

Применение ингаляций оксида азота при COVID-19

Х.К.Нгуен ✉, Д.Д.Позднякова, И.А.Баранова, А.Г.Чучалин

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Ингаляционный оксид азота (iNO) благодаря своим свойствам оказывать противовирусное, антитромботическое и противовоспалительное действие, а также способности расширять кровеносные сосуды предлагается в качестве потенциального метода лечения COVID-19 (*CoronaVirusDisease 2019*) и постковидного синдрома (ПКС). В настоящее время недостаточно ясными остаются вопросы селекции пациентов для лечения, а также подбора оптимальной дозировки iNO, продолжительности и времени его введения, а также способы его доставки. Эти факторы могут значительно повлиять на эффективность iNO-терапии. **Целью** работы явились обсуждение физиологических основ использования iNO в лечении пациентов с COVID-19 и ПКС, анализ результатов проведенных исследований и демонстрация достижений в технике синтеза NO в медицине. **Заключение.** Показано, что раннее назначение и использование высоких доз iNO представляется эффективным и безопасным методом лечения пациентов с COVID-19, поскольку направлено на основные патобиологические механизмы заболевания. iNO также может быть эффективен у пациентов с ПКС. Однако требуется дальнейшее изучение оптимального (непрерывного или прерывистого) режима дозирования. Последние достижения в области синтеза NO имеют большое значение для широкого практического применения терапии iNO.

Ключевые слова: оксид азота, ингаляция оксида азота, COVID-19, постковидный синдром, лечение, синтез оксида азота.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Нгуен Х.К., и соавт., 2024

Для цитирования: Нгуен Х.К., Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Применение ингаляций оксида азота при COVID-19. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 454–463. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4305

Use of inhaled nitric oxide in COVID-19

Hoang C. Nguyen ✉, Daria D. Pozdnyakova, Irina A. Baranova, Aleksandr G. Chuchalin

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Inhaled nitric oxide (iNO) is being considered as a potential therapeutic intervention for COVID-19 and post-COVID syndrome due to its various mechanisms such as vasodilation, antiviral activity, antithrombotic and anti-inflammatory effects. There is currently a lack of information on patient selection criteria, optimal dosing, duration and timing of administration, and methods of administration. These factors are of substantial importance for the efficacy of iNO therapy. **Aim.** To discuss the physiological basis of using inhaled nitric oxide for treating patients with COVID-19 and post-COVID syndrome, analyze the research findings, and present the achievements in nitric oxide synthesis technology in medicine. **Conclusion.** The early initiation and use of high-dose iNO appears to be an effective and safe treatment strategy for patients with COVID-19, as it targets the basic pathological mechanisms of the disease. iNO may also be a promising therapeutic option for patients with post-COVID syndrome. However, the optimal dosing regimen, continuous or intermittent, warrants further investigation. Recent advances in nitric oxide synthesis technology are of great significance for the broad practical application of iNO therapy.

Key words: nitric oxide, inhaled nitric oxide, COVID-19, post-COVID syndrome, treatment, nitric oxide synthesis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. There was no sponsorship for the study.

© Nguyen H.C., et al., 2024

For citation: Nguyen H.C., Pozdnyakova D.D., Baranova I.A., Chuchalin A.G. Use of inhaled nitric oxide in COVID-19. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 454–463. (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4305

Оксид азота (NO) — это газ, который синтезируется в организме человека и играет важную роль в различных физиологических процессах. Применение NO в терапевтических целях для лечения различных заболеваний давно привлекает внимание врачей. В последние годы вызывает интерес его использование у пациентов с COVID-19 (*CoronaVirusDisease 2019*) и постковидным синдромом (ПКС). Это связано с противовирусными, противовоспалительными

и антикоагуляционными свойствами NO, благодаря которым возможно уменьшить тяжесть течения COVID-19 и улучшить прогноз у пациентов. По данным первых научных работ в этой области получены обнадеживающие результаты, а накопленный опыт создает предпосылки для будущих исследований.

Целью работы явились обсуждение физиологических основ использования ингаляционного NO (iNO) в лечении пациентов с COVID-19 и ПКС, анализ ре-

зультатов проведенных исследований и демонстрация достижений в технике синтеза NO в медицине.

Роль оксида азота в организме человека

NO — одна из наиболее изученных в настоящее время молекул. Липофильная природа NO позволяет ему легко проникать через биологические мембраны и действовать как специфический и селективный медиатор клеточной сигнализации [1].

За революционное открытие NO как сигнальной молекулы, особенно в регуляции сосудистого тонуса, Роберту Фурчготту, Луису Игнарро и Фериду Мураду присвоена Нобелевская премия по физиологии и медицине (1998). Огромный вклад в изучение NO внесли отечественные ученые — член-корр. Академии наук СССР Л.А.Блюменфельд и д. б. н., профессор А.Ф.Ванин.

NO играет важную роль в координации различных жизненно важных функций практически во всех органах и системах. NO — это газ, который образуется в организме человека под влиянием 3 изоформ NO-синтазы (NOS):

- нейрональной NOS (nNOS, NOS I);
- индуцибельной NOS (iNOS, NOS II);
- эндотелиальной NOS (eNOS, NOS III) [2].

Эти ферменты катализируют кислород и L-аргинин с образованием NO и L-цитруллина. NO активирует растворимую гуанилатциклазу (pГЦ) для синтеза циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который отвечает за большинство биологических эффектов NO [1]. В присутствии оксигенированного гемоглобина (HbO_2) NO быстро метаболизируется с образованием нитрата (NO_3^-), нитрита (NO_2^-) и метгемоглобина. Нитрат и нитрит азота могут стать вторичными источниками NO в организме, особенно во время гипоксии и ацидоза, благодаря реакции

восстановления с участием ферментов бактерий желудочно-кишечного тракта, крови и тканей [3, 4] (см. рисунок). Помимо этого, количественное определение нитритов и нитратов в крови — двух относительно стабильных метаболитов NO (обычно в виде NO_x), частично отражает биоактивность NO и используется во многих исследованиях.

NO через стимуляцию синтеза цГМФ запускает ряд биохимических путей. В результате снижается уровень внутриклеточного кальция, что приводит к расслаблению гладких мышц, вазодилатации и ингибированию агрегации и адгезии тромбоцитов к поверхности эндотелия сосудов. Таким образом, NO играет важнейшую роль не только в регуляции кровотока в мелких сосудах и капиллярах, но и в предотвращении образования тромбов. Из-за короткого биологического периода полураспада действие NO ограничено местом его высвобождения. Это локализованное действие NO обеспечивает адекватную перфузию тканей кровью и поддержание кровотока, особенно в таких важных органах, как сердце и мозг [1].

