

Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19

Л.В.Шогенова^{1,2,✉}, С.Д.Варфоломеев³⁻⁵, В.И.Быков⁴, С.Б.Цыбенкова⁴, А.М.Рябоконе^{4,5}, С.В.Журавель⁶, И.И.Уткина⁶, П.В.Гаврилов⁶, С.С.Петриков⁶, А.Г.Чучалин¹, А.А.Панин⁷

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

³ Институт физико-химических основ функционирования сетей нейронов и искусственного интеллекта Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»: 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 1, офисы Е801–Е804, А818

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля» Российской академии наук: 119991, Россия, Москва, ул. Косыгина, 4

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»: 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1

⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., 3, стр. 21

⁷ Общество с ограниченной ответственностью «Медтехинновации»: 123001, Россия, Москва, Благовещенский пер., 3, стр. 1

Резюме

Представлен метод лечения больных COVID-19 при помощи термической гелий-кислородной смеси (t-He/O₂). Целью исследования явилась оценка влияния t-He/O₂ на вирусную нагрузку, маркеры воспаления и синтез антител (АТ). **Материалы и методы.** В одноцентровое рандомизированное проспективное исследование включены больные COVID-19 ($n = 60$; медиана возраста – 56,7 (45–61) года). Пациенты рандомизированы в 2 группы: в стандартный протокол лечения больных COVID-19 1-й группы ($n = 30$: 17 мужчин, 13 женщин; средний возраст – 58 (45–59,5) лет) включена терапия t-He/O₂; у пациентов 2-й группы ($n = 30$: 16 мужчин, 14 женщин; 55 (46–66) лет) проводилась стандартная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации для больных COVID-19. Из 60 пациентов, включенных в исследование, 28 (46,7 %) являлись медицинскими работниками. У всех больных результат теста ПНК коронавируса SARS-CoV-2 был положительным, выявлены компьютерно-томографические (КТ) признаки поражения легких по типу «матового стекла» и участки консолидации. Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, площади поражения легочной паренхимы, лабораторным данным. **Результаты.** В результате применения t-He/O₂ элиминация вируса SARS-CoV-2, подтвержденная методом полимеразной цепной реакции, происходила в течение 48–72 ч от момента начала ингаляций. У всех пациентов обнаружены следующие изменения: синтез АТ иммуноглобулина (Ig) М и -G, повышение уровня лимфоцитов, снижение уровня С-реактивного белка, восстановление уровней аланин- и аспаратаминотрансферазы, D-димера, ферритина. Эти признаки становились более выраженными у пациентов 1-й группы в течение 72–168 ч по сравнению с таковыми у больных 2-й группы, где эти результаты достигались на 10-е сутки терапии. **Заключение.** При включении ингаляций t-He/O₂ в стандартную терапию пациентов, переносящих инфекционное заболевание, вызванное SARS-CoV-2, с КТ-признаками пневмонии I и II степени тяжести отмечено снижение вирусной нагрузки и уровня маркеров воспаления, повышение эффективности лечения; происходит также стимуляция синтеза АТ IgG и IgM, вызывая эффект «термовакцинации». В настоящее время изучается ответ на воздействие t-He/O₂ у пациентов с КТ-признаками пневмонии III степени тяжести. Продemonстрирован положительный эффект у тяжелых больных, однако при этом требуются дальнейшее изучение и статистический анализ результатов терапии.

Ключевые слова: термическая гелий-кислородная смесь, гелий, полимеразная цепная реакция, иммуноглобулин G, иммуноглобулин M, COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шогенова Л.В., Варфоломеев С.Д., Быков В.И., Цыбенкова С.Б., Рябоконе А.М., Журавель С.В., Уткина И.И., Гаврилов П.В., Петриков С.С., Чучалин А.Г., Панин А.А. Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 533–543. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-533-543

Effect of thermal helium-oxygen mixture on viral load in COVID-19

Lyudmila V. Shogenova^{1,2,✉}, Sergey D. Varfolomeev³⁻⁵, Valeriy I. Bykov⁴, Svetlana B. Tsybenova⁴, Anna M. Ryabokon^{4,5}, Sergey V. Zhuravel⁶, Irina I. Utkina⁶, Pavel V. Gavrilo⁶, Sergey S. Petrikov⁶, Aleksandr G. Chuchalin¹, Aleksandr A. Panin⁷

¹ N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

² D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

- ³ Institute of physical and chemical bases of functioning of networks of neurons and artificial intelligence, M.V.Lomonosov Moscow Federal State University: Lomonosovsky Prospekt 27, build. 1, offices E801–E804, A818, 119192, Moscow, Russia
- ⁴ N.M.Emanuel' Federal State Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences: Kosygina ul. 4, Moscow, 119991, Russia
- ⁵ M.V.Lomonosov Moscow Federal State University: Leninskie gory 1, Moscow, 119991, Russia
- ⁶ N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department: Bol. Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia
- ⁷ "Medtekhinnovatsii" Limited Liability Company: Blagoveshchenskiy per. 3, build. 1, Moscow, 123001, Russia

Abstract

In this paper, we will discuss the use of t-He/O₂ in the treatment of patients with the viral disease COVID-19. **The aim** of the study is to evaluate the effect of thermal helium-oxygen therapy on viral load, inflammatory markers, and antibody synthesis. **Methods.** A single-center, randomized, prospective study included 60 patients with COVID-19. Patients were divided into two groups: 1 ($n = 30$; 17 male, 13 female) – t-He/O₂ therapy was included in the standard COVID-19 treatment Protocol; 2 ($n = 30$; 16 male, 14 female) – standard therapy in accordance with the clinical recommendations of Healthcare Ministry of Russia for patients with COVID-19. Of the 60 patients included in the study, 28 (46.7%) were medical professionals. The median age of patients in the study was 56.7 (45 – 61) years old. In the group 1 – 58 (45 – 59.5) years old, in the group 2 – 55 (46 – 66) years old. All patients had a positive test of SARS-CoV-2 coronavirus RNA, CT signs of "ground-glass opacity" type lung damage, and areas of air space consolidation. Patients were comparable by gender, age, body mass index (BMI), area of lesion of the pulmonary parenchyma, laboratory data. **Results.** As a result of the use of t-He/O₂, the elimination of the SARS-CoV-2 virus occurred within 48 – 72 hours from the start of inhalation and was confirmed by PCR test. The following changes were found in all patients: synthesis of IgM and IgG antibodies, increase in lymphocytes level, decrease of C-reactive protein, restoration of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels, D-dimer, and ferritin. These signs became more pronounced in the 1st group within 72 – 168 hours, compared with the 2nd group, where these results were achieved on the 10th day of therapy. **Conclusion.** The inclusion of thermal inhalation a gas mixture of helium and oxygen (t-He/O₂) in the standard therapy of patients carrying infectious disease caused by SARS-CoV-2 with CT signs of COVID-19 pneumonia (CT1, CT2 grades) reduces the viral load by stimulating antibody synthesis, as the type of immunoglobulin G, and immunoglobulin M causing the effect of "termovaccination"; increases the effectiveness of treatment, reducing the markers of inflammation.

