

Эффективность и безопасность комплексного применения медицинских газов термического гелиокса, оксида азота и молекулярного водорода у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких, осложненной гипоксемической, гиперкапнической дыхательной недостаточностью и вторичной легочной артериальной гипертензией в постковидном периоде

А.В. Шогенова✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить эффективность и безопасность комплексного применения термического гелиокса ($t\text{-He/O}_2$), оксида азота (NO) и молекулярного водорода (H_2) у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), осложненной гипоксемической, гиперкапнической дыхательной недостаточностью (ДН) и вторичной легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) в постковидном периоде.

Материалы и методы. В рандомизированное сравнительное контролируемое параллельное исследование включены пациенты ($n=100$, 52 мужчины и 48 женщин) с обострением ХОБЛ категории C и D (GOLD 2021–2023) с гипоксемической, гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ, которые до госпитализации перенесли пневмонию, вызванную SARS-CoV-2. Пациенты, сходные по демографическим, клиническим, функциональным показателям, получавшие на фоне стандартной медикаментозной терапии неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) и кислород (O_2), распределены на 5 групп: 1-я (основная) группа ($n=22$: 12 мужчин, 10 женщин) получала последовательно $t\text{-He/O}_2$, NO и H_2 ; 2-я группа ($n=20$: 10 мужчин, 10 женщин) получала $t\text{-He/O}_2$ и NO; 3-я группа ($n=20$: 11 мужчин, 9 женщин) получала $t\text{-He/O}_2$ и H_2 ; 4-я группа ($n=18$: 10 мужчин, 8 женщин) получала NO и H_2 ; 5-я группа (контрольная, $n=20$: 9 мужчин, 11 женщин). Оценивалась динамика клинического состояния пациентов, газообмена в легких, кислотно-щелочного равновесия, фракции сброса слева направо, а также показатели гемодинамики, толерантность к физической нагрузке.

Результаты. Обнаружено положительное влияние комплексного применения медицинских газов на клиническое состояние пациентов, показатели газообмена в легких, метаболизм, показатели гемодинамики и толерантность к нагрузке в сравнении с этими показателями у пациентов, получавших медицинские газы по отдельности, и с контрольной группой.

Заключение. Комбинация $t\text{-He/O}_2$, NO и H_2 на фоне патогенетической терапии и НИВЛ у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной гипоксемической, гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ в постковидном периоде, является безопасной и более эффективной в сравнении с группами, получавшими каждый медицинский газ отдельно. Комплексная терапия позволяет улучшить клиническое состояние больных, снизить признаки гипоксемии и гиперкапнии, эндотелиальной дисфункции сосудов, метаболические нарушения и повысить толерантность к физической нагрузке за счет нормализации газообмена в легких, повышения доставки O_2 к тканям, снижения фракции шунта, восстановления метаболизма.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, постковидный синдром, дыхательная недостаточность, термический гелиокс, оксид азота, молекулярный водород

Для цитирования: Шогенова А.В. Эффективность и безопасность комплексного применения медицинских газов термического гелиокса, оксида азота и молекулярного водорода у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких, осложненной гипоксемической, гиперкапнической дыхательной недостаточностью и вторичной легочной артериальной гипертензией в постковидном периоде. Терапевтический архив. 2025;97(3):242–249. DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203131

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, вызвала целый ряд затруднений при лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в период обострения. Возникновение тяжелых осложнений и прогрессирование дыхательной недостаточности (ДН) у пациентов этой группы обуславливает важность поиска и разработки новых методов лечения, которые расширят диапазон возможностей терапии и профилактики. Изучение и более широкое применение медицинских газов (термического гелиокса – $t\text{-He/O}_2$, оксида азота – NO, молекулярного водорода – H_2) в клинической практике в последние десятилетия обеспечили терапевтическую платформу для их применения у пациентов ХОБЛ, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности комплексного применения $t\text{-He/O}_2$, NO и H_2 у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной гипоксе-

мической, гиперкапнической ДН и вторичной легочной артериальной гипертензией – ЛАГ (III группа ЛАГ согласно классификации Всемирной организации здравоохранения) в постковидном периоде.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное сравнительное контролируемое параллельное проспективное исследование. Обследованы 138 пациентов с обострением ХОБЛ категории C и D по критериям Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD (2021–2023), которые ранее, до госпитализации, перенесли COVID-19, осложненный пневмонией разной степени тяжести, вызванной SARS-CoV-2. В ходе скринингового обследования (частота дыхательных движений – ЧДД, SpO_2 , частота сердечных сокращений – ЧСС, артериальное давление, компьютерная томография – КТ легких, систолическое давление легочной артерии – СДЛА,

Информация об авторе / Information about the author

✉ Шогенова Людмила Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: Luda_Shog@list.ru

✉ Ludmila V. Shogenova. E-mail: Luda_Shog@list.ru; ORCID: 0000-0001-9285-9303

Efficiency and safety of the integrated use of medical gases thermal heliox, nitric oxide and molecular hydrogen in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated by hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and secondary pulmonary arterial hypertension in the post-COVID period

Ludmila V. Shogenova✉

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the efficacy and safety of the combined use of thermal heliox (t-He/O₂), nitric oxide (NO) and molecular hydrogen (H₂) in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated by hypoxemic, hypercapnic respiratory failure (RF) and secondary pulmonary arterial hypertension (PAH) in the post-COVID period.

Materials and methods. The randomized, comparative, controlled, parallel study included patients ($n=100$, 52 men and 48 women) with exacerbation of COPD levels of evidence C and D (GOLD 2021–2023) with hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and secondary PAH, who had pneumonia caused by SARS-CoV-2 before hospitalization. Patients with similar demographic, clinical, and functional parameters, who received non-invasive ventilation (NIV) and oxygen (O₂) along with standard drug therapy, were divided into 5 groups: Group 1 (main): ($n=22$: 12 men, 10 women, who received t-He/O₂, NO, and H₂ sequentially); Group 2 ($n=20$: 10 men, 10 women, who received t-He/O₂ and NO); Group 3 ($n=20$: 11 men, 9 women, who received t-He/O₂ and H₂); Group 4 ($n=18$: 10 men, 8 women, who received NO and H₂); Group 5 (control) ($n=20$: 9 men, 11 women). The dynamics of the clinical condition of patients, gas exchange in the lungs, acid-base balance, left-to-right discharge fraction, hemodynamic parameters, and exercise tolerance were assessed.

