

### **3.1.2 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при эпиглоттите у детей**

Connolly К. М. и соавт. исследовали влияние терапии гелиоксом в условиях его неинвазивного (через маску и др.) введения 14 пациентам детского возраста (возраст 1 месяц – 3 года) с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей (эпиглоттиты (5), трахеобронхиты (5)) или с их повреждениями (4), требующими проведения интубации (45). Применение терапии гелиоксом позволило стабилизировать состояние у 10 из 14 детей, что позволило избежать проведения интубации и предупредить развитие ассоциированных с этим процессом осложнений – повреждения слизистой оболочки и образования рубцов. Из 4 пациентов, терапия гелиоксом у которых оказалась неэффективной, у 3 ранее был зарегистрирован субглоттический стеноз. Таким образом, на основании анализа 14 клинических случаев применения гелиокса у пациентов детского возраста с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей или с их повреждениями исследователи пришли к заключению, что ингаляции КГС являются относительно безопасной и надежной альтернативой интубации детей с тяжелым субглоттическим отеком или травмой.

## **3.2 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при обструкции нижних дыхательных путей у детей**

### **3.2.1 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при бронхиальной астме (БА) у детей**

С целью оценки эффективности применения гелиокса у пациентов в педиатрической популяции с астматическим статусом Kudukis Т. М. и соавт. проведено двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование с участием 18 детей (46). В ходе проведенного исследования установлено, что применение гелиокса (смеси 80% гелия и 20% кислорода) в течение 15 мин. сопровождается статистически значимым, по сравнению с начальными значениями, снижением парадоксального пульса ( $10,6 \pm 2,8$  против  $23,3 \pm 6,8$ ,  $p < 0,001$ ), увеличением пикового потока на выдохе до  $69,4 \pm 12,8\%$  ( $p < 0,05$ ) и уменьшением

индекса одышки ( $1,9 \pm 1,7$  против  $5,7 \pm 1,3$ ,  $p < 0,0002$ ). Следует отметить, что последующее прекращение терапии гелиоксом приводило к некоторому ухудшению показателей парадоксального пульса и повторному усилению одышки. В рамках проведенного исследования развития у пациентов каких-либо осложнений, ассоциированных с применением гелиокса, зарегистрировано не было.

В рамках проспективного, двойного слепого, рандомизированного, контролируемого, перекрестного исследования Carter E. R. и соавт. было изучено влияние гелиокса (смеси 70% гелия и ) на функцию легких, выраженность одышки и клинических симптомов у 11 детей (возраст 5-18 лет), госпитализированных с астмой (47). Все дети получали стандартную терапию с применением альбутерола (5 мг каждые 1–4 ч., через небулайзер) и метилпреднизолона (внутривенно). В ходе проведенного исследования статистически значимых различий по показателям ОФВ1, ФЖЕЛ и количеству баллов по шкале оценки выраженности симптомов одышки между группами зарегистрировано не было.

В рамках контролируемого когортного исследования с участием 60 пациентов детского возраста (от 2 месяцев до 12 лет) с астматическим статусом или вирусным бронхолитом, сопровождающимся бронхообструкцией от умеренной до тяжелой степени выраженности, Braun Filho L. R. было изучено влияние гелиокса (смесь 80% гелия и 20% кислорода) на клинический исход заболевания (в том числе, на необходимость госпитализации пациентов) при его применении в качестве рабочего газа в небулайзерах для доставки сальбутамола (48). В группу терапии с применением гелиокса было включено 20 пациентов, в группу терапии с применением кислорода - 40 пациентов. Участники исследования получали последовательно с 20-минутными интервалами по 6 циклов терапии сальбутамолом (0,15 мг/кг/доза, максимум 5 мг) в течение 2 ч. Пациентам с астматическим статусом дополнительно был назначен преднизолон (2 мг/кг, внутрь).

В ходе проведенного исследования установлено, что после 6 ч. терапии в продолжении лечения была необходимость у 11 пациентов из группы «гелиокс» против 38 пациентов из группы «кислород» ( $p = 0,034$ ); по прошествии 12 ч. количество пациентов составило 7 и 27 соответственно. Таким образом, на основании полученных данных Braun Filho L. R. пришли к выводу, что использование в небулайзерах в качестве рабочего газа гелиокса позволяет ускорить доставку бронхолитика в дистальные бронхи и увеличить скорость разрешения бронхообструкции (48).

George R. и соавт. был описан клинический случай применения КГС при астматическом статусе, сопровождающемся развитием дыхательной недостаточности, у 15-летней пациентки во втором триместре беременности (49). Согласно данным анамнеза, пациентка получала комбинированную терапию ингаляционными кортикостероидами и бронходилататорами по поводу БА, диагностированной в возрасте 6 месяцев. Ранее девочка несколько раз была госпитализирована в связи с развитием обострений. На протяжении последних 3 лет пациентка выкуривала по 20 сигарет в день. Лекарственные препараты, применяемые пациенткой амбулаторно, включали пренатальные витамины, амоксициллин, ингаляционные кортикостероиды и альбутерол. Наличие каких-либо аллергических реакций не наблюдалось. Беременность протекала без осложнений. За два дня до

