

**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛИЯ ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ  
ДЫХАТЕЛЬНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ**

Д.В. Черкашин,<sup>1</sup> К.Н. Ткаченко,<sup>1</sup> П.Г. Шахнович,<sup>2</sup> А.Е. Аланичев,<sup>1</sup> С.В. Ефимов,<sup>1</sup>

Р.Г. Макиев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,*

*г. Санкт-Петербург, Загородный пр., 47*

*Телефон: +79118127330 Email: constantt@rambler.ru*

<sup>2</sup> *ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Академика Н.Н. Бурденко» МО РФ,*

*г. Москва, Госпитальная площадь, 3*

**Резюме:** Представлены данные, полученные к настоящему времени, свидетельствующие о возможности использования инертного газа – гелия при лечении заболеваний органов дыхания, системы кровообращения, реабилитации больных после переохлаждения и физических нагрузок, в том числе глубоководных водолазных работ, а также в анестезиологической практике. Обсуждаются возможные механизмы действия инертных газов, предположительно основанные на физическом взаимодействии с рецепторами через заряд-индуцированный диполь и Ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Несмотря на то, что использование гелия в клинической практике позволяет уменьшить выраженность кашля и одышки, количества приступов удушья, мета-анализ рандомизированных клинических исследований не продемонстрировал улучшение выживаемости, продолжительности стационарного лечения и частоты повторных госпитализаций у больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. В тоже время продемонстрировано сокращение сроков стационарного лечения при дополнительном использовании гелия у больных с пневмонией. Применение благородных газов у больных с острым коронарным синдромом, подвергшихся реваскуляризации миокарда, прямо коррелировало с выживаемостью. В статье обсуждается возможность использования гелия в современной клинической практике, нерешенные вопросы и перспективы дальнейших научных исследований инертных газов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, ишемическое прекондиционирование, инертные газы, гелий.

## BIOLOGICAL EFFECTS OF HELIUM AND PROSPECTS FOR ITS USE IN CLINICAL PRACTICE

D.V. Cherkashin,<sup>1</sup> K.N. Tkachenko,<sup>1</sup> P.G. Shakhnovich,<sup>2</sup> A.E. Alanichev,<sup>1</sup> S.V. Efimov,<sup>1</sup>  
R.G. Makiev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia*

<sup>2</sup>*N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia*

**Abstract:** Presented data obtained to date, indicating the possibility of using an inert gas – helium in the treatment of respiratory diseases, circulatory system, rehabilitation of patients after hypothermia and physical exertion, including deep-sea diving, as well as anesthesia practice. Possible mechanisms of action of inert gases, presumably based on physical interaction with receptors through charge-induced dipole and Van der Waals interactions, are condemned. Despite the fact that the use of helium in clinical practice reduces the severity of cough and dyspnea, the number of asthma attacks, meta-analysis of randomized clinical trials has not demonstrated an improvement in survival, duration of inpatient treatment and the frequency of repeated hospitalizations in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. At the same time, there was a reduction in the duration of inpatient treatment with the additional use of helium in patients with pneumonia. The use of noble gases in patients with acute coronary syndrome, who underwent myocardial revascularization, directly correlated with survival. The article discusses the possibility of using helium in modern clinical practice, unsolved problems and prospects for further scientific studies of inert gas.

**Key words:** bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia, ischemic preconditioning, inert gases, helium.

**Введение.** Современная медицина обладает широким арсеналом фармакологических средств, позволяющих эффективно проводить терапию хронических заболеваний. Несмотря на достигнутые успехи фармакологии, остаются нерешенные проблемы фармакотерапии заболеваний органов дыхания. Так, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) в настоящее время представляют собой глобальную проблему здравоохранения. Распространенность ХОБЛ в ряде стран мира достигает 19,7%. Смертность от ХОБЛ занимает 3-4-е место среди всех причин смерти [1]. БА страдают от 1 до 18% населения в разных странах мира, в России – около 7% [2]. Несмотря на внедрение в клиническую практику современных М-холинолитиков,  $\beta_2$ -агонистов, ингаляционных глюкокортикостероидов, достижение стойкой ремиссии течения ХОБЛ и БА остается трудной задачей [3]. В связи с этим продолжают поиски новых лекарственных препаратов и средств их доставки. Особый интерес представляют

индифферентные газы (инертные газы), исследовавшиеся в составе газовых смесей при лечении заболеваний органов дыхания, системы кровообращения, реабилитации после переохлаждения и физических нагрузок, при глубоководных водолазных работах, в анестезиологической практике.