Results. A positive effect of the complex use of medical gases on the clinical condition of patients, gas exchange parameters in the lungs, metabolism, hemodynamic parameters and exercise tolerance was found in comparison with these parameters in patients who received medical gases separately and with the control group.

Conclusion. The combination of t-He/O₂, NO and H₂ with simultaneous pathogenetic therapy and NIV in patients with exacerbation of COPD complicated by hypoxemic, hypercapnic RF and secondary PAH in the post-COVID period is safe and more effective compared to groups receiving each medical gas separately. Complex therapy improves the clinical condition of patients, reduces signs of hypoxemia and hypercapnia, vascular endothelial dysfunction, metabolic disorders and increases tolerance to physical activity by normalizing gas exchange in the lungs, increasing oxygen delivery to tissues, reducing the shunt fraction, and restoring metabolism.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, post-COVID syndrome, respiratory failure, thermal heliox, nitric oxide, molecular hydrogen
For citation: Shogenova LV. Efficiency and safety of the integrated use of medical gases thermal heliox, nitric oxide and molecular hydrogen in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated by hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and secondary pulmonary arterial hypertension in the post-COVID period. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(3):242–249.
 DOI: 10.26442/00403660.2025.03.203131

pH артериальной крови, парциальное напряжение кислорода артериальной крови – PaO₂, парциальное напряжение углекислого газа артериальной крови – PaCO₂) отобраны 100 пациентов (52 мужчины, 48 женщин), соответствующих критериям включения в исследование.

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз ХОБЛ категории C и D по критериям GOLD (2021–2023);
- pH 7,25–7,35;
- гипоксемическая (PaO₂ < 60 мм рт. ст.)/гиперкапническая (PaCO₂ > 45 мм рт. ст.) ДН при FiO₂ 21%;
- признаки дисфункции дыхательных мышц (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс);
- СДЛИА > 25 мм рт. ст.;
- документальное подтверждение перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, более чем за 3 мес до госпитализации.

Критерии исключения из исследования:

- выраженные нарушения сознания (оценка по шкале Глазго < 10 баллов);
- СДЛИА ≤ 25 мм рт. ст.;
- признаки нестабильной гемодинамики (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., ЧСС < 50 или > 160 уд/мин);
- положительные результаты теста на РНК коронавируса SARS-CoV-2, выполненного методом полимеразной цепной реакции, на момент включения в исследование.

Все пациенты получали: стандартную медикаментозную терапию основного заболевания (согласно рекомендациям GOLD 2021–2023); респираторную поддержку (неинвазивная вентиляция легких – НИВЛ в режиме BiPAP ST 22–24/6–8 см

H₂O); кислородотерапию через носовую канюлю; стандартную терапию по протоколу ведения пациентов с синдромом хронической усталости – физиотерапию и вспомогательную медикаментозную терапию (препараты, содержащие магний, витамины групп B и L-карнитин). Все пациенты, включенные в исследование, рандомизированы на 5 групп:

- 1-я (основная) группа ($n=22$: 12 мужчин, средний возраст – 74,2±1,3 года; 10 женщин, средний возраст – 72,1±1,1 года), последовательно получавшая ингаляционную терапию медицинскими газами – t-He/O₂, NO и H₂;
- 2-я группа ($n=20$: 10 мужчин, средний возраст – 72,5±1,2 года; 10 женщин, средний возраст – 71,4±1,8 года), последовательно получавшая t-He/O₂ и NO;
- 3-я группа ($n=20$: 11 мужчин, средний возраст – 77,1±1,8 года; 9 женщин, средний возраст – 73,1±1,1 года), получавшая t-He/O₂ и H₂;
- 4-я группа ($n=18$: 10 мужчин, средний возраст – 72,9±1,3 года; 8 женщин, средний возраст – 73,8±1,2 года), получавшая NO и H₂;
- 5-я группа (контрольная) ($n=20$: 9 мужчин, средний возраст – 78,1±1,2 года; 11 женщин, средний возраст – 77,1±1,4 года), получавшая только стандартную медикаментозную терапию, НИВЛ и кислородотерапию.

Пациенты имели сходные демографические (возраст, пол, масса тела, рост), клинические и функциональные показатели (табл. 1).

На рис. 1 представлены данные о степени поражения легких в острый период COVID-19 (согласно анализу архивных данных КТ легких, предоставленных пациентами).

Таблица 1. Характеристика пациентов в исследуемых группах: исходные значения антропометрических показателей и индекса курения ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$)

Table 1. Characteristics of patients in the study groups: baseline anthropometric values and smoking index ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$)

Показатели	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=20)	4-я группа (n=18)	5-я группа (n=20)	p
Проводимая терапия	Ингаляционная терапия медицинскими газами					
	t-He/O ₂ , NO, H ₂	t-He/O ₂ , NO	t-He/O ₂ , H ₂	NO, H ₂		
	Стандартная медикаментозная терапия (GOLD 2021–2023) + НИВЛ в режиме BiPAP ST>15 ч/сут + ДКТ>15 ч/сут					
Возраст, лет	70 [67; 74]	68 [59; 73]	70 [64; 74]	70 [66; 73]	74 [70; 77]	<0,05
Пол, мужчины/женщины	17/5	14/6	12/8	11/7	13/7	<0,05
Рост, см	165,3 [158,5; 170,2]	169,7 [165,4; 174,7]	170,2 [168,1; 174,5]	168,5 [166,7; 173,1]	167,54 [165,7; 172,2]	<0,05
Масса тела, кг	68,72 [63,4; 75,2]	71,4 [67,9; 74,8]	69,8 [64,5; 75,8]	71,5 [65,1; 79,2]	70,1 [63,8; 79,3]	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	26 [21; 27]	26 [21; 27]	25 [19; 28]	26 [20; 27]	25 [21; 27]	>0,05
Индекс курения, пачек-лет	42,4 [37,5; 8,7]	45,2 [37,9; 48,4]	35,7 [31,7; 43,8]	34,3 [30,2; 39,5]	38,6 [34,2; 44,5]	<0,05

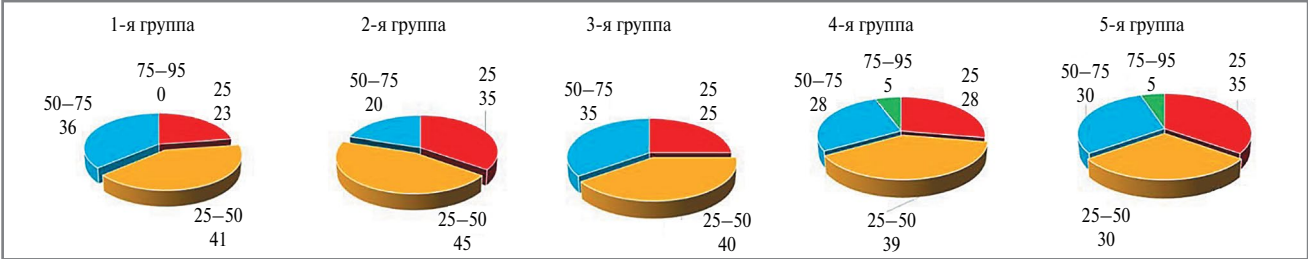


Рис. 1. Степень поражения легких по данным КТ в острый период COVID-19 (%).