госпитализации девочка была доставлена в отделение оказания неотложной помощи с приступом одышки, после купирования которого девочку выписали домой. За день до госпитализации у пациентки произошло усиление одышки, которое в некоторой степени облегчалось применением ингаляций альбутерола с периодичностью 1 раз в 20 мин. Девочка была доставлена в отделение оказания неотложной помощи с жалобами на боль в груди, выраженную ринорею, боль в горле и слезящиеся глаза. Первоначальная терапия, назначенная пациентке, включала ингаляции альбутерола (каждые 2-3 ч.), внутривенное введение ампициллина и метилпреднизолона, ингаляции 50% кислорода. Определение показателей газового состава артериальной крови не выявило улучшений после проводимой терапии ( $PaO_2$  57,5 мм рт. ст.,  $PaCO_2$  30,9 мм рт. ст. и pH 7,38); частота дыхания составляла 50-60 вдохов в минуту. В связи с отсутствием положительной динамики в состоянии пациентки было принято решение о ее переводе в отделение интенсивной терапии для детей для дальнейшего ведения.

В отделении интенсивной терапии пациентка получала ингаляционное лечение альбутеролом (15 мг/ч.) и ипратроприем (500 мкг каждые 3 ч.), внутривенное введение метилпреднизолона каждые 6 ч. и сульфата магния (2 г каждые 6 ч.) (49). Антибиотикотерапия включала применение комбинации пиперациллин/тазобактам и азитромицина. В первый день поступления в отделение  $FiO_2$ , необходимая для поддержания насыщения крови кислородом на 94%, составляла 1,0. Вследствие выраженного бронхоспазма возникла необходимость внутривенного введения тербуталина (до 0,35 мкг/кг/мин.). Несмотря на проведение ИВЛ в режиме двухфазного положительного давления в дыхательных путях (BiPAP) через лицевую маску, на 4 день пребывания в стационаре у пациентки развилась прогрессирующая дыхательная недостаточность и потребовалось проведение эндотрахеальной интубации. После эндотрахеальной интубации наблюдалось прогрессирующее ухудшение состояния пациентки с увеличением выраженности альвеолярного инфильтрата вследствие развития респираторного дистресс-синдрома. В первые 24 ч. ИВЛ проводили с применением комбинации воздуха и кислорода с  $FiO_2$  от 0,8 до 1,0 и пиковым давлением от 38 до 40 см  $H_2O$ . Насыщение крови кислородом варьировало от 94% до 96%. Несмотря на проводимую терапию, наблюдалась прогрессирующая гиперкапния (содержание  $CO_2$  в артериальной крови составляло от 55 до 65 мм рт. ст.) После проведения оценки потенциальных рисков и пользы применения гелиокса девочка была переведена на ИВЛ с применением КГС. В ходе проведения ИВЛ концентрация гелия во вдыхаемой смеси была увеличена до значений, обеспечивающих насыщение артериальной крови кислородом >93% (смесь содержала 25% гелия - в течение первых 2-3 ч., затем до 40% гелия и до 55-60% гелия - в течение следующих 4-6 ч.). В результате проводимой терапии наблюдалось уменьшение выраженности гиперкапнии (содержание  $CO_2$  в артериальной крови составляло от 35 до 40 мм рт. ст.) в сочетании с отсутствием значительного изменения насыщения крови кислородом, несмотря на то, что было зарегистрировано снижение  $FiO_2$  до 0,35-0,4. На протяжении всего периода проведения ИВЛ пациентка получала дополнительную терапию с применением ингаляций альбутерола и ипратропия, внутривенного введения метилпреднизолона и непрерывных внутривенных инфузий тербуталина. В течение последующих 8 дней наблюдалось

прогрессирующее улучшение состояния пациентки, после чего она была экстубирована и переведена на ингаляционную терапию альбутеролом, который вводили путем непрерывного распыления со скоростью 15 мг/ч., используя в качестве рабочего газа смесь гелия (от 60% до 70%) и кислорода. Пациентка была выписана домой через 17 дней после поступления и через 5 дней после экстубации. В дальнейшем пациентка родила здорового доношенного ребенка (мальчика) (49).

В рамках ретроспективного обзора клинических случаев развития у 28 пациентов детского возраста обострений тяжелых форм астмы, требующих проведения интубации, Abd-Allah S. A. и соавт. провели оценку эффективности применения кислородно-гелиевых смесей в рамках оказания помощи таким пациентам (50). Средний возраст пациентов составил 8,8 лет (от 1,1 до 14,6 лет). В течение 24 ч. после интубации или госпитализации состояние пациентов стабилизировалось при проведении стандартных мероприятий по оказанию первой помощи: ИВЛ, введение бронхолитиков, кортикостероидов и антибиотиков по показаниям. Гиперкапния была устранена при поддержании рН артериальной крови  $\geq 7,25$ . До начала терапии кислородно-гелиевой смесью пиковое давление на вдохе составляло  $40,5 \pm 4,2$  см вод. ст., рН артериальной крови  $7,26 \pm 0,05$ ,  $\text{PaCO}_2$   $58,2 \pm 8,5$  torr. После стабилизации состояния пациентов приступали к терапии кислородно-гелиевыми смесями, в результате чего наблюдалось статистически значимое, по сравнению с начальными значениями, снижение пикового давления на вдохе до  $35,3 \pm 3,0$  см вод. ст., увеличение рН артериальной крови до  $7,32 \pm 0,06$  и уменьшение  $\text{PaCO}_2$  до  $50,5 \pm 7,4$  torr. Длительность пребывания пациентов на ИВЛ составляла от 1 до 23 дней (в среднем 5,0 дней), пребывание в больнице - от 4 до 29 дней (в среднем 10,1 дней), при этом среднее пребывание в отделении интенсивной терапии для детей составляло 6,9 дня (от 2 до 24 дней). У 2 из 28 пациентов наблюдалось развитие пневмоторакса. Таким образом, на основании полученных в результате анализа клинических случаев данных, Abd-Allah S. A. и соавт. пришли к заключению, что применение кислородно-гелиевых смесей у пациентов педиатрической популяции с обострениями тяжелых форм астмы, требующих проведения ИВЛ, позволяет увеличить безопасность и эффективность терапии.

