

# Реабилитационная программа постковидного синдрома с применением оксида азота и молекулярного водорода

Д.Д. Позднякова<sup>✉1</sup>, Т.А. Бахарева<sup>1</sup>, И.А. Баранова<sup>1</sup>, В.Д. Селемир<sup>2</sup>, А.Г. Чучалин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГУП «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики», Саров, Россия

## Аннотация

Постковидный синдром (ПС) относится к числу социально значимых проблем. По данным Всемирной организации здравоохранения, 10–20% переболевших коронавирусной инфекцией (COVID-19) страдают ПС. Учитывая патобиологические механизмы COVID-19, перспективно использование медицинских газов – ингаляционных оксида азота (iNO) и молекулярного водорода (iH<sub>2</sub>).

**Цель.** Оценить безопасность и эффективность комбинированного применения iNO и iH<sub>2</sub> (iNO/iH<sub>2</sub>) у пациентов с бронхолегочными проявлениями ПС.

**Материалы и методы.** В проспективное открытое контролируемое исследование в параллельных группах включены 34 пациента с ПС в возрасте 60,0±11,7 года, из них 11 – мужчины, 23 – женщины, которые разделены на 2 группы: основная группа (n=17) получала iNO/iH<sub>2</sub> в течение 90 мин 1 раз в сутки 10 дней (концентрация NO 60 ppm, H<sub>2</sub><4% в газовой смеси), контрольная группа (n=17) ингаляций не принимала. Исследование проведено спустя 641,8±230,5 дня после подтверждения COVID-19. По исходным параметрам группы не различались. Оценивали клинические симптомы (по дневнику самонаблюдения и опросникам mMRC, «Язык одышки»), баллы по шкале усталости FAS, Госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS, опроснику качества жизни SF-36, показатели теста 6-минутной ходьбы, параметры окислительного стресса в сыворотке, микроциркуляции в бульбарной конъюнктиве глаза. Подбор индивидуальной дозы iNO проводили в ходе 15-минутного теста (положительная динамика микроциркуляции свидетельствовала о правильно выбранной дозе).

**Результаты.** В сравнении с группой контроля в основной группе определено снижение тяжести симптомов, в частности одышки, кашля, утомляемости, сердцебиения (p<0,005), увеличение баллов по опроснику SF-36 (p=0,006) и снижение по FAS (p=0,001), а также тревожного компонента по HADS (p=0,02) после лечения. Отмечено увеличение пройденной дистанции (p=0,01) и показателей пульсоксиметрии (p=0,04) в 6-минутной ходьбе, объемной скорости кровотока в венах (p<0,001), снижение показателей окислительного повреждения (p<0,001) и антиоксидантной активности (p=0,03) в сыворотке.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования демонстрируют клиническую эффективность iNO/iH<sub>2</sub>, что выражается в клинических показателях, параметрах окислительного стресса и микроциркуляции у пациентов с ПС.

**Ключевые слова:** оксид азота, водород, постковидный синдром, COVID-19, реабилитация, окислительный стресс, микроциркуляция

**Для цитирования:** Позднякова Д.Д., Бахарева Т.А., Баранова И.А., Селемир В.Д., Чучалин А.Г. Реабилитационная программа постковидного синдрома с применением оксида азота и молекулярного водорода. Терапевтический архив. 2024;96(3):260–265.

DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202639

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) официально завершена, однако циркуляция вируса продолжается, появляются новые варианты SARS-CoV-2 с высокой контагиозностью. Среди переболевших SARS-CoV-2 10–20% людей страдают постковидным синдромом (ПС) с разнообразными стойкими проявлениями, значительно влияющими на качество жизни [1, 2]. Механизмы развития ПС недостаточно изучены, т.к. он может наблюдаться у пациентов любого возраста, перенесших COVID-19 раз-

личной степени тяжести [3, 4]. ПС может быть связан с прямой токсичностью вируса, приводящей к длительному повреждению тканей, дезадаптации пути ангиотензинпревращающего фермента 2, а также с нарушением окислительно-восстановительных процессов организма и развитием эндотелиальной, митохондриальной, метаболической и иммунной дисфункций [3, 5–7].