Fig. 1. The severity of lung damage according to CT in the acuity of COVID-19 (%).

Исходно у всех пациентов имелись признаки тяжелой гипоксемической и гиперкапнической ДН с резко выраженными обструктивными нарушениями и вторичной ЛАГ. Общая клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в **табл. 2**.

Терапию t-He/O₂ проводили в течение 20 мин в день при температуре смеси 55–60°C. Концентрацию O₂ и гелия в смеси подбирали индивидуально для поддержания SpO₂ в диапазоне 97–98% на аппарате «PANIN-ГЕЛИОКС-ЭКСТРИМ» (ООО «Медтехинновации», Россия).

Терапию NO проводили 90 мин в день в дозе 80 ppm через носовую канюлю, соединенную с аппаратным комплексом «Тианокс» (Акционерное общество «Обеспечение РФЯЦ-ВНИИЭФ» – Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», Россия).

Терапию H₂ проводили 90 мин в день через носовую канюлю, соединенную с аппаратом SUISONIA (Япония).

Респираторную поддержку проводили в режиме BiPAP ST с параметрами в пределах 20–24/4–6 см H₂O на аппарате PRISMA 25ST (Löwenstein Medical, Германия).

Длительную кислородотерапию (ДКТ) проводили через лицевую маску с гипероксической газовой смесью с FiO₂>24%, со скоростью 1–6 л/мин в течение 15–24 ч в день для поддержания SaO₂≥90% (GOLD 2021–2023).

Для оценки эффективности терапии ежедневно до начала ингаляции и после окончания исследуемой терапии изучали клиническое состояние пациентов (ЧДД, ЧСС, показатели пульсоксиметрии). В 1, 2, 3, 6, 10 и 14-й дни после

ингаляционной терапии проводили отбор проб артериальной крови, в 1, 7 и 14-й дни – спирометрию, эхокардиографию (ЭхоКГ), исследование функционального состояния сосудов, тест с 6-минутной ходьбой. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования представлен на **рис. 2**.

Результаты

Динамика клинического состояния пациентов. Исходно у всех пациентов отмечалось тахипноэ. В среднем ЧДД составляла 23 в минуту, при этом различий между группами по этому показателю не отмечалось. В 6, 10 и 14-й дни наблюдения наименьшая ЧДД отмечалась в 1-й группе (t-He/O₂+NO+H₂) и составляла 19±2, 17±1 и 16±1 в минуту. Других различий между группами не выявлено.

Динамика РаО₂. Исходно группы не различались, а среднее РаО₂ во всей выборке исследования составляло 53,3±2,7 мм рт. ст. Во 2-й день наблюдалось увеличение РаО₂, но в 5-й (контрольной) группе оно оказалось менее выраженным, чем в группах, в которых в ингаляционную терапию включали t-He/O₂: РаО₂ увеличилось до 54,8±4,4 мм рт. ст. в 5-й группе и до 60,0±5,3 – в 1-й группе, до 57,4±5,9 – во 2-й группе и до 58,8±4,4 – в 3-й группе (p<0,05). Выявленные различия сохранялись до 14-го дня включительно. В 14-й день РаО₂ составило 80,5±2,7 мм рт. ст. в 1-й группе, 78,5±2,6 – во 2-й группе и 78,2±3,0 – в 3-й группе, что статистически значимо выше, чем в 4 и 5-й группах (72,9±5,3 и 68,5±4,3 мм рт. ст. соответственно); p<0,05 (**рис. 3**).

Таблица 2. Общая клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$)
Table 2. General clinical characteristics of patients at the enrollment in the study ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$)

Показатели	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=20)	4-я группа (n=18)	5-я группа (n=20)	p
Проводимая терапия	Стандартная медикаментозная терапия GOLD (2021–2023) + НИВЛ в режиме BiPAP ST>15 ч/сут + ДКТ>15 ч/сут					
ЧДД, в минуту	22 [21; 23]	23 [22; 23]	21 [21; 23]	23 [22; 23]	22 [22; 23]	>0,05
ЧСС, уд/мин	89 [87; 99]	87 [85; 93]	90 [88;98]	89 [87; 99]	89 [87; 99]	>0,05
Оценка по шкале Борга, баллы	8 [6; 9]	8 [5; 9]	7 [5; 8]	8 [6; 8]	9 [6; 8]	>0,05
SpO ₂ , %	79 [78; 80]	73 [67; 79]	78 [73; 80]	78 [71; 80]	77 [66; 79]	<0,05
СДЛА, мм рт. ст.	47 [45; 50]	48 [45; 53]	52 [45; 55]	51 [47; 53]	52 [49; 55]	<0,05
PaO ₂ , мм рт. ст.	54 [49; 57]	50 [47; 55]	54 [52; 55]	54 [48; 55]	53 [48;56]	>0,05
PaCO ₂ , мм рт. ст.	57 [54; 58]	57 [54; 59]	59 [56; 65]	60 [58; 62]	57 [53;61]	<0,05
ЖЕЛ, %	47 [45; 51]	45 [41; 48]	48 [46; 53]	49 [45; 52]	50 [48;52]	<0,05
ОФВ ₁ , %	35 [33; 42]	31 [25; 35]	31 [27; 34]	30 [27; 38]	33 [28;36]	<0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	51 [47; 56]	54 [49; 57]	50 [47; 50]	48 [48; 52]	35 [33; 43]	>0,05
МОС ₇₅ , %	32 [31; 36]	37 [24; 46]	26 [28; 39]	25 [22; 37]	29 [24; 36]	<0,05
МОС ₂₅ , %	26 [21; 33]	22 [17; 35]	28 [24; 35]	26 [21; 31]	20 [16; 25]	<0,05

Примечание. ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, МОС₇₅ – максимальная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ, МОС₂₅ – максимальная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ.

