

Применение ингаляционного оксида азота у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

И.Р. Нуркаев[✉], Д.Г. Солдатов

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

Аннотация

Обоснование. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) сопровождается развитием механической обструкции сосудистого русла, а также легочной вазоконстрикцией, формирующейся вследствие нейрогуморального ответа на резкое повышение давления в системе малого круга кровообращения. Показано, что вазоспазм вносит значительный вклад в повышение давления в легочной артерии. Современные подходы к лечению ТЭЛА направлены главным образом на восстановление перфузии, при этом терапии легочной вазоконстрикции уделяется недостаточное внимание. Монооксид азота (NO) является эндотелиальным медиатором, который обладает вазорелаксирующими и умеренными антиагрегантными свойствами, позволяющими корригировать выраженность легочной вазоконстрикции.

Цель. Оценить эффективность и безопасность ингаляционной терапии NO в комплексной терапии у пациентов с ТЭЛА.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие пациенты с ТЭЛА умеренно-низкого риска ($n=65$), которые рандомизированы на две группы: основную ($n=30$; 27 мужчин, 3 женщины, средний возраст – $53,1 \pm 16,8$ года) и контрольную ($n=35$; 21 мужчина, 14 женщин, средний возраст – $56,8 \pm 14,1$ года). Пациенты основной группы получали ингаляционную терапию NO на фоне стандартной антикоагулянтной терапии, а контрольной группы – только антикоагулянтную терапию.

Результаты. На 10-е сутки исследования в основной группе выявлено достоверно более значимое снижение показателей систолического давления в легочной артерии и размеров правых отделов сердца по сравнению с контрольной группой. Также обнаружена статистически значимая положительная динамика витальных показателей (частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, артериального давления) и одышки (mMRC), уровня парциального давления кислорода артериальной крови, нитрозативного статуса (уровня NO в выдыхаемом воздухе и нитрита в слюне), N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Ингаляционная терапия NO в составе комплексной терапии ТЭЛА продемонстрировала безопасность и эффективность в отношении клинических, функциональных и лабораторных показателей.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, оксид азота, легочная гипертензия, легочная вазоконстрикция

Для цитирования: Нуркаев И.Р., Солдатов Д.Г. Применение ингаляционного оксида азота у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. Терапевтический архив. 2026;98(3):170–175. DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203544

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2026 г.

ORIGINAL ARTICLE

Treatment with inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism

Ildar R. Nurkaev[✉], Dmitry G. Soldatov

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

Abstract

Background. Pulmonary embolism (PE) is accompanied by mechanical obstruction of pulmonary vascular bed, as well as pulmonary vasoconstriction, resulting as neurohumoral response to acute increase of pressure in pulmonary circulation system. It has been shown that vasospasm is making a significant contribution to pulmonary artery pressure (PAP) increase. Modern treatment of PE is mainly directed at restoring perfusion, while treatment of pulmonary vasoconstriction is overlooked. Nitrogen monoxide (NO) is endothelial mediator that has vasorelaxing and moderate antiplatelet properties that allow correcting the severity of pulmonary vasoconstriction.

Aim. To assess efficacy and safety of inhaled NO therapy in complex treatment of PE.

Materials and methods. The study involved patients with moderate-low-risk PE ($n=65$) who were randomized into two groups: experimental ($n=30$, 27 men, 3 women, mean age $53,1 \pm 16,8$ years) and control group ($n=35$, 21 men, 14 women, mean age $56,8 \pm 14,1$ years old). Patients in experimental group received inhaled NO therapy with standard anticoagulant therapy, while control group received only anticoagulants.

Results. On the 10th day of the study, experimental group showed significantly more pronounced decrease of systolic PAP (sPAP) and right heart sizes compared with control group. There was also statistically significant positive dynamics of vital signs (respiratory rate, heart rate, blood pressure) and dyspnea (mMRC), arterial oxygen partial pressure, nitrosative status (exhaled NO and saliva nitrite), NT-proBNP compared with control group.