### **3.2.2 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при бронхолитах у детей**

С целью оценки клинической эффективности применения гелиокса при остром бронхолите у детей раннего возраста Cambonie G. и соавт. было проведено проспективное рандомизированное двойное слепое исследование с участием 20 младенцев в возрасте <3 месяцев, поступивших в детское отделение интенсивной терапии с острым респираторно-синцитиальным вирусным бронхолитом (51). В рамках проводимой терапии в течение 1 ч. пациенты получали ингаляции гелиокса или обогащенного кислородом воздуха. В ходе проведенных исследований установлено, что в группе пациентов, получавших терапию гелиоксом, количество баллов, характеризующее степень выраженности дыхательной недостаточности, было статистически значимо ниже, по сравнению с пациентами, получавшими ингаляции обогащенного кислородом воздуха (3,05 против 5,5,  $p < 0,01$ ). Кроме того, у младенцев, прошедших гелиокс-терапию, было зарегистрировано

статистически достоверное уменьшение вовлечения в процесс дыхания вспомогательных мышц ( $p < 0,05$ ) и хрипов на выдохе ( $p < 0,01$ ). На основании полученных данных Cambonie G. и соавт. пришли к заключению, что терапия с применением гелиокса у пациентов детского возраста с острым респираторно-синцитиальным вирусным бронхолитом приводит к быстрому снижению работы дыхания, однако для окончательного подтверждения полученных результатов необходимо проведение дальнейших исследований.

В рамках многоцентрового двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования III фазы с участием 319 пациентов детского возраста с бронхолитом было изучено влияние газовых смесей – гелиокса (79% гелия и 21% кислорода) и «аирокса» (79% азота и 21% кислорода) при поступлении через лицевую маску или носовую канюлю в режиме вентиляции с постоянным положительным давлением (CPAP) на функциональное состояние дыхательной системы пациентов (52). Исследование завершил 281 пациент (140 – в группе гелиокса, 141 – в группе «аирокс»). Оценку эффективности проводимой терапии проводили по продолжительности лечения бронхолита в условиях стационара (LoT), то есть определяли время, необходимое для облегчения гипоксии и дыхательной недостаточности (первичная конечная точка). Вторичными конечными точками являлись: доля пациентов, нуждающихся в CPAP; выраженность дыхательной недостаточности (в баллах). В ходе проведенного исследования установлено, что эффективность терапии гелиоксом зависит от способа его подачи: снижение показателей LoT было зарегистрировано при введении гелиокса с помощью плотно прилегающей лицевой маски в режиме вентиляции с постоянным положительным давлением (CPAP). Гелиокс-терапия через носовую канюлю оказалась малоэффективной.

Seliem W. и соавт. исследовали влияние ингаляций гелиокса на газообмен в легких у 48 пациентов детского возраста с острым бронхолитом, вызванным респираторно-синцитиальным вирусом (53). Все пациенты, соответствующие критериям включения, были рандомизированы на 2 группы: пациенты первой группы получали ингаляции гелиокса (смеси 70% гелия и 30% кислорода) через высокопоточные носовые канюли (8 л/мин.) в течение 24 ч.; пациенты второй группы - или воздушно-кислородную смесь (30% кислорода) в тех же условиях. Интенсивность газообмена в легких оценивали с помощью определения  $PaO_2$  и  $PaCO_2$  в артериальной крови в начале исследования, через 2 ч. и 24 ч. после начала ингаляций. В ходе проведенного исследования установлено, что после 2 ч. ингаляций газовыми смесями, в группе пациентов, получавших терапию гелиоксом, наблюдалось статистически значимое, по сравнению с пациентами, получавшими терапию обогащенным кислородом воздухом, увеличение насыщения крови кислородом (98,3% против 92,9%,  $p=0,04$ ) и  $PaO_2$  (62,0 мм рт. ст. против 43,6 мм рт. ст.,  $p=0,01$ ), а также отношения  $PaO_2/FiO_2$  (206,7 против 145,3). Кроме того, в группе пациентов, получавших терапию гелиоксом, было зарегистрировано увеличение элиминации углекислого газа, однако статистически значимых отличий не наблюдалось. Следует отметить, что в группе пациентов, получавших ингаляции гелиокса, через 2 ч. после начала терапии наблюдалось статистически значимое, по сравнению с пациентами, получавшими ингаляции

обогащенным кислородом воздухом, уменьшение количества баллов по модифицированной шкале клинической оценки астмы (2,2 балла против 4,0 баллов,  $p=0,04$ ).