Key words: thermal helium-oxygen mixture, helium, PCR, immunoglobulin G, immunoglobulin M, COVID-19.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Shogenova L.V., Varfolomeev S.D., Bykov V.I., Tsybenova S.B., Ryabokon' A.M., Zhuravel S.V., Utkina I.I., Gavrilov P.V., Petrikov S.S., Chuchalin A.G., Panin A.A. Effect of thermal helium-oxygen mixture on viral load in COVID-19. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 533–543 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-533-543

Вспышка новой коронавирусной болезни COVID-19 началась в декабре 2019 г. в городе Ухань (Китай) и превратилась в крупную пандемию [1, 2]. В качестве возбудителя идентифицирован коронавирус тяжело-острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), представляющий собой окутанный положительной нитью РНК-вирус [3, 4]. На 11.09.20 в мире зарегистрированы 28 506 254 случая заболевания коронавирусом COVID-19 и 915 920 летальных исходов¹.

Борьба с коронавирусной инфекцией — чрезвычайно острая проблема, при которой требуется разработка новых методов, расширяющих диапазон возможностей современной терапии и профилактики. Лекарственные средства, рекомендуемые Всемирной организацией здравоохранения для лечения COVID-19, пока отсутствуют.

Рекомендуемая и применяемая в настоящее время терапия является поддерживающей, используются некоторые перепрофилированные противовирусные препараты, применяемые при лечении инфицированных вирусом иммунодефицита человека — гидроксихлорохин, ремдесевир, лопинавир / ритонавир и ингибиторы рецепторов интерлейкина-6, плазматерапия [5–8].

Большие надежды возлагаются на создание синтетических вакцин, действующих на уровне синте-

за антител (АТ), специфически взаимодействующих с теми или иными белками вируса. В этих условиях актуальна проблема поиска новых методов терапии COVID-19.

Инертный газ гелий открыт в 1868 г. одновременно П.Жансеном и Н.Локьером, о чем они независимо друг от друга сообщили Французской академии наук. Важную роль в исследовании физико-химических свойств гелия сыграл академик П.Л.Капица. Цикл работ начат им еще на стажировке в лаборатории Резерфорда в Лондоне (1938), затем работы были продолжены в Москве совместно с академиком Л.Д.Ландау [9–13]. Оба ученых были удостоены Нобелевской премии за исследование физических свойств гелия.

Клинический опыт применения гелиокса авторами данной статьи насчитывает > 20 лет. Изначально t-He/O₂ применялся у больных с гипоксемической формой дыхательной недостаточности, а в дальнейшем — и при гиперкапнической форме^{2,3}.

В последние годы этот опыт применен при лечении неврологических больных с ишемическим инсультом [14, 15], а также для коррекции кислородного статуса у беременных в III триместре⁴.

В настоящее время разработана новая методика борьбы с коронавирусным поражением организма,

¹ <https://news.mail.ru/story/incident/koronavirus>

² Куценко М.А. Острая дыхательная недостаточность у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких и ее лечение кислородно-гелиевой смесью: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.

³ Шогенова Л.В. Эффективность терапии гелиоксом больных обструктивными болезнями легких при острой дыхательной недостаточности: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.

⁴ Патент РФ на изобретение RU2727750C1 от 08.11.19. Шугинин И.О., Панин А.А., Чучалин А.Г., Петрухин В.А., Шидловская Н.В., Лысенко С.Н. Способ лечения беременных с фетоплацентарной недостаточностью. Доступно на: <https://patent.ru/patent/RU2727750C1>

основанная на использовании термогелиокса (ингаляции высокотемпературной смесью гелия и кислорода — $t\text{-He/O}_2$).

Клиническому исследованию предшествовал теоретический анализ динамических процессов развития острой вирусной инфекции с оценкой потенциальных возможностей терапевтического эффекта ингаляций $t\text{-He/O}_2$. Кинетическая модель включала описание динамики роста и размножения вируса в организме, поражения вирусом клеток-реципиентов, ответа организма — выработки АТ и эффекты термодеструкции вирусов. По данным теоретического анализа предсказаны потенциальные эффекты ингаляции $t\text{-He/O}_2$ — выработка АТ на белки разрушенных вирусных частиц [16]. На основе изучения белкового состава конденсата выдыхаемого воздуха показана безопасность применения $t\text{-He/O}_2$ [17].

В представленной работе речь пойдет о применении $t\text{-He/O}_2$ при лечении пациентов с вирусным заболеванием COVID-19.

Материалы и методы

Исследуемая группа. В одноцентровое рандомизированное проспективное исследование были включены пациенты ($n = 60$; средний возраст — 56,7 (45–61) года) с COVID-19, сопоставимые по полу ($p = 0,403$) и возрасту ($p = 0,537$). Больные распределены на 2 группы: 1-ю ($n = 30$: 17 мужчин, 13 женщин; средний возраст — 58 (45–59,5) лет) составили лица, которым в стандартный протокол лечения COVID-19 включена терапия $t\text{-He/O}_2$, во 2-ю ($n = 30$: 16 мужчин, 14 женщин; средний возраст — 55 (46–66) лет) — пациенты, получавшие стандартную терапию согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версии 5, 6, 7, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации 08.03.20, 28.04.20 и 03.06.20 соответственно) [18]. Медицинскими работниками являлись 28 (46,7 %) из 60 пациентов, включенных в исследование.

Общая характеристика пациентов в группах на момент включения в исследование представлена в табл. 1.

Общая характеристика клинических симптомов пациентов 1-й и 2-й групп, включающая ощущение потери обоняния и вкуса, насморк, чувство нехватки воздуха, одышку, слабость, повышение температуры, головную боль, боль в мышцах и горле, сухой кашель, представлена в табл. 2.

Всем пациентам, включенным в протокол исследования от 20.04.20 № 11–20, одобренный Этическим комитетом по биомедицинской этике Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», проводилось лечение пневмонии, вызванной виру-

Таблица 1
Общая характеристика пациентов на момент
включения в исследование
Table 1
General characteristics of patients in groups at the time of
inclusion in the study

Показатели	1-я группа ($n = 30$)	2-я группа ($n = 30$)
Возраст, годы	56 [45; 59,5]	52 [46; 66]
Пол:		
мужской, n	17	16
женский, n	13	14
Длительность заболевания, сутки	2 [1; 4]	3 [1; 5]
ЧДД в минуту	25,9 [22; 28]	24,9 [20; 27]
ЧСС в минуту	110,6 [89,3; 122,1]	115,2 [91,7; 128,4]
SpO ₂ , %	94 [88; 96]	93 [87; 95]
Положительная ПЦР на коронавирус, n	30	30
Объем поражения легких на КТ при пневмонии, %	25,2 [21; 42,5]	26 [25; 41,7]
Неинвазивная вентиляция легких / высокочастотная оксигенотерапия, n	24	23
Уровень:		
D-димера, нг / мл	358 [270; 387]	354 [294; 432]
C-реактивного белка, мг / л	65,1 [45,2; 75,6]	62,1 [39,1; 67,4]
Ферритина, мг / л	568,8 [423,2; 620,8]	602,8 [529,4; 75,3]
лимфоцитов, %	15,4 [12,8; 23,2]	17,2 [14,7; 28,1]
АСТ ед. / л	35,4 [30,2; 49,1]	34,2 [28,9; 43,5]
АЛТ ед. / л	38,1 [34,1; 42,1]	36,2 [32,1; 39,2]
IgM, COI	0,8 [0,62; 3,21]	1,2 [0,79; 3,18]
IgG, ед. / мл	16,5 [12,2; 22,1]	17,1 [15,1; 25,1]

Примечание: ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений; SpO₂ — насыщение гемоглобина кислородом; ПЦР — полимеразная цепная реакция; КТ — компьютерная томография; АСТ — аспарагинаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза. Количественные данные представлены как медиана (нижний — верхний квартиль).