Conclusion. Inhaled NO therapy in complex therapy of PE demonstrated safety and efficacy in relation to clinical, functional and laboratory parameters.

Keywords: pulmonary embolism, nitric oxide, pulmonary hypertension, pulmonary vasoconstriction

For citation: Nurkaev IR, Soldatov DG. Treatment with inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2026;98(3):170–175. DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203544

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Нуркаев Ильдар Рустемович – аспирант, ассистент каф. госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: ildarnurkaev071997@yandex.ru

Солдатов Дмитрий Германович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

[✉]Ildar R. Nurkaev. E-mail: ildarnurkaev071997@yandex.ru; ORCID: 0009-0007-0021-0189

Dmitry G. Soldatov. ORCID: 0000-0001-5618-5671

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляет собой актуальную проблему современной медицины. Несмотря на достижения в области диагностики и лечения, заболеваемость и смертность вследствие ТЭЛА сохраняются на высоком уровне. ТЭЛА занимает 3-е место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости после инфаркта миокарда и инсульта и составляет, по разным данным, 39–115 случаев на 100 тыс. населения в год [1], а риск 30-дневной летальности при высоком риске может достигать 40%. Ранняя летальность при ТЭЛА чаще обусловлена развитием острого легочного сердца и гемодинамического шока вследствие массивной обструкции системы легочной артерии (ЛА) [2]. По данным регистра REITE (2018 г.), летальность в течение 3 мес после индексной ТЭЛА составляет примерно 5,3% [3]. Ведущей причиной поздней смертности является хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), развивающаяся из-за наличия неразрешившихся тромботических масс в просвете ветвей ЛА, несмотря на эффективную антикоагулянтную терапию [4].

Развитие острого легочного сердца имеет двойственное происхождение. Общеизвестным является положение, что тромботическая обтурация просвета системы ЛА ведет к увеличению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), давления в легочной артерии (ДЛА) и постнагрузки правого желудочка (ПЖ). Однако помимо механической обструкции большое значение имеет развитие легочной вазоконстрикции в острый период ТЭЛА. Сосудистый вазоспазм вносит большой вклад в увеличение ЛСС и, соответственно, создает условие для дисфункции ПЖ [5]. Легочная вазоконстрикция вследствие ТЭЛА имеет многофакторную природу. Она обусловлена:

- действием вазоконстрикторных медиаторов, продуцируемых активированными тромбоцитами (серотонином, тромбоксаном);
- развитием сосудистого рефлекса в ответ на острое повышение ДЛА;
- ответом легочного сосудистого эндотелия на гемодинамический стресс в виде начальной гиперпродукции монооксида азота (NO) компенсаторного характера, а затем переключения на синтез вазоконстрикторных медиаторов (в первую очередь эндотелина);
- локальной гипоксией, которая приводит к сокращению гладких мышечных клеток сосудов [6].

Терапия ТЭЛА направлена главным образом на восстановление перфузии легочной ткани путем разрешения механической обструкции. В зависимости от риска раннего летального исхода (ранее применялся термин «массивность ТЭЛА») проводятся: тромболитическая или хирургическая эмболизация (тромбэндартеректомия) – при высоком риске либо антикоагулянтная терапия при умеренном и низком рисках [1]. Однако до сих пор уделяется недостаточное внимание возможности терапевтической коррекции легочной вазоконстрикции.

NO является основным вазорелаксирующим медиатором, который в организме синтезируется эндотелиальными клетками сосудов, в том числе капиллярного ложа легких. В норме NO, являясь антагонистом вазоконстрикторов, способствует поддержанию нормального тонуса артериол. Также NO ингибирует избыточную агрегацию тромбоцитов и тем самым участвует в обеспечении нормальных реологических свойств крови [7]. Согласно клиническим рекомендациям ингаляционный NO (iNO) наряду с пероральными препаратами для ЛАГ-специфической терапии имеет прямое показание для назначения при ЛГ для умень-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов; Me (25–75)%, M±SD

Table 1. Baseline characteristics of patients; Me (25–75)%, M±SD

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=35)	p
Возраст, лет	53,1±16,8	56,8±14,1	p>0,05
Пол, абс. (%)			
Мужчины	27 (90)	21 (60)	p<0,05
Женщины	3 (10)	14 (40)	
ИМТ, кг/м ²	25,0 (23,5; 27,0)	27,0 (24,9; 31,2)	p>0,05
SpO ₂ , %	90,5 (86,5; 95,0)	90,0 (87,0; 94,0)	p>0,05
Время от постановки диагноза ТЭЛА, сут	1,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)	p>0,05

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом по данным пульсоксиметрии.