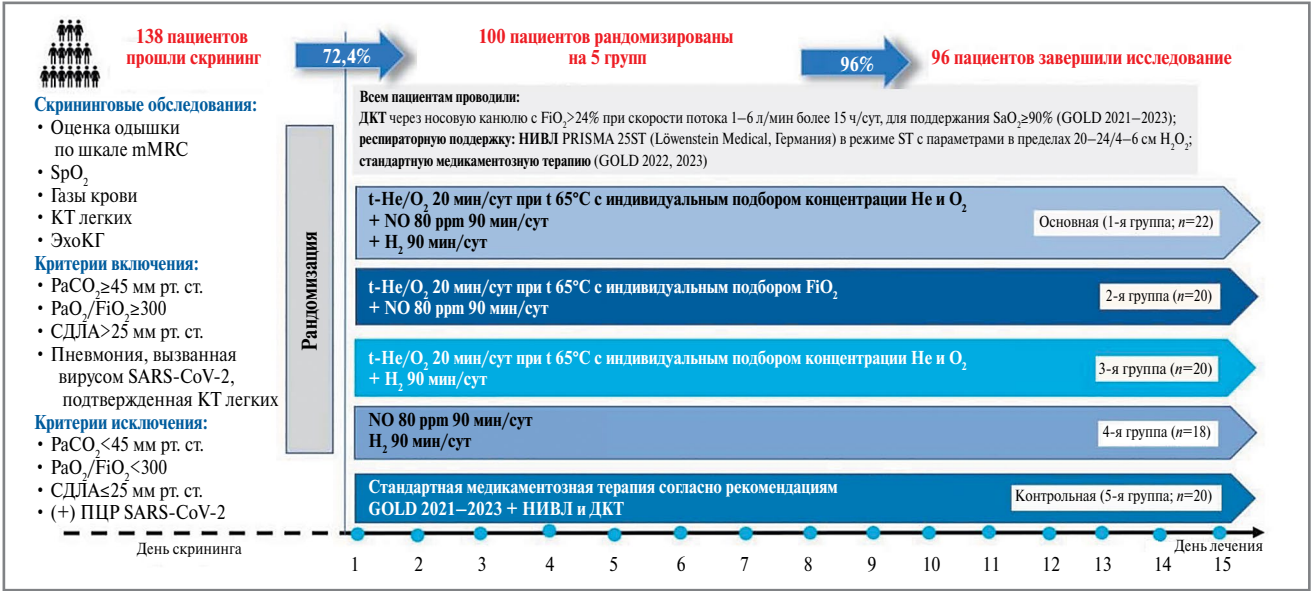


Рис. 2. Дизайн исследования.

Fig. 2. Study design.

Динамика PaCO₂ в артериальной крови. Исходно средние значения PaCO₂ являлись сопоставимыми во всех группах. Во 2-й день наблюдения снижение среднего значения PaCO₂ в 4-й группе (NO+H₂) оказалось менее выраженным, чем в 1-й группе (t-He/O₂+NO+H₂): на 6±3% (с 60,3±3,6 до 56,7±3,4 мм рт. ст.) в 4 и 1-й группе. Это различие являлось значимым ($p<0,05$). В 3 и 6-й дни терапии среднее значение PaCO₂ в 4 и 5-й группах (NO+H₂ и контрольная группа) оказалось достоверно выше по сравнению с его значениями во всех группах, в которых пациенты получали t-He/O₂: в 1-й группе (t-He/O₂+NO+H₂),

2-й группе (t-He/O₂+NO) и 3-й группе (t-He/O₂+H₂). В 1-й (t-He/O₂+NO+H₂) и 2-й (t-He/O₂+NO) группах снижение уровня PaCO₂ продолжалось до 6-го дня включительно и составляло в среднем 8±2%, в остальных группах выраженное снижение наблюдалось только до 3-го дня. В 10 и 14-й дни различий между группами не отмечено (рис. 4).

Динамика концентрации гидрокарбонат-ионов в артериальной крови. Исходно средние значения концентрации HCO₃⁻ в 1, 4 и 5-й (контрольной) группах являлись сопоставимыми, и среднее значение показателя в этих 3 группах составляло 33,1±3,2 ммоль/л. Во 2 и 3-й группах

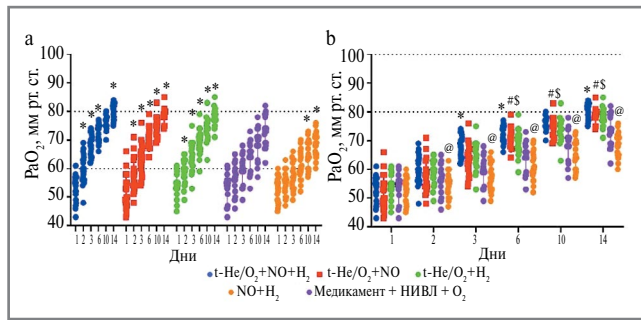


Рис. 3. Динамика PaO_2 в 1, 2, 3, 6, 10 и 14-й дни:

a – внутригрупповое сравнение, здесь и далее на рис. 4, 5: *каждый последующий день в сравнении с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); *b* – межгрупповое сравнение во 2-й день: @медикамент + НИВЛ + O_2 в сравнении с $t\text{-He}/O_2 + NO + H_2$ в 3-й день: * $t\text{-He}/O_2 + NO + H_2$ в сравнении с $t\text{-He}/O_2 + NO$, $NO + H_2$, медикамент + НИВЛ + O_2 , @медикамент + НИВЛ + O_2 в сравнении с $t\text{-He}/O_2 + NO$, $t\text{-He}/O_2 + H_2$; в 6, 10 и 14-й дни: * $t\text{-He}/O_2 + NO + H_2$ в сравнении с $NO + H_2$, медикамент + НИВЛ + O_2 , # $t\text{-He}/O_2 + NO$ в сравнении с $NO + H_2$, медикамент + НИВЛ + O_2 , @медикамент + НИВЛ + O_2 в сравнении с $t\text{-He}/O_2 + H_2$ ($p < 0,05$).

Fig. 3. Change of PaO_2 on days 1, 2, 3, 6, 10, and 14:

a – intragroup comparison, here and further in Fig. 4, 5: *each subsequent day compared to the day of the previous measurement ($p < 0.05$); *b* – intergroup comparison on Day 2: @medication+NIV+ O_2 compared to $t\text{-He}/O_2 + NO + H_2$ on Day 3: * $t\text{-He}/O_2 + NO + H_2$ compared to $t\text{-He}/O_2 + NO$, $NO + H_2$, medication+NIV+ O_2 , @medication+NIV+ O_2 compared to $t\text{-He}/O_2 + NO$, $t\text{-He}/O_2 + H_2$; on Days 6, 10 and 14: * $t\text{-He}/O_2 + NO + H_2$ compared to $NO + H_2$, medication+NIV+ O_2 , # $t\text{-He}/O_2 + NO$ compared to $NO + H_2$, medication+NIV+ O_2 , @medication+NIV+ O_2 compared to $t\text{-He}/O_2 + H_2$ ($p < 0.05$).