### **3.3 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при респираторном дистресс-синдроме у детей**

В рамках рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования Elleau C. и соавт. было изучено влияние гелиокса (78% гелия и 22% кислорода) и азот-кислородной смеси (78% азота и 22% кислорода) на функциональное состояние дыхательной системы 27 недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом в условиях отсутствия терапии сурфактантами (54). Максимальная продолжительность лечения составила 8 дней. Распределение пациентов на группы было достаточно однородным и равномерным.

В ходе проведенного исследования было установлено, что терапия недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом с применением гелиокса приводит к значительному улучшению показателя  $PaO_2/FiO_2$  уже на 2 день лечения, что сопровождается уменьшением потребности пациентов в дыхательной поддержке к 4 дню. На 8 день исследования в группе пациентов, получавших терапию гелиоксом, были экстубированы 10 из 13 новорожденных (по сравнению с 5 из 14 пациентов в контрольной группе). Кроме того, развитие бронхолегочной дисплазии (БЛД) наблюдалось только у 2 из 13 пациентов, получавших ингаляции гелиокса (против 7 из 14 пациентов в контрольной группе). Количество летальных исходов, зарегистрированных в группах пациентов, составило по 1 случаю в каждой (54).

В рамках многоцентрового пилотного рандомизированного исследования с участием 54 новорожденных младенцев (гестационный возраст 28-32 недели) с респираторным дистресс-синдромом Colnaghi M. и соавт. было изучено влияние гелиокс-терапии при поступлении газовой смеси (80% гелия и 20% кислорода) через назальную маску в режиме вентиляции с постоянным положительным давлением (CPAP) на функциональное состояние дыхательной системы пациентов ( $n=27$ ) (55). Эффективность терапии определялась отсутствием необходимости в проведении ИВЛ в первые 7 дней жизни (первичная конечная точка). В качестве вторичных конечных точек регистрировали: продолжительность неинвазивной вентиляции легких и ИВЛ; количество доз сурфактанта; развитие заболеваний, которые, как правило, развиваются у недоношенных младенцев – пневмоторакс, некротический энтероколит, открытый артериальный проток, ретинопатия, бронхолегочная дисплазия, внутрижелудочковое кровоизлияние и перивентрикулярная лейкомаляция.

В ходе проведенного исследования установлено, что проведение терапии гелиоксом приводит к статистически значимому, по сравнению с контролем (вентиляция с применением медицинского воздуха), уменьшению количества пациентов, которым потребовалось проведение интубации с ИВЛ (14,8% против 45,8%;  $p=0.029$ , отношение рисков 0,32, 95% ДИ 0,12-0,88) и введение сурфактанта (11,1% против 43,5%;  $p=0.021$ ,

отношение рисков 0,26, 95% ДИ 0,08-0,82). Следует отметить, что в ходе проведенного исследования у пациентов не было зарегистрировано каких-либо осложнений, ассоциированных с применением гелиокс-терапии. Таким образом, на основании полученных данных исследователи пришли к заключению, что поступление газовой смеси (80% гелия и 20% кислорода) через назальную маску в режиме вентиляции с постоянным положительным давлением (СРАР) оказывает положительное влияние на функциональное состояние дыхательной системы новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (55).

### **3.4 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода при различных патологиях дыхательных путей у детей**

Wolfson M. R. и соавт. исследовали влияние гелиокса на дыхательную функцию 12 недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД) (56). Дизайн исследования предполагал терапию пациентов с помощью ингаляций газовыми смесями в следующей последовательности: смесь N<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>, затем гелиокс (80% гелия и 20% кислорода или 70% гелия и 30% кислорода), потом снова смесь N<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>; оценку эффективности проводимого лечения осуществляли путем регистрации эзофагеального давления и мониторинга работы дыхания (WOB) на каждой стадии исследования. FiO<sub>2</sub> поддерживали в диапазоне 0,21-0,33.

В ходе проведенного исследования установлено, что ингаляционная терапия пациентов с применением гелиокса приводит к снижению эзофагеального давления на 28%; среднего сопротивления на вдохе и выдохе - на 29% и 37% соответственно; WOB - на 53%. Согласно прогнозам исследователей, влияние ингаляций гелиокса на состояние здоровья новорожденных будет заключаться в снижении общей WOB на 50% и потребности в энергии для осуществления дыхания на 1,87 ккал/кг/день, что будет способствовать улучшению роста детей на данном этапе их развития.

### **3.5 Эффективность и безопасность применения смеси гелия и кислорода в послеоперационном периоде у детей**

Tatsuno K. и соавт. сообщили о клинических случаях применения терапии гелиоксом (60% гелия и 40% кислорода) у 11 пациентов детского возраста, перенесших операцию на сердце (57). У 9 из 11 пациентов в течение первых 24 ч. терапии гелиоксом наблюдалось улучшение показателей PaO<sub>2</sub> и нормализация частоты дыхания, однако после прекращения ингаляций значения PaO<sub>2</sub> возвращались к исходным в сочетании с нарастанием PaCO<sub>2</sub> в течение нескольких дней. Средняя продолжительность терапии гелиоксом составила 2,7 дня. В случае всех 11 пациентов была проведена успешная экстубация без развития каких-либо нежелательных последствий.