шения ЛСС и постнагрузки ПЖ [8]. В связи с этим в настоящем исследовании применена ингаляционная терапия NO у пациентов с ТЭЛА умеренно-низкого риска.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности ингаляционной терапии NO в комплексной терапии ТЭЛА.

Материалы и методы

Проведено сравнительное контролируемое параллельное проспективное исследование 85 пациентов с ТЭЛА. В исследовании участвовали 65 пациентов, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев невключения.

Критерии включения:

- подписание добровольного информированного согласия (ДИС);
- возраст 18–75 лет;
- подтвержденная ТЭЛА;
- систолическое ДЛА (СДЛА) >25 мм рт. ст. по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

Критерии невключения:

- систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт. ст.;
 - флотирующий венозный тромбоз;
 - повышение уровня тропонина в сыворотке крови;
 - ранее диагностированная ЛГ любого класса;
 - аллергические заболевания органов дыхания (аллергический ринит, бронхиальная астма);
 - клинически значимая патология сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта;
 - курение;
 - беременность;
 - применение препаратов-донаторов NO, препаратов, повышающих риск развития метгемоглобинемии.
- Пациенты разделены на две группы:
- основную (n=30; 27 мужчин, 3 женщины, средний возраст – 53,1±16,8 года). Пациенты основной группы получали ежедневную ингаляционную терапию NO продолжительностью 60 мин в дозе iNO 60 ppm в течение 10 дней на фоне стандартной антикоагулянтной терапии;
 - контрольную (n=35; 21 мужчина, 14 женщин, средний возраст – 56,8±14,1 года). Пациенты контрольной группы получали только антикоагулянтную терапию.

Общая характеристика пациентов исследуемых групп представлена в **табл. 1**. Пациенты основной и контрольной групп не имели статистически значимых различий по возрасту и длительности заболевания. В отличие от контрольной группы 90% участников основной группы составляли мужчины. Обе группы являлись сопоставимыми по основным клиническим показателям, индексам гемодинамики и газообмена ($p > 0,05$).

Перед началом исследования проводились сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, оценка витальных показателей (частоты дыхательных движений – ЧДД, частоты сердечных сокращений – ЧСС, пульсоксиметрии, АД), соответствия критериям включения и невключения, подписание ДИС.

Для включения в исследование отбор пациентов осуществляли на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов 2019 г. по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанных в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (**рис. 1**). Группа пациентов с ТЭЛА высокого риска не включена в исследование ввиду нестабильности гемодинамики, а низкого риска – из-за отсутствия показаний для снижения ДЛА. Группа пациентов с ТЭЛА умеренного риска включала две подгруппы: умеренно-низкого и умеренно-высокого риска, отличительной особенностью которых является степень повышения уровня тропонина. Из-за наличия признаков повреждения миокарда в группе пациентов с ТЭЛА умеренно-высокого риска они также были из исследования. Таким образом, для оценки эффективности и безопасности iNO выбрана группа пациентов с ТЭЛА умеренно-низкого риска, так как именно она удовлетворяла условиям исследования.

Ингаляционная терапия NO проводилась на аппарате «Тианокс» (АО «Обеспечение РФЯЦ-ВНИИЭФ» – Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», Россия) ежедневно в дозе 60 ppm 1 раз в сутки в течение 60 мин на протяжении 10 сут. У всех пациентов основной и контрольной групп исходно (перед 1-м сеансом iNO) и в конце исследования (после 10-го сеанса iNO) проводились комплекс лабораторно-инструментальных методов диагностики, заполнение шкал. Во время каждой ингаляции определяли витальные показатели и регистрировали нежелательные реакции.