средняя исходная концентрация HCO_3^- оказалась статистически значимо ниже и составляла $29,9 \pm 0,8$ и $31,6 \pm 0,8$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$). В ходе наблюдения во всех группах отмечено статистически значимое снижение HCO_3^- ($p < 0,05$). Во 2 и 3-й группах средняя концентрация HCO_3^- достигла референсного значения во 2-й день наблюдения, после чего снижение продолжилось до 14-го дня включительно, и показатель опустился ниже минимального предела референсного интервала. В 1-й группе референсное значение достигнуто в 3-й день наблюдения, а в 4 и 5-й (контрольной) группах – только на 6-й день исследования. В 4 и 5-й (контрольной) группах во всех контрольных точках среднее значение показателя оказалось статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в остальных группах.

Динамика концентрации лактата в артериальной крови. Исходно все группы являлись сопоставимыми по концентрации лактата в артериальной крови. На 2-й день отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение этого показателя в 5-й (контрольной) группе, которое сохранялось и в 3-й день. Кроме того, в 3-й день выявлено различие между 1-й ($t\text{-He}/O_2 + NO + H_2$) и 4-й ($NO + H_2$) группами: средние значения показателя составили $0,53 \pm 0,1$ и $0,7 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно. К 6-му дню уровень лактата в артериальной крови сравнялся во всех группах и не различался до конца наблюдения.

Динамика фракции внутрилегочного сброса крови. Исходно группы отличались друг от друга по этому показателю: в 1-й группе ($t\text{-He}/O_2 + NO + H_2$) среднее значение фракции

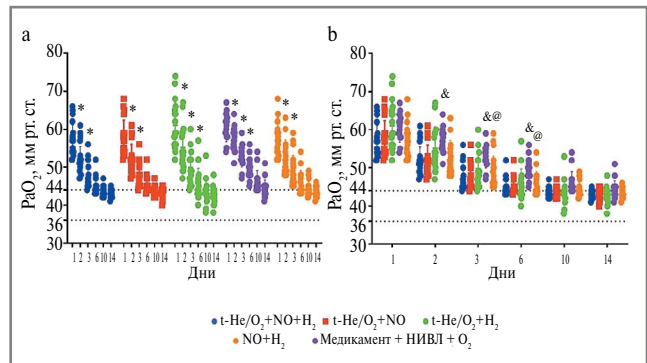


Рис. 4. Динамика $PaCO_2$ в 1, 2, 3, 6, 10 и 14-й дни:

a – внутригрупповое сравнение; *b* – межгрупповое сравнение в 1-й день: * $t\text{-He}/O_2 + NO + H_2$ в сравнении с $t\text{-He}/O_2 + H_2$; во 2-й день: * $t\text{-He}/O_2 + NO + H_2$ в сравнении с $t\text{-He}/O_2 + H_2$, $NO + H_2$; & $NO + H_2$ в сравнении с $t\text{-He}/O_2 + NO$, медикамент + НИВЛ + O_2 в 3 и 6-й дни; & $NO + H_2$ и @медикамент + НИВЛ + O_2 в сравнении с остальными группами; & $NO + H_2$ в сравнении с $t\text{-He}/O_2 + NO$, медикамент + НИВЛ + O_2 ($p < 0,05$).

Fig. 4. Change of $PaCO_2$ on Days 1, 2, 3, 6, 10, and 14:

a – intragroup comparison; *b* – intergroup comparison on Day 1: * $t\text{-He}/O_2 + NO + H_2$ compared to $t\text{-He}/O_2 + H_2$; on Day 2: * $t\text{-He}/O_2 + NO + H_2$ compared to $t\text{-He}/O_2 + H_2$, $NO + H_2$; & $NO + H_2$ compared to $t\text{-He}/O_2 + NO$, medication+NIV+ O_2 on Days 3 and 6; & $NO + H_2$ and @medication+NIV+ O_2 compared to other groups; & $NO + H_2$ compared to $t\text{-He}/O_2 + NO$, medication+NIV+ O_2 ($p < 0.05$).

сброса оказалось ниже, чем в остальных группах, и составляло $21,3 \pm 5,2\%$. Во всех группах отмечалось статистически значимое снижение коэффициента Qs/Qt ($p < 0,05$), однако в 5-й группе (медикамент + НИВЛ + O_2) оно являлось менее выраженным. В этой группе во всех контрольных точках средние значения показателя во 2, 3, 6, 10 и 14-й дни составляли 17 ± 3 , 18 ± 4 , 19 ± 7 , 23 ± 7 и $26 \pm 10\%$ соответственно (рис. 5).

Динамика СДЛА. Исходно средние значения СДЛА во всех группах оказались повышены относительно референсного интервала, наибольшее среднее значение зафиксировано в 5-й группе (контроль): $54,0 \pm 4,5$ мм рт.ст. В течение наблюдения показатель достоверно снижался во всех группах в среднем на 12% от исходного при каждом последующем измерении. Между группами различий на 7 и 14-й дни не отмечено.

Динамика индекса отражения пульсовой волны. Исходно все группы являлись сопоставимыми по среднему значению RI. За время наблюдения во всех группах отмечено статистически значимое увеличение индекса отражения (reflection index) RI, однако в 1-й ($t\text{-He}/O_2 + NO + H_2$) и 2-й ($t\text{-He}/O_2 + NO$) группах рост среднего значения RI оказался более выраженным – с $41,0 \pm 3,8$ до $66,3 \pm 5,2\%$ и с $42,1 \pm 2,5$ до $64,4 \pm 5,0\%$ соответственно, что статистически значимо отличалось от динамики показателя в 3, 4 и 5-й группах, где он увеличился с $41,4 \pm 2,4$ до $56,4 \pm 5,9\%$, с $42,2 \pm 2,1$ до $54,3 \pm 2,3\%$ и с $41,7 \pm 2,3$ до $52,1 \pm 2,4\%$ соответственно ($p < 0,05$).