Накопленные научные данные позволяют рассматривать внедрение новых медицинских технологий специализированной медицинской помощи и медицинской реабилитации с использованием газовых смесей, содержащих инертные газы. Являясь химически инертными, они, тем не менее, обладают широким спектром биологического действия, основанного на физическом взаимодействии инертных газов с рецепторами [4]. Выявленная биологическая активность гелия в настоящее время связывается с его способностью взаимодействовать с рецепторами через заряд-индуцированный диполь и Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия [5,6]. В частности, кардиопротективный эффект благородных газов связывают с активацией клеточной сигнальной трансдукции посредством ERK-киназ [7], регулирующих пролиферацию, дифференцировку клеток, а также экспрессию белков теплового шока [8].

**Биофизическое обоснование применения искусственных газовых смесей на основе гелия.** Гелий – инертный одноатомный газ без цвета, вкуса и запаха, второй элемент периодической системы химических элементов Д.И. Менделеева с атомным номером 2. Расположен в 18-й группе, первом периоде периодической системы. Возглавляет группу инертных газов в периодической системе. Являясь одним из наиболее распространённых элементов во Вселенной, он занимает второе место после водорода. Его температура кипения – самая низкая среди всех известных веществ. Гелий является самым легким инертным газом и имеет плотность на 89% меньше плотности воздуха и в 8 раз меньше, чем кислорода. Это уникальное свойство имеет решающее значение для его применения.

Поскольку гелий является инертным газом, который не оказывает влияния на метаболизм человека, его можно безопасно использовать у большинства пациентов. В имеющейся литературе мало доказательств каких-либо неблагоприятных событий при применении гелия. Данный газ обладает высокой теплопроводностью, в связи с чем его продолжительное применение может быть причиной понижения температуры тела.

История гелия в качестве терапевтического газа начинается в 1926 году, когда R. Sayers и W. Yant показали, что дыхание животными и людьми кислородно-гелиевыми смесями (КГС) не вызывает дискомфорта и очевидных побочных эффектов [9].

В 1934 году A. Varach был первым, кто предложил использовать кислородно-гелиевую смесь (КГС) как терапевтический газ [10]. Поскольку кислородно-гелиевая смесь

в соотношении 79:21 имеет вес в три раза меньше воздуха, автор предложил использовать этот легкий газ, чтобы улучшить приток кислорода у пациентов с обструкцией верхних дыхательных путей и обострениями астмы [11,12]. Появление бронходилататоров и муколитических средств привело к некоторому уменьшению применения кислородно-гелиевых смесей. В 1980-х годах прошлого столетия интерес к исследованию применения гелия вырос в связи с увеличением смертности от бронхиальной астмы, и в течение последних 15 лет неуклонно растет.

Польза применения КГС при различных заболеваниях обусловлена ее некоторыми физико-химическими свойствами. Известно, что движение потока газа зависит от плотности и вязкости каждого элемента в газовой смеси. Низкая плотность гелия уменьшает сопротивление дыхательных путей и способствует улучшению прохождения воздуха по бронхам. В 1938 году W. Sykes и R. Lawrence описали уменьшение выраженности одышки при дыхании смесью гелия и кислорода, в сравнении с атмосферным воздухом при различных нозологических формах [5]. В дальнейшем данный феномен был объяснен уменьшением работы дыхательной системы при использовании КГС у больных с повышенной резистентностью дыхательных путей [13]. Показано, что КГС является эффективным при различных респираторных заболеваниях, включающих обструкцию верхних дыхательных путей, обострение БА, бронхиолит, ХОБЛ, и улучшает показатели функции внешнего дыхания [14].

Физические свойства гелия определяют методы применения КГС. В основном в клинической практике используется КГС в соотношении 78% гелия и 22% кислорода, дыхание которой осуществляется одним из следующих способов – инсуфляция через носовые катетеры, неинвазивная вентиляция и включение в дыхательный контур у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких. Поскольку гелий обладает высокой теплопроводностью, а плотность КГС снижается по мере увеличения ее температуры, то физиологические эффекты наиболее выражены при ингаляции подогретой смеси. В настоящий момент отсутствуют единые подходы к методике проведения сеансов ингаляции КГС, что остается предметом научного поиска.