До настоящего времени не разработаны эффективные методы реабилитации пациентов с ПС. Определенный интерес представляет применение медицинских газов (МГ).

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Позднякова Дарья Дмитриевна – ассистент, аспирант каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: daryapozdn@yandex.ru

Бахарева Татьяна Александровна – ординатор каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Баранова Ирина Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Селемир Виктор Дмитриевич – д-р физ.-мат. наук, чл.-кор. РАН, зам. науч. рук. по электрофизическому направлению ФГУП РФЯЦ-ВНИИЭФ

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», председатель правления Российского респираторного общества

✉Darya D. Pozdnyakova. E-mail: daryapozdn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7410-4297

Tatiana A. Bakhareva. ORCID: 0000-0002-0206-6420

Irina A. Baranova. ORCID: 0000-0002-2469-7346

Victor D. Selemir. ORCID: 0000-0001-7331-2679

Alexander G. Chuchalin. ORCID: 0000-0002-6808-5528

## Rehabilitation program of post-COVID-19 syndrome with the use of nitric oxide and molecular hydrogen

Darya D. Pozdnyakova<sup>✉1</sup>, Tatiana A. Bakhareva<sup>1</sup>, Irina A. Baranova<sup>1</sup>, Victor D. Selemir<sup>2</sup>, Alexander G. Chuchalin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics, Sarov, Russia

### Abstract

Post-COVID-19 syndrome (PS) is one of the medical and social problem. According to WHO, 10–20% of COVID-19 patients suffer from PS. The use of medical gases – inhaled nitric oxide (iNO) and molecular hydrogen (iH<sub>2</sub>) – may influence on the mechanisms of development PC.

**Aim.** To evaluate the safety and efficacy of the combined inhalation of NO and H<sub>2</sub> (iNO/iH<sub>2</sub>) in patients with respiratory manifestations of PS.

**Materials and methods.** 34 patients with PS (11 men/23 women, 60.0±11.7 years) were included in the prospective open-label controlled study in parallel groups: the main group (n=17) received iNO/iH<sub>2</sub> for 90 minutes once a day for 10 days (concentration of NO 60 ppm, H<sub>2</sub><4% in the gas mixture), the control group (n=17) didn't receive inhalations. The period from the confirmation of COVID-19 to the start of the study was 641.8±230.5 days. The groups did not differ in the baseline parameters. The clinical symptoms (from the self-observation diary and mMRC questionnaires, "dyspnea language"), FAS, HADS, SF-36 scores, 6-minute walk test, the blood serum parameters of oxidative stress, the dynamics of the microcirculation in the eye bulbar conjunctiva were evaluated. The individual dose of iNO has chosen during a 15-minute test (the positive dynamics of the microcirculation have indicated that the dose was selected correctly).

**Results.** The decrease the symptoms severity, such as dyspnea, cough, fatigue and palpitations (p<0.005), the increase in SF-36 questionnaire scores (p=0.006) and a reducing of FAS score (p=0.001), as well as the anxiety component of HADS (p=0.02) were revealed at the end of treatment in the main group compared to the control group. We observed an improvement in distance walked (p=0.01) and the values SpO<sub>2</sub> (p=0.04) in 6-minute walk test, the increase in the volumetric blood flow velocity in venules (p<0.001), and the date in oxidative damage (p<0.001) and antioxidant activity (p=0.03) parameters in the blood serum.

**Conclusion.** The results of the study demonstrate clinical efficacy iNO/iH<sub>2</sub> on clinical indicators, parameters of oxidative stress and microcirculation in patients with PS.

**Keywords:** nitric oxide, hydrogen, post-acute-COVID-19 syndrome, COVID-19, rehabilitation, oxidative stress, microcirculation

**For citation:** Pozdnyakova DD, Bakhareva TA, Baranova IA, Selemir VD, Chuchalin AG. Rehabilitation program of post-COVID-19 syndrome with the use of nitric oxide and molecular hydrogen. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):260–265.

DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202639

Мы предполагаем, что на 2 основных механизма ПС – окислительный стресс (ОС) и эндотелиальную дисфункцию – могут повлиять iNO и iH<sub>2</sub>.