Помимо роли в регуляции кровотока, NO проявляет и другие биологические свойства, например, оказывает влияние на рост различных патогенов, включая бактерии, грибки и вирусы. Считается, что NO, вырабатываемый лейкоцитами, играет важную роль в уничтожении ряда микроорганизмов, причем некоторые бактерии восприимчивы даже к низким концентрациям NO (100 ppb) [5]. Высокая концентрация NO в околоносовых пазухах (до 30 000 ppb) помогает поддерживать стерильность этой области в нормальном состоянии [5]. Напротив, низкий уровень назального NO у пациентов с синдромом Картагенера или муковисцидозом, возможно, способствует повышению риска развития инфекций дыхательных путей [5].

Помимо этого, доказано, что NO принимает участие и оказывает влияние на множество других био-

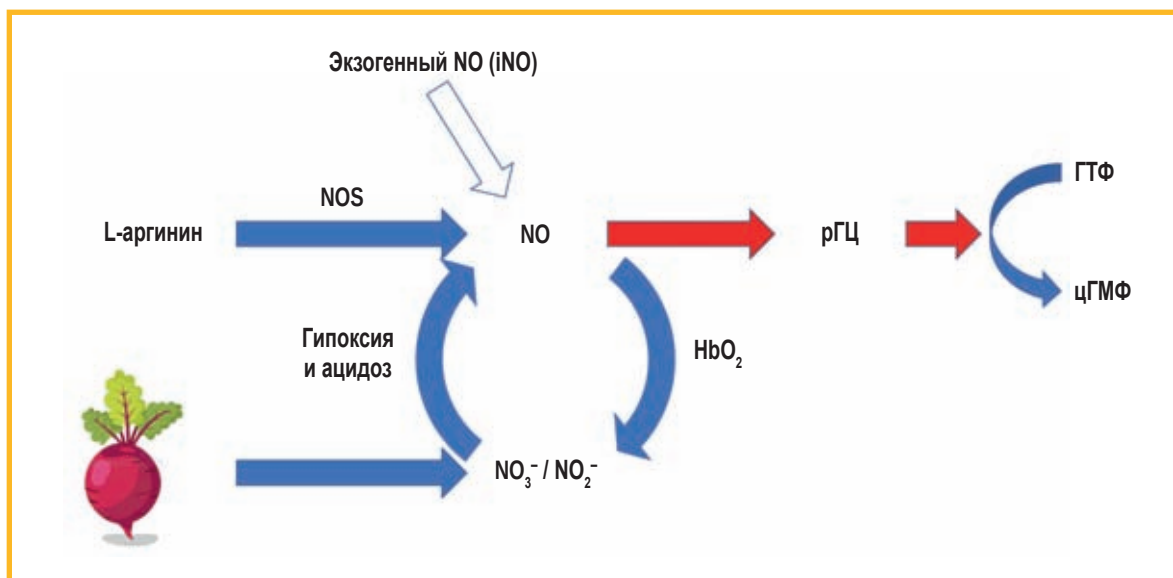


Рисунок. Нитрат-нитрит-NO-путь

Примечание: iNO — ингаляционный оксид азота; NOS — синтаза оксида азота; pГЦ — растворимая гуанилатциклаза; ГТФ — гуанозинтрифосфат; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат; HbO_2 — оксигенированный гемоглобин; NO_3^- — нитрат, NO_2^- — нитрит азота.

Figure. Nitrate-nitrite-NO pathway

логических процессов, таких как нейротрансмиссия, ангиогенез, моторика желудочно-кишечного тракта, доставка кислорода гемоглобином, пролиферация и дифференцировка стволовых клеток и т. д. Недостаточный синтез NO связан с многочисленными патологиями, такими как когнитивные нарушения, инсульт, глаукома, легочная гипертензия, аутоиммунные заболевания, опухоли, бронхиальная астма, септический шок, серповидноклеточная анемия [6].

Оксид азота и COVID-19

Пандемия, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, привела к значительным медико-социальным последствиям. Более того, существует серьезная угроза появления новых вирусов, которые могут поразить человечество подобным образом или даже более серьезно.

SARS-CoV-2 как респираторный вирус вызывает повреждение легких, которое может быть выявлено по данным компьютерной томографии даже у лиц без симптомов болезни [7]. У многих госпитализированных пациентов течение пневмонии осложняется развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [8]. В процессе болезни поражаются различные органы и системы организма человека. Большую роль играет повреждение эндотелиальных клеток [9], приводящее к тромбозам и микроангиопатиям [10], поэтому COVID-19 рассматривается как системное сосудистое заболевание с очевидной ролью эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Эндотелиальный NO обеспечивает нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы в физиологических условиях и ее адаптацию в условиях патологии путем ингибирования воспаления, клеточной пролиферации и тромбообразования. Напротив, снижение биодоступности NO играет ключевую роль в формировании ЭД и предрасполагает к тромбозам и сосудистому воспалению [1].

К группе риска тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 относятся пожилые люди, страдающие сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом, ожирением — заболеваниями, при которых наблюдается ЭД. Предполагается, что основную роль играет NO — снижение его уровня связано с тяжелым течением COVID-19 [2]. Это получило подтверждение в исследованиях *P.Dominic et al.* [11] и *V.Montiel et al.* [12]: у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми лицами группы контроля определено снижение биодоступности NO крови, пропорциональное степени тяжести заболевания.

Снижение биодоступности NO свидетельствует о дисфункции эндотелиальных клеток (которые зависят от NO), чем можно объяснить образование тромбов в мелких кровеносных сосудах у тяжелых пациентов с COVID-19 [12].

Применение ингаляций оксида азота при COVID-19

Ингаляция NO — это медицинская процедура, которая включает в себя введение газа NO посредством дыха-

ния газовой смеси при самостоятельном дыхании или через инспираторную часть аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ). iNO используется для лечения новорожденных с персистирующей легочной гипертензией. Он также применяется для оказания помощи взрослым с ОРДС, хронической легочной артериальной гипертензией, ишемически-реперфузионным повреждением, гемолизом, при длительном сердечно-легочном шунтировании [13].

iNO эффективен при лечении легочных заболеваний, поскольку при его применении селективно расширяются кровеносные сосуды в хорошо вентилируемых участках легких и улучшается вентиляционно-перфузионное отношение [14]. К другим эффектам iNO относятся уменьшение воспаления в легких, ингибирование адгезии и агрегации тромбоцитов, подавление адгезии лейкоцитов, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, ингибирование фиброзных свойств [1, 14].

У пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом (*Severe Acute Respiratory Syndrome — SARS*) при терапии с использованием iNO улучшались оксигенация и общие клинические показатели, снижалась необходимость в интубации [15]. В исследовании на эукариотических клетках органические доноры NO (например, S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин) повышали выживаемость клеток, инфицированных вирусом SARS, что свидетельствовало о прямом противовирусном эффекте NO [16]. По результатам дальнейших исследований подтверждено, что NO или его производные могут подавлять репликацию SARS-CoV-1 в инфицированных клетках [17].

Учитывая генетическое сходство между SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2, предполагается успешное применение iNO для лечения пациентов с COVID-19, чему посвящены многочисленные работы. Несмотря на то, что большинство из них представлены ретроспективными исследованиями с небольшим объемом выборки или анализом серии случаев, без контрольной или сравнительной группы, различающихся по степени тяжести гипоксемии у обследуемых пациентов, срокам начала применения, дозировке и продолжительности терапии iNO, накопленный опыт все же свидетельствует об эффективности iNO при COVID-19 (см. таблицу).

В 2020 г. *H.K.Siddiqi, M.R.Mehra* предложено выделить 3 стадии COVID-19, в зависимости от прогрессирования симптомов, признаков болезни, ответа на проводимое лечение и прогноза:

- I — ранняя инфекция;
- II — поражение легких без гипоксии (IIa) или с гипоксией (IIb);
- III — системное гипервоспаление [31].

Несмотря на то, что эти стадии могут перекрывать, их распознавание имеет решающее значение для выбора индивидуальной терапии, а использование этой системы классификации позволит обеспечить определенную стандартизацию при ведении пациентов. Далее применение iNO рассматривается при каждой стадии COVID-19.

Применение ингаляций оксида азота при ранней инфекции. На I стадии COVID-19 у большинства па-

Таблица
Краткий обзор исследований по применению ингаляционного оксида азота при COVID-19

Table
Summary of studies on the use of inhaled nitric oxide in COVID-19

Ссылка	Пациент	Регистрация	Доза	Ключевые результаты	Дизайн исследования
M.W.Tandon et al., 2022 [18]	Взрослые (18–70 лет) с легкими симптомами COVID-19	n = 306: NONS (n = 153), плацебо (n = 153)	NONS для самостоятельного использования 6 раз в день по 2 впрыскивания в каждую ноздрию (доза 0,45 мл) в течение 7 дней	При приеме NONS средняя разница в изменении PHK SARS-CoV-2 от исходного уровня до конца лечения составила –0,52 копий / мл по сравнению с плацебо У 82,8 % пациентов, получавших NONS, к концу лечения выявлен отрицательный результат ПЦР на SARS-CoV-2 по сравнению с плацебо (66,7 %) У пациентов, принимавших NONS, PHK вируса не выявлялась в среднем на 4 дня раньше по сравнению с плацебо (3 дня vs 7 дней)	Двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное клиническое исследование
B.S.Fakhr et al., 2021 [19]	Взрослые больные COVID-19 со спонтанным дыханием	n = 29	160 ppm iNO в течение 30 мин 2 раза в день	При терапии iNO снижалась ЧДД при тахипноэ и улучшалась системная оксигенация при гипоксемии. Побочных явлений не наблюдалось. Ни один из пациентов не был повторно госпитализирован и не имел длительных последствий COVID-19	Одноцентровое проспективное когортное исследование
R.Parikh et al., 2020 [20]	Взрослые пациенты с COVID-19 со спонтанным дыханием	n = 39	30 ppm iNO в среднем 2,1 дня	21 (53,9 %) из 39 пациентов не потребовалась инвазивная ИВЛ Соотношение SpO ₂ / FiO ₂ улучшилось у неинтубированных пациентов (медиана – 54,9)	Одноцентровое наблюдательное исследование
C.Valsecchi et al., 2022 [21]	Беременные пациентки с тяжелым COVID-19 и спонтанным дыханием	n = 74 (контрольная группа (n = 51), iNO группа (n = 20), исключены (n = 3))	200 ppm iNO в течение 30 мин 2 раза в день	Терапия iNO позволила снизить потребность в кислородотерапии и сократить время пребывания в стационаре	Ретроспективное когортное исследование
G.Tavazzi et al., 2020 [22]	Взрослые пациенты с COVID-19, получающие механическую ИВЛ, с рефрактерной гипоксемией и / или дисфункцией правого желудочка	n = 72 (контрольная группа (n = 56), iNO группа (n = 16))	25 ppm iNO	При ингаляции NO у пациентов с COVID-19 с рефрактерной гипоксемией улучшения оксигенации не отмечено. Пациенты с дисфункцией правого желудочка лучше реагировали на iNO	Одноцентровое проспективное наблюдательное исследование
Garfield et al., 2021 [23]	Взрослые пациенты с COVID-19 и ОРДС средней степени тяжести	n = 35	20 ppm iNO в среднем в течение 146,4 ч	PaO ₂ / FiO ₂ значительно увеличилось в течение 24 ч после начала iNO. Индекс оксигенации значительно снизился после ингаляции NO	Ретроспективное наблюдательное исследование
O.Abou-Arab et al., 2020 [24]	Взрослые пациенты, поступившие в отделение интенсивной терапии с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией в соответствии с определением ВОЗ	n = 34	10 ppm iNO через инспираторный конец трубки аппарата ИВЛ (PaO ₂ / FiO ₂ < 150)	В течение 30 мин после введения iNO у 22 (65 %) из 34 пациентов наблюдалось увеличение PaO ₂ / FiO ₂ > 20 %	Одноцентровое проспективное наблюдательное исследование
A.Chandel et al., 2021 [25]	Взрослые пациенты с острой дыхательной недостаточностью, вызванной COVID-19	n = 261 (контрольная группа (n = 206), iNO группа (n = 55))	20 ppm iNO через высокопоточную носовую канюлю. Если после 1 ч терапии не было ответа (по улучшению PaO ₂ на 5 %), доза iNO увеличивалась до 40 ppm	У получавших iNO отмечена большая продолжительность пребывания в стационаре (17,5 (12–32) дней vs 13 (10–19,5) дней – в группе iNO и контроля соответственно) Различий в смертности не отмечено Через 12 ч непрерывной поддержки iNO у 26 (47,3 %) из 55 пациентов улучшилась потребность в кислороде, у 29 (52,7 %) из 55 потребность в кислороде не изменилась или увеличилась	Многоцентровое ретроспективное наблюдательное когортное исследование