**Применение кислородно-гелиевой смеси при обструктивных заболеваниях легких.** В конце XX века было завершено несколько исследований (рандомизированных протоколов), в которых получены результаты о пользе применения КГС при тяжелом обострении БА [15,16], свидетельствующие о быстром уменьшении выраженности парадоксального пульса и обструкции дыхательных путей по сравнению с применением у этой категории больных воздушно-кислородной смеси.

Несколько позже было показано, что во время тяжелого обострения БА вдыхание альбутерола с КГС приводило к более значимому улучшению показателей спирометрии, чем вдыхание его же с кислородом, т.к. низкая плотность КГС улучшала доставку действующего вещества в дистальные отделы дыхательных путей [17].

В 2003 году P. Sattonnet et al. [18] на 203 пациентах с тяжелым обострением БА обнаружили, что раннее назначение КГС в сочетании с ингаляционными  $\beta_2$ -агонистами снижают частоту интубации и время лечения в отделении интенсивной терапии.

Рядом отечественных авторов было показано, что комплексная терапия подогреваемой КГС у больных БА средней и тяжелой степени способствует уменьшению количества приступов удушья и хрипов, выраженности кашля и одышки, свидетельствующие о потенцировании противовоспалительного эффекта базисной терапии [4].

В настоящее время существует противоречие данные относительно использования КГС при обострении бронхиальной астмы. Анализ четырех рандомизированных контролируемых исследований, проведенных у детей и взрослых с умеренной и тяжелой астмой в 2004 г., не выявил доказательств в пользу применения КГС [19]. M. Bigham et al. в 2010 году в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценили влияние КГС-комбинированной небулайзерной терапии альбутеролом у детей с умеренным и тяжелым астматическим статусом на клинические показатели и длительность их пребывания в стационаре. Согласно исследованию, применение такого способа доставки альбутерола не сократило длительность пребывания в стационаре и не ускорило темпы клинического улучшения по сравнению с небулайзерной терапией альбутеролом с применением кислородно-воздушной смеси [20].

Более поздний мета-анализ рандомизированных клинических исследований, оценивающих эффективность применения гелиокса (смеси гелия и кислорода) при небулайзерной терапии  $\beta_2$ -агонистами у больных с обострениями БА, показал статистически значимое улучшение пиковой скорости выдоха и снижение частоты повторных госпитализаций [21].

При стабильном течении БА удалось выявить, что дыхание КГС ведет к более эффективному накоплению в легких частиц, меченных радиоактивным изотопом. Было продемонстрировано, что осаждение вдыхаемых частиц тефлона, меченных  $^{99m}$ -технецием, происходит более дистально при дыхании в атмосфере гелий-кислородной смеси [22].

В 2004 г. R. Andrews, M. Lynch был проведен мета-анализ 8 исследований, посвященных оценке влияния гелиокса у больных ХОБЛ [23]. В анализ были включены

только контролируемые исследования. В качестве маркера улучшения альвеолярной вентиляции оценивалось парциальное давление углекислого газа ( $\text{CO}_2$ ). В результате мета-анализа было показано, что добавление к стандартной терапии ингаляций кислородно-гелиевой смеси приводит к снижению содержания  $\text{CO}_2$  в крови. Однако количественный и качественный анализ исследований не позволил подтвердить точность выводов исследований, что могло быть обусловлено отсутствием ослепления результатов.

Позже эффективность использования ГКС у пациентов с обострением ХОБЛ, которым требовалась неинвазивная вентиляция, было оценено в двух больших многоцентровых рандомизированных исследованиях [24,25], включивших в себя 204 и 445 пациентов соответственно.

Первое исследование [25], показало, что гелиокс не оказывал значительного влияния на газы артериальной крови или необходимость интубации. Во втором исследовании [24], пациенты, которые получали гелиокс, имели более быструю компенсацию респираторного ацидоза и энцефалопатии, но их показатели длительности интубации и смертности не отличались от показателей тех, кто получал стандартную неинвазивную вентиляцию легких.

Проведенное сравнение назначения ГКС больным со стабильным течением ХОБЛ в покое и во время физической нагрузки предполагало, что низкая плотность данной смеси позволит уменьшить работу дыхания, динамическую гиперинфляцию, и, следовательно, ощущение одышки. Вопреки этим ожиданиям, положительные эффекты гелиокса у этих больных в покое были зарегистрированы лишь в единичных случаях [26]. С другой стороны, ингаляция ГКС больным ХОБЛ, осуществляющим работу со статической нагрузкой, систематически приводила к субъективному уменьшению одышки и часто увеличивала толерантность к физической нагрузке [27,28].

