



# Комбинированное применение ингаляционного оксида азота и молекулярного водорода у пациентов с постковидным синдромом

Д.Д. Позднякова<sup>✉1</sup>, И.А. Баранова<sup>1</sup>, В.Д. Селемир<sup>2</sup>, О.С. Медведев<sup>3</sup>, А.Г. Чучалин<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Медицинские газы, ингаляционные оксид азота (iNO) и молекулярный водород (iH<sub>2</sub>), внедрены в терапию многих нозологий. Их комбинация демонстрирует более эффективный и безопасный результат у пациентов и может стать перспективным направлением в лечении различных заболеваний, в том числе постковидного синдрома (ПКС).

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность комбинированной ингаляции NO и H<sub>2</sub> по сравнению с ингаляциями NO и контролем у пациентов с респираторными нарушениями при ПКС.

**Материалы и методы.** В проспективном открытом контролируемом исследовании в параллельных группах приняли участие 60 пациентов с ПКС (18/42 – мужчины/женщины, средний возраст – 58,1±12,9 года). Выделено 3 группы: 1-я (n=20) – курс iNO/iH<sub>2</sub>; 2-я (n=20) – курс iNO; 3-я (n=20) – группа контроля. Продолжительность ингаляции через носовую канюлю – 90 мин (поток – 4 л/мин, концентрация iH<sub>2</sub> <4%, iNO – 60 ppm). Курс – 10 дней. Оценивали клинические симптомы (дневник самоконтроля, опросники Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, «Язык одышки», Fatigue Assessment Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale, The Short Form-36 Health Status Survey), Тест 6-минутной ходьбы, показатели окислительного статуса организма в сыворотке крови и микроциркуляторного кровообращения в бульбарной конъюнктиве.

**Результаты.** Курс iNO/iH<sub>2</sub> и iNO привел к регрессу клинических проявлений ПКС (одышка, кашель, утомляемости), повысил физический и психоэмоциональный компоненты качества жизни и способствовал улучшению микроциркуляторного кровообращения (увеличение диаметра и объемной скорости в венах) в сравнении с группой контроля (p<0,05). На фоне комбинированной терапии произошло увеличение пройденной дистанции по Тесту 6-минутной ходьбы и снижение количества активных форм кислорода в сравнении с группами iNO и контроля (p<0,05). Развития серьезных нежелательных явлений не отмечено.

**Заключение.** Исследование демонстрирует преимущество курса iNO/iH<sub>2</sub> в сравнении с iNO и контролем в реабилитационной программе пациентов с ПКС. Доказана безопасность и эффективность курса iNO/iH<sub>2</sub> в виде регресса клинических проявлений ПКС, улучшения качества жизни, толерантности к физической нагрузке, параметров микроциркуляции, восстановления окислительного статуса организма.

**Ключевые слова:** NO, оксид азота, H<sub>2</sub>, молекулярный водород, постковидный синдром, окислительный стресс, микроциркуляция

**Для цитирования:** Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Селемир В.Д., Медведев О.С., Чучалин А.Г. Комбинированное применение ингаляционного оксида азота и молекулярного водорода у пациентов с постковидным синдромом. Терапевтический архив. 2026;98(3):147–153. DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203537

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2026 г.

## Введение

Интерес к применению медицинских газов (МГ), в частности оксида азота (NO) и молекулярного водорода (H<sub>2</sub>), неуклонно растет. Они зарекомендовали себя в терапии различных патологий [1–7], поскольку способны не только уменьшить клиническую симптоматику, но и воздействовать на ключевые звенья патогенеза.

До сих пор полностью не решен вопрос о разработке эффективных методов реабилитации пациентов с постковид-

ным синдромом (ПКС), развивающимся у 10–20% лиц [8], перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Применение комбинации ингаляций NO (iNO) и H<sub>2</sub> (iH<sub>2</sub>) могло бы повлиять на ключевые механизмы ПКС, включающие эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс [9–14].

Идея применения комбинированной ингаляционной терапии основана на опыте предшествующих многолетних клинических исследований по изучению МГ. Разработка концепции и инженерного решения объединения NO и H<sub>2</sub>

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Позднякова Дарья Дмитриевна – ассистент каф. госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: daryapozdn@yandex.ru

Баранова Ирина Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

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

Медведев Олег Стефанович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

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

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

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

Oleg S. Medvedev. ORCID: 0000-0001-8942-4851

Alexander G. Chuchalin. ORCID: 0000-0002-5070-5450

## The combined use of inhaled nitric oxide and molecular hydrogen in patients with post-COVID-19 syndrome

Darya D. Pozdnyakova<sup>✉1</sup>, Irina A. Baranova<sup>1</sup>, Victor D. Selemir<sup>2</sup>, Oleg S. Medvedev<sup>3</sup>, Alexander G. Chuchalin<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

### Abstract

**Background.** Medical gases, inhaled nitric oxide (iNO) and molecular hydrogen (iH<sub>2</sub>), have been used in the therapy for various medical conditions. When combined, these gases have shown to be more effective and safer for patients, and may become a promising treatment option for various diseases post-COVID-19 syndrome (PS).