Динамика индекса ригидности сосудов. Исходно в 1-й группе ($t\text{-He}/O_2 + NO + H_2$) среднее значение SI оказалось статистически значимо ниже, а в 5-й (контрольной) группе, напротив, статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем в остальных группах. Это различие сохранялось на протяжении всего наблюдения до 14-го дня включительно. Кроме того, в 14-й день отмечено, что в 4-й группе ($NO + H_2$) снижение этого показателя являлось менее вы-

раженным, чем во 2 и 3-й группах, где помимо t-He/O₂ применяли соответственно NO и H₂. Во всех группах при каждом последующем измерении (в 7 и 14-й дни) наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение индекса ригидности сосудов (stiffness index) SI: на 55 ± 8 и 52 ± 14 , 38 ± 11 и 50 ± 10 , 38 ± 9 и 49 ± 9 , 27 ± 7 и 33 ± 9 , 23 ± 8 и 22 ± 6 м/с в 1-й (t-He/O₂+NO+H₂), 2-й (t-He/O₂+NO), 3-й (t-He/O₂+H₂), 4-й (NO+H₂) группах и контрольной группе соответственно.

Динамика дистанции, пройденной во время теста с 6-минутной ходьбой. В 1-й день дистанция, пройденная в тесте с 6-минутной ходьбой, являлась сопоставимой у всех пациентов и в среднем составляла $255,0 \pm 9,7$ м, а к концу исследования этот показатель значительно возрос, но не достиг референсного уровня ни у одного пациента. Различия между группами отмечено только на 7-й день: в 1-й группе (t-He/O₂+NO+H₂) этот показатель оказался больше, чем в 3-й группе (t-He/O₂+H₂), 4-й группе (NO+H₂) и 5-й группе (контрольной): $431,6 \pm 38,7$ м в сравнении с $219,4 \pm 53$ до $410,2 \pm 19,5$; $389,6 \pm 22,8$ м соответственно. Несмотря на то что между 2-й группой (t-He/O₂+NO) и другими группами не выявлено статистически значимых различий, в ней, так же как и в 1-й группе (t-He/O₂+NO+H₂), отмечена тенденция к увеличению среднего значения данного показателя.

Обсуждение

Коронавирусная инфекция 2019 г., которая впервые появилась более 4 лет назад, по-прежнему представляет серьезную общественную угрозу. COVID-19 вызывает тяжелые клинические симптомы у пациентов с фоновыми хроническими респираторными заболеваниями [1, 2].

После госпитализации по поводу COVID-19 и выписки из стационара основными причинами госпитализации пациентов с ХОБЛ являются прогрессирующая ДН и респираторный дистресс [3]. К сожалению, у этих пациентов кислородотерапия и НИВЛ малоэффективны. Для поддержания адекватного газообмена им требуется применение O₂ в высокой концентрации, что усугубляет кислородиндуцированную гиперкапнию [4].

С целью улучшения результатов лечения и достижения терапевтической цели, а именно обеспечения адекватного газообмена, улучшения гемодинамики, компенсации полиорганной недостаточности, развившейся вследствие цитокинового шторма с повышением уровня цитокинов в сыворотке крови, восстановления поврежденных участков легких и других внутренних органов, минимизации потребности в респираторной поддержке с положительным давлением и осложнений кислородотерапии, мы применяли комбинированную терапию медицинскими газами: t-He/O₂, NO и H₂. Терапия медицинскими газами – альтернативная и многообещающая терапевтическая стратегия при гипоксии в постковидном периоде.

Термический гелиокс. В 2000 г. t-He/O₂ впервые успешно применен в лечении ДН у пациентки с системной красной волчанкой. Более 23 лет на базе ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» мы успешно применяем t-He/O₂ в клинической практике для лечения ДН у пациентов с ХОБЛ.

В рекомендациях академика А.Г. Чучалина, озвученных им в лекции «Пневмония–2020», при описании методов терапии тяжелой пневмонии указано, что t-He/O₂ является эффективным методом лечения ДН [5] как на начальной стадии, так и у пациентов с тяжелой ДН, в том числе у больных, которым проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

Потенциал применения t-He/O₂ у пациентов с COVID-19 впервые описан в отчете о клиническом случае респираторной инфекции у младенца, связанной с коронавирусом че-

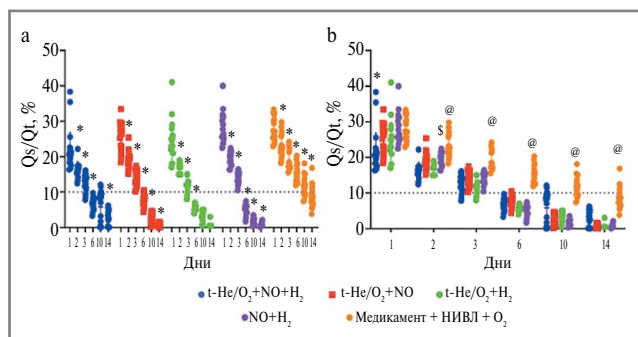


Рис. 5. Динамика фракции внутрилегочного сброса крови в 1, 2, 3, 6, 10 и 14-й дни: а – внутрigrupповое сравнение; б – междугрупповое сравнение в 1-й день: *t-He/O₂+NO+H₂ в сравнении со всеми остальными группами; во 2-й день: #NO+H₂ в сравнении с t-He/O₂+NO+H₂, t-He/O₂+NO, t-He/O₂+H₂; @медикамент + НИВЛ + O₂ в сравнении со всеми остальными группами и в 3, 6, 10 и 14-й дни: @медикамент + НИВЛ + O₂ в сравнении со всеми остальными группами ($p < 0,05$).

Fig. 5. Change of intrapulmonary shunt fraction on Days 1, 2, 3, 6, 10, and 14: a – intragroup comparison; b – intergroup comparison on Day 1: *t-He/O₂+NO+H₂ compared to all other groups; on Day 2; #NO+H₂ compared to t-He/O₂+NO+H₂, t-He/O₂+NO, t-He/O₂+H₂; @medication+NIV+O₂ compared to all other groups and on Days 3, 6, 10, and 14: @medication+NIV+O₂ compared to all other groups ($p < 0,05$).

ловека OC43 (Human coronavirus OC43), вирусом из семейства коронавирусов, представителя вида Betacoronavirus 1. Состояние младенца осложнялось тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом и тяжелой острой обструкцией дыхательных путей. Вдыхание гелиокса через высокопоточную назальную канюлю, обеспечивающую высокую концентрацию O₂ и постоянное давление, незамедлительно привело к значительным изменениям в состоянии ребенка. Наблюдалось улучшение общего состояния и состояния респираторной системы. Применение гелиокса позволило не только стабилизировать состояние пациента, но и избежать интубации и проведения ИВЛ [6].