Начало. Продолжение таблицы см. на стр. 458

Окончание таблицы. Начало см. на стр. 457

L.Herranz et al., 2021 [26]	Взрослые пациенты с тяжелой формой COVID-19, получавшие ИВЛ в течение ≥ 48 ч	$n = 34$ (контрольная группа ($n = 15$), iNO группа ($n = 12$), исключены ($n = 7$))	Начальная доза 20–30 ppm iNO с увеличением до 40 ppm в зависимости от PaO_2	В группе пациентов, получавших iNO, отмечены более длительные сроки проведения ИВЛ, применения нейромышечной блокады, госпитализации	Одноцентровое ретроспективное поперечное исследование
C.Robba et al., 2021 [27]	Критически тяжелые взрослые пациенты с COVID-19, которым требовались интубация и механическая ИВЛ	$n = 22$ (контрольная группа ($n = 13$), группа iNO ($n = 9$))	20 ppm iNO через дыхательный контур с последующей титрацией в соответствии с потребностями пациента	PaO_2 / FiO_2 увеличилось с 65 (67–73) до 72 (67–73) мм рт. ст.	Одноцентровое проспективное наблюдательное исследование
C.Lotz et al., 2021 [28]	Взрослые пациенты с COVID-19 и ОРДС	$n = 7$	20 ppm iNO в течение 15–30 мин	PaO_2 повысилось с 78,2 (64,5–101,5) до 105 (78,5–144,5) мм рт. ст.	Одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование
B.S.Fakhr et al., 2020 [29]	Беременные пациентки с тяжелым или крайне тяжелым COVID-19	$n = 6$	160–200 ppm iNO в течение 30–60 мин 2 раза в день	У всех пациентов отмечено быстрое субъективное облегчение дыхания после лечения, снижение ЧДД и уровня СРБ после лечения	Одноцентровое проспективное когортное исследование
D.R.Ziehr et al., 2021 [30]	Взрослые пациенты с COVID-19 и ОРДС, получающие ИВЛ	$n = 122$ (контрольная группа ($n = 110$), группа iNO ($n = 12$))	20–80 ppm iNO	У 10 (83 %) из 12 пациентов наблюдалось увеличение PaO_2 / FiO_2 , а при использовании iNO этот показатель увеличился с 136 (77–168) до 170 (138–213)	Одноцентровое ретроспективное когортное исследование

Примечание: COVID-19 – CoronavirusDisease 2019; NONS (nitric oxide nasal spray) – назальный спрей с оксидом азота; ПЦР – полимеразная цепная реакция; iNO – ингаляционный оксид азота; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO_2 – сатурация артериальной крови кислородом; PaO_2 – парциальное давление кислорода в альвеолах; FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; СРБ – С-реактивный белок.

пациентов появляются легкие и часто неспецифические симптомы, такие как лихорадка, недомогание и сухой кашель. При этой стадии вирус SARS-CoV-2 размножается, проникает в организм человека и поражает в первую очередь дыхательную систему. Хотя основной целью лечения на этой стадии является облегчение симптомов, при противовирусной терапии также возможно уменьшить их продолжительность, снизить контагиозность и предотвратить переход заболевания в более тяжелую стадию. Если вирус удастся сдержать на этой стадии, прогноз у пациентов обычно благоприятный, шансы на выздоровление – высокие [31]. Именно на этой стадии становятся очевидными противовирусные свойства NO. Доказано, что снижение назального NO связано с более высокой вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 [32]. Предложение использовать NO в качестве средства 1-й линии для лечения COVID-19 было основано на наблюдении более низких показателей инфицирования SARS-CoV-2 у табакокурильщиков, которые вдыхают NO во время курения [33]. По данным клинического исследования III фазы с участием амбулаторных взрослых пациентов с легкими симптомами COVID-19 показано, что при использовании назального спрея на основе NO снизился уровень РНК SARS-CoV-2 в течение 7 дней после начала лечения и ускорилось очищение от вируса носовой полости по сравнению с плацебо [18].

Применение ингаляций оксида азота при повреждении легких. На II стадии заболевания преобладает размножение вируса в легких, развивается локальное воспаление. У пациентов обычно наблюдается вирусная пневмония, сопровождающаяся кашлем, лихорадкой, возможна гипоксия. При рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной

клетки выявляются двусторонние инфильтраты или уплотнения по типу «матового стекла». Основой лечения являются поддерживающая терапия и противовирусные средства, однако у больных с гипоксией могут быть использованы противовоспалительные средства, такие как глюкокортикостероиды [31]. На этой стадии iNO оказывает антивирусное воздействие, при этом улучшается оксигенация, предотвращается свертывание крови и уменьшается воспаление [14]. Хорошие и устойчивые результаты показаны при применении iNO у пациентов с нетяжелыми формами заболевания, способных к спонтанному дыханию. Продemonстрировано, что при применении iNO у таких пациентов уменьшается частота дыхательных движений (ЧДД) при тахипноэ, повышается оксигенация в случаях гипоксемии и предотвращается развитие гипоксемической дыхательной недостаточности [19, 20]. У беременных пациенток, госпитализированных с тяжелой двусторонней COVID-19-ассоциированной пневмонией, при применении iNO в дозе 200 частей на миллион (ppm) 30 мин 2 раза в день в дополнение к стандартной терапии отмечено уменьшение числа дней применения кислородотерапии, длительности пребывания в отделении неотложной терапии, общих сроков госпитализации, а также отсутствие нежелательных явлений [21].