**Aim.** To compare the efficacy and safety of combined therapy iNO/iH<sub>2</sub> with monotherapy iNO and a control group in patients with respiratory disorders during with PS.

**Materials and methods.** A prospective, open-label, controlled trial involving 60 patients with PS was conducted in parallel groups (the mean age of the participants was 58.1±12.9 years, and the sample consisted of 18 men and 42 women). The participants were randomly assigned to 3 groups: 1 (n=20) – iNO/iH<sub>2</sub> treatment; 2 (n=20) – only iNO treatment; and 3 (n=20) – control group. The duration of treatment was 10 days, and the treatment involved inhalation through a nasal cannula for 90 minutes (flow rate of 4 liters per minute, iH<sub>2</sub> concentrations <4%, iNO – 60 ppm). Clinical outcomes were assessed using self-observation diaries, Modified Medical Research Council Dyspnea Scale questionnaires, the "Language of Dyspnea" Scale, Fatigue Assessment Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale, and Short Form-36 Health Status Survey questionnaires. Additionally, a 6-Minute Walk Test was performed, and indicators of oxidative status in blood serum and microcirculation in the bulbar conjunctiva were measured.

**Results.** The course of iNO/iH<sub>2</sub> and iNO led to regression of the clinical manifestations of PS (dyspnea, cough, fatigue), improved the physical and psychological component of quality of life, and contributed to improvement in microcirculation (increased venule diameter and velocity) compared to the control group (p<0.05). In combination therapy, there was an increase in distance traveled by 6-minute walk test and decrease in reactive oxygen species compared to iNO and control groups (p<0.05). No serious adverse events were noted.

**Conclusion.** The study demonstrates the advantage of the iNO/iH<sub>2</sub> course in comparison with iNO and control in the rehabilitation program of patients with PS. The safety and effectiveness of the iNO/iH<sub>2</sub> course has been proven in the form of regression of clinical manifestations of PS, improvement of quality of life, exercise tolerance, microcirculation parameters, and restoration of the oxidative status of the body.

**Keywords:** NO, nitric oxide, H<sub>2</sub>, molecular hydrogen, post-acute-COVID-19 syndrome, oxidative stress, microcirculation

**For citation:** Pozdnyakova DD, Baranova IA, Selemir VD, Medvedev OS, Chuchalin AG. The combined use of inhaled nitric oxide and molecular hydrogen in patients with post-COVID-19 syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2026;98(3):147–153.

DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203537

в единую газовую смесь была осуществлена благодаря консультации с ведущими учеными нашей страны. Исследователями ФГУП РФЯЦ-ВНИИЭФ разработана экспериментальная модель, сочетающая в себе генератор ингаляционного NO «Тианокс» (АИТ-NO-01 ТУ 32.50.21-001-07623615-2017, РУ №РЗН 2020/10977 от 22.06.2020 [15]) и генератор молекулярного водорода «Кулон». Настоящая работа представляет результат первого в мире клинического исследования по применению комбинации iNO/iH<sub>2</sub> у пациентов с ПКС. Исследование разрешено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) №226 от 20.02.2023.

**Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность комбинированной ингаляции NO и H<sub>2</sub> по сравнению с ингаляциями NO и контролем у пациентов с респираторными нарушениями при ПКС.

### Материалы и методы

**Дизайн исследования:** проспективное открытое контролируемое исследование в параллельных группах.

**Участники исследования.** Нами скринированы 122 пациента.

Критерии включения:

- 1) пациенты с клиникой респираторных нарушений при ПКС (согласно определению Всемирной организации здравоохранения);
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) информированное добровольное согласие (ИДС) на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- 1) хронические заболевания, респираторные патологии и заболевания ЛОР-органов;

- 2) другие декомпенсированные хронические заболевания и острые инфекции (выздоровление не ранее 4 нед до начала исследования);
- 3) онкологический процесс;
- 4) сопутствующая терапия антиоксидантами, донаторами NO (например, нитроглицерином), препаратами, повышающими уровень гемоглобина (например, лидокаином, Викасолом, сульфаниламидами);
- 5) беременность и кормление грудью;
- 6) выраженные гемодинамические нарушения.

В ходе детального анализа критериев включения/невключения в исследование вошли 60 человек. Все пациенты с ПКС в равной степени разделены на 3 группы терапии: участники 1-й группы (n=20) принимали комбинированную терапию iNO/iH<sub>2</sub>, 2-й группы (n=20) – iNO, пациенты 3-й группы (n=20) составили группу контроля (рис. 1). Все участники исследования продолжили получать симптоматическую терапию (противокашлевые, мукоактивные и бронхолитические средства) вкупе с методами физической реабилитации (лечебной физической культуры, дыхательными упражнениями) в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России [16].