Группой российских физиков ФГУП РФЯЦ-ВНИИЭФ создан не имеющий аналогов прибор, позволяющий генерировать iNO из неравновесной плазмы электрическим разрядом, при этом примесь NO<sub>2</sub> минимальна. Недавно появилась модификация данного аппарата с добавлением в дыхательный контур iH<sub>2</sub>.

Исследование проведено в рамках договора (№НИР 006-23) ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» и ФГУП РФЯЦ-ВНИИЭФ. На проведение НИР получено разрешение локального этического комитета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол №226 от 20.02.2023).

**Цель исследования** – оценить безопасность и эффективность применения iNO/iH<sub>2</sub> у пациентов с бронхолегочными проявлениями (БЛП) ПС.

Задачи исследования:

- 1) изучить клиническую эффективность курсового лечения iNO/iH<sub>2</sub> у пациентов с БЛП ПС;
- 2) исследовать влияние лечения iH<sub>2</sub>/iNO на параметры микроциркуляции и ОС;
- 3) оценить безопасность применения iH<sub>2</sub>/iNO.

### Материалы и методы

**Дизайн исследования.** Проспективное открытое контролируемое исследование в параллельных группах.

**Участники исследования.** Критерии включения: пациенты с БЛП ПС (согласно определению Всемирной организации здравоохранения); пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие (ДИС) на участие в исследовании; возраст от 18 лет и более; пациенты, способные выполнять требования протокола; для женщин, способных к деторождению, – отрицательный тест на бере-

менность. Критерии невключения: пациенты с клинически значимой острой и хронической патологией; беременность и кормление грудью. Критерии исключения пациента из исследования: отзыв пациентом ДИС; пациент был включен с нарушением критериев включения/невключения протокола; любое состояние пациента, требующее вывода его из исследования.

Скринированы 80 человек. В исследование включены 34 пациента, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев невключения.

Пациентов распределили на 2 группы: основная группа (n=17) получала ингаляции iNO/iH<sub>2</sub> в течение 90 мин 1 раз в день через носовые канюли (средняя концентрация iNO составила 60 ppm, iH<sub>2</sub><4%); в контрольной группе (n=17) ингаляции не проводили, при необходимости назначали симптоматическую терапию (рис. 1). Длительность курса – 10 дней. Использовали экспериментальный образец модификации аппарата «Тианокс» с применением iH<sub>2</sub>. Через 7 дней после окончания лечения звонили пациентам с целью оценки динамики их самочувствия за прошедшие 7 дней и контроля нежелательных явлений (НЯ).

### Материалы и методы

**Клиническое обследование.** После подписания ДИС пациентам проводили полное физикальное обследование с оценкой антропометрических данных (измерение роста и массы тела). Ежедневно на протяжении всего исследования контролировали основные показатели: артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхательных движений, уровень насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) и пульс с помощью пульсоксиметра, температуру тела. Во время ингаляций состояние пациента мониторировали с помощью профессиональных кардиочасов (Health Watch Pro №5).

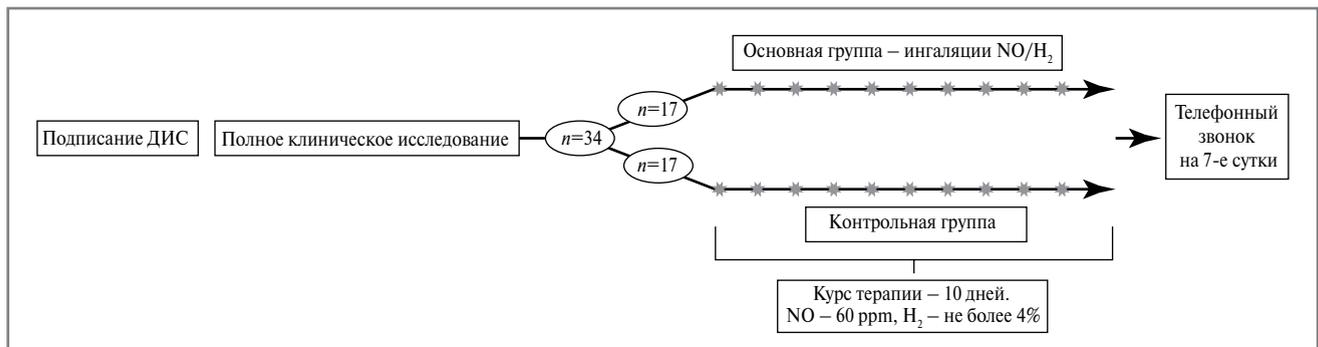


Рис. 1. Схема протокола исследования.