Анализ параметров гемодинамики осуществляли с использованием трансторакальной ЭхоКГ на аппарате Vivid E9 General Electric, США. Оценивались: СДЛА, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE), градиент трикуспидальной регургитации (PGmaxTR), размеры правых отделов сердца, показатель сердечно-сосудистого сопряжения TAPSE/СДЛА, фракция выброса (ФВ) левого желудочка.

Оценку фракции NO (FeNO) в выдыхаемом воздухе проводили с помощью газоанализатора (Circassia Niox Vero, Швеция).

Комплекс лабораторных исследований включал оценку уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови и уровня нитрит-ионов (NO_2^-) в слюне с помощью колориметрического метода – тест-полоски (Self-Stik NO, Chungdo Pharm Co., Ltd, Корея), определение парциального давления газов артериальной крови.

С помощью модифицированной шкалы Британского медицинского исследовательского совета (Medical Research Council – mMRC) проводили оценку одышки до и после проведения курса iNO, а субъективную оценку общего состояния пациентов – с использованием Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет);

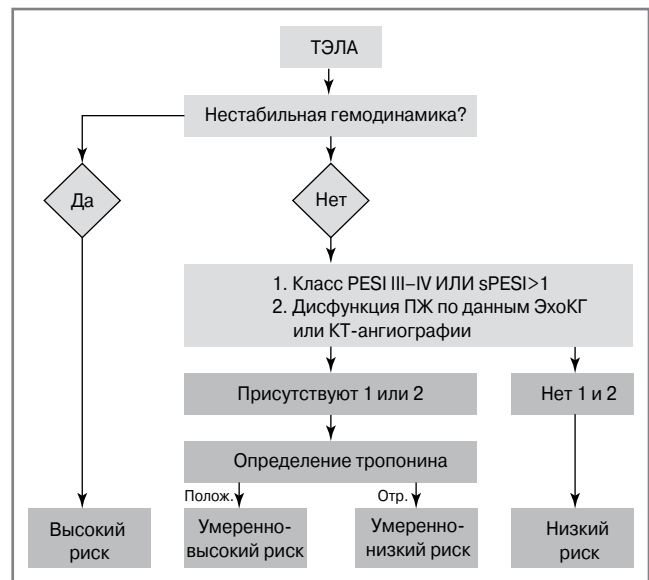


Рис. 1. Отбор пациентов для исследования.

Примечание. КТ-ангиография – компьютерная томографическая ангиография.

Fig. 1. Selection of patients for the study.

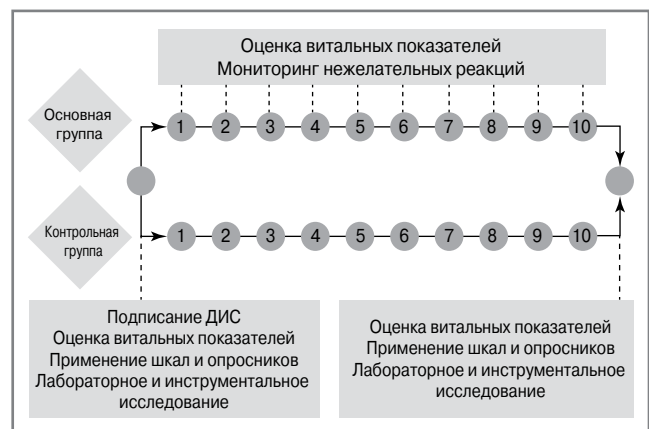


Рис. 2. Дизайн исследования.

Fig. 2. Study design.

протокол №237 от 19.02.2024. Дизайн исследования представлен на **рис. 2**.

Ни один пациент не выбыл из исследования по причине несоблюдения требований протокола или невыполнения его обязанностей, перечисленных в ДИС.