Ингаляционная терапия продолжалась 10 дней. Ежедневно в течение 90 мин через носовую канюлю пациенты получали iNO (60 ppm) с iH<sub>2</sub> или без таковой (4 л/мин, концентрация <4% в газовой смеси). На 7 и 60-й день после завершения курса терапии проводили мониторинг состояния пациентов с помощью методов телемедицины.

**Методы исследования.** До начала обследования все пациенты ознакомились и подписали ИДС. В 1-й и заключительный дни исследования проводили клинический осмотр, пациенты самостоятельно отвечали на вопросы шкал и

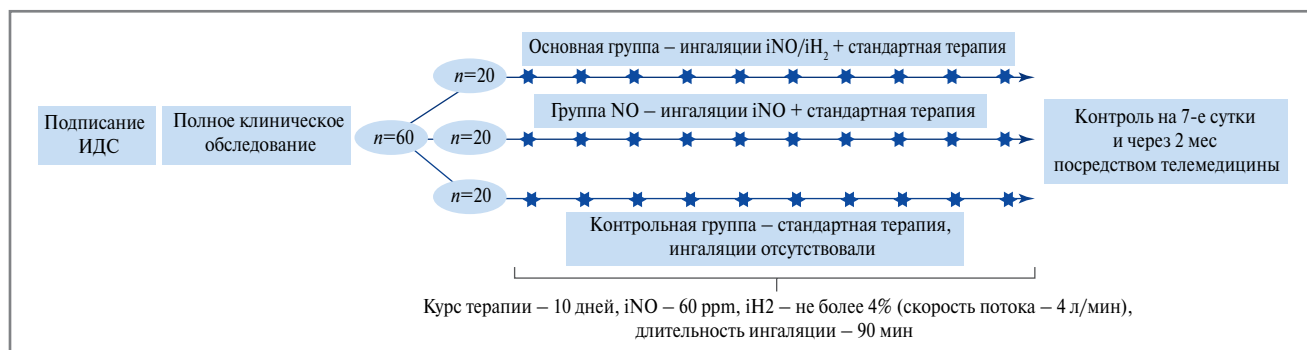


Рис. 1. Схема протокола исследования.

Fig. 1. Scheme of the research protocol.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Table 1. Clinical characteristics of groups

Характеристика	Группа		
	iNO/iH <sub>2</sub> (n=20)	iNO (n=20)	контроля (n=20)
Пол, абс. (%)			
мужчины	8 (40)	6 (30)	4 (20)
женщины	12 (60)	14 (70)	16 (80)
Возраст, лет, M±SD	60,1±10,7	58,4±12,9	55,2±14,9
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	32,95 [29,05; 35,08]**	28,20 [25,55; 33,05]	28,10 [25,63; 31,45]
Длительность ПКС, дни, M±SD	624,6±243,4*	794,1±257,8	767,4±265,3

\*p&lt;0,05 – достоверная разница с группой iNO; \*\*p&lt;0,05 – достоверная разница с контрольной группой.

опросников: Модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки («Язык одышки») – Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC), Шкалы оценки усталости – Fatigue Assessment Scale (FAS), Опросника для оценки качества жизни пациента SF-36 – Short Form-36 Health Status Survey (SF-36), Госпитальной шкалы тревоги и депрессии – Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Для мониторинга динамики клинических нарушений ПКС нами разработан дневник самоконтроля – при помощи Визуальной аналоговой шкалы пациенты самостоятельно ежедневно определяли наличие и степень выраженности клинических признаков ПКС от «0» до «10». С помощью Теста 6-минутной ходьбы (6-МТ) (прибор Medical International Research, Италия) определяли пройденную дистанцию, минимальную (SatMin) и среднюю (SatMed) величины периферической сатурации по данным пульсоксиметрии, максимальную частоту сердечных сокращений (ЧСС<sub>max</sub>).

Оценивали маркеры окислительного стресса (Free Oxygen Radicals Test – FORT) и общей антиоксидантной способности организма (Free Oxygen Radicals Defence – FORD) в сыворотке крови на портативном газоанализаторе FORM Plus (Callegari, Италия), регистрационное удостоверение на тесты №ФСН 2010/07513.

Микроциркуляторный кровоток бульбарной конъюнктивы (размер артериол и венул, скорость кровотока в них, наличие сладжей эритроцитов, стаз) оценивали на компьютерном капилляроскопе «ОКО» (патент №132699, автор прибора – Т.С. Хейло). Исследование проводили не только для диагностики нарушений, но и подбора индивидуальной дозы NO. Если через 15 мин ингаляции наблюдалось увеличение показателей, то ответ считался положительным. Таким образом подобрана доза iNO 60 ppm.

Нежелательные явления (НЯ) охарактеризованы по степени тяжести («легкая», «средней тяжести», «тяжелая») и связи с терапией («высоковероятная/определенная», «вероятная», «возможная», «маловероятная», «несвязанная», «неизвестная»).

Обработка полученных данных выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics (версия 23, США). Проведена оценка соответствия нормальности распределения признаков. Результаты представлены в виде средних величин (M±SD) либо медианы – Me [25-й; 75-й квартили]. Сравнение групп между собой по качественным показателям проводили с помощью критерия  $\chi^2$ , по количественным данным – с помощью t-теста Стьюдента или критерия Манна–Уитни.