Fig. 1. Schematic of the research protocol.

**Заполнение шкал и опросников.** В день скрининга и в заключительный день основной фазы исследования пациентам предложено заполнение таких опросников и шкал, как: mMRC (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale), «Язык одышки» (P. Simon и соавт., валидированный перевод на русский язык под редакцией А.Г. Чучалина), шкала усталости FAS (Fatigue assessment scale), опросник качества жизни SF-36 (SF-36 Health Status Survey), Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

**Дневник самонаблюдения.** В день скрининга пациенту выдан дневник самонаблюдения, в котором учитывали основные проявления ПС (одышку, кашель, утомляемость, сердцебиение, нарушение сна, обоняния, вкусовых ощущений, головную боль) по 10-балльной шкале – от 0 (отсутствии) до 10 (наиболее тяжелая). Дневник пациенты заполняли ежедневно на протяжении всего исследования.

**Тест 6-минутной ходьбы (6-МТ)** проводили с помощью прибора Medical International Research, Италия.

**Исследование микроциркуляции в бульбарной конъюнктиве глаза** осуществляли на компьютерном капилляроскопе «ОКО» (патент №132699, автор прибора – Т.С. Хейло) не только для диагностики нарушений и динамического контроля, но и для подбора индивидуальной дозы iNO. Показатели микроциркуляции оценивали исходно и через 15 мин после ингаляции iNO, при отсутствии положительной динамики скорости кровотока концентрация газа могла быть увеличена. Однако все пациенты ответили на дозу 60 ppm.

**Оценку параметров ОС** проводили с помощью анализатора FORM Plus, Callegari, Италия. В образцах венозной крови определяли суррогатные показатели окислительного повреждения (тест FORT, референсные значения до 310 единиц FORT), а также общей антиоксидантной способности (тест FORD, референсные значения 1,07–1,53 ммоль/л в эквивалентах тролокса) [регистрационное удостоверение на тесты №ФСН 2010/07513].

**Оценка безопасности.** Критериями оценки безопасности стали частота возникновения НЯ и их тяжесть. Взаимосвязь НЯ с ингаляцией оценивали по следующим категориям: «высоковероятная/определенная», «вероятная», «возможная», «маловероятная», «несвязанная», «неизвестная».

### Статистические аспекты исследований

В зависимости от характера распределения данных в качестве описательных характеристик использованы средние и стандартные отклонения ( $M \pm SD$ ) либо медиана и 25, 75-й квартили (Q1; Q3). Сравнение групп между собой по качественным показателям проводили с помощью

критерия Хи-квадрат, по количественным данным – путем применения  $t$ -критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни. Для анализа динамики показателей внутри групп использовали  $t$ -критерий для парных выборок или критерий знаковых рангов Уилкоксона. Применяли пакет IBM SPSS Statistics версии 23.

### Результаты

**Общая характеристика больных.** В исследование включены 34 пациента в возрасте  $60,0 \pm 11,7$  года, из них 11 – мужчины, 23 – женщины. Большинство (61,8%) пациентов в 2021 г. перенесли COVID-19, подтвержденный методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследование проведено в среднем спустя  $641,8 \pm 230,5$  дня (более 22 мес) после получения положительного ПЦР-теста. Тяжесть заболевания варьировала от легкой (8,8%) до среднетяжелой (50,0%) и тяжелой (41,2%). Выявлена корреляция ( $p < 0,05$ ) слабой силы между тяжестью перенесенного COVID-19 и некоторыми клиническими данными: выраженностью одышки ( $r = 0,35$ ), утомляемости ( $r = 0,39$ ), тревоги ( $r = 0,35$ ), головокружения ( $r = 0,36$ ), нарушениями сна ( $r = 0,35$ ). В соответствии с опросником «Язык одышки» наиболее частыми характеристиками являлись: «Я чувствую, что мне не хватает воздуха», «Мое дыхание поверхностное», «Я не могу сделать глубокого вдоха», «Я чувствую, как нуждаюсь в еще большем дыхании».