Статистический анализ

Проверка нормальности распределения признаков проводилась с помощью метода Шапиро–Уилка и представлена в виде средних величин (M) \pm стандартное отклонение (SD) или в виде медианы (Me) (25; 75-й квартили). Сравнение групп между собой по качественным признакам производилось с помощью критерия Хи-квадрат, по количественным – с использованием t -теста Стьюдента или критерия Манна–Уитни. Для оценки динамики показателей внутри групп использовался t -критерий Стьюдента для парных выборок. Различия оценивались как статистически значимые при $p < 0,05$. Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы SPSS Statistics 20.

Таблица 2. Динамика клинических показателей пациентов; Me (25–75)%**Table 2. Changes in the clinical parameters of patients; Me (25–75)%**

	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n=35)	
	Сутки			
	1-е	10-е	1-е	10-е
Одышка по mMRC, баллы	2,0 (2,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,0)*	3,0 (2,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)* ^б
ВАШ, баллы	5,0 (4,0; 5,0)	1,0 (1,0; 2,3)*	5,0 (4,0; 5,0)	3,0 (3,0; 4,0)* ^у
ЧДД, /мин	22 (19; 24)	18 (18; 19)*	23 (20; 24,8)	20 (19; 21)** ^у
ЧСС, уд/мин	115 (100; 129)	80 (75; 88)*	115 (100; 130)	90 (87; 99)* ^у
САД, мм рт. ст.	115 (110; 130)	122,5 (110; 130)	115 (110; 130)	115 (110; 120)

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: * $p < 0,001$ – статистическая значимость различий между 1 и 10-ми сутками наблюдения при внутригрупповом сравнении; ** $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между 1 и 10-ми сутками наблюдения при внутригрупповом сравнении; ^у $p < 0,001$ – статистическая значимость различий на 10-е сутки наблюдения при межгрупповом сравнении; ^б $p < 0,05$ – статистическая значимость различий на 10-е сутки наблюдения при межгрупповом сравнении.

Результаты

Динамика клинических показателей. В обеих группах на 10-е сутки отмечались изменения клинических показателей: выявлено достоверное уменьшение баллов одышки по mMRC, улучшение субъективного состояния по ВАШ, снижение ЧСС ($p < 0,001$), а также уменьшение ЧДД ($p < 0,05$). При межгрупповом сравнении результатов, достигнутых к концу исследования, в группе iNO отмечалось достоверно более выраженное снижение этих показателей (табл. 2).

Динамика показателей ЭхоКГ. Исходно обе группы сопоставимы по показателям ЭхоКГ. На 10-е сутки исследования в основной группе выявлено достоверно более значимое уменьшение СДЛА, отношения TAPSE/СДЛА, размеров правых отделов сердца и увеличение показателя TAPSE ($p < 0,001$); табл. 3.

Динамика нитрозативного статуса. Исходно в обеих группах определялись повышенная FeNO и сниженное содержание нитрита в слюне ($p > 0,05$). По окончании кур-

са iNO отмечалось снижение FeNO в обеих группах, приобретающее статистически достоверный характер лишь в основной группе: с 30,0 (25,0; 38,5) до 20,0 (15,0; 30,0; $p < 0,001$) vs с 29,0 (15,75; 48,75) до 26,0 (18,5; 30,0; $p = 0,337$) в контрольной группе. При межгрупповом сравнении на 10-е сутки различия не приобретали статистически достоверного характера ($p = 0,243$). Также выявлено увеличение содержания нитрита в слюне с 1 (1; 1) до 3 (3; 3) в основной ($p < 0,001$) и с 1 (1; 2) до 2 (1; 3) в контрольной ($p > 0,05$). При межгрупповом сравнении по окончании ингаляционной терапии различия носят достоверный характер ($p < 0,001$).