Противоречивые результаты, представленные в опубликованных исследованиях, вероятно, указывают на существенную неоднородность больных ХОБЛ по механизмам дыхания и газообмена.

**Место искусственных газовых смесей на основе гелия в комплексной терапии воспалительных заболеваний дыхательной системы.** Одним из частных вопросов применения ГКС являются его эффекты при воспалительных заболеваниях дыхательной системы. Изучение эффективности ингаляций подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении 60 пациентов с внебольничной пневмонией доказало ускоренное разрешение воспалительной лёгочной инфильтрации, более быстрое снижение интенсивности образования активных форм кислорода лейкоцитами, более выраженное снижение напряжения регуляторных систем организма и повышение адаптационного

резерва у этих больных [29]. В экспериментальной модели респираторного дисстресс-синдрома, характеризующегося диффузным воспалением легочной ткани и тяжелой гипоксемией в ответ на различные легочные и внелегочные причины [30], дыхание ГКС в соотношении 50:50 привели к снижению нейтрофильной инфильтрации, уменьшению интерстициального и внутриальвеолярного отека, уменьшению периваскулярных и внутриальвеолярных геморрагий и образованию гиалиновых мембран. При гистохимическом анализе было показано снижение выработки синтазы окиси азота [6].

У больных с инфекцией нижних дыхательных путей, вызванной респираторно-синтициальным вирусом M. Kneyber et al. показали, что механическая вентиляция с ГКС в соотношении 60:40 у детей значительно снижает резистентность дыхательных путей [31]. F. Matthew et al. изучили эффект применения различных концентраций КГС у 10 больных вирусным бронхиолитом, осложненным дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции легких. Анализ показал, что применение гелиокса в дыхательной смеси не приводит к статистически значимому снижению парциального давления углекислого газа и увеличению парциального давления кислорода в артериальной крови [32]. Однако мониторингирование газового состава крови у 106 больных, находившихся на ИВЛ с применением ГКС в соотношении 50:50 выявило статистически значимое уменьшение концентрации углекислого газа в крови, что позволило уменьшить минутный объем вентиляции [33].

В 2017 году был проведен мета-анализ семи исследований, проводивших оценку эффективности применения КГС у 447 младенцев с бронхиолитом [34]. В исследованиях использовались 7 разных протоколов проведения терапии КГС.

В результате этого обзора не было получено достаточных данных, чтобы рекомендовать рутинное использование гелиокс-терапии в лечении детей с острым бронхиолитом. Однако результаты были ограничены значительной клинической гетерогенностью между исследованиями, а также небольшими размерами выборки для большинства первичных и вторичных конечных точек.

**Возможности применения гелий-кислородных смесей для повышения резистентности миокарда к ишемическому воздействию.** Доступны результаты исследований влияния ГКС на систему кровообращения. В настоящее время доказано, что ишемическое прекондиционирование приводит к повышению устойчивости миокарда к повреждающему действию длительного периода ишемии и реперфузии [35,36]. Ишемическая метаболическая адаптация была впервые описана С. Murry et al. в 1986 г. и определена как «повышение резистентности миокарда к ишемическому воздействию в

результате повторяющихся кратковременных эпизодов сублетальной ишемии, чередующихся с периодами реперфузии» [37].

В исследовании оценки размера инфаркта миокарда у кроликов три пятиминутных цикла дыхания ГКС в соотношении 70:30 незначительно уменьшали объем поражения [38]. Аналогичные результаты были получены G. Oei et al. в 2015 г., когда самцы крыс были подвергнуты 25-минутной ишемии с последующей 15-минутной реперфузией с гелием. Гистологический анализ показал, что посткондиционирование с гелием уменьшает степень ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. Анализ экспрессии генов выявил, что это обусловлено положительной регуляцией генов, участвующих в аутофагии и ингибировании апоптоза [39]. Ранее было показано, что ингаляция ГКС усиливает сосудорасширяющее действие оксида азота на легочные сосуды у собак при гипоксии [40].

При обследовании 17 здоровых мужчин, подвергшихся циклу 15-минутных субмаксимальных нагрузок на велоэргометре, было показано, что дыхание ГКС улучшает толерантность к физической нагрузке и уменьшает уровень лактата и пирувата в крови по сравнению с дыханием атмосферным воздухом [41].