Пациенты основной и контрольной групп не различались по возрасту, полу, показателям тяжести перенесенного COVID-19 и проводимой терапии в острый период заболевания. Характеристика групп приведена в **табл. 1**.

**Динамика клинических показателей в группах исследования.** В основной группе по окончании курса ингаляций отмечено значимое снижение баллов тяжести основных проявлений ПС: одышки ( $-3,0 [-3,5; -2,0]$ ;  $p = 0,001$ ), кашля ( $-2,0 [-3,0; -1,0]$ ;  $p = 0,001$ ), утомляемости ( $-2,0 [-3,5; -0,5]$ ;  $p = 0,001$ ), сердцебиения ( $0,0 [-2,5; 0,0]$ ;  $p = 0,01$ ). Определена положительная динамика по опроснику SF-36 ( $p < 0,005$ ): на 1,6 (0,1; 3,0) баллов увеличился физический компонент здоровья, на 1,6 (0,0; 3,0) – психологический компонент. Уменьшилась выраженность утомляемости по шкале FAS ( $-2,0 [-3,0; 0,0]$ ), проявлений тревоги ( $-1,0 [-2,0; 0,0]$ ) и депрессии ( $0,0 [-2,0; 0,0]$ ) по шкале HADS ( $p < 0,05$ ). В тесте 6-МТ произошло увеличение пройденной дистанции на  $46,7 \pm 43,5$  м ( $p = 0,002$ ). В контрольной группе выявлено снижение выраженности сердцебиения ( $p < 0,05$ ) по дневнику самоконтроля, остальные оцениваемые параметры не изменились. Определены значимые различия между группами в динамике показателей ( $p < 0,05$ ), за исключением баллов по шкале HADS при оценке депрессии.

**Динамика лабораторных данных.** Показатели окислительного повреждения и антиоксидантной активности значимо не коррелировали с тяжестью перенесенного COVID-19. У 12 пациентов FORT превышал верхнюю границу определения прибором (600 ЕД FORT), поэтому условно принят данный максимальный показатель. В основной группе наблюдалось снижение FORT с 595,0 (566,3; 600,0) до 391,5 (355,8; 590,5) ЕД ( $p=0,001$ ), а FORD – с 1,7 (1,5; 1,8) до 1,5 (1,3; 1,5) ммоль/л эквивалентов тролокса ( $p=0,04$ ). В контрольной группе приведенные показатели значимо не изменились. Различия динамики данных показателей между группами являлись достоверными (для FORT  $p<0,001$ , для FORD  $p=0,03$ ).

**Исследование микроциркуляции.** Отсутствовала корреляция между тяжестью перенесенного COVID-19 и показателями микроциркуляции. Динамика параметров в основной и контрольной группах представлена в табл. 2. По сравнению с исходными данными в группе iNO/iH<sub>2</sub> увеличился диаметр венул ( $p=0,009$ ), объемная скорость кровотока в венах ( $p<0,001$ ), тогда как в контрольной группе данные показатели не изменились ( $p>0,05$ ).

**Телефонный звонок.** Пациенты обеих групп не отметили динамики самочувствия и НЯ за прошедшие 7 дней.

**НЯ.** В основной группе зафиксированы следующие НЯ: головокружение ( $n=2$ ), головная боль ( $n=1$ ), сухой кашель ( $n=2$ ), которые были непродолжительными, имели легкую тяжесть. Связь для головокружения и головной боли с ингаляцией – маловероятная, для сухого кашля – возможная. В контрольной группе НЯ не зафиксировано.

## Обсуждение

Интерес к использованию МГ для лечения различных заболеваний непрерывно растет. Однако число работ по использованию NO и H<sub>2</sub> для реабилитации пациентов с ПС ограничено. Литературный поиск не выявил клинических исследований по сочетанному применению приведенных газов.

Тем не менее выбор такого метода реабилитации пациентов с ПС был неслучайным. Опыт нашей клиники в применении iNO насчитывает около 25 лет, а iH<sub>2</sub> – 2 года. Возможность комбинирования указанных МГ в дыхательной смеси обсуждали с виднейшими экспертами в данной области. В исследовании использована уникальная портативная установка ФГУП РФЯЦ-ВНИИЭФ, позволяющая синтезировать МГ на месте проведения лечения.