Динамика лабораторных данных. При сравнении уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови на 1 и 10-е сутки отмечалось снижение данного маркера в основной – 1500,50 (935,25; 1854,75) пг/мл vs 875,50 (748,50; 1301,25) пг/мл ($p < 0,001$) и контрольной – 1500,00 (1150,00; 1607,00) пг/мл vs 1312,00 (1000,00; 1451,00) пг/мл ($p < 0,001$) группах. Однако у пациентов, получающих iNO, уровень этого маркера к концу исследования оказался ниже ($p = 0,004$). Также терапия iNO привела к достоверно более значимому увеличению парциального давления кислорода артериальной крови на 10-й день исследования – с 79,0 (75,0; 81,0) до 89,5 (85,0; 90,0); $p < 0,001$; в сравнении с контрольной группой – с 75,0 (75,0; 80,0) до 80,0 (80,0; 85,0); $p < 0,001$. При межгрупповом сравнении на 10-е сутки исследования не выявлено различий по уровню парциального давления углекислого газа ($p = 0,08$) и pH ($p = 0,582$). Также не отмечено статистически достоверных отличий по этим показателям при внутригрупповом сравнении.

Безопасность iNO. Побочных эффектов на фоне терапии iNO не наблюдалось.

Обсуждение

Согласно клиническим рекомендациям диагноз ХТЭЛГ может быть выставлен не менее чем через 3 мес антикоагулянтной терапии в терапевтических дозах в сочетании с признаками эмболического поражения ЛА или дефектами перфузии по данным визуализирующих методов. При постановке диагноза ХТЭЛГ показано хирургическое лечение или, при наличии противопоказаний, – медикаментозная терапия стимулятором растворимой гуанилатциклазы – риоцигуатом [4, 8]. При острой ТЭЛА остаются неясными вопросы взаимосвязи этого диагноза с ЛГ и целесообразности коррекции повышенного ДЛА. Острая ТЭЛА не входит ни в один из классов ЛГ, определяемых классификацией Всемирной организации здравоохранения [8]. В ряде исследований обращает на себя внимание термин «ТЭЛА-индуцированная ЛГ» [9]. Это понятие не является общепринятым и используется

Таблица 3. Динамика показателей гемодинамики; Me (25–75)%**Table 3. Changes of hemodynamic parameters; Me (25–75)%**

	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n=35)	
	Сутки			
	1-е	10-е	1-е	10-е
СДЛА, мм рт. ст.	50 (45; 56)	32 (27; 36,25)*	53 (43; 63)	45 (36; 58)** ^у
TAPSE, мм	17 (15; 18,25)	21 (18; 23,25)*	17,00 (15; 19)	17 (15; 20) ^у
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт. ст.	0,33 (0,28; 0,36)	0,65 (0,51; 0,81)*	0,30 (0,27; 0,39)	0,45 (0,30; 0,60)* ^б
S прав. предс., мм ²	20,6 (18,4; 22,3)	15,7 (15,0; 18,0)*	20,5 (19,0; 22,3)	20,0 (17,5; 21,0) ^у
Медиальный размер ПЖ, см	3,95 (3,80; 4,22)	3,10 (3,00; 3,40)*	4,00 (3,60; 4,40)	4,00 (3,60; 4,30) ^у
ФВ, %	56,0 (52,8; 62,3)	59,0 (52,8; 61,0)	57,0 (53,0; 60,0)	60,0 (57,0; 65,0)

Примечание. S прав. предс. – площадь правого предсердия.

только в научных исследованиях, что подтверждает отсутствие единой точки зрения по этому вопросу.