R.T.Zamanian et al. представлено описание интересного клинического наблюдения за пациенткой с вазореактивной легочной артериальной гипертензией, самочувствие которой было ранее стабильным на фоне лечения нифедипином, тадалафилом и маситентаном, но резко ухудшилось при COVID-19. При наблюдении за состоянием больной с помощью каналов телемедицины ей было назначено и прове-

дено в амбулаторных условиях ежедневное лечение iNO в дозе 20 ppm плюс кислородотерапия 2 л / мин через назальную канюлю на протяжении 12–14 ч с постепенным снижением дозы iNO (10, 5 и 0 ppm) в течение 2–3 ч ночью. В последующие 11 дней отмечалось значительное улучшение клинического самочувствия и повышение показателей дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста. В дальнейшем доза iNO была уменьшена до 10 ppm, потом до 5 ppm, затем iNO был отменен. Таким образом удалось избежать необходимости госпитализации и оказания неотложной помощи [34].

Применение ингаляций оксида азота при системном гипервоспалении. У некоторых пациентов заболевание COVID-19 переходит в III (наиболее тяжелую) стадию, которая характеризуется синдромом системного гипервоспаления. На этой стадии наблюдается значительное увеличение маркеров системного воспаления, снижение количества хелперов, супрессоров и регуляторных Т-клеток. Развивается «цитокиновый шторм». Состояние пациентов резко ухудшается, развиваются полиорганное поражение, шок, вазоплегия, ОРДС. Для предотвращения мультиорганной дисфункции специализированная терапия при III стадии заболевания направлена на снижение системного воспаления с помощью иммуномодулирующих средств. Может потребоваться применение глюкокортикостероидов в сочетании с ингибиторами цитокинов, такими как тоцилизумаб, анакинра. К сожалению, прогноз у пациентов при этой стадии негативный [31].

При ОРДС, не связанном с COVID-19, при использовании iNO отмечены снижение давления в легочных сосудах, селективная вазодилатация легочного сосудистого русла и улучшение оксигенации [35, 36], однако значительного влияния на сокращение продолжительности пребывания пациентов на ИВЛ или снижение уровня смертности не установлено [37, 38]. Аналогично при ОРДС, связанном с COVID-19, при применении iNO улучшалась оксигенация, но явного влияния на снижение смертности при этом не отмечено [39]. Таким образом, терапия iNO может быть эффективной не для всех пациентов с ОРДС из-за разнообразия клинических и физиологических форм этого состояния [40]. Показано, что при COVID-19 на iNO лучше реагируют пациенты с дисфункцией правого желудочка [22], тяжелой гипоксемией и повышенными уровнями мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного сердечного тропонина [23]. *J.R.DeGrado et al.* также выдвинуто предположение, что терапия iNO может быть более эффективной у пациентов с большим дыхательным объемом и высоким комплаенсом, особенно если она назначается на ранней стадии ОРДС, пока не развилась более поздняя стадия с низким легочным комплаенсом [41].

Показано, что эффект от применения iNO становится менее выраженным по мере нарастания тяжести COVID-19, что подчеркивает важность раннего начала лечения. По мере прогрессирования заболевания следует рассмотреть сочетание iNO с другими методами лечения.

Применение оксида азота для реабилитации пациентов с постковидным синдромом

Состояние большинства пациентов после острой инфекции SARS-CoV-2 возвращается к уровню до болезни, однако у некоторых больных отмечаются стойкие длительные проблемы со здоровьем. Число таких пациентов точно не установлено, но по предварительно опубликованным отчетам составляет приблизительно 10–30 % от числа лиц, получающих амбулаторное лечение и 50–70 % госпитализированных. Значительно реже (10–12 % случаев) длительные симптомы после острого COVID-19 наблюдаются у вакцинированных [42]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, ПКС развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 мес. от момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов в течение ≥ 2 мес., а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [43]. Общие симптомы включают усталость, одышку, когнитивную дисфункцию, а также ряд других симптомов, которые обычно оказывают влияние на повседневную деятельность [43].

Предложено несколько гипотез патогенеза ПКС:

- персистирующие резервуары SARS-CoV-2 в тканях;
- иммунная дисрегуляция с реактивацией основных патогенов, включая герпесвирусы (вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса 6-го типа и т. п.) или без таковой;
- влияние SARS-CoV-2 на микробиоту кишечника, в т. ч. вирусом;
- аутоиммунные процессы и активация иммунной системы за счет молекулярной мимикрии;
- микрососудистое свертывание крови с ЭД;
- дисфункциональная передача сигналов в стволе мозга и / или блуждающем нерве [42].

В период острой фазы COVID-19 происходит нарушение биоактивности NO. Однако эти изменения могут сохраняться длительное время после выздоровления пациентов от острой инфекции. Так, по данным исследования *J.Wang et al.*, спустя 4 мес. после выписки из стационара у пациентов сохранялись изменения нитратов и нитритов крови – метаболитов NO, частично отражающих биоактивность NO. Их концентрация не зависела от тяжести перенесенного заболевания, но коррелировала с возрастом пациентов. Предложено считать низкие показатели NO_2^- и $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$, высокий уровень NO_3^- потенциальными биомаркерами плохого прогноза или необратимой патологии после заражения SARS-CoV-2 [44]. Таким образом, NO может играть важную роль в патогенетических механизмах ПКС и имеет ключевое значение для терапевтических методов лечения.

В настоящее время существует несколько методов стимуляции эндогенной продукции NO для реабилитации пациентов, перенесших COVID-19.

Метод интервальной гипоксической тренировки включает циклические изменения между гипоксическими и нормоксическими условиями, что приводит

к увеличению выработки NO эндотелием [45]. Недавно разработана новая форма интервальной гипоксической тренировки, сочетающая гипоксические и гипероксические периоды. На базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) проводится рандомизированное интервенционное одноцентровое исследование (*ClinicalTrials.gov*: #NCT05379608) для оценки эффективности и безопасности этого нового метода, известного как интервальная гипоксически-гипероксическая тренировка, для реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями после перенесенной инфекции COVID-19 [46]. Группе интервентов будут ингалироваться гипоксические газовые смеси (10–12 % O₂) с последующим воздействием гипероксической газовой смеси, содержащей 30–35 % O₂ 5 раз в неделю в течение 3 нед. Основными конечными точками являются оценка провоспалительных цитокинов, изменения показателей диастолической дисфункции, изменения функции эндотелия, уровней эндотелина-1 и NO [46].

К другим методам относятся виброакустическая или лазерная терапия, которая оказывает различное воздействие на клетки, но одним из основных эффектов является стимуляция эндотелиальных клеток к выработке и высвобождению NO [47].