Note: Quantitative data are presented as median (lower — upper quartile).

сом SARS-CoV-2, в период с 21 апреля по июнь 2020 г. включительно.

У всех пациентов проводилась диагностика с помощью специфических молекулярных тестов (детектирующий амплификатор CFX-96 REAL TIME; Bio-Rad, США) на респираторных образцах (мазок из горла и носоглотки), выполнялись компьютерно-томографическое (КТ) исследование легких, исследование газового состава артериальной крови

Таблица 2
Общая характеристика клинических симптомов
у пациентов 1-й и 2-й групп; n
Table 2
General characteristics of clinical symptoms
in group 1 and 2; n

Симптомы	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)	
	есть	нет	есть	нет
Ощущение потери обоняния и вкуса	27	3	25	5
Насморк	25	5	24	6
Чувство нехватки воздуха	28	2	27	3
Одышка	28	2	27	3
Слабость	26	4	25	5
Повышение температуры	29	1	30	0
Головная боль	24	6	29	1
Боль в мышцах	25	5	29	1
Боль в горле	27	3	25	5
Кашель сухой	28	2	28	2

экспресс-методом на автоматическом анализаторе ABL-500 (*Radiometer Copenhagen*, Дания), измерение содержания иммуноглобулина (Ig) М и -G в сыворотке крови на иммунохемилюминесцентном анализаторе (*Mindray 6 000*, США), общий анализ крови, исследование сывороточных маркеров (уровень D-димера, С-реактивного белка (СРБ), ферритина, лимфоцитов, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)).

У всех пациентов выявлены РНК коронавируса SARS-CoV-2, КТ-признаки поражения легких по типу «матового стекла», участки консолидации.

Критерии включения в исследование:

- возраст >18 лет;
- положительный тест РНК коронавируса SARS-CoV-2;
- КТ-признаки вирусной пневмонии (I и II степени тяжести);
- индекс оксигенации ≥ 150 по Берлинской классификации;
- повышение уровня СРБ и скорости оседания эритроцитов.

Критерии исключения из исследования:

- индекс оксигенации < 150;
- искусственная вентиляция легких;
- выраженное нарушение сознания (< 10 баллов по шкале Глазго);
- нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.);
- частота сердечных сокращений (ЧСС) < 50 или > 160 мин;
- уровень гемоглобина < 115;
- обильная секреция мокроты, рвота, препятствующие использованию масок;

- острое нарушение мозгового кровообращения;
- острый инфаркт миокарда в течение последних 6 мес.;
- беременность.

Дизайн исследования

У всех пациентов проводились забор мазка со слизистой полости носа и ротоглотки для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 и венозной крови на АТ IgG и IgM коронавируса SARS-CoV-2 методом стандартного иммуноферментного анализа, определение уровней СРБ, D-димера, ферритина, лимфоцитов, АСТ и АЛТ. Интервал мониторингирования по дням в исследуемых группах представлен в табл. 3. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Терапия газовыми смесями

Терапия t-He/O₂ выполнялась на аппарате «Гелиокс-Экстрим» (ООО «Медтехинновации», Россия, код медицинского изделия: 944460; ТУ 9444-001-0116489960-2915) через порт кислорода и порт гелия, куда подавались кислород и гелий соответственно. Кислород поступал из централизованной стационарной кислородной разводки, медицинский гелий «А» — из 10-литрового металлического баллона под давлением 200 атм через регулятор давления на 15 атм (GCE, Китай). В данной работе использовался медицинский гелий марки «А» (99,995 %; ТУ 20.11.11-005-45905715-2017, Общество с ограниченной ответственностью «НИИ КМ», Россия). В аппарате происходило смешивание 2 газов (гелия и кислорода) в соответствии с заданной концентрацией. Затем смесь He и O₂ через дыхательный фильтр Inter-Guard™ (*Intersurgical Ltd*, Великобритания) и шланг Flextube (*Intersurgical Ltd*, Великобритания) подавалась в термистор аппарата «Гелиокс-Экстрим» с подсоединенными клапаном выдоха (*Intersurgical Ltd*, Великобритания) и лицевой анестезиологической маской QuadraLite (*Intersurgical Ltd*, Великобритания).

Ежедневно пациентам проводились 4 ингаляционные процедуры по 15 мин с 15-минутным интервалом. Концентрация He и O₂ подбиралась индивидуально для каждого пациента в пределах 79–50 % (He) и 21–50 % (O₂) для поддержания уровня насыщения гемоглобина кислородом (SpO₂) в пределах 97–99 % при температуре 75–96 °C в зависимости от показателей сатурации, дыхательного объема и комфорта пациента.

При SpO₂ ≥ 93 % ингаляция t-He/O₂ начиналась в соотношении He / O₂ — 79 / 21 % соответственно при температуре 85–96 °C с постепенным повышением фракции O₂ каждую минуту на 2 % до достижения целевых показателей SpO₂ — 97–99 %.

При 85 $\leq$ SpO₂ $\leq$ 92 % ингаляция t-He/O₂ начиналась в соотношении He / O₂ — 70 / 30 % соответственно при температуре 85–96 °C с постепенным по-

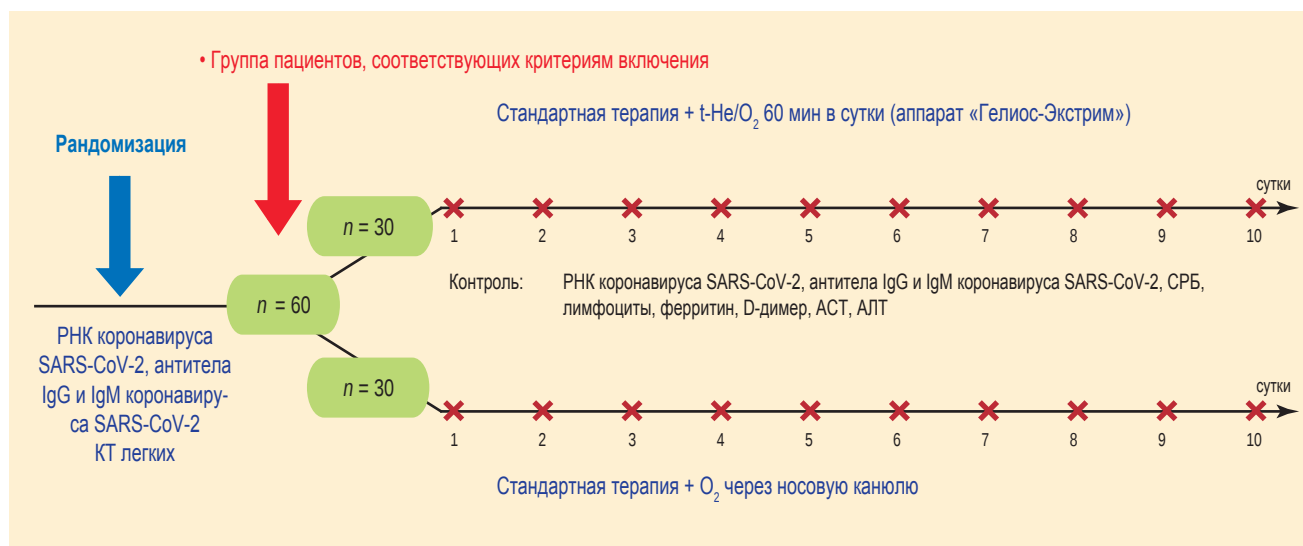


Рис. 1. Дизайн исследования (рандомизированное простое сравнительное) в параллельных группах ($n = 60$)

Примечание: t-He/O₂ – термическая гелий-кислородная смесь; Ig – иммуноглобулин; СРБ – С-реактивный белок; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; КТ – компьютерная томография.