Между тем устойчивое повышение ДЛА обуславливает увеличение постнагрузки ПЖ, его дилатацию и гипертрофию. Также показано, что повышенный уровень давления в ЛА непременно связан с усилением «напряжения сдвига» (shear stress), одним из факторов риска развития эндотелиальной дисфункции, которая впоследствии может повлечь за собой развитие вторичной васкулопатии. Вторичная васкулопатия – необратимые изменения сосудов малого круга кровообращения, вызванные пролиферацией и гипертрофией интима-медиа, в конечном итоге приводящие к повышению ЛСС. Развитие васкулопатии вследствие ТЭЛА лежит в основе формирования ХТЭЛГ [10]. Таким образом, терапия, направленная на снижение ДЛА в период острой ТЭЛА, потенциально может способствовать уменьшению риска развития этого отдаленного, но весьма грозного осложнения легочной эмболии. Однако при анализе литературы выявлено незначительное количество исследований, посвященных этой проблеме. Они включали использование пероральных препаратов, применяемых при лечении различных классов ЛГ: ингибитора фосфодиэстеразы-5 (силденафила) [11], стимулятора растворимой гуанилатциклазы (риоцигуата) [12], в различной степени продемонстрировавших безопасность и положительный эффект в виде уменьшения ЛСС. Больше число исследований проведено с использованием iNO. Однако, несмотря на положительные результаты его применения, авторы подчеркивали невозможность использования баллонного NO в рутинной практике ввиду быстрого окисления NO в диоксид (NO₂) [12–14]. В настоящем исследовании использовался iNO, получаемый по безбаллонной технологии с помощью аппарата «Тианокс» посредством генерации из атмосферного воздуха. Уникальной особенностью данного метода является то, что синтезируемый этим прибором NO практически не содержит побочных продуктов окисления по сравнению с баллонным NO [7].

ТЭЛА является жизнеугрожающим состоянием, и зачастую степень тяжести пациентов может меняться непредсказуемо. Поэтому в медицинской практике и научных исследованиях возникают ограничения по использованию некоторых методов диагностики. В данном исследовании, исходя из этических соображений, оценка параметров гемодинамики малого круга кровообращения, в том числе ДЛА, проводилась исключительно неинвазивным ЭхоКГ-методом. По тем же причинам не представлялось возможным провести нагрузочные тесты для определения толерантности к физической нагрузке. Поэтому отсутствие некоторых данных является не недостатком данного исследования, а скорее его особенностью ввиду специфичности контингента исследуемых пациентов.

Сеансы iNO в дозе 60 ppm продолжительностью 60 мин в основной группе проводились ежедневно в течение 10 дней. Выбор такой дозы, кратности и продолжительности обусловлен тем, что данный режим назначения уже продемонстрировал эффективность и безопасность при различных бронхолегочных заболеваниях, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, осложненная гиперкапнической дыхательной недостаточностью и ЛГ [15, 16], и постковидный синдром [17].

Несомненным преимуществом использования пероральных форм стимуляторов NO является их пролонгированное действие. Считается, что терапевтический эффект экзогенного NO проявляется исключительно в момент ингаляции, что ограничивает его широкое применение. Однако в нашем исследовании выявлено достоверное повышение уровня эндогенного NO₂⁻ в слюне у пациентов,

получавших iNO, что косвенно свидетельствует о том, что экзогенный NO также имеет тенденцию к кумуляции в форме стабильных соединений с последующей реализацией терапевтических свойств. Преимущество оценки NO₂⁻ в слюне заключается в том, что этот метод быстро реализуем и его стоимость относительно невелика. Являясь одним из органов-резервуаров NO, слюнные железы накапливают неорганический нитрат NO₃⁻, который в слюне под воздействием флоры ротовой полости восстанавливается до NO₂⁻ [18].

Еще одним преимуществом использования iNO при ТЭЛА является его свойство ингибировать агрегацию и активацию тромбоцитов, тем самым снижается скорость тромбообразования и уменьшается синтез вазоконстрикторных медиаторов (серотонина и тромбоксана) [7]. Кроме того, NO не влияет на системное АД, что в перспективе позволяет использовать его у пациентов с нестабильной гемодинамикой.

Заключение

Применение ингаляционной терапии NO у пациентов с ТЭЛА на фоне стандартной медикаментозной терапии продемонстрировало свою безопасность и положительное влияние на клиническое состояние, показатели легочной гемодинамики, газового состава артериальной крови, а также на нитрозативный статус по сравнению с показателями пациентов контрольной группы.