Дыхание оксидом азота (NO) все чаще применяется в случаях интенсивной терапии пациентов с целью дилатации сосудов легких при легочной гипертензии. Для предотвращения окисления NO его подача осуществляется в среде инертного газа (58). Petros A. J. и соавт. высказали предположение, что улучшение доставки NO в альвеолы с

помощью смеси гелия и кислорода, обладающего низкой плотностью, и позволяющего снизить турбулентность потока в бронхах, будет способствовать либо увеличению эффективности терапии, либо снижению дозы с сохранением достаточного лечебного действия. С целью изучения влияния газовых смесей состава гелий/NO и азот/NO на функциональное состояние дыхательной системы пациентов детского возраста, перенесших операцию на сердце, и нуждающихся в ингаляциях NO с целью устранения легочной гипертензии, Petros A. J. и соавт. было проведено проспективное перекрестное исследование. Возраст детей составлял 4 месяца (0,25–120 месяцев), вес - 4 кг (3,1–30 кг). Предварительная подготовка пациентов предполагала введение морфина, мидазолама, векурония в условиях гипервентиляции ( $\text{PaCO}_2$  3,0-3,5 кПа). Все пациенты получали ингаляции NO в дозе 40 мд с постепенным снижением ее до минимальной эффективной дозы. Затем участники исследования были распределены на 2 группы. Пациенты одной группы получали ингаляции газовых смесей (в течение 30 мин. для каждой) в следующей последовательности: азот/NO, гелий/NO, азот/NO (n=6). Пациенты во второй группе получали ингаляции газовых смесей (в течение 30 мин. для каждой) в последовательности: гелий/NO, азот/NO, гелий/NO (n=3). Средняя концентрация NO составляла 21 мд (11-44 мд). На протяжении всего исследования пациентам было обеспечено постоянство пикового давления на входе (27 см  $\text{H}_2\text{O}$  (22-34 см  $\text{H}_2\text{O}$ )), среднего давления в дыхательных путях, положительного давления в конце выдоха (4,0 см  $\text{H}_2\text{O}$  (2-14 см  $\text{H}_2\text{O}$ )), концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (0,75 (0,47-1,0)) и частоты вращения вентилятора (29 вдохов/мин. (15-38 вдохов/мин.)). По окончании каждого 30-минутного периода регистрировали  $\text{PaO}_2$  и  $\text{PaCO}_2$ , скорость потока газов, минутный объем дыхания и дыхательный объем (58).

В ходе проведенного исследования при ингаляции пациентам смеси азот/NO было зарегистрировано статистически значимое увеличение  $\text{PaO}_2$  с 9,0 кПа (5,2-14,6 кПа) до 9,4 кПа (5,2-39,6 кПа) ( $p < 0,02$ ). Последующая замена подаваемой газовой смеси на гелий/NO сопровождалась дальнейшим увеличением  $\text{PaO}_2$  до 13,6 кПа (6,1-48,1 кПа) ( $p < 0,05$ ) у всех 9 детей. При переходе обратно на ингаляции азот/NO наблюдалось снижение  $\text{PaO}_2$  до 11,4 кПа (7,7-50,0 кПа) ( $p < 0,05$ ). Кроме того, было зарегистрировано увеличение минутного объема дыхания с 230 мл/кг (87-630 мл/кг) до 260 мл/кг (93-770 мл/кг) ( $p < 0,02$ ) и дыхательного объема с 11,1 мл/кг (4,1-24,0 мл/кг) до 11,8 мл/кг (4,9-26,6 мл/кг) ( $p < 0,02$ ). Следует отметить, что уровень  $\text{PaCO}_2$  оставался практически неизменным, по сравнению с исходным, при ингаляционном введении пациентам смеси азот/NO (от 4,7 кПа (3,4-8,7 кПа) до 4,5 кПа (3,3-6,6 кПа)), однако было зарегистрировано его статистически значимое снижение до 4,2 кПа (3,2-5,8 кПа) при ингаляциях смеси гелий/NO ( $p < 0,05$ ) (58).

Таким образом, в ходе проведенного Petros A. J. и соавт. исследования была показана эффективность газовой смеси гелия и NO при ее применении с целью доставки NO в сосуды легких для устранения легочной гипертензии у пациентов детского возраста, перенесших операцию на сердце.

## 4 Осложнения терапии гелиоксом

Гелий является инертным газом, который не влияет на метаболические процессы, происходящие в организме человека, что предполагает отсутствие выраженного неблагоприятного воздействия при применении его у пациентов (59). Обзор доступных литературных данных выявил мало доказательств развития каких-либо нежелательных реакций у пациентов, получающих ингаляции гелиокса. У пациентов с высокими потребностями в кислороде может возникнуть непереносимость смесей, содержащих высокие концентрации гелия (18); однако следует отметить, что такие случаи встречаются крайне редко.

Успех терапии гелиоксом зависит от используемых методов и устройств. Риски неадекватного состоянию пациента введения гелиокса включают развитие гипотермии (при условии длительных ингаляций газами, температура которых не превышает 36°C), аноксии (из-за непреднамеренного введения кислородно-гелиевых смесей с  $FiO_2$  ниже 21%) и поступление его в легкие в высоких концентрациях (поскольку гелиокс течет быстрее, чем воздух или кислород, и расходомеры, рассчитанные на последние, дают неверные показания для КГС). При использовании расходомера, откалиброванного для воздуха или кислорода, необходимо применять поправочный коэффициент для корректировки разной скорости потока, а именно 1,4 для гелиокса (60:40), 1,6 для гелиокса (70:30) и гелиокса (80:20). Данные поправочные коэффициенты также следует учитывать при использовании гелиокса в качестве движущего агента при доставке бронхолитиков в аэрозолях, поскольку слишком низкий поток гелиокса может привести к неадекватной доставке бронхолитического средства в дистальные отделы дыхательных путей пациента (60,61).