Figure 1. The design of the study (randomized simple comparative) in parallel group ($n = 60$)

вышением концентрации O₂ каждую минуту на 2 % до целевых значений SpO₂ 97–99 %.

При SpO₂ < 85 % ингаляция t-He/O₂ начиналась в соотношении He / O₂ – 65 / 35 % соответственно при температуре вдыхаемой гелий-кислородной смеси 75–84 °C с постепенным повышением концентрации O₂ каждую минуту на 2 %, но ≤ 50 %, т. е. по достижении соотношения He / O₂ значения ≤ 50 : 50 % с условием поддержания SpO₂ – 97–99 %.

Ингаляционная терапия продолжалась до момента повышения дыхательного объема > 1 000 мл. В случае превышения дыхательного объема > 1 000 мл дыхательный цикл прерывался из контура аппарата и больные делали 1–2 вдоха газовой смесью, фракционная концентрация кислорода которой составляла 21 %. Затем вновь прикладывали лицевую маску к лицу пациента и продолжали дыхание t-He/O₂ в той же концентрации He и O₂, на которой

прерывали дыхание из контура аппарата. Контроль SpO₂ осуществлялся при помощи пульсоксиметра OxyShuttle (Sensor Medics, США), дыхательного объема – при помощи монитора, встроенного в аппарат «Гелиокс-Экстрим».

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного пакета SPSS 17.0 (SPSS Inc., США). Для количественных переменных данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (нижний–верхний). Использовались методы непараметрической статистики с применением U-критерия Манна–Уитни (для сравнения переменных между группами). В каждой группе для оценки динамики применялся ранговый дисперсионный

Таблица 3

Интервал мониторинга по дням в исследуемых группах

Table 3

Monitoring interval by day in the study groups

Показатель	Скрининг / рандомизация	День									
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
ПЦР	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IgG, ед. / мл	+			+				+			+
IgM, COI	+			+				+			+
СРБ, мг / л	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
D-димер, нг / мл		+		+				+			+
СРБ, мг / л		+		+				+			+
Ферритин, мг / л		+		+				+			+
Лимфоциты, %		+		+				+			+
АСТ, ед. / л		+		+				+			+
АЛТ, ед. / л		+		+				+			+

Примечание: ПЦР – полимеразная цепная реакция; Ig – иммуноглобулин; СРБ – С-реактивный белок; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

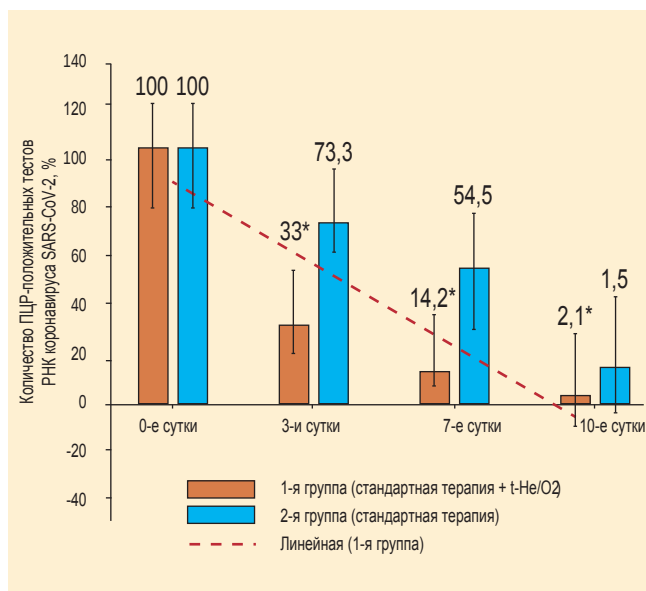


Рис. 2. Количество положительных тестов при проведении анализа методом полимеразной цепной реакции в группах сравнения. Примечание: ПЦР — полимеразная цепная реакция; t-He/O₂ — термическая гелий-кислородная смесь; * — $p < 0,05$.

Figure 2. Number of the positive polymerase chain reaction tests in comparison groups. Note: *, $p < 0.05$.

анализ Фридмана с последующим парным сравнением с помощью критерия Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне ингаляционной терапии t-He/O₂ ни у одного пациента не выявлено объективных, связанных с процедурой побочных эффектов. Один пациент отказался от ингаляционной терапии на 2-е сутки т. к. субъективно плохо переносил высокую температуру. Таким образом, в дальнейшем численность 1-й группы составила 29 пациентов, 2-й — 30. Никто из пациентов не нуждался в искусственной вентиляции легких. Летальных исходов в 1-й и 2-й группах не установлено. Медиана пребывания в стационаре составила 15 (13–35) дней [12,7; 34,6]. Все пациенты в дальнейшем были выписаны из стационара.

Динамика числа положительных тестов РНК коронавируса SARS-CoV-2 при проведении анализа методом полимеразной цепной реакции в группах сравнения

У пациентов 1-й группы отмечалось статистически достоверное снижение положительных тестов РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В 1-й группе больных COVID-19, получавшей ингаляцию t-He/O₂, отрицательная ПЦР-реакция приходилась на 3-й день, у некоторых больных она становилась отрицательной уже в 1-е сутки после начала терапии. На фоне стандартной терапии во 2-й группе положительная реакция на вирусный антиген выявлялась от 7 дней

до 4 нед. от начала заболевания, в отдельных случаях — в течение более длительного периода (рис. 2).

Динамика изменения уровня Д-димера в группах сравнения

У пациентов 1-й группы отмечалось статистически достоверное снижение показателя Д-димера уже на 3-и сутки в сравнении со 2-й группой, у больных которой статистически значимое снижение отмечалось на 7-е сутки. В 1-й группе установлена также достоверно более высокая динамика уровня Д-димера в течение 10 дней (рис. 3).

Динамика изменения уровня ферритина в группах сравнения

Уровень ферритина оставался высоким как в 1-й, так и во 2-й группе. Статистически снижение уровня ферритина наблюдалось на 7-е и 10-е сутки (рис. 4).