Использование NO и H<sub>2</sub> при ПС патогенетически обосновано. Некоторые авторы описывают COVID-19 как болезнь окисления/восстановления. А. Cumpstey и соавт. (2021 г.) предложили модель «окислительного шторма»: острый и хронический ОС приводит к ступенчатой потере окислительно-восстановительного баланса на уровне органов и всего организма. Увеличенная продукция активных форм кислорода (АФК) нарушает ферментативную продукцию эндогенного NO [7]. Снижение биодоступности NO приводит к эндотелиальной дисфункции, которая является отличительной чертой COVID-19 [8]. Нарушение продукции NO подтверждено у пациентов не только в острый период COVID-19, но и с ПС [9].

Использование традиционной антиоксидантной терапии имеет ограничения, т.к. она нейтрализует не только вредное, но и защитное действие АФК: как сильных окисляющих АФК, например ОН, которые повреждают ткани, так и полезных – супероксида и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, усиливающих эндогенные пути передачи защитного сигнала [10]. Будучи слабым восстановителем, iH<sub>2</sub> избегает данного парадокса, реагируя с

**Таблица 1.** Клиническая характеристика исследуемых групп

**Table 1.** Clinical characteristics of the studied groups

Показатель	Группа iNO/iH <sub>2</sub> (n=17)	Контрольная группа (n=17)	Различия между группами p
Пол (м/ж), абс.	7/10	4/13	0,271
Возраст, лет	61,5±10,5	58,4±13,0	0,45
Год болезни, %			
2020	11,8	11,8	
2021	70,6	52,9	
2022	17,6	35,3	0,49
Время от положительного ПЦР до начала исследования, дни	573,6±227,8	710,0±218,6	0,08
<i>Степень тяжести острого COVID-19, %</i>			
Легкая	5,9	11,8	
Средней тяжести	47,1	52,9	
Тяжелая	47,1	35,3	0,71
<i>Степень поражения легких при КТ-ОГК, %</i>			
0	0	5,9	
1	17,6	11,8	
2	23,5	41,2	
3	11,8	23,5	
4	47,1	17,6	0,29
<i>Лечение во время острого COVID-19, %</i>			
Системные ГКС	100	82,4	0,07
Биологическая терапия	52,9	52,9	0,73
Респираторная поддержка	70,6	58,8	0,47

*Примечание.* КТ-ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки, ГКС – глюкокортикостероиды.

сильными окислителями, например с ОН, но сохраняет реакционную способность других полезных окислителей [10]. Так, iH<sub>2</sub> проходит через биомембраны, достигая ядра клетки, и оказывает антиоксидантное, противовоспалительное и антиапоптотное действия [11]. H<sub>2</sub> подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1β, 6, фактор некроза опухоли α, молекулы межклеточной адгезии – ICAM-1 (обеспечивающей адгезию нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к активированному сосудистому эндотелию с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления), а также проапоптотические факторы, такие как каспазы-3, 12, 8 и Вах [12].

По данным рандомизированного контролируемого исследования, проведенного в нашей клинике, ингаляционная терапия активной формой водорода оказалась безопасным и эффективным методом в реабилитации пациентов с ПС: произошло уменьшение проявлений скрытой гипоксемии и эндотелиальной дисфункции, возросла толерантность к физической нагрузке [13]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании на 50 пациентах с ранней

**Таблица 2. Показатели микроциркуляции бульбарной конъюнктивы глаза в начале и конце исследования****Table 2. Microcirculation parameters of the bulbar conjunctiva at the beginning and end of the study**