В целом опыт применения гелиокса в медицинской практике показывает, что он является сравнительно безопасным для пациентов и хорошо переносится при применении в терапии различных патологий бронхолегочной системы.

## 5 Заключение и выводы

Гелиокс-терапия при лечении бронхо-легочных заболеваний приводит к снижению диспноэ, парадоксального пульса, гиперкапнии, повышению пиковых инспираторного и экспираторного потоков и уменьшению гиперинфляции легких; снижает работу дыхания и дыхательное усилие, улучшает дыхательный комфорт, снижает риск повторной интубации трахеи, уменьшает респираторный ацидоз и улучшает механику дыхания; происходит достоверное улучшение основных показателей функции внешнего дыхания, что свидетельствует об улучшении вентиляции легочной ткани. Гелиокс-терапия, немедикаментозный способ воздействия природными физическими факторами искусственными дыхательными кислородно-гелиевыми газовыми смесями, является активной тренировкой сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма в связи с возможностью целенаправленного воздействия на разные уровни регуляции жизненно важных функций организма. Гелиокс-терапия позволяет добиться более быстрой стабилизации газообмена, предупреждая осложнения гемореологической природы у

пациентов с обструктивной дыхательной недостаточностью. Применение гелиокс-терапии целесообразно в комплексной терапии гипоксических состояний обструктивно-респираторного генеза.

Следует отметить, что данные относительно эффективности терапии гелиоксом при обструктивных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей у взрослых и детей, носят достаточно противоречивый характер и для доказательства преимущества ингаляций КГС, по сравнению с дыханием атмосферным воздухом или другими газовыми смесями, требуется проведение дополнительных клинических исследований. Тем не менее, во многих случаях применение терапии гелиоксом позволяет улучшить состояние пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ, пневмонией и обструкцией верхних дыхательных путей.

Анализ литературных данных показывает, что применение гелиокс-терапии эффективно при тяжелых обострениях БА или ХОБЛ, обструкции верхних дыхательных путей, когда наблюдаются увеличение ЧД > 25 ударов/мин., выраженное диспноэ, признаки повышения работы дыхания с участием в дыхании вспомогательных мышц,  $SaO_2 < 90\%$ ,  $PaO_2 < 60$  мм рт. ст. Терапия гелиоксом может рассматриваться как метод, позволяющий поддержать пациента в наиболее уязвимый период ОДН, когда еще в полной мере не проявились свойства медикаментозной терапии (62). Противопоказаниями к применению гелиокса являются: нарушение сознания; остановка дыхания; нестабильная гемодинамика и потребность в вазопрессорах;  $PaO_2 < 40$  мм рт. ст., потребность в кислородо-терапии с  $FiO_2 > 40\%$ ;  $PaCO_2 > 70$  мм рт. ст.; рН крови  $< 7,25$  (62).

## 6 Список литературы

1. McGarvey JM, Pollack CV. Heliox in airway management. *Emerg Med Clin North Am.* 2008; 26(4): p. 905-920.
2. Barach AL. Use of Helium as a New Therapeutic Gas. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 1934; 32(3): p. 462-464.
3. Singhaus CJ, Utidjian LH, Akins RE, Miller TL, Shaffer TH. Growth and development in a heliox incubator environment: a long-term safety study. *Neonatology.* 2007; 91(1): p. 28-35.
4. Barach AL. The use of helium in the treatment of asthma and obstructive lesions in the larynx and trachea. *Ann Intern Med.* 1935; 9(6): p. 739-765.
5. Красновский АЛ, Григорьев СП, Лошкарева ЕО, Золкина ИВ. Использование гелиокса в лечении больных с бронхолегочной патологией. *Российский медицинский журнал.* 2012;(5): p. 46-51.
6. Гриппи МА. Патофизиология легких. 2nd ed. Москва: БИНОМ; 2005.
7. Smith SW, Biros M. Relief of imminent respiratory failure from upper airway obstruction by use of helium-oxygen: a case series and brief review. *Acad Emerg Med.* 1999; 6(9): p. 953-956.
8. Milner QJ, Abdy S, Allen JG. Management of severe tracheal obstruction with helium/oxygen and a laryngeal mask airway. *Anaesthesia.* 2005; 52(11): p. 1087-1089.
9. Khanlou H, Eiger G. Safety and efficacy of heliox as a treatment for upper airway obstruction due to radiation-induced laryngeal dysfunction. *Heart Lung.* 2001; 30(2): p. 146-147.
10. Boorstein JM, Boorstein SM, Humphries GN, Johnston CC. Using helium-oxygen mixtures in the emergency management of acute upper airway obstruction. *Annals of Emergency Medicine.* 1989; 18(6): p. 688-690.
11. Kirkby S, Robertson M, Evans L, Preston TJ, Tobias JD. Helium-oxygen mixture to facilitate ventilation in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Respir Care.* 2013; 58(4): p. 42-46.
12. Skrinckas GJ, Hyland RH, Hutcheon MA. Using helium-oxygen mixtures in the management of acute upper airway obstruction. *Can Med Assoc J.* 1983; 128(5): p. 555-558.