В 2019 г. на базе реанимационного отделения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» мы успешно применяли t-He/O₂ у пациентов с тяжелой ДН с признаками острого респираторного дистресс-синдрома на фоне пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Ни один пациент, которому проводилась ингаляция t-He/O₂ на фоне стандартной медикаментозной терапии, не переведен на ИВЛ, летальных исходов не наблюдалось, и все пациенты выписаны домой. Доказано, что включение t-He/O₂ в стандартную терапию инфекции, вызванной SARS-CoV-2, сочетающейся с КТ-признаками пневмонии (КТ-2, КТ-3) и острой ДН, улучшает газообмен, способствует ускорению элиминации вируса и опосредованно усиливает противовоспалительный эффект [7]. Впервые установлено, что на фоне t-He/O₂ снижается вирусная нагрузка, активируется синтез антител класса иммуноглобулина G и снижается синтез антител класса иммуноглобулина M, т.е. возникает эффект «термовакцинации», повышается эффективность лечения и снижаются уровни маркеров воспаления [8]. Свой опыт мы применили в работе у пациентов с обострением ХОБЛ с постковидным синдромом (ПКС).

Оксид азота. NO играет важнейшую роль в регуляции кровотока в мелких сосудах и капиллярах, предотвраще-

нии образования тромбов [9–11]. Из-за короткого биологического периода полураспада действие NO ограничено местом его высвобождения [12].

Это локализованное действие NO обеспечивает адекватную перфузию тканей кровью и поддержание кровотока [13], что указывает на возможность клинического применения ингаляционного NO у пациентов с ПКС и гипоксемией [14, 15]. Кроме того, благодаря своему потенциальному противовирусному, противовоспалительному и мягкому бронходилатирующему действию NO также может быть потенциально эффективен в лечении гипоксической и гиперкапнической ДН при обострении ХОБЛ в постковидном периоде [16].

Опыт нашей клиники в применении NO насчитывает около 25 лет. Учитывая личный опыт применения высоких доз NO у пациентов с ХОБЛ и литературные данные [17, 18], мы использовали концентрацию NO 80 ppm. Это максимальная концентрация, которую можно получить на используемой нами модели аппарата «Тианокс». Терапия являлась безопасной и эффективной. Клинически значимых осложнений у исследуемой группы пациентов не наблюдалось.

Молекулярный водород. Первое многоцентровое клиническое исследование по применению H_2 проводилось в Китае. В исследовании приняли участие 90 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 из 7 больниц Китая. Пациенты получали ингаляции водородно-кислородной смеси (66% водорода; 33% O_2) через назальную канюлю 6 л/мин ежедневно до выписки. На фоне этой терапии быстро снижалась тяжесть заболевания, уменьшались одышка, кашель и дискомфорт в груди и увеличивалось насыщение крови O_2 . Результаты исследования Y. Zeng и соавт. подтвердили эффективность и безопасность вдыхания водородно-кислородной смеси у пациентов с COVID-19 [19].

Результаты собственных исследований в составе рабочей группы доказали безопасность и высокую эффективность H_2 [20]. На фоне ингаляций H_2 пациентов, перенесших COVID-19 с ПКС, отмечена положительная динамика: снизился уровень маркеров воспаления в крови, улучшились реологические свойства крови, восстановился метаболизм лактата, снизилась фракция внутрилегочного сброса крови справа налево, уменьшились проявления скрытой гипоксемии, снизилась степень эндотелиальной дисфункции сосудов и повысилась толерантность к физической нагрузке (ТФН) [20].

Применение H_2 при скорости потока 2 л/мин и концентрации от 0,1 до 0,3 об./% у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной гипоксемической и гиперкапнической ДН, вторичной ЛАГ, являлось безопасным и эффективным и не сопровождалось никакими побочными эффектами. Наблюдалось уменьшение выраженности признаков эндотелиальной дисфункции сосудов (снижение SI и увеличение RI), нормализация метаболизма (нормализация концентрации HCO_3^- и лактата в артериальной крови) и повышение ТФН.

Исходно в исследовании у всех пациентов присутствовали признаки гипоксемии, но степень изменений показателей кислотно-щелочного равновесия, оксигенации крови не соответствовала субъективной оценке пациентами своего состояния. Симптомы обострения ХОБЛ на фоне перенесенной ранее инфекции замаскированы последствиями COVID-19, из-за чего правильная терапия назначена с запозданием и пациенты своевременно не госпитализированы в стационар.

При сравнении результатов лечения в пяти исследуемых группах комбинированной терапии отмечено, что комбинация трех медицинских газов ($t\text{-He}/O_2 + NO + H_2$) оказалась более эффективна по сравнению с терапией в контрольной группе и с комбинациями двух медицинских газов ($t\text{-He}/$

$O_2 + NO$, $t\text{-He}/O_2 + H_2$ и $NO + H_2$). По-видимому, это связано с улучшением показателей оксигенации крови (PaO_2 , SpO_2) и доставки O_2 к тканям, нормализацией метаболизма (нормализацией концентрации HCO_3^- и лактата в крови), улучшением функционального состояния сердца (СДЛА), восстановлением фракции внутрилегочного сброса крови справа налево (Q_s/Q_t), уменьшением признаков эндотелиальной дисфункции сосудов (снижением SI и увеличением RI), что способствовало повышению ТФН. Лучший эффект в этой группе, по-видимому, связан с возможностью одновременно воздействовать на все патофизиологические механизмы развития ДН у пациентов с ХОБЛ с ПКС.

Терапевтический потенциал $t\text{-He}/O_2$, NO, H_2 и их комбинации связан с инактивацией микроорганизмов, с противовоспалительным действием, модуляцией иммунной системы, улучшением микроциркуляции, стимуляцией кислородного обмена и повышением насыщенности тканей O_2 . Однако $t\text{-He}/O_2$, NO, H_2 и их комбинация не могут быть использованы для лечения основного заболевания, поэтому их следует использовать только в качестве вспомогательного средства для уменьшения сопротивления дыхательных путей, улучшения транспорта O_2 и коррекции метаболических нарушений [21]. Тем самым комбинация $t\text{-He}/O_2$, NO и H_2 является «мостиком» до момента проведения окончательной терапии, направленной на устранение этиологических факторов.