Группа/показатель	Основная группа	Контрольная группа
Диаметр артериол исходный, мкм	9,0 (7,0; 13,0)	9,0 (6,0; 11,5)
Диаметр артериол финальный, мкм	10,0 (8,0; 11,5)	9,0 (7,5; 10,0)
Диаметр венул исходный, мкм	17,0 (15,0; 19,0)	18,0 (17,0; 19,5)
Диаметр венул финальный, мкм	19,0 (17,5; 21,0)	17,0 (14,5; 19,5)
Объемная скорость кровотока в артериолах исходная, мкм <sup>3</sup> /с	38 789,0 (21 753,0; 60 262,0)	28 169,0 (15 861,0; 61 469,0)
Объемная скорость кровотока в артериолах финальная, мкм <sup>3</sup> /с	40 938,0 (26 895,5; 67 331,5)	31 527,0 (17 181,0; 46 398,5)
Объемная скорость кровотока в венулах исходная, мкм <sup>3</sup> /с	82 068,0 (70 475,6; 15 7086,5)	117 931,0 (80 760,0; 147 789,0)
Объемная скорость кровотока в венулах финальная, мкм <sup>3</sup> /с	192 049,0 (142 820,0; 237 312,0)*	99 672,0 (72 035,0; 190 336,0)

\*Различия между показателями основной и контрольной групп  $p < 0,001$ .

фазой ПС показано, что 14-дневный курс ингаляций  $H_2$  по 60 мин 2 раза в день приводит к увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю первую секунду и пройденной дистанции в 6-МТ по сравнению с контролем [14].

Следует отметить, что iNO считают идеальным МГ, улучшающим легочную гемодинамику и газообмен. Он вызывает селективную вазодилатацию легочных сосудов, снижает давление в легочной артерии и легочный шунт, обладает бронхорасширяющим действием, восстанавливает вентиляционно-перфузионный градиент. Имеются данные о том, что iNO обладает вирулицидным действием, в том числе на семейство коронавирусов, может предотвращать ко- и суперинфекцию, в том числе госпитальными возбудителями, и способен влиять на синдром недостаточности эндотелия сосудов не только легких, но и других органов, приводящий к микротромбозу. К благоприятным системным эффектам лечения iNO относят воздействие на агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов и противовоспалительные эффекты, которые потенциально могут снизить риск внелегочных осложнений [15]. По данным систематического обзора и метаанализа, iNO эффективен при лечении пациентов с гипоксемией в острый период COVID-19 [16].

Опубликованы данные нескольких экспериментальных работ о применении iNO/iH<sub>2</sub>. В исследованиях на животных, подвергшихся ишемии миокарда с последующей реперфузией, сочетанное применение рассматриваемых МГ способствовало уменьшению зоны инфаркта миокарда и предотвращению снижения фракции выброса левого желудочка по сравнению с iNO. Добавление  $H_2$  способствовало элиминации пероксинитрита как побочного продукта NO [17]. В другой экспериментальной работе показано, что iNO/iH<sub>2</sub> уменьшала воспалительный процесс при остром повреждении легких у мышей. В легочных тканях и бронхоальвеолярном лаваже снижалось количество нейтрофилов, провоспалительных цитокинов и хемокинов, наблюдалось ингибирование нуклеарного фактора каппа-би, а также уменьшался апоптоз клеток легких [18].

Следовательно, iH<sub>2</sub> и iNO обладают свойствами, которые потенциально могут повлиять на основные патобиологические механизмы ПС.

Мы обследовали пациентов в среднем спустя 22 мес после COVID-19, однако у них сохранялись жалобы и изменения лабораторно-инструментальных показателей. Некоторые из них (одышка, кашель, утомляемость, тревога) связывали с тяжестью перенесенного заболевания, тогда как для других (выраженность окислительного повреждения и нарушения микроциркуляции) корреляционная связь не определена.

## Заключение

По результатам исследования 10-дневный курс ингаляций iNO/iH<sub>2</sub> привел к значительному уменьшению выраженности клинических проявлений. Возросла толерантность к физической нагрузке, уменьшились показатели окислительного повреждения, улучшились параметры микроциркуляции. Впервые был применен метод капилляроскопии бульбарной конъюнктивы для оценки ответа пациентов на iNO и подбора индивидуальной дозы.

Безусловно, наше исследование имеет определенные недостатки, в частности оно представляет собой открытое исследование с ограниченным числом наблюдений, где длительность ингаляций выбрана эмпирически. Однако дальнейшие работы позволят уточнить оптимальные режимы лечения.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют клиническую эффективность сочетанного применения iNO/iH<sub>2</sub>, что выражается в клинических показателях, параметрах ОС и микроциркуляции у пациентов с ПС.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Исследование проведено в рамках договора (НИР №006-23) ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» и ФГУП РФЯЦ-ВНИИЭФ.