Показано также, что экзогенный NO повышает биодоступность NO [3]. Интересно, что нитраты можно найти в некоторых видах овощей, таких как свекла и листовые овощи, и при попадании в организм они могут быть восстановлены либо бактериальной активностью в желудочно-кишечном тракте, либо ферментами в крови и тканях для получения NO с сильными полезными эффектами, такими как снижение кровяного давления и улучшение эффективности митохондрий, что приводит к снижению потребления кислорода, что, в свою очередь, может повысить спортивные результаты [3, 48]. При соблюдении диеты, богатой нитратами, улучшается физическое здоровье пациентов с ПКС.

В настоящее время проводится новаторское исследование по использованию iNO при реабилитации пациентов с ПКС. Это исследование является первым в своем роде в мире. Благодаря прямому воздействию NO на легкие и системным эффектам через метаболизм NO этот метод обещает принести хороший и быстрый эффект при функциональном восстановлении пациентов.

Режим дозирования и способ применения

Управлением по надзору за качеством продуктов и медикаментов в США (*Food and Drug Administration* — FDA) iNO одобрен для лечения персистирующей легочной гипертензии у новорожденных в дозе 20 ppm в течение 14 дней [49]. При проведении большинства клинических исследований с участием пациентов с ОРДС, обусловленным COVID-19, использовались

низкие дозы iNO — в пределах 20–40 ppm [20, 22–28, 39]. Однако iNO может быть применен и в более высоких дозах. Первое исследование, по результатам которого продемонстрирована эффективность iNO для лечения персистирующей легочной гипертензии у новорожденных, проведено *J. Roberts Jr et al.* [50] с использованием дозы iNO до 80 ppm. *C. Miller et al.* доказана безопасность применения у здоровых лиц iNO в дозе 160 ppm в импульсном режиме в течение 30 мин 5 раз в день в течение 5 дней подряд, при этом все жизненные показатели оставались в пределах допустимых клинических значений [51]. При ингаляциях NO в дозе 160 ppm в течение 30 мин 2 раза в день у пациентов со спонтанным дыханием при пневмонии, вызванной COVID-19, отмечено быстрое улучшение системной оксигенации при гипоксии и снижение ЧДД при тахипноэ. При этом побочные явления не зарегистрированы, ни один из пациентов не нуждался в повторной госпитализации, долговременные последствия перенесенного COVID-19 не выявлены [19].

У беременных с COVID-19 применение iNO в высоких дозах в диапазоне 160–200 ppm сопровождалось уменьшением потребности в кислородной поддержке и сокращением времени пребывания в стационаре. Никаких нежелательных эффектов не отмечено, что позволило сделать вывод о перспективности применения такого лечения у беременных [21, 29]. Отечественными врачами представлено описание клинического наблюдения за пациенткой с коморбидной патологией и тяжелым течением COVID-19, получавшей терапию высокими дозами iNO (концентрация NO в смеси составляла 900–1 000 ppm). Эта терапия была назначена по жизненным показаниям в связи с отсутствием эффекта от стандартного лечения, предписанного национальными клиническими рекомендациями. Применение iNO было безопасным и эффективным: в течение 5 дней уменьшились явления дыхательной недостаточности и снизилась потребность в кислородной поддержке, пациентка была переведена из реанимации в обычное отделение [52]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о безопасности и эффективности применения iNO в высоких концентрациях при COVID-19.

Следует отметить, что чувствительность к iNO у пациентов с ОРДС, не связанным с COVID-19, может меняться со временем [53]. По аналогии с курящими в некоторых случаях рекомендуется короткое воздействие высоких доз NO [19, 21, 29]. В исследованиях, которые проводятся в настоящее время, используются как непрерывное, так прерывистое введение iNO, однако пока остается неясным, какой подход более эффективен. Так, на сайте *ClinicalTrials.gov* зарегистрировано рандомизированное исследование NICOR (#NCT04476992) продолжительностью 14 дней, проводимое на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», целью которого является оценка безопасности прерывистого и непрерывного введения iNO у пациентов с COVID-19 со спонтанным дыха-

нием. Пациенты 1-й группы получают iNO 200 ppm в течение 30 мин 2 раза в сутки — общая продолжительность ежедневного сеанса составляет 60 мин. Во 2-й группе такое введение iNO дополнено непрерывной ингаляцией NO в дозе 20 ppm в промежутках между высокими дозами [54]. Предполагается, что сочетанный режим (высокие + низкие дозы iNO) более безопасен у пациентов с COVID-19 и гипоксемией по сравнению с лечением только высокими дозами. Наряду с улучшением вентиляционно-перфузионного отношения пролонгированный режим также позволит оказать противовирусное действие [54]. Скорее всего, обе стратегии могут быть полезны в зависимости от обстоятельств, в которых они используются. Имеются данные о том, что для достижения оптимального терапевтического эффекта для пациентов с COVID-19 может потребоваться титрование дозы iNO, ее корректировка с постоянным мониторингом до исчезновения гипоксемии.

Еще одним важным фактором при назначении лечения, помимо определения адекватной дозы, является выбор метода доставки. У критически тяжелых интубированных пациентов с COVID-19 ингаляция NO может проводиться через аппарат инвазивной механической ИВЛ [24, 26, 27, 30]. Если при ведении тяжелого пациента с COVID-19 не требуется интубация, iNO может быть назначен в сочетании с неинвазивной вентиляцией или высокопоточной терапией [25]. У пациентов с COVID-19 среднетяжелого и легкого течения эффективно введение NO через назальную канюлю или назальный спрей [18, 20].

Высокая стоимость терапии iNO является препятствием к широкому проведению научных исследований и рутинному использованию в общей практике, особенно если она проводится в высоких дозах в течение длительного времени. Почасовая стоимость терапии iNO в отделениях интенсивной терапии новорожденных в Великобритании составляет около 102 фунтов стерлингов [55], а в США — 100 долларов независимо от используемой дозы [56]. Традиционный метод хранения NO в баллонах является не только дорогостоящим, но и громоздким, при этом требуется хорошее обучение медицинского персонала. Для решения этих проблем разработаны портативные и экономичные генераторы NO из окружающего воздуха, такие как устройство «Тианокс» Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики», устройства *LungFit (Beyond Air, США)* и *INOpulse (Bellerophon Pulse Technologies, США)*. Эти приборы позволяют использовать iNO в амбулаторных условиях, благодаря чему повышается доступность его применения, в т. ч. для длительной терапии.