Оценка влияния дыхания ГКС смесью у больных ИБС, перенесших острый инфаркт миокарда и подвергшихся операции реваскуляризации миокарда, доказала уменьшение периферического сосудистого сопротивления, увеличение конечного диастолического индекса, индекса доставки кислорода, который у критических больных коррелирует с выживаемостью [42].

**Заключение.** ГКС применяются в настоящее время в различных областях медицины, но их истинная эффективность до настоящего момента не продемонстрирована. И несмотря на то, что КГС используются для лечения тяжелой обструкции воздушного потока более 80 лет, ее роль в лечении пациентов с обструктивными, воспалительными заболеваниями легких остается спорной. Однозначных доказательств о пользе широкого применения ГКС в настоящее время недостаточно, поскольку эффекты этого применения получены при различных режимах ингаляций и различных концентрациях у гетерогенной группы больных. Результаты данных исследований не указывают на преимущества использования ГКС для рутинного применения. Однако большинство этих исследований были небольшими и имели методологические недостатки. Тем не менее, принимая во внимание положительные эффекты КГС на дыхание, необходимо дальнейшее проведение наблюдательных и рандомизированных контролируемых исследований.

## Список литературы

1. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD // Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD.
2. Global Initiative for Asthma [Electronic resource] // Global Initiative for Asthma - GINA. URL: <https://ginasthma.org/> (accessed: 12.02.2019).
3. Зайцев А.А., Крюков Е.В. Обострение хронической обструктивной болезни легких: эпидемиология, основы диагностики, режимы антибактериальной терапии // Практическая пульмонология. 2017. № 4. С. 58–62.
4. Лошкарева Е.О. и др. Сочетанное применение кислородно-гелиевой смеси и ингаляционной терапии у больных бронхиальной астмой // Физиотерапия бальнеология и реабилитация. 2011. № 3. С. 18–20.
5. Sykes W.S. Helium in Anesthesia. 1938. Vol. 2, № 4051. P. 448–449.
6. Trudell J.R., Koblin D.D., Eger E.I. A molecular description of how noble gases and nitrogen bind to a model site of anesthetic action // Anesth. Analg. 1998. Vol. 87, № 2. P. 411–418.
7. Fahlenkamp A.V. et al. The noble gas argon modifies extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling in neurons and glial cells // Eur. J. Pharmacol. 2012. Vol. 674, № 2–3. P. 104–111.
8. Weber N.C. et al. Upstream signaling of protein kinase C-epsilon in xenon-induced pharmacological preconditioning. Implication of mitochondrial adenosine triphosphate dependent potassium channels and phosphatidylinositol-dependent kinase-1 // Eur. J. Pharmacol. 2006. Vol. 539, № 1–2. P. 1–9.
9. Sayers R.R., Yant W.P. The Value of Helium-Oxygen Atmosphere in Diving and Caisson Operations. Vol. 5, № 3. P. 127–138.
10. Barach A.L. Use of helium as a new therapeutic gas // Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1934. № 32. P. 462–464.
11. Barach A.L. The use of Helium in the treatment of Asthma and Obstructive lesions in the larynx and trachea. 1935. Vol. 9, № 9. P. 739–765.
12. Barach A.L. Therapeutic use of helium // JAMA. 1935. Vol. 107. P. 1273–1280.
13. Berganza C.J., Zhang J.H. The role of helium gas in medicine // Med. Gas Res. 2013. Vol. 3, № 1. P. 18.
14. McGee D.L., Wald D.A., Hinchliffe S. Helium-oxygen therapy in the emergency department // J. Emerg. Med. 1997. Vol. 15, № 3. P. 291–296.
15. Kass J.E., Terregino C.A. The effect of heliox in acute severe asthma: a randomized controlled trial // Chest. 1999. Vol. 116, № 2. P. 296–300.