13. Григорьев СП, Лошкарева ЕО, Золкина ИВ, Красновский АЛ, Корвяков СА, Алехин АИ. Применение термогелиокса с небулайзерной терапией в комплексном лечении больных бронхиальной астмой. *Российский медицинский журнал*. 2012;(4): p. 3-6.
14. Kass JE, Castriotta RJ. Heliox therapy in acute severe asthma. *Chest*. 1995; 107(3): p. 757-760.
15. Kass JE, Terregino CA. The effect of heliox in acute severe asthma: a randomized controlled trial. *Chest*. 1999 116; 2: p. 296-300.
16. Gluck EH, Onorato DJ, Castriotta R. Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *Chest*. 1990; 98(3): p. 693-698.
17. Kim IK, Saville AL, Sikes KL, Corcoran TE. Heliox-driven albuterol nebulization for asthma exacerbations: an overview. *Respir Care*. 2006; 51(6): p. 613-618.
18. Henderson SO, Acharya P, Kilagbhan T, Perez J, Korn CS. Use of heliox-driven nebulizer therapy in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med*. 1999; 33(2): p. 141-146.
19. Dorfman TA, Shipley ER, Burton JH, Jones P, Mette SA. Inhaled heliox does not benefit ED patients with moderate to severe asthma. *Am J Emerg Med*. 2000; 18(4): p. 495-497.
20. Шогенова ЛВ. Эффекты применения гелиокса как рабочего газа при проведении ингаляции  $\beta_2$ -агонистов при помощи небулайзера у больных с обострением БА. *Наука и практика*. 2010;: p. 34-50.
21. Manthous CA, Hall JB, Caputo MA, Walter J, Klocksieben JM, Schmidt GA. Heliox improves pulsus paradoxus and peak expiratory flow in nonintubated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(2Pt1): p. 310-314.
22. Schaeffer EM, Pohlman A, Morgan S, Hall JB. Oxygenation in status asthmaticus improves during ventilation with helium-oxyge. *Crit Care Med*. 1999; 27(12): p. 2666-2670.
23. Аминов АА. Автореферат дис..канд. мед. наук. 1988..
24. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, Rowe BH. Heliox for nonintubated acute asthma patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 18(4).
25. Carvalho I, Querido S, Silvestre J, Póvoa P. Heliox in the treatment of status asthmaticus: case reports. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016; 28(1): p. 87-91.

26. Colebourn CL, Barber V, Young JD. Use of helium-oxygen mixture in adult patients presenting with exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Anaesthesia*. 2007; 62(1): p. 32-42.
27. Cruz L, Ferreira AR, Coimbra A, Castel-Branco MG. Helium-oxygen mixtures and acute severe asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009; 37(4): p. 216-217.
28. Swidwa DM, Montenegro HD, Goldman MD, Lutchen KR, Saidel GM. Helium-oxygen breathing in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1985; 87(6): p. 790-795.
29. Jolliet P, Tassaux D, Thouret JM, Chevrolet JC. Beneficial effects of helium:oxygen versus air:oxygen noninvasive pressure support in patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 1999; 27(11): p. 2422-2429.
30. Jolliet P, Tassaux D, Roeseler J, Burdet L, Broccard A. Helium-oxygen versus air-oxygen noninvasive pressure support in decompensated chronic obstructive disease: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med*. 2003; 31(3): p. 878-884.
31. Jolliet P, Ouanes-Besbes L, Abroug F, Ben Khelil J, Besbes M, Garnerio A. A Multicenter Randomized Trial Assessing the Efficacy of Helium/Oxygen in Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(7): p. 871-880.
32. Maggiore SM, Richard JC, Abroug F, Diehl JL, Antonelli M. A multicenter, randomized trial of noninvasive ventilation with helium-oxygen mixture in exacerbations of chronic obstructive lung disease. *Crit Care Med*. 2010; 38(1): p. 145-151.
33. Jaber S, Fodil R, Carlucci A, Boussarsar M, Pigeot J. Noninvasive ventilation with helium-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(4 Pt 1): p. 1191-1200.
34. Tassaux D, Jolliet P, Roeseler J, Chevrolet JC. Effects of helium-oxygen on intrinsic positive end-expiratory pressure in intubated and mechanically ventilated patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 2000; 28(8): p. 2721-2728.
35. deBoisblanc BP, DeBleieux P, Resweber S, Fusco EE, Summer WR. Randomized trial of the use of heliox as a driving gas for updraft nebulization of bronchodilators in the emergent treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 2000; 28(9): p. 3177-3180.
36. Григорьев СП, Лошкарева ЕО, Клишина МЮ, Александров ОВ, Золкина ИВ. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой дыхательной смеси в комплексной