Динамика изменения уровня С-реактивного белка у пациентов групп сравнения

На фоне проведения стандартной терапии у пациентов 2-й группы статистически сохранялся рост уровня СРБ на 3-и сутки при статистически значимом

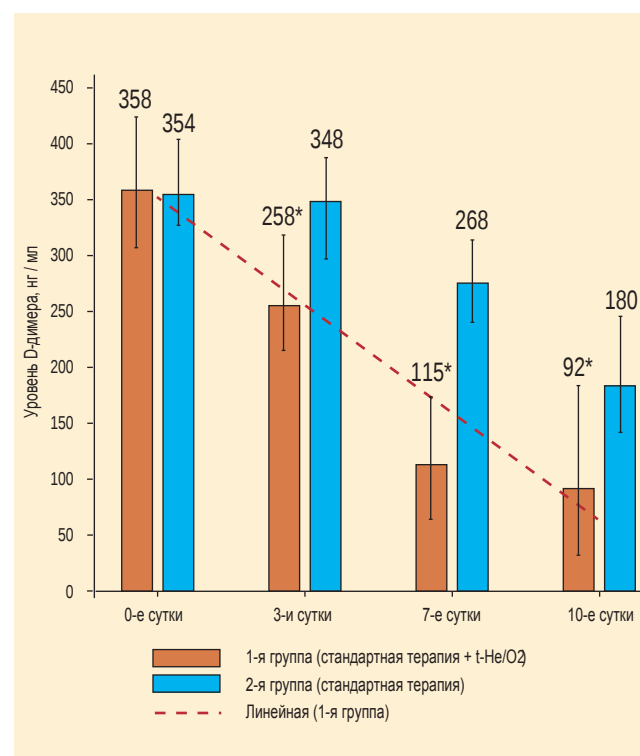


Рис. 3. Динамика изменения уровня Д-димера в группах сравнения.

Примечание: t-He/O₂ — термическая гелий-кислородная смесь; * — $p < 0,05$.

Figure 3. Dynamics of the D-dimer indicator in comparison groups.

Note: *, $p < 0.05$.

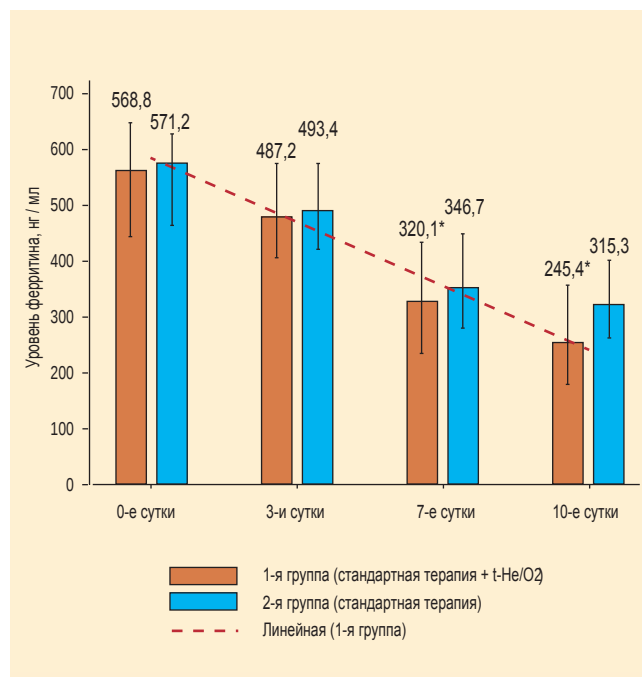


Рис. 4. Динамика изменения уровня ферритина в группах сравнения

Примечание: * — $p < 0,05$.

Figure 4. Dynamics of the ferritin indicator in comparison groups

Note: *, $p < 0.05$.

снижении на 7-е и 10-е сутки. В 1-й группе также отмечался рост СРБ на 3-и сутки, но статистически незначимо. На 7-е и 10-е сутки в 1-й группе снижение СРБ было статистически значимо в сравнении с таковым во 2-й группе (рис. 5).

Динамика изменения уровня лимфоцитов в группах сравнения

Исходно у пациентов 1-й и 2-й групп наблюдался низкий уровень лимфоцитов. Включение t-He/O₂ в комплексную терапию позволило статистически повысить уровень лимфоцитов у пациентов 1-й группы на 3-и сутки и добиться полного восстановления — на 7-е сутки. У больных 2-й группы на 3-и сутки отмечалось статистическое снижение лимфоцитов в сравнении с исходными цифрами. На 3-и и 7-е сутки отмечался статистически значимый рост уровня лимфоцитов, но статистически более низкий в сравнении с таковым в 1-й группе (рис. 6).

Динамика изменения уровня аспартатаминотрансферазы в группах сравнения

Исходно у пациентов обеих групп наблюдался высокий уровень АСТ. В 1-й группе отмечалось статистическое значимое его снижение на 3-и сутки и постепенное снижение на 7-е и 10-е сутки. Во 2-й группе на 3-и сутки сохранялся рост АСТ статистически выше исходного. На 7-е и 10-е сутки наблюдалось снижение уровня АСТ, но более низкое, чем в 1-й группе (рис. 7).

Динамика изменения уровня аланинаминотрансферазы в группах сравнения

Исходно у пациентов обеих групп наблюдался высокий уровень АЛТ. В 1-й группе отмечалось статистическое его снижение на 3-и сутки с постепенным снижением на 7-е и 10-е сутки. Во 2-й группе на 3-и сутки сохранялся рост уровня АЛТ. На 3-и и 7-е сутки отмечалось снижение уровня АЛТ, однако оно оставалось статистически более высоким по сравнению с исходным и статистически более низким по сравнению с таковым у больных 1-й группы (рис. 8).

Динамика изменения уровня IgM в группах сравнения

Исходно в 1-й и во 2-й группе также наблюдался иммунный ответ. В 1-й группе статистически он достиг максимального значения на 7-е сутки и снизился на 10-е сутки. Во 2-й группе максимального значения иммунный ответ достиг лишь на 10-е сутки (рис. 9).

Динамика изменения уровня IgG в группах сравнения

В 1-й группе на фоне терапии t-He/O₂ уже на 3-и сутки отмечен статистический рост уровня IgG и статистически значимое повышение на 7-е и 10-е сутки. Во 2-й группе на фоне стандартной терапии рост уровня IgG на 3-и и 7-е сутки был статистически незначимым. Статистический рост IgG наблюдался при сравнении с таковым в 1-е и 10-е сутки терапии. При сравнении показателей статистически более высокий прирост уровня IgG на 3-е, 7-е и 10-е сутки установлен в 1-й группе (рис. 10).

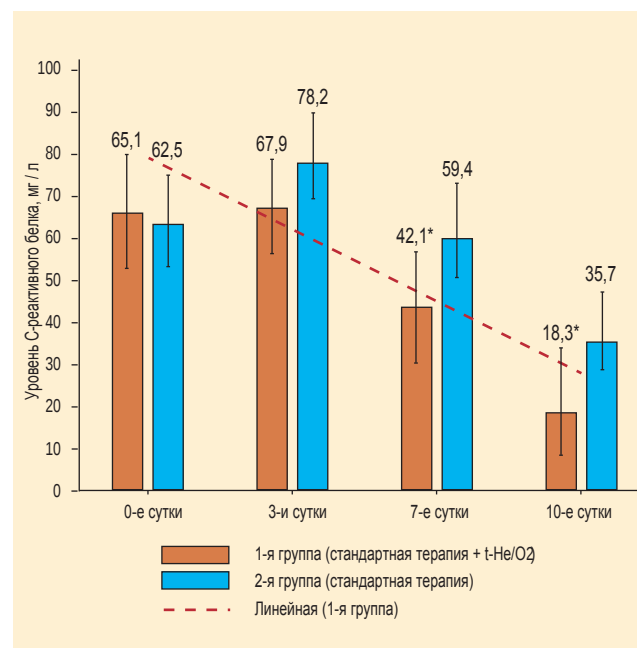


Рис. 5. Динамика изменения уровня С-реактивного белка у пациентов групп сравнения

Примечание: * — $p < 0,05$.