**Funding source.** The study was carried out within the framework of the contract (research work No. 006-23) of Pirogov Russian National Research Medical University and Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол №226

от 20.02.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Pirogov Russian National Research Medical University (protocol No. 226 dated February 20, 2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

### Список сокращений

6-МТ – тест 6-минутной ходьбы  
АФК – активная форма кислорода  
БЛП – бронхолегочные проявления  
ДИС – добровольное информированное согласие  
МГ – медицинский газ

НЯ – нежелательное явление  
ОС – окислительный стресс  
ПС – постковидный синдром  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
COVID-19 – коронавирусная инфекция

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102-7. DOI:10.1016/S1473-3099(21)00703-9
- Коронавирусная инфекция (COVID-19): постковидный синдром. Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition). Ссылка активна на 20.10.2023 [Koronavirusnaia infektsiia (COVID-19): postkovidnyi sindrom. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition). Accessed: 20.10.2023 (in Russian)].
- Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737-54. DOI:10.1080/23744235.2021.1924397
- Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, et al. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis.* 2022;226(9):1593-607. DOI:10.1093/infdis/jiac136
- Malik P, Patel K, Pinto C, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL) – A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2022;94(1):253-62. DOI:10.1002/jmv.27309
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15. DOI:10.1038/s41591-021-01283-z
- Cumpstey AF, Clark AD, Santolini J, et al. COVID-19: A Redox Disease-What a Stress Pandemic Can Teach Us About Resilience and What We May Learn from the Reactive Species Interactome About Its Treatment. *Antioxid Redox Signal.* 2021;35(14):1226-68. DOI:10.1089/ars.2021.0017
- Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44(4):695-709. DOI:10.1038/s41401-022-00998-0
- Mikuteit M, Baskal S, Klawitter S, et al. Amino acids, post-translational modifications, nitric oxide, and oxidative stress in serum and urine of long COVID and ex COVID human subjects. *Amino Acids.* 2023;55(9):1173-88. DOI:10.1007/s00726-023-03305-1
- Sano M, Suzuki M, Homma K, et al. Promising novel therapy with hydrogen gas for emergency and critical care medicine. *Acute Med Surg.* 2018;5(2):113-8. DOI:10.1002/ams2.320
- Matei N, Camara R, Zhang JH. Emerging mechanisms and novel applications of hydrogen gas therapy. *Med Gas Res.* 2018;8(3):98-102. DOI:10.4103/2045-9912.239959
- Ge L, Yang M, Yang NN, et al. Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas for various diseases. *Oncotarget.* 2017;8(60):102653-73. DOI:10.18632/oncotarget.21130
- Шогенова Л.В., Чюнг Тхи Туэт, Крюкова Н.О., и др. Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(6):2986 [Shogenova LV, Truong Thi Tuet, Kryukova N.O., et al. Hydrogen inhalation in rehabilitation program of the medical staff recovered from COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(6):2986 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2986
- Botek M, Krejčí J, Valenta M, et al. Molecular Hydrogen Positively Affects Physical and Respiratory Function in Acute Post-COVID-19 Patients: A New Perspective in Rehabilitation. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(4). DOI:10.3390/ijerph19041992
- Kamenshchikov NO, Berra L, Carroll RW. Therapeutic Effects of Inhaled Nitric Oxide Therapy in COVID-19 Patients. *Biomedicines.* 2022;10(2). DOI:10.3390/biomedicines10020369
- Alqahtani JS, Aldhahir AM, Al Ghamdi SS, et al. Inhaled Nitric Oxide for Clinical Management of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19). DOI:10.3390/ijerph191912803
- Shinbo T, Kokubo K, Sato Y, et al. Breathing nitric oxide plus hydrogen gas reduces ischemia-reperfusion injury and nitrotyrosine production in murine heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305(4):H542-50. DOI:10.1152/ajpheart.00844.2012
- Liu H, Liang X, Wang D, et al. Combination therapy with nitric oxide and molecular hydrogen in a murine model of acute lung injury. *Shock.* 2015;43(5):504-11. DOI:10.1097/SHK.0000000000000316

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.10.2023



OMNIDOCTOR.RU