## Результаты

### Общая характеристика больных

Всего обследованы 18 мужчин и 42 женщины (средний возраст – 58,1±12,9 года). Продолжительность ПКС в среднем составила 728,7±262,3 дня. Пациенты различных групп не отличались по возрасту, полу, степени тяжести COVID-19, длительности сохраняющихся симптомов, исходным показателям функции легких, показателям микроциркуляции и окислительного статуса (p>0,05; табл. 1).

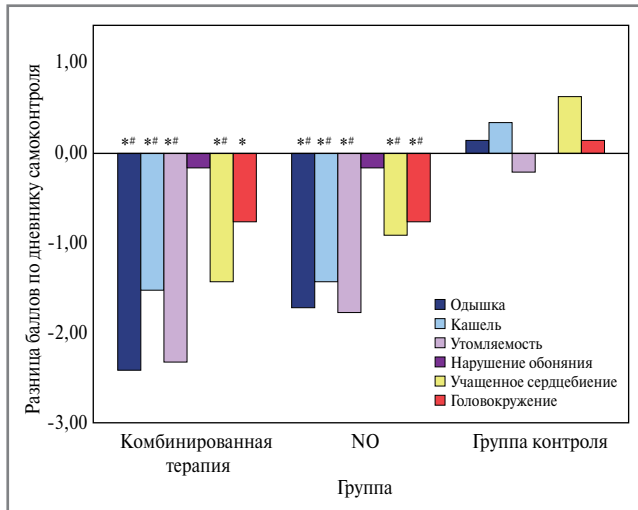
### Динамический мониторинг клинических проявлений ПКС

Динамический мониторинг клинических проявлений ПКС проводили по данным дневника самоконтроля. В группах iNO/iH<sub>2</sub> и iNO отмечен значимый регресс одышки, кашля, утомляемости, учащенного сердцебиения, головокружения в сравнении с группой контроля (p<0,05; рис. 2).

**Таблица 2.** Параметры FORT и FORD в сыворотке крови у пациентов с ПКС**Table 2.** Markers of FORT and FORD in blood serum in patients with post-COVID-19 syndrome

Показатель	Группа		
	iNO/iH <sub>2</sub> (n=20)	iNO (n=20)	контроля (n=20)
FORT исх., Ед FORT	595,0 [555,0; 600,0]	600,0 [524,0; 600,0]	600,0 [516,5; 600,0]
FORT после лечения, Ед FORT	409,0 [346,5; 493,0]*#	591,0 [449,3; 600,0]	597,5 [507,5; 600,0]
FORD исх., ммоль/л экв. Тролокса	1,7 [1,5; 1,8]	1,6 [1,3; 1,7]	1,5 [1,4; 1,7]
FORD после лечения, ммоль/л экв. Тролокса	1,4 [1,3; 1,6]*#	1,5 [1,3; 1,6]	1,5 [1,4; 1,8]

Примечание. \* $p < 0,05$  – достоверная разница от исходных величин; # $p < 0,05$  – достоверность различий с контрольной группой; \* $p < 0,05$  – достоверная разница с группой iNO. Референсные значения FORD: 1,07–1,53 ммоль/л экв. Тролокса, FORT: <310 Ед FORT.

**Рис. 2.** Динамика баллов дневника самоконтроля.

Примечание. Здесь и далее на рис. 3, 4: \* $p < 0,05$  – достоверная разница от исходных величин; # $p < 0,05$  – достоверная разница с контрольной группой. Представлена разница между баллами в конце исследования и исходными баллами.