Figure 5. Dynamics of the DRR indicator in comparison groups

Note: *, $p < 0.05$.

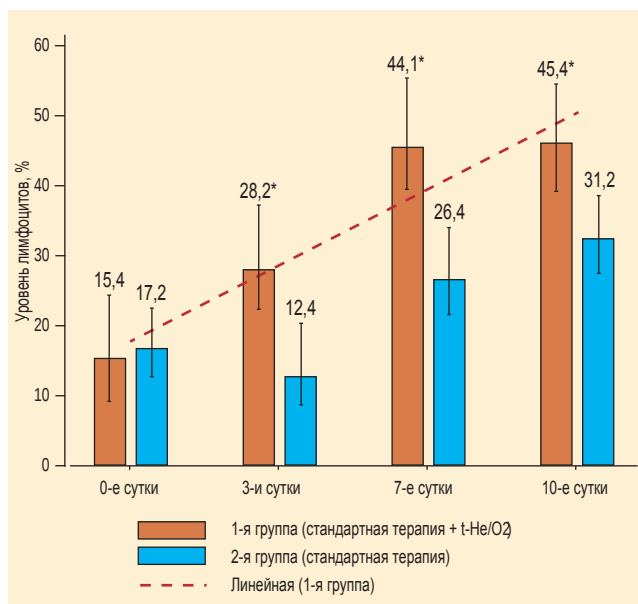


Рис. 6. Динамика изменения уровня лимфоцитов в группах сравнения

Примечание: * — $p < 0,05$.

Figure 6. Dynamics of lymphocytes in the comparison group

Note: *, $p < 0.05$.

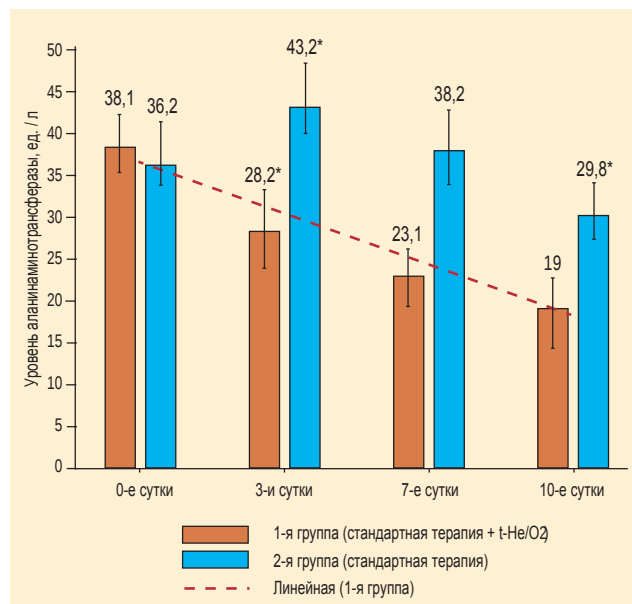


Рис. 8. Динамика изменения уровня аланинаминотрансферазы в группах сравнения

Примечание: * — $p < 0,05$.

Figure 8. The dynamics of alanineaminotransferase in the comparison group

Note: *, $p < 0.05$.

Обсуждение

Продemonстрировано, что на 2–3-и сутки использования t-He/O₂ организм освобождается от полноразмерных вирусных частиц, что подтверждается по результатам анализа методом ПЦР. Выработка АТ в дальнейшем идет, по-видимому, на белки-продукты термодеструкции вируса. Использование

t-He/O₂ стимулирует синтез IgM и IgG с первой процедуры. Во 2-й группе (без использования ингаляций t-He/O₂) у 60 % пациентов в течение первых 3 суток синтез АТ IgM и IgG был практически блокирован и начался на 2–3-й день после индукции.

При рассмотрении динамики синтеза IgG и IgM при использовании t-He/O₂ в комбинации со стандартной терапией в случае коронавирусной инфек-

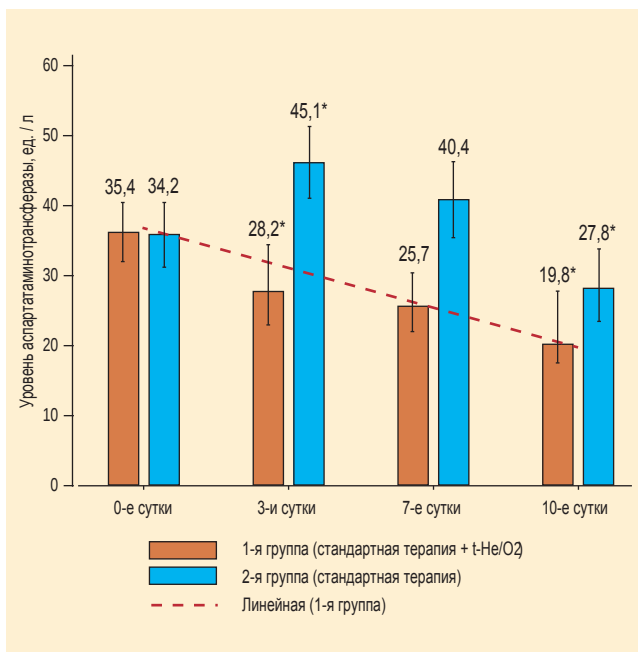


Рис. 7. Динамика изменения уровня аспартатаминотрансферазы в группах сравнения

Примечание: * — $p < 0,05$.

Figure 7. The dynamics of aspartateaminotransferase in the comparison group

Note: *, $p < 0.05$.

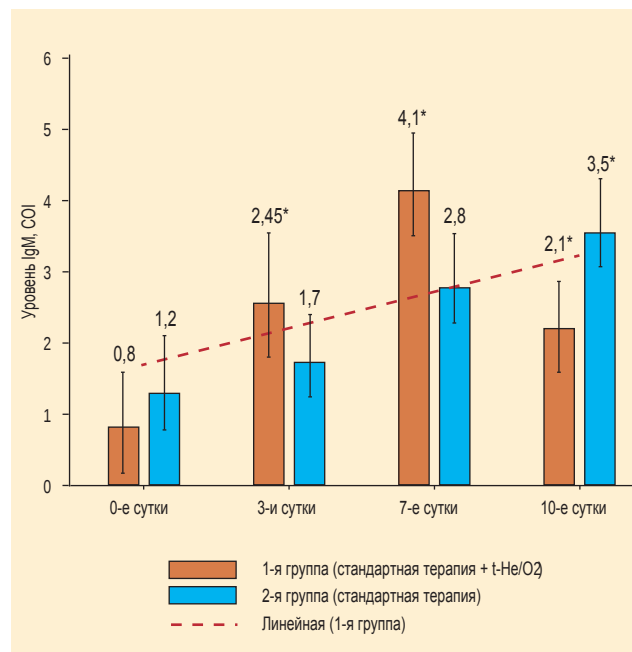


Рис. 9. Динамика изменения уровня IgM в группах сравнения

Примечание: * — $p < 0,05$.