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), протокол №237 от 19.02.2024. Одобрение и процедуру проведения 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 No. 237 dated 19.02.2024. 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

АД – артериальное давление
 ВАШ – визуальная аналоговая шкала
 ДИС – добровольное информированное согласие
 ДЛА – давление в легочной артерии
 ЛА – легочная артерия
 ЛГ – легочная гипертензия
 ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
 ПЖ – правый желудочек
 САД – систолическое артериальное давление
 СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ФВ – фракция выброса
 ЧДД – частота дыхательных движений
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭхоКГ – эхокардиография
 FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе
 iNO – ингаляционный оксид азота
 mMRC (Medical Research Council) – модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета
 NO – монооксид азота
 NO₂⁻ – нитрит-ионы
 TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) – систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405
- Goldberg JB, Giri J, Kobayashi T, et al. Surgical Management and Mechanical Circulatory Support in High-Risk Pulmonary Embolisms: Historical Context, Current Status, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(9):p.e628-47. DOI:10.1161/CIR.0000000000001117
- Bikdeli B, Lobo JL, Jiménez D, et al. Early Use of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Findings From the RIETE Registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e009042. DOI:10.1161/JAHA.118.009042
- Чазова И.Е. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: современные возможности диагностики и лечения. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1017-21 [Chazova IE. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: current diagnostic and treatment options: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1017-21 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202495
- Vyas V, Sankari A, Goyal A. Acute Pulmonary Embolism. StatPearls Publishing, 2024.
- Lyhne MD, Kline JA, Nielsen-Kudsk JE, et al. Pulmonary vasodilation in acute pulmonary embolism – a systematic review. *Pulm Circ*. 2020;10(1):2045894019899775. DOI:10.1177/2045894019899775
- Чучалин А.Г. Оксид азота – молекула XXI века. *Пульмонология*. 2024;34(3):326-33 [Chuchalin AG. Nitric oxide – a molecule of the 21st century. *Pulmonologiya*. 2024;34(3):326-33 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2024-34-3-326-333
- Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Валиева З.С., и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6161 [Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6161 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6161
- Song J, Shao J, Yu S, et al. LncRNA MEG3 aggravates acute pulmonary embolism-induced pulmonary arterial hypertension by regulating miR-34a-3p/DUSP1 axis. *Int J Biol Macromol*. 2024;283(Pt 3):137755. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2024.137755
- Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: от патогенеза к выбору тактики лечения. *Терапевтический архив*. 2022;94(7):791-6 [Valieva ZS, Martynyuk TV. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from pathogenesis to the choice of treatment tactics. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(7):791-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.07.201741
- Andersen A, Waziri F, Schultz, et al. Pulmonary vasodilation by sildenafil in acute intermediate-high risk pulmonary embolism: a randomized explorative trial. *BMC Pulmonary Medicine*. 2021;21(1):72. DOI:10.1186/s12890-021-01440-7
- Kramer A, Mortensen CS, Schultz J, et al. Inhaled nitric oxide has pulmonary vasodilator efficacy both in the immediate and prolonged phase of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10(3):265-72. DOI:10.1177/2048872620918713
- Schultz J, Andersen A, Gade IL, et al. Riociguat, sildenafil and inhaled nitric oxide reduces pulmonary vascular resistance and improves right ventricular function in a porcine model of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(4):293-301. DOI:10.1177/2048872619840772
- Bhat T, Neuman A, Tantary M, et al. Inhaled nitric oxide in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med*. 2015;16(1):1-8. DOI:10.3909/ricm0718
- Шогенова Л.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):242-9 [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):242-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2025.03.203131
- Чьюнг Т.Т., Шогенова Л.В., Селемир С.Д., Чучалин А.Г. Эффекты ингаляционного оксида азота у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией. *Пульмонология*. 2022;32(2):216-25 [Struong TT, Shogenova LV, Selemir VD, Chuchalin AG. Effects of inhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnic respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pulmonologiya*. 2022;32(2):216-25 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-2-216-225
- 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):260-5 [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):260-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202639
- Pang B, Qi X, Zhang H. Salivary-Gland-Mediated Nitrate Recirculation as a Modulator for Cardiovascular Diseases. *Biomolecules*. 2025;15(3):439. DOI:10.3390/biom15030439

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.12.2025



OMNIDOCTOR.RU