**Fig. 2.** Dynamics of self-observation diary scores.

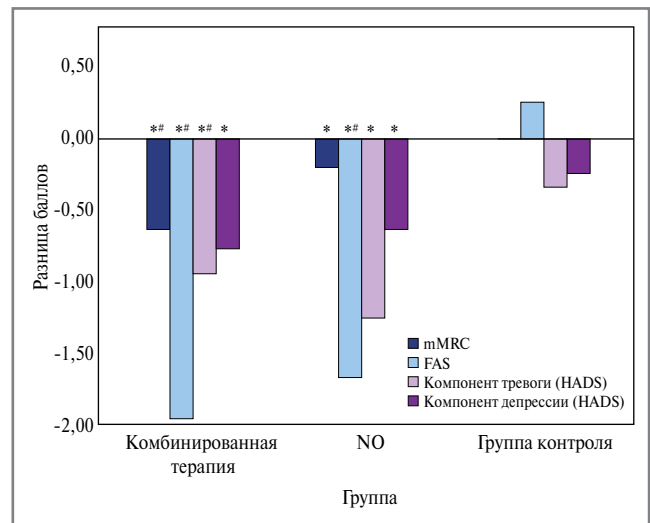
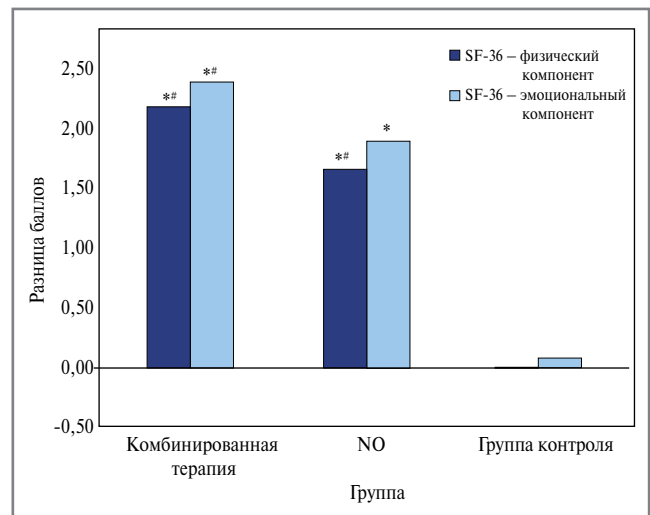
Кроме того, ингаляционная терапия привела к достоверному снижению баллов по mMRC, FAS, по компонентам тревоги и депрессии HADS и увеличению баллов по обоим компонентам качества жизни в опроснике SF-36 ( $p < 0,05$ ; рис. 3, 4). Различий между группами ингаляционной терапии не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Только в группе терапии iNO/iH<sub>2</sub> произошло достоверное увеличение пройденной дистанции в 6-МТ в среднем на 44,7±41,5 м ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группами iNO и контроля.

У всех пациентов установлен высокий уровень FORT в сыворотке крови. В большинстве случаев это сочеталось с увеличением FORD. После курса iNO/iH<sub>2</sub> наблюдалось достоверное снижение FORT и нормализация FORD, в других группах лечения показатели остались на уровне исходных значений (табл. 2).

По данным капилляроскопии после курса ингаляций (iNO/iH<sub>2</sub> и iNO) отмечалось статистически значимое увеличение диаметра и объемной скорости кровотока в венах в сравнении с группой контроля (табл. 3). Различий между группами iNO/iH<sub>2</sub> и iNO не выявлено ( $p > 0,05$ ).

НЯ (табл. 4) имели неспецифический характер, классифицировались как реакции легкой степени тяжести и не повлияли на продолжение терапии. Связь с терапией опре-

**Рис. 3.** Динамика баллов шкал и опросников.**Fig. 3.** Dynamics of scores on scales and questionnaires.**Рис. 4.** Динамика показателей качества жизни.**Fig. 4.** Dynamics of quality of life indicators.

делена как «маловероятная» или «возможная». Частота НЯ не отличалась между группами iNO/iH<sub>2</sub> и iNO ( $p > 0,05$ ).

На 7 и 60-й день после окончания курса лечения эффект проводимой терапии сохранялся, отдаленные НЯ не зарегистрированы.

**Таблица 3. Показатели микроциркуляции в динамике у пациентов с ПКС**  
**Table 3. Microcirculation parameters in dynamics in patients with post-COVID-19 syndrome**

Показатель	Группа		
	iNO/iH <sub>2</sub> (n=20)	iNO (n=20)	контроля (n=20)
<i>Исходные показатели</i>			
Объемная скорость в АО, мкм <sup>3</sup> /с	39053,0 [20803,8; 56139,0]	31005,5 [16754,5; 52985,8]	31085,0 [16829,0; 66823,8]
Объемная скорость в ВО, мкм <sup>3</sup> /с	92618,5 [72993,5; 167749,5]	115653,5 [77492,8; 166955,5]	125376,0 [84639,5; 149019,5]
Диаметр АО, мкм	9,0 [7,0; 13,0]	11,0 [9,0; 12,0]	9,0 [7,0; 12,0]
Диаметр ВО, мкм	17,0 [15,0; 19,5]	18,0 [15,3; 19,0]	18,5 [17,0; 19,8]
<i>Показатели после курса терапии</i>			
Объемная скорость в АО, мкм <sup>3</sup> /с	42618,0 [29867,8; 67631,8]	44204,5 [17757,0; 85448,8]	32434,0 [18103,8; 48239,5]
Объемная скорость в ВО, мкм <sup>3</sup> /с	198883,0 [157822,5; 257694,0]**	207616,5 [147127,5; 252480,3]**	122906,0 [74746,5; 195596,5]
Диаметр АО, мкм	9,5 [8,0; 11,8]	10,5 [7,3; 12,8]	9,0 [8,0; 10,8]
Диаметр ВО, мкм	19,0 [18,0; 21,0]*	18,0 [11,5; 19,0]*	18,0 [15,0; 19,8]

*Примечание.* \* $p < 0,05$  – достоверная разница от исходных величин; \*\* $p < 0,001$  – достоверная разница от исходных величин; \* $p < 0,05$  – достоверная разница с контрольной группой. АО – артериальный отдел, ВО – венозный отдел.