Figure 9. The dynamics of IgM in the comparison group

Note: *, $p < 0.05$.

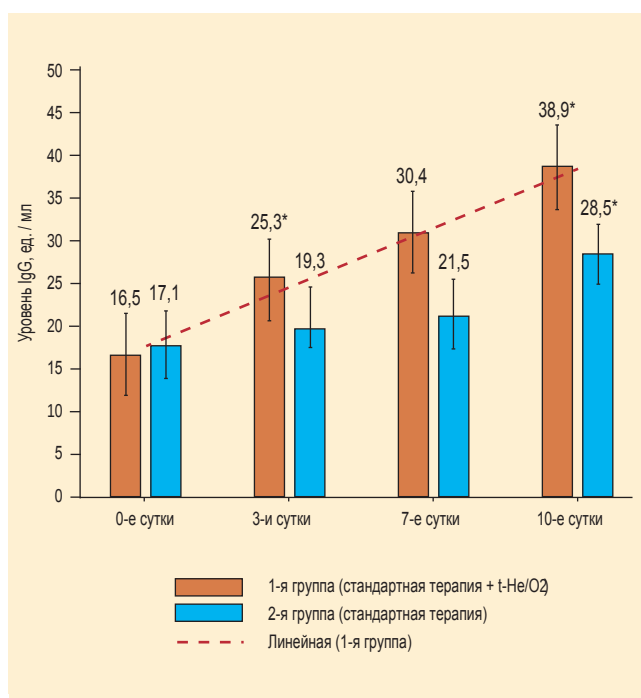


Рис. 10. Динамика изменения уровня IgG в группах сравнения

Примечание: * — $p < 0,05$.

Figure 10. The dynamics of IgG in the comparison group

Note: *, $p < 0.05$.

ции однозначно продемонстрированы активация иммунной системы и стимуляция образования специфических АТ.

Следует также отметить, что различные биохимические системы организма включаются, несмотря на сложный характер иммунного ответа. В частности, СРБ рассматривается как один из компонентов сложной цепи биохимических процессов, одним из первых реагирующих на бактериальную и вирусную инфекцию. При рассмотрении сравнительной динамики накопления и снижения уровня СРБ в процессе стандартного лечения и терапии с применением ингаляций t-He/O₂ в динамике ответа обнаружены принципиальные различия. При обычном течении болезни в большинстве случаев происходит относительно медленное накопление СРБ, достигающее максимального значения на 2–4-е сутки лечения. Последующий процесс лечения в динамике характеризуется снижением уровня СРБ. Ингаляции t-He/O₂ стимулируют быстрое накопление СРБ с переходом системы с начального периода к экспоненциальному снижению.

Стимулирование иммунного ответа при воздействии t-He/O₂ можно определить термином «термовакцинация». Экспериментально показано, что на 2–3-и сутки использования t-He/O₂ организм освобождается от полноразмерных вирусных частиц по данным ПЦР-анализа. Выработка АТ происходит, по-видимому, на белки-продукты термодеструкции вируса. В обсуждаемом случае речь идет о классической вакцинации ослабленным или разрушенным антигеном. Принципиально положительное отличие заключается в том, что процесс происходит *in vivo* с участием естественных вирусных белков, при этом

«термовакцинация» может иметь широкий спектр специфичности.

Однако механизм наблюдаемого эффекта стимуляции иммунного ответа при воздействии t-He/O₂ требует дальнейшего исследования. Разработанная и исследованная кинетическая модель² [13] объясняет наблюдаемые эффекты увеличением концентрации антигена при термодеструкции вируса.

Заключение

Итак, по результатам исследования установлено, что при включении ингаляций t-He/O₂ в стандартную терапию пациентов с КТ-признаками пневмонии I и II степени тяжести, переносящих инфекционное заболевание, вызванное SARS-CoV-2, снижается вирусная нагрузка, происходит стимуляция синтеза АТ IgG и IgM, вызывая эффект «термовакцинации», повышается эффективность лечения, снижается уровень маркеров воспаления.

В настоящее время продолжается изучение ответа пациентов с КТ-признаками пневмонии III степени тяжести на воздействие t-He/O₂, однако положительный эффект у тяжелых больных продемонстрирован достаточно наглядно, при этом требуются дальнейшее изучение проблемы и статистический анализ.

Литература

1. World Health Organization. Novel Coronavirus — China. Available at: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> [Accessed: April 20, 2020].
2. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579 (7798): 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
3. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (6): 102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
4. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Haque S. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A comparative overview. *Infez. Med.* 2020; 28 (2) 174–184.
5. Scavone C., Brusco S., Bertini M. et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next? *Br. J. Pharmacol.* 2020; 10.1111/bph.15072. [Preprint. Posted 2020, Apr. 24]. DOI: 10.1111/bph.15072.
6. Ye M., Fu D., Ren Y. et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 10.1002/jmv.25882. DOI: 10.1002/jmv.25882.
7. Kalil A.C. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*. 2020; 323 (19): 1897–1898. DOI: 10.1001/jama.2020.4742.
8. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.