16. Rodrigo G. et al. Helium-oxygen mixture for nonintubated acute asthma patients // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001. № 1. P. CD002884.
17. Kress J.P. et al. The utility of albuterol nebulized with heliox during acute asthma exacerbations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 165, № 9. P. 1317–1321.
18. Sattonnet P. et al. The efficacy of continuous administration of helium-oxygen mixture (65%-35%) in acute asthma exacerbation // *Réanim.* 2003. № 3. P. 128–129.
19. Reuben A.D., Harris A.R. Heliox for asthma in the emergency department: a review of the literature // *Emerg. Med. J. EMJ.* 2004. Vol. 21, № 2. P. 131–135.
20. Bigham M.T. et al. Helium/oxygen-driven albuterol nebulization in the management of children with status asthmaticus: a randomized, placebo-controlled trial // *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* 2010. Vol. 11, № 3. P. 356–361.
21. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A. Heliox-driven  $\beta_2$ -agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis // *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.* 2014. Vol. 112, № 1. P. 29–34.
22. Anderson M. et al. Deposition in asthmatics of particles inhaled in air or in helium-oxygen // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993. Vol. 147, № 3. P. 524–528.
23. Andrews R., Lynch M. Heliox in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Emerg. Med. J. EMJ.* 2004. Vol. 21, № 6. P. 670–675.
24. Jolliet P. et al. 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. Vol. 195, № 7. P. 871–880.
25. Maggiore S.M. et al. A multicenter, randomized trial of noninvasive ventilation with helium-oxygen mixture in exacerbations of chronic obstructive lung disease // *Crit. Care Med.* 2010. Vol. 38, № 1. P. 145–151.
26. Pecchiari M. et al. Effect of heliox breathing on dynamic hyperinflation in COPD patients // *Chest.* 2004. Vol. 125, № 6. P. 2075–2082.
27. Eves N.D. et al. Helium-hyperoxia, exercise, and respiratory mechanics in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol. 174, № 7. P. 763–771.
28. Laveneziana P. et al. Effect of heliox on heart rate kinetics and dynamic hyperinflation during high-intensity exercise in COPD // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011. Vol. 111, № 2. P. 225–234.
29. Красновский А.Л. и др. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией // *Клиническая медицина.* 2013. Vol. 91, № 5. С. 38–41.

30. Yilmaz S. et al. The effectiveness of heliox in acute respiratory distress syndrome // *Ann. Thorac. Med.* 2013. Vol. 8, № 1. P. 46–52.
31. Kneyber M.C.J. et al. Heliox reduces respiratory system resistance in respiratory syncytial virus induced respiratory failure // *Crit. Care Lond. Engl.* 2009. Vol. 13, № 3. P. R71.
32. Gross M.F., Spear R.M., Peterson B.M. Helium-oxygen mixture does not improve gas exchange in mechanically ventilated children with bronchiolitis // *Crit. Care Lond. Engl.* 2000. Vol. 4, № 3. P. 188–192.
33. Beurskens C.J. et al. Heliox Improves Carbon Dioxide Removal during Lung Protective Mechanical Ventilation // *Crit. Care Res. Pract.* 2014. Vol. 2014. P. 954814.
34. Wurzel D.F., Ranganathan S. No evidence that heliox inhalation therapy improves important outcomes for infants with bronchiolitis // *J. Paediatr. Child Health.* 2016. Vol. 52, № 12. P. 1114–1116.
35. Бойцов С.А. и др. Эпидемиология внезапной сердечной смерти: что мы знаем сегодня? // *Клиническая практика.* 2014. № 4 (20). С. 13–19.
36. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Preconditioning and postconditioning: underlying mechanisms and clinical application // *Atherosclerosis.* 2009. Vol. 204, № 2. P. 334–341.
37. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation.* 1986. Vol. 74, № 5. P. 1124–1136.
38. Pagel P.S. et al. Noble gases without anesthetic properties protect myocardium against infarction by activating prosurvival signaling kinases and inhibiting mitochondrial permeability transition in vivo // *Anesth. Analg.* 2007. Vol. 105, № 3. P. 562–569.
39. Oei G.T.M.L. et al. Reduction of cardiac cell death after helium postconditioning in rats: transcriptional analysis of cell death and survival pathways // *Mol. Med. Camb. Mass.* 2015. Vol. 20. P. 516–526.
40. Nie M. et al. Helium inhalation enhances vasodilator effect of inhaled nitric oxide on pulmonary vessels in hypoxic dogs // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001. Vol. 280, № 4. P. 1875–1881.
41. Debiński W., Kłossowski M., Gembicka D. Effect of breathing of a helium-oxygen mixture on the adaptation of the organism to exercise // *Acta Physiol. Pol.* 1984. Vol. 35, № 3. P. 285–292.
42. Антонов А.А., Буров Н.Е. Гемодинамические эффекты гелиево-кислородной терапии у пациентов с оперированной коронарной недостаточностью // *Вестник интенсивной терапии.* 2011. № 1. С. 55–59.