**Таблица 4. Нежелательные реакции, абс. (%)**  
**Table 4. Adverse events, abs. (%)**

НР	Всего (n=60)	Группа		
		iNO/iH <sub>2</sub> (n=20)	iNO (n=20)	контроля (n=20)
Головокружение	4 (6,7)	2 (10,0)	2 (10,0)	0
Головная боль	2 (3,3)	1 (5,0)	1 (5,0)	0
Умеренный сухой кашель	5 (8,3)	2 (10,0)	3 (15,0)	0
«Сухость» слизистой носа	3 (5,0)	0	3 (15,0)	0

## Обсуждение

Решение о комбинированном применении iNO и iH<sub>2</sub> в реабилитационной программе для пациентов с ПКС принято не случайно.

В настоящее время выделяют несколько патофизиологических механизмов развития ПКС. Среди них значимую роль играют окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция [9–14].

iNO способен снизить выраженность эндотелиальной дисфункции [9–11], возникающей при ряде патологических состояний, в том числе при COVID-19 [9–14]. Он оказывает положительный эффект на микроциркуляцию [9–11] и уменьшает гемодинамические нарушения. Эти свойства iNO позволяют активно применять его при лечении ряда заболеваний, в том числе критических состояний новорожденных [17, 18], во время операций с применением искусственного кровообращения [7] и трансплантации легких [5]. Доказано эффективное воздействие iNO в терапии легочной артериальной гипертензии [3, 17] за счет вазодилатирующего эффекта на сосуды малого круга кровообращения [19, 20]. iNO обладает противомикробным [21–23] и противовирусным свойствами [19, 20, 24], снижает избыточное образование цитокинов [25]. В нашем

исследовании у пациентов с ПКС курс iNO способствовал значимому уменьшению одышки, увеличению толерантности к физической нагрузке и улучшению параметров микроциркуляции, что подтверждает результаты ранее проведенного исследования [26].

H<sub>2</sub> является антиоксидантом и способен влиять на окислительный стресс [27] – один из ведущих механизмов развития ПКС. Кроме того, он оказывает антиапоптотический, противовоспалительный эффекты и способен регулировать клеточный цикл [28–30]. H<sub>2</sub> избирательно реагирует с высокотоксичными радикалами, такими как гидроксильный радикал и пероксинитрит, и сохраняет реакционную способность других полезных окислителей [31, 32]. В клинических исследованиях показано, что курс iH<sub>2</sub> приводит к повышению толерантности к физическим нагрузкам и увеличению функциональных легочных показателей [6], а также уменьшает проявление гипоксемии, внутрилегочного шунтирования и выраженности эндотелиальной дисфункции [33]. В нашем исследовании добавление iH<sub>2</sub> к iNO потенциально защищало от развития нитрозативного стресса. У всех пациентов, получавших iNO/iH<sub>2</sub>, отмечены снижение маркеров окислительного стресса и нормализация уровня антиоксидантной защиты.

Опубликован ряд экспериментальных работ на лабораторных животных по комбинированному использованию NO и H<sub>2</sub>. В одной из них при сочетанной ингаляции NO (80 ppm) и 2% H<sub>2</sub> в сравнении с моноингаляцией NO в течение 35 мин показано сокращение зоны ишемии миокарда и уменьшение синтеза миокардиального нитротирозина, что предотвращало снижение сердечного выброса. За счет включения в ингаляционную смесь водорода отмечено уменьшение уровня активных форм кислорода [34].

В другом эксперименте продемонстрировано, что добавление 2% H<sub>2</sub> в качестве антиоксиданта во время ингаляций 20 ppm NO приводило к уменьшению воспаления в легочной ткани, вызванного введением липополисахаридов, и предотвращало развитие нитрозативного стресса [35].

Перед применением ингаляций iNO/iH<sub>2</sub> у пациентов с ПКС проведено исследование на здоровых добровольцах.

Однократная ингаляция в течение 90 мин через носовые канюли (4 л/мин, концентрация iNO – 60 ppm, iH<sub>2</sub> – не более 4% в газовой смеси) не привела к изменению клинических, лабораторных и инструментальных показателей [36]. Полученные данные о безопасности позволили нам приступить к исследованию пациентов с ПКС.

Ранее нами опубликованы данные об эффективности iNO/iH<sub>2</sub> в сравнении с контролем у пациентов с ПКС [37]. В данной работе мы демонстрируем, что курс iNO/iH<sub>2</sub> более эффективен по сравнению с ингаляциями NO за счет увеличения толерантности к физическим нагрузкам и снижения маркеров окислительного стресса. В обеих группах ингаляций уменьшилась выраженность клинических проявлений ПКС и улучшились параметры микроциркуляции. Впервые метод капилляроскопии бульбарной конъюнктивы применен для оценки ответа на терапию iNO и подбора ее индивидуальной дозы.

Безусловно, исследование имеет определенные недостатки. Это было не слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, что снижает уровень доказательности данных. Однако применение плацебо затруднено при ингаляциях МГ, поскольку генераторы, осуществляющие подачу обычного воздуха через носовые канюли, на данном этапе отсутствуют.