- Lancet*. 2020; 395 (10229) 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
9. Kapitza P. The liquefaction of helium by an adiabatic method without precooling with liquid hydrogen. *Nature*. 1934; 133 (3367): 708.
10. Kapitza P. The liquefaction of helium by an adiabatic method. *Proc. Roy. Soc. (Lond.)*. 1934; A147 (860): 189–211.
11. Капица П.Л. Вязкость жидкого гелия при температурах ниже точки λ . Доклады Академии наук СССР. 1938; 18 (1): 21–23.
12. Капица П.Л. О сверхтекучести жидкого гелия-II. *Успехи физических наук*. 1944; 26 (2): 133–143. DOI: 10.3367/UFNr.0026.194402b.0133.
13. Ливанова А.М. Ландау. 2-е изд., доп. М.: Знание; 1983.
14. Kim T., Chuchalin A., Martynov M. et al. Efficacy and safety of thermic helium-oxygen (t-He/O₂) mixture in reducing hypoxemia in acute ischemic stroke patients. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (Suppl. 63): PA2284. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA2284.
15. Чучалин А.Г., Гусев У.И., Мартынов М.Ю. и др. Дыхательная недостаточность в остром периоде церебрального инсульта: факторы риска и механизмы развития. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (7–1): 7–16. DOI: 10.17116/jnevro20201200717.
16. Варфоломеев С.Д., Панин А.А., Быков В.И. и др. Кинетическая модель развития острой вирусной инфекции в организме человека. Критические условия, механизмы управления, «термогелиокс». *Известия РАН. Серия Химическая*. 2020; 6: 1179–1184.
17. Варфоломеев С.Д., Панин А.А., Рябоконт А.М. и др. Протеотермического гелиокса. Высокотемпературный гелиокс не вызывает разрушение клеток дыхательной системы человека. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (6): 69–72.
18. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Коронавирус — симптомы, признаки, общая информация, ответы на вопросы. Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/covid19>
4. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Haque S. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez. Med.* 2020; 28 (2) 174–184.
5. Scavone C., Brusco S., Bertini M. et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next? *Br. J. Pharmacol.* 2020; 10.1111/bph.15072. [Preprint. Posted 2020, Apr. 24]. DOI: 10.1111/bph.15072.
6. Ye M., Fu D., Ren Y. et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 10.1002/jmv.25882. DOI: 10.1002/jmv.25882.
7. Kalil A.C. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*. 2020; 323 (19): 1897–1898. DOI: 10.1001/jama.2020.4742.
8. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229) 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
9. Kapitza P. The liquefaction of helium by an adiabatic method without precooling with liquid hydrogen. *Nature*. 1934; 133 (3367): 708.
10. Kapitza P. The liquefaction of helium by an adiabatic method. *Proc. Roy. Soc. (Lond.)*. 1934; A147 (860): 189–211.
11. Kapitza P.L. The viscosity of liquid helium at temperatures below the λ point. *Reports of the USSR Academy of Sciences. Doklady Akademii nauk SSSR*. 1938; 18 (1): 21–23 (in Russian).
12. Kapitza P.L. Superfluidity of liquid helium-II. Advances in physical sciences. *Uspekhi fizicheskikh nauk*. 1944; 26 (2): 133–143. DOI: 10.3367/UFNr.0026.194402b.0133 (in Russian).
13. Livanova A.M. [Landau]. 2nd Edn. Moscow: Znanie; 1983.
14. Kim T., Chuchalin A., Martynov M. et al. Efficacy and safety of thermic helium-oxygen (t-He/O₂) mixture in reducing hypoxemia in acute ischemic stroke patients. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (Suppl. 63): PA2284. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA2284.
15. Chuchalin A.G., Gusev U.I., Martynov M.Yu. et al. Pulmonary insufficiency in acute stroke: risk factors and mechanisms of development. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2020; 120 (7–1): 7–16. DOI: 10.17116/jnevro20201200717 (in Russian).
16. Varfolomeev S.D., Panin A.A., Bykov V.I. et al. Kinetic model of development of acute viral infection in the human body. Critical conditions, control mechanisms, “thermohe-liox”. *Izvestiya RAN*. 2020; 6: 1179–1184 (in Russian).
17. Varfolomeev S.D., Panin A.A., Ryabokon' A.M. et al. Thermal heliox proteome. High-temperature heliox does not cause destruction of human respiratory system cells. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92 (6): 69–72 (in Russian).
18. Healthministry of the Russian Federation. Coronavirus — symptoms, signs, general information, answers to questions. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/covid19> (in Russian).

Поступила 07.09.20

References

Received: September 07, 2020

Информация об авторах / Author Information

Шогенова Людмила Владимировна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач — анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 215-37-06; e-mail: Luda_Shog@list.ru (SPIN-код: 6210-7482; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9285-9303>)

Lyudmila V. Shogenova — Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Anesthesiologist-resuscitator, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 215-37-06; e-mail: Luda_Shog@list.ru (SPIN: 6210-7482; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9285-9303>)

Варфоломеев Сергей Дмитриевич — д. х. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, научный руководитель Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля» Российской академии наук; директор Института физико-химических основ функционирования сетей нейрон и искусственного интеллекта; заведующий кафедрой химической энзимологии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; тел.: (903) 260-01-21; e-mail: sdvarf@bk.ru (SPIN-код: 7873-3673; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2793-0710>)

Sergey D. Varfolomeev — Doctor of Chemistry, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Scientific Adviser, N.M.Emanuel' Federal State Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Chemical Enzymology, Chemistry Faculty, M.V.Lomonosov Moscow Federal State University; tel.: (903) 260-01-21; e-mail: sdvarf@bk.ru (SPIN: 7873-3673; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2793-0710>)

Быков Валерий Иванович — д. ф.-м. н., профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля» Российской академии наук; тел.: (499) 135-78-94; e-mail: vbykov@mail.ru (Author ID: 55425483000; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0775-385X>)

Valeriy I. Bykov — Doctor of Physics & Mathematics, Professor, Chief Researcher, N.M.Emanuel' Federal State Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences; tel.: (499) 135-78-94; e-mail: vbykov@mail.ru (Author ID: 55425483000; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0775-385X>)

Цыбенкова Светлана Батожагановна — д. ф.-м. н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных свойств биополимеров Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля» Российской академии наук; тел.: (915) 304-93-87; e-mail: tsybenova@mail.ru

Svetlana B. Tsybenova — Doctor of Physics & Mathematics, Associate Professor, Leading researcher, Laboratory of functional properties of biopolymers, N.M.Emanuel' Federal State Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences; tel.: (915) 304-93-87; e-mail: tsybenova@mail.ru

Рябokonь Анна Монолитовна — к. х. н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля» Российской академии наук, научный сотрудник кафедры химической энзимологии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; тел.: (916) 542-10-93; e-mail: amryabokon@gmail.com (SPIN-код: 7322-5643; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9043-9129>)

Anna M. Ryabokon' — Candidate of Chemistry, Senior scientist, N.M.Emanuel' Federal State Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Researcher, Department of Chemical Enzymology, Chemistry Faculty, M.V.Lomonosov Moscow Federal State University; tel.: (916) 542-10-93; e-mail: amryabokon@gmail.com (SPIN: 7322-5643; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9043-9129>)

Журавель Сергей Владимирович — д. м. н., заведующий научным отделением анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (903) 618-32-91; e-mail: zhsergey5@gmail.com (SPIN-код: 5338-0571; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9992-9260>)

Sergey V. Zhuravel — Doctor of Medicine, Head of Scientific Department of Anaesthesiology And Intensive Care Unit, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (903) 618-32-91; e-mail: zhsergey5@gmail.com (SPIN: 5338-0571; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9992-9260>)

Уткина Ирина Игоревна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (909) 930-13-01; e-mail: irishka_utkina@list.ru (SPIN-код: 8105-7338; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5685-4916>)

Irina I. Utkina — Candidate of Medicine, Senior scientist, Scientific Department of Anaesthesiology And Intensive Care Unit, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (909) 930-13-01; e-mail: irishka_utkina@list.ru (SPIN: 8105-7338; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5685-4916>)

Гаврилов Павел Викторович — младший научный сотрудник отделения анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (977) 965-78-00; e-mail: likesport10@mail.ru (SPIN-код: 8290-5602; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-201X>)

Pavel V. Gavrilov — Researcher, Scientific Department of Anaesthesiology And Intensive Care Unit, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (977) 965-78-00; e-mail: likesport10@mail.ru (SPIN: 8290-5602; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-201X>)

Петриков Сергей Сергеевич — д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (903) 736-86-69; e-mail: petrikovss@sklif.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>)

Sergey S. Petrikov — Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (903) 736-86-69; e-mail: petrikovss@sklif.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>)

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (SPIN-код: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Aleksandr G. Chuchalin — Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (SPIN: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Панин Александр Андреевич — д. э. н., генеральный директор Общества с ограниченной ответственностью «Медтехинновации»; тел.: (499) 691-99-32; e-mail: panin.alexander2009@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0114-4976>)

Aleksandr A. Panin — Doctor of Economics, General Director, «Medtekhinnovatsii» Limited Liability Company; tel.: (499) 691-99-32; e-mail: panin.alexander2009@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0114-4976>)