Заключение

Комбинация $t\text{-He}/O_2$, NO и H_2 на фоне патогенетической терапии и НИВЛ у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной гипоксемической, гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ в постковидном периоде, является безопасной и более эффективной в сравнении с группами, получавшими каждый медицинский газ отдельно. Комплексная терапия позволяет улучшить клиническое состояние больных, снизить признаки гипоксемии, гиперкапнии, эндотелиальной дисфункции сосудов, метаболические нарушения и повысить ТФН за счет нормализации газообмена в легких, повышения доставки O_2 к тканям, снижения фракции шунта, восстановления метаболизма.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» (Пироговский Университет), протокол №209 от 28.06.2021. Одобрение и процедуру про-

ведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee Pirogov

Russian National Research Medical University (Pirogov University), protocol №209 от 28.06.2021. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Список сокращений

ДКТ – длительная кислородотерапия

ДН – дыхательная недостаточность

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КТ – компьютерная томография

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

ПКС – постковидный синдром

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

ТФН – толерантность к физической нагрузке

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

H₂ – молекулярный водород

NO – оксид азота

PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа артериальной крови

PaO₂ – парциальное напряжение кислорода артериальной крови

t-He/O₂ – термический гелиокс

RI (reflection index) – индекс отражения

SI (stiffness index) – индекс ригидности сосудов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med*. 2022;28:1706-14. DOI:10.1038/s41591-022-01909-w
- Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1915-21. DOI:10.1002/jmv.25889
- Шогенова Л.В., Варфоломеев С.Д., Быков В.И., и др. Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19. *Пульмонология*. 2020;30(5):533-43 [Shogenova LV, Varfolomeev SD, Bykov VI, et al. Effect of thermal helium-oxygen mixture on viral load in COVID-19. *Pulmonology*. 2020;30(5):533-43 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-5-533-543
- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440-69. DOI:10.1097/CCM.0000000000004363
- Чучалин А.Г. Лекция по теме «Пневмония-2020». Режим доступа: https://vk.com/video-64115009_456239395. Ссылка активна на 28.11.2024 [Chuchalin AG. Lecture on the topic "Pneumonia-2020". Available at: https://vk.com/video-64115009_456239395. Accessed: 28.11.2024 (in Russian)].
- Morgan SE, Vukin K, Mosakowski S, et al. Use of heliox delivered via high-flow nasal cannula to treat an infant with coronavirus-related respiratory infection and severe acute air-flow obstruction. *Respir Care*. 2014;59(11):e166-70. DOI:10.4187/respcare.02728
- Петриков С.С., Журавель С.В., Шогенова Л.В., и др. Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19. *Вестник РАМН*. 2020;75(5S):353-62 [Petrikov SS, Zhuravel SV, Shogenova LV, et al. Thermal helium-oxygen mixture in the treatment algorithm of patients with COVID-19. *Bulletin of RAMS*. 2020;75(5S):353-62 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1412
- Варфоломеев С.Д., Журавель С.В., Панин А.А., и др. Термовакцинация – термогелиокс как стимулятор иммунного ответа. Кинетика синтеза антител и С-реактивного белка при коронавирусной инфекции. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2021;496(1):44-7 [Varfolomeev SD, Zhuravel SV, Panin AA, et al. Thermovaccination – thermogeliox as a stimulator of immune response. Kinetics of antibody synthesis and C-reactive protein in coronavirus infection. *Reports of the Russian Academy of Sciences. Life Sciences*. 2021;496(1):44-7 (in Russian)]. DOI:10.1134/S1607672921010129
- Позднякова Д.Д., Бахарева Т.А., Баранова И.А., и др. Реабилитационная программа постковидного синдрома с применением оксида азота и молекулярного водорода. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):260-5 [Pozdnyakova DD, Bakhareva TA, Baranova IA, et al. Rehabilitation program of postcovid syndrome with the use of nitric oxide and molecular hydrogen. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):260-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202639
- Марков Х.М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система. *Успехи физиологических наук*. 2001;32(3):49-65 [Markov HM. Nitrogen oxide and the cardio-vascular system. *Advances in Physiological Sciences*. 2001;32(3):49-65 (in Russian)].
- Ignarro LJ, Cirino G, Casini A, Napoli C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;34(6):879-86. DOI:10.1097/00005344-199912000-00016
- Нгуен Х.К., Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Применение ингаляций оксида азота при COVID-19. *Пульмонология*. 2024;34(3):454-63 [Nguyen HC, Pozdnyakova DD, Baranova IA, Chuchalin AG. Use of inhaled nitric oxide in COVID-19. *Pulmonology*. 2024;34(3):454-63 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-4305
- Ignarro LJ. Nitric oxide. Reference module in biomedical sciences. Elsevier; Amsterdam, 2014.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt. 1):344-45.
- Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emergency Med*. 1999;34(5):646-56. DOI:10.1016/s0196-0644(99)70167-8
- Цыганова Т.Н., Егоров Е., Воронина Т.Н. Оксид азота и интервальная гипоксическая тренировка в реабилитации COVID-19 – новое направление исследований. *Физиотерапевт*. 2021;4 [Tsyanova TN, Egorov E, Voronina TN. Nitric oxide and interval hypoxic training in COVID-19 rehabilitation – new research direction. *Physiotherapist*. 2021;4 (in Russian)]. DOI:10.33920/med-14-2108-04
- Гриневиц В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем. СПб.: Symposium, 2004 [Grinevich VV, Akmaev IG, Volkova OV. Osnovy vzaimodeistviia nervnoi, endokrinnoi i immunnoi sistem. Saint Petersburg: Symposium, 2004 (in Russian)].
- Малахов В.А., Завгородняя А.Н., Лычко В.С., и др. Проблема оксида азота в неврологии: монография. Сумы: СумДПУ им. А.С. Макаренко, 2009 [Malahov VA, Zavgorodniaia AN, Lychko VS, et al. Problema oksida azotu v nevrologii: monografiia. Sumy: SumDPU im. AS Makarenko, 2009 (in Russian)].
- Zeng Y, Guan W, Wang K, et al. Effect of hydrogen/oxygen therapy for ordinary COVID-19 patients: a propensity-score matched case-control study. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):440. DOI:10.1186/s12879-023-08424-4
- Шогенова Л.В., Чыонг Т.Т., 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 TT, Kryukova NO, et al. Inhalation hydrogen in the rehabilitation program of medical workers who suffered COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2986 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2986
- Malmros C, Blomquist S, Dahm P, et al. Nitric oxide inhalation decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig. *Crit Care Med*. 1996;24(5):845-9. DOI:10.1097/00003246-199605000-00019

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.12.2024