- терапии больных хронической обструктивной болезнью легких. Альманах клинической медицины. 2008;(№17-2): p. 178-179.
37. Красновский АЛ, Григорьев СП, Золкина ИВ, Алехин АИ. Ингаляции подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении больных внебольничной пневмонией. Российский медицинский журнал. 2013;(1): p. 10-14.
38. Ahmedzai SH, Laude E, Robertson A, Troy G, Vora V. A double-blind, randomised, controlled Phase II trial of Heliox28 gas mixture in lung cancer patients with dyspnoea on exertion. *Br J Cancer*. 2004; 90(2): p. 366-371.
39. Martin D, Day J, Ward G, Carter E, Chesrown S. Effects of breathing a normoxic helium mixture on exercise tolerance of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1994; 18(4): p. 206-210.
40. Погорелова ЕА. Эффективность искусственных дыхательных газовых смесей в лечении облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2012;(3): p. 39-41.
41. Yahagi N, Kumon K, Haruna M, Watanabe Y, Matsui J. Helium/oxygen breathing improves hypoxemia after cardiac surgery. *Artif Organs*. ; 21(1): p. 24-27.
42. Beurskens CJ, Brevoord D, Lagrand WK, van den Bergh WM, Vroom MB. Heliox Improves Carbon Dioxide Removal during Lung Protective Mechanical Ventilation. *Crit Care Res Pract*. 2014;; p. 5.
43. Grosz AH, Jacobs IN, Cho C, Schears GJ. Use of helium-oxygen mixtures to relieve upper airway obstruction in a pediatric population. *Laryngoscope*. 2001; 111(9): p. 1512-1514.
44. Kemper KJ, Ritz RH, Benson MS, Bishop MS. Helium-oxygen mixture in the treatment of postextubation stridor in pediatric trauma patients. *Crit Care Med*. 1991; 19(3): p. 356-359.
45. Connolly KM, McGuirt WFJ. Avoiding intubation in the injured subglottis: the role of heliox therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001; 110(8): p. 713-717.
46. Kudukis TM, Manthous CA, Schmidt GA, Hall JB, Wylam ME. Inhaled helium-oxygen revisited: effect of inhaled helium-oxygen during the treatment of status asthmaticus in children. *J Pediatr*. 1997; 130(2): p. 217-224.
47. Carter ER, Webb CR, Moffitt DR. Evaluation of heliox in children hospitalized with acute severe asthma. A randomized crossover trial. *Chest*. 1996; 109(5): p. 1256-1261.

48. Braun Filho LR, Amantéa SL, Becker A, Vitola L, Marta VF. Use of helium-oxygen mixture (Heliox®) in the treatment of obstructive lower airway disease in a pediatric emergency department. *J Pediatr (Rio J)*. 2010; 86(5): p. 424-428.
49. George R, Berkenbosch JW, Fraser RF, Tobias JD. Mechanical ventilation during pregnancy using a helium-oxygen mixture in a patient with respiratory failure due to status asthmaticus. *J Perinatol*. 2001; 21(6): p. 395-398.
50. Abd-Allah SA, Rogers MS, Terry M, Gross M, Perkin RM. Helium-oxygen therapy for pediatric acute severe asthma requiring mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med*. 2003; 4(3): p. 353-357.
51. Cambonie G, Milési C, Fournier-Favre S, Counil F, Jaber S. Clinical effects of heliox administration for acute bronchiolitis in young infants. *Chest*. 2006; 129(3): p. 676-682.
52. Chowdhury MM, McKenzie SA, Pearson CC, Carr S, Pao C. Heliox therapy in bronchiolitis: phase III multicenter double-blind randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2013; 131(4): p. 661-669.
53. Seliem W, Sultan AM. Heliox delivered by high flow nasal cannula improves oxygenation in infants with respiratory syncytial virus acute bronchiolitis. *Jornal de Pediatria*. 2018; 94(1): p. 56-61.
54. Elleau C, Galperine RI, Guenard H, Demarquez JL. Helium-oxygen mixture in respiratory distress syndrome: a double-blind study. *J Pediatr*. 1993; 122(1): p. 132-136.
55. Colnaghi M, Pierro M, Migliori C, Ciralli F, Matassa PG. Nasal continuous positive airway pressure with heliox in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2012; 129(2): p. 333-338.
56. Wolfson MR, Bhutani VK, Shaffer TH, Bowen FJ. Mechanics and energetics of breathing helium in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1984; 104(5): p. 752-757.
57. Ball JAS, Rhodes A, Grounds RM. A review of the use of helium in the treatment of acute respiratory failure. *Clin Intens Care*. 2001; 12(3): p. 105-113.
58. Petros AJ, Tulloh RM, Wheatley E. Heli-NO: Enhanced Gas Exchange with Nitric Oxide in Helium. *Anesthesia & Analgesia*. 1996; 83(4): p. 888-889.
59. Reuben AD, Harris AR. Heliox for asthma in the emergency department: a review of the literature. *Emerg Med J*. 2004; 21(2): p. 131-135.

60. Fink JB. Opportunities and risks of using heliox in your clinical practice. *Respir Care*. 2006; 51(6): p. 651-660.
61. McGee DL, Wald DA, Hinchliffe S. Helium-oxygen therapy in the emergency department. *J Emerg Med*. 1997; 15(3): p. 291-296.
62. Авдеев СН. Дыхательная недостаточность. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2004;(2): p. 11-15.
63. Hess DR, Fink JB, Venkataraman ST, Kim IK, Myers TR. The history and physics of heliox. *Respir Care*. 2006; 51(6): p. 608-612.