### Заключение

Таким образом, полученные результаты демонстрируют эффективность воздействия iNO/iH<sub>2</sub> на клинические показатели, параметры окислительного стресса и микроциркуляции у пациентов с ПКС.

**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.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) (№226 от 20.02.2023). Одобрение и процедура проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University) (Minutes No. 226 from 20.02.2023). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**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

ИДС – информированное добровольное согласие  
МГ – медицинский газ  
НЯ – нежелательное явление  
ПКС – постковидный синдром  
FAS (Fatigue Assessment Scale) – Шкала оценки усталости  
H<sub>2</sub> – молекулярный водород  
HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

iH<sub>2</sub> – ингаляционный молекулярный водород  
iNO – ингаляционный оксид азота  
mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – Модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки  
NO – оксид азота  
SF-36 (The Short Form-36 Health Status Survey) – Опросник для оценки качества жизни пациента

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chuang HJ, Lin CW, Hsiao MY, et al. Long COVID and rehabilitation. *J Formos Med Assoc.* 2024;123(Suppl. 1):S61-9. DOI:10.1016/j.jfma.2023.03.022
- Kamenshchikov NO, Berra L, Carroll RW. Therapeutic effects of inhaled nitric oxide therapy in COVID-19 patients. *Biomedicines.* 2022;10(2):369. DOI:10.3390/biomedicines10020369
- Cameli P, Bargagli E, Bergantini L, et al. Extended exhaled nitric oxide analysis in interstitial lung diseases: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6187. DOI:10.3390/ijms21176187
- Khor YH, Adegunsoye A. Inhaled nitric oxide for fibrotic interstitial lung disease: A step forward. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(4):536-8. DOI:10.1513/AnnalsATS.202110-1160ED
- Талызин А.М., Журавель С.В., Хубутия М.Ш., и др. Оценка эффективности оксида азота при двусторонней трансплантации легких. *Трансплантология.* 2022;14(2):132-41 [Talyzin AM, Zhuravel SV, Khubutiya MSh, et al. Assessing the nitric oxide efficacy in bilateral lung transplantation. *Transplantologia. The Russian Journal of Transplantation.* 2022;14(2):132-41]. DOI:10.23873/2074-0506-2022-14-2-132-141
- 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):1992. DOI:10.3390/ijerph19041992
- Пичугин В.В., Домнин С.Е., Баутин А.Е., и др. Влияние различных технологий применения газообразного оксида азота на функционально-морфологическое состояние легких, маркеры повреждения миокарда и клинические исходы при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением. *Пульмонология.* 2024;34(3):364-74 [Pichugin VV, Domnin SE, Bautin AE, et al. The influence of various technologies for the use of gaseous nitric oxide on the functional and morphological state of the lungs, markers of myocardial damage and clinical outcomes in cardiopulmonary bypass. *Pulmonologiya.* 2024;34(3):364-74 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-34-3-364-374
- COVID-19: Clinical presentation and diagnosis of adults with persistent symptoms following acute illness ("long COVID"). UpToDate. Available at:

- https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-presentation-and-diagnosis-of-adults-with-persistent-symptoms-following-acute-illness-long-covid?search=long%20covid&source=search\_result&selectedTitle=1%7E148&usage\_type=default&display\_rank=1#H1200905678. Accessed: 03.10.2024.
9. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020;126(10):1456-74. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
  10. Hattori Y, Hattori K, Machida T, Matsuda N. Vascular endotheliitis associated with infections: Its pathogenetic role and therapeutic implication. *Biochem Pharmacol.* 2022;197:114909. DOI:10.1016/j.bcp.2022.114909
  11. 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
  12. Bhowal C, Ghosh S, Ghatak D, De R. Pathophysiological involvement of host mitochondria in SARS-CoV-2 infection that causes COVID-19: A comprehensive evidential insight. *Mol Cell Biochem.* 2023;478(6):1325-43. DOI:10.1007/s11010-022-04593-z
  13. 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
  14. Noonong K, Chatatikun M, Surinkae W, et al. Mitochondrial oxidative stress, mitochondrial ROS storms in long COVID pathogenesis. *Front Immunol.* 2023;14:1275001. DOI:10.3389/fimmu.2023.1275001
  15. Селемир В.Д., Буранов С.Н., Ширшин А.С. Современные инженерные решения создания оригинального отечественного генератора оксида азота («Тянокс»). *Пульмонология.* 2024;34(3):409-16 [Selemir VD, Buranov SN, Shirshin AS. Modern engineering solutions for an original domestic nitric oxide generator ("Tianox"). *Pulmonologiya.* 2024;34(3):409-16 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-34-3-409-416]
  16. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». *Терапия.* 2022;1(Прил.):1-147 [Metodicheskie rekomendatsii «Osobennosti techeniia Long-COVID-infektsii. Terapevticheskie i reabilitatsionnye meropriiatiia». *Terapiia.* 2022;1(Pril.):1-147 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147
  17. Cookson MW, Kinsella JP. Inhaled nitric oxide in neonatal pulmonary hypertension. *Clin Perinatol.* 2024;51(1):95-111. DOI:10.1016/j.clp.2023.11.001
  18. Буров А.А., Зубков В.В. Оксид азота в терапии критических состояний новорожденных и недоношенных детей. *Пульмонология.* 2024;34(3):340-9 [Burov AA, Zubkov VV. Nitric oxide in the treatment of critical conditions in newborns and premature infants. *Pulmonologiya.* 2024;34(3):340-9 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-34-3-340-349
  19. Ванин А.Ф. Влияние экзогенного и эндогенного оксида азота на организм человека и животных. *Пульмонология.* 2024;34(3):311-25 [Vanin AF. The influence of exogenous and endogenous nitric oxide on the human and animal body. *Pulmonologiya.* 2024;34(3):311-25 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-34-3-311-325
  20. Ванин А.Ф., Пекшев А.В., Вагаров А.Б., и др. Газообразный оксид азота и динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами как предполагаемые лекарственные средства, способные купировать COVID-19. *Биофизика.* 2021;66(1):183-94 [Vanin AF, Pekshev AV, Vagarov AB, et al. Gaseous nitrogen oxide and dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands as potential medicines that can relieve COVID-19. *Biophysics.* 2021;66(1):183-94 (in Russian)]. DOI:10.31857/S0006302921010208
  21. Bartley BL, Gardner KJ, Spina S, et al. High-dose inhaled nitric oxide as adjunct therapy in cystic fibrosis targeting Burkholderia multivorans. *Case Rep Pediatr.* 2020;2020:1536714. DOI:10.1155/2020/1536714
  22. Goldbart A, Gatt D, Golan Tripto I. Non-tuberculous mycobacteria infection treated with intermittently inhaled high-dose nitric oxide. *BMJ Case Rep.* 2021;14(10):e243979. DOI:10.1136/bcr-2021-243979
  23. Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Ярошецкий А.И., и др. Исследование эффективности и безопасности высоких доз ингаляционного оксида азота у пациентов с внебольничной пневмонией: пилотное исследование. *Пульмонология.* 2024;34(3):417-26 [Tsareva NA, Nekludova GV, Yaroshetskiy AI, et al. Efficacy and safety of high doses of inhaled nitric oxide in patients with community-acquired pneumonia: A pilot study. *Pulmonologiya.* 2024;34(3):417-26 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-34-3-417-426
  24. Xiao S, Yuan Z, Huang Y. The potential role of nitric oxide as a therapeutic agent against SARS-CoV-2 infection. *Int J Mol Sci.* 2023;24(24):17162. DOI:10.3390/ijms242417162
  25. Kaplish D, Vagha JD, Meshram RJ, Lohiya S. A comprehensive review of inhaled nitric oxide therapy: Current trends, challenges, and future directions. *Cureus.* 2024;16(2):e53558. DOI:10.7759/cureus.53558
  26. 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. *Pulmonologiya.* 2024;34(3):454-63 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-4305
  27. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med.* 2007;13(6):688-94. DOI:10.1038/nm1577
  28. Chen H, Mao X, Meng X, et al. Hydrogen alleviates mitochondrial dysfunction and organ damage via autophagy mediated NLRP3 inflammasome inactivation in sepsis. *Int J Mol Med.* 2019;44(4):1309-24. DOI:10.3892/ijmm.2019.4311
  29. Li H, Ma HY, Hua WL, et al. Trend of research on the medical use of molecular hydrogen: A bibliometric analysis. *Med Gas Res.* 2023;13(4):212-8. DOI:10.4103/2045-9912.344980
  30. Sano M, Tamura T. Hydrogen gas therapy: From preclinical studies to clinical trials. *Curr Pharm Des.* 2021;27(5):650-8. DOI:10.2174/1381612826666201221150857
  31. Alwazeer D, Liu FF, Wu XY, LeBaron TW. Combating oxidative stress and inflammation in COVID-19 by molecular hydrogen therapy: Mechanisms and perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:5513868. DOI:10.1155/2021/5513868
  32. Sano M, Suzuki M, Homma K, et al. Promising novel therapy with hydrogen gas for emergency and critical care medicine. *Acute Med Surg.* 2017;5(2):113-8. DOI:10.1002/ams2.320
  33. Шогенова Л.В., Туе Т.Ч., 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. 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
  34. 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
  35. 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
  36. Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Селемир В.Д., Чучалин А.Г. Медицинские газы (оксид азота и молекулярный водород): комбинированная терапия, оценка безопасности. *Пульмонология.* 2024;34(1):42-9 [Pozdnyakova DD, Baranova IA, Selemer VD, Chuchalin AG. Combination therapy with medical gases (nitric oxide and molecular hydrogen): Safety assessment. *Pulmonologiya.* 2024;34(1):42-9 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-34-1-42-49
  37. 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, Selemer 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):260-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202639

Статья поступила в редакцию/The article received: 16.09.2025



OMNIDOCTOR.RU