Заключение

Согласно имеющимся данным о влиянии iNO на патобиологические механизмы COVID-19, раннее назначение iNO, в т. ч. в высоких дозах, является безопасным и эффективным методом лечения. Тем

не менее требуется дальнейшее изучение оптимального (непрерывного или прерывистого) режима дозирования. Интересно также изучение использования iNO у пациентов с ПКС. Достижения в области синтеза NO являются значительным шагом вперед для широкого применения iNO-терапии в лечебной практике.

Литература / References

- Ignarro L.J. Nitric Oxide. Reference module in biomedical sciences. Elsevier; 2014. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.00245-2.
- Nikolaidis A., Kramer R., Ostojic S. Nitric Oxide: the missing factor in COVID-19 severity? *Med. Sci. (Basel)*. 2022; 10 (1): 3. DOI: 10.3390/medsci10010003.
- Kapil V., Khambata R.S., Jones D.A. et al. The noncanonical pathway for in vivo nitric oxide generation: the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway. *Pharmacol. Rev.* 2020; 72 (3): 692–766. DOI: 10.1124/pr.120.019240.
- Гуманова Н. Оксид азота, его циркулирующие метаболиты NOx и их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (часть I). *Профилактическая медицина*. 2021; 24 (9): 102–109. DOI: 10.17116/profmed202124091102. / Gumanova N. [Nitric oxide and its circulating NOx metabolites, their role in human body functioning and cardiovascular death risk prediction (part I)]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2021; 24 (9): 102–109. DOI: 10.17116/profmed202124091102 (in Russian).
- Lundberg J., Weitzberg E. Nasal nitric oxide in man. *Thorax*. 1999; 54 (10): 947–952. DOI: 10.1136/thx.54.10.947.
- Bryan N.S., Lancaster J.R. Nitric oxide signaling in health and disease. In: Bryan N.S., Loscalzo J., eds. Nitrite and nitrate in human health and disease. Cham: Springer; 2017: 165–178. DOI: 10.1007/978-3-319-46189-2_23.
- Meng H., Xiong R., He R. et al. CT imaging and clinical course of asymptomatic cases with COVID-19 pneumonia at admission in Wuhan, China. *J. Infect.* 2020; 81 (1): e33–39. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.004.
- Tzotzos S.J., Fischer B., Fischer H., Zeitlinger M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. *Crit. Care*. 2020; 24 (1): 516. DOI: 10.1186/s13054-020-03240-7.
- Lan J., Ge J., Yu J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020; 581 (7807): 215–220. DOI: 10.1038/s41586-020-2180-5.
- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Dominic P., Ahmad J., Bhandari R. et al. Decreased availability of nitric oxide and hydrogen sulfide is a hallmark of COVID-19. *Redox Biol.* 2021; 43: 101982. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101982.
- Montiel V., Lobysheva I., Gerard L. et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2022; 77: 103893. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103893.
- Yu B., Ichinose F., Bloch D.B., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide. *Br. J. Pharmacol.* 2019; 176 (2): 246–255. DOI: 10.1111/bph.14512.
- Signori D., Magliocca A., Hayashida K. et al. Inhaled nitric oxide: role in the pathophysiology of cardio-cerebrovascular and respiratory diseases. *Intensive Care Med. Exp.* 2022; 10 (1): 28. DOI: 10.1186/s40635-022-00455-6.
- Chen L., Liu P., Gao H. et al. Inhalation of nitric oxide in the treatment of severe acute respiratory syndrome: a rescue trial in Beijing. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39 (10): 1531–1535. DOI: 10.1086/425357.
- Keyaerts E., Vijgen L., Chen L. et al. Inhibition of SARS-coronavirus infection in vitro by S-nitroso-N-acetylpenicillamine, a nitric oxide donor compound. *Int. J. Infect. Dis.* 2004; 8 (4): 223–226. DOI: 10.1016/j.ijid.2004.04.012.
- Akerström S., Gunalan V., Keng C.T. et al. Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected. *Virology*. 2009; 395 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.virol.2009.09.007.
- Tandon M., Wu W., Moore K. et al. SARS-CoV-2 accelerated clearance using a novel nitric oxide nasal spray (NONS) treatment: a ran-

- domized trial. *Lancet Reg. Health Southeast Asia*. 2022; 3: 100036. DOI: 10.1016/j.lansea.2022.100036.
19. Fakhr B.S., Di Fenza R., Gianni S. et al. Inhaled high dose nitric oxide is a safe and effective respiratory treatment in spontaneous breathing hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Nitric Oxide*. 2021; 116: 7–13. DOI: 10.1016/j.niox.2021.08.003.
20. Parikh R., Wilson C., Weinberg J. et al. Inhaled nitric oxide treatment in spontaneously breathing COVID-19 patients. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2020; 14: 1753466620933510. DOI: 10.1177/1753466620933510.
21. Valsecchi C., Winterton D., Safae Fakhr B. et al. High-dose inhaled nitric oxide for the treatment of spontaneously breathing pregnant patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Obstet. Gynecol.* 2022; 140 (2): 195–203. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004847.
22. Tavazzi G., Pozzi M., Mongodi S. et al. Inhaled nitric oxide in patients admitted to intensive care unit with COVID-19 pneumonia. *Crit. Care*. 2020; 24 (1): 508. DOI: 10.1186/s13054-020-03222-9.
23. Garfield B., McFadyen C., Briar C. et al. Potential for personalised application of inhaled nitric oxide in COVID-19 pneumonia. *Br. J. Anaesth.* 2021; 126 (2): e72–75. DOI: 10.1016/j.bja.2020.11.006.
24. Abou-Arab O., Huette P., Debouvries F. et al. Inhaled nitric oxide for critically ill COVID-19 patients: a prospective study. *Crit. Care*. 2020; 24 (1): 645. DOI: 10.1186/s13054-020-03371-x.
25. Chandel A., Patolia S., Ahmad K. et al. Inhaled nitric oxide via high-flow nasal cannula in patients with acute respiratory failure related to COVID-19. *Clin. Med. Insights Circ. Respir. Pulm. Med.* 2021; 15: 11795484211047065. DOI: 10.1177/11795484211047065.
26. Herranz L., da Silveira J.G., Trocadero L.F.L. et al. Inhaled nitric oxide in patients with severe COVID-19 infection at intensive care unit – a cross sectional study. *J. Crit. Care Med. (Targu Mures)*. 2021; 7 (4): 318–319. DOI: 10.2478/jccm-2021-0033.
27. Robba C., Ball L., Battaglini D. et al. Early effects of ventilatory rescue therapies on systemic and cerebral oxygenation in mechanically ventilated COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective observational study. *Crit. Care*. 2021; 25 (1): 111. DOI: 10.1186/s13054-021-03537-1.
28. Lotz C., Muellenbach R.M., Meybohm P. et al. Effects of inhaled nitric oxide in COVID-19-induced ARDS – is it worthwhile? *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2021; 65 (5): 629–632. DOI: 10.1111/aas.13757.
29. Fakhr B.S., Wiegand S.B., Pincioli R. et al. High concentrations of nitric oxide inhalation therapy in pregnant patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2020; 136 (6): 1109–1113. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004128.
30. Ziehr D.R., Alladina J., Wolf M.E. et al. Respiratory physiology of prone positioning with and without inhaled nitric oxide across the coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome severity spectrum. *Crit. Care Explor.* 2021; 3 (6): e0471. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000471.
31. Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transplant.* 2020; 39 (5): 405–407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
32. Tamminen P.J., Kerimov D.M., Viskari H. et al. Nasal nitric oxide is decreased in acute mild COVID-19 and related to viral load. *J. Breath Res.* 2022; 16 (4): 046003. DOI: 10.1088/1752-7163/ac7d6a.
33. Farsalinos K., Bagos P.G., Giannouchos T. et al. Smoking prevalence among hospitalized COVID-19 patients and its association with disease severity and mortality: an expanded re-analysis of a recent publication. *Harm Reduct. J.* 2021; 18 (1): 9. DOI: 10.1186/s12954-020-00437-5.
34. Zamanian R.T., Pollack Jr C.V., Gentile M.A. et al. Outpatient inhaled nitric oxide in a patient with vasoreactive idiopathic pulmonary arterial hypertension and COVID-19 infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (1): 130–132. DOI: 10.1164/rcm.202004-0937LE.
35. Ichinose F., Roberts Jr J.D., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation*. 2004; 109 (25): 3106–3111. DOI: 10.1161/01.CIR.0000134595.80170.62.
36. Steudel W., Hurford W.E., Zapol W.M. et al. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology*. 1999; 91 (4): 1090–1121. DOI: 10.1097/0000542-199910000-00030.
37. Taylor R.W., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291 (13): 1603–1609. DOI: 10.1001/jama.291.13.1603.
38. Gebistorf F., Karam O., Wetterslev J., Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016 (6): CD002787. DOI: 10.1002/14651858.cd002787.pub3.
39. Prakash A., Kaur S., Kaur C. et al. Efficacy and safety of inhaled nitric oxide in the treatment of severe/critical COVID-19 patients: a systematic review. *Indian J. Pharmacol.* 2021; 53 (3): 236–243. DOI: 10.4103/ijp.ijp_382_21.
40. Beitler J.R., Thompson B.T., Baron R.M. et al. Advancing precision medicine for acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2021; 10 (1): 107–120. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00157-0.
41. DeGrado J.R., Szumita P.M., Schuler B.R. et al. Evaluation of the efficacy and safety of inhaled epoprostenol and inhaled nitric oxide for refractory hypoxemia in patients with coronavirus disease 2019. *Crit. Care Explor.* 2020; 2 (10): e0259. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000259.
42. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023; 21 (3): 1–14. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2.
43. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. 6 October. 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 [Accessed: May 01, 2023].
44. Wang J., Mei F., Bai L. et al. Serum nitrite and nitrate: a potential biomarker for post-covid-19 complications? *Free Radic. Biol. Med.* 2021; 175: 216–225. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.237.
45. Muangritdech N., Hamlin M.J., Sawanyawisuth K. et al. Hypoxic training improves blood pressure, nitric oxide and hypoxia-inducible factor-1 alpha in hypertensive patients. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2020; 120 (8): 1815–1826. DOI: 10.1007/s00421-020-04410-9.
46. ClinicalTrials.gov. Hypoxic-hyperoxic training in patients with cardiovascular pathology after COVID-19 infection. Available at: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05379608> [Accessed: May 01, 2023].
47. Шейко Г., Израелян Ю., Белова А. и др. Физиотерапевтические методы в реабилитации пациентов с COVID-19. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2020; 26 (4): 63–70. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/fizioterapevticheskie-metody-v-reabilitatsii-patsientov-s-covid-19?ysclid=ls0ayev7hg948878945> / Sheiko G., Israelyan Ju., Belova A. et al. [Physiotherapeutic methods in rehabilitation of COVID-19 patients]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2020; 26 (4): 63–70. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/fizioterapevticheskie-metody-v-reabilitatsii-patsientov-s-covid-19?ysclid=ls0ayev7hg948878945> (in Russian).
48. Garnacho-Castaño M.V., Sánchez-Nuño S., Molina-Raya L. et al. Circulating nitrate-nitrite reduces oxygen uptake for improving resistance exercise performance after rest time in well-trained CrossFit athletes. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 9671. DOI: 10.1038/s41598-022-13786-x.
49. Nelin L.D., Potenziano J.L. Inhaled nitric oxide for neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn in the CINRGI study: time to treatment response. *BMC Pediatr.* 2019; 19 (1): 17. DOI: 10.1186/s12887-018-1368-4.
50. Roberts Jr J., Polaner D.M., Zapol W. et al. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet*. 1992; 340 (8823): 818–819. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92686-a.
51. Miller C., Miller M., McMullin B. et al. A phase I clinical study of inhaled nitric oxide in healthy adults. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (4): 324–331. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.01.003.
52. Каменщиков Н.О., Кузнецов М.С., Дьякова М.Л. и др. Ингаляционная терапия коморбидного пациента с COVID-19 высокими дозами оксида азота: клинический случай. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022; 37 (4): 180–187. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-4-180-187. / Kamenshnikov N.O., Kuznetsov M.S., Dyakova M.L. et al. [Inhalation therapy with high doses of nitric oxide in a comorbid patient with COVID-19: a clinical case]. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny*. 2022; 37 (4): 180–187. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-4-180-187 (in Russian).
53. Gerlach H., Keh D., Semmerow A. et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with

- severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (7): 1008–1015. DOI: 10.1164/rccm.2108121.
54. Kamenshchikov N.O., Berra L., Carroll R.W. Therapeutic effects of inhaled nitric oxide therapy in COVID-19 patients. *Biomedicines*. 2022; 10 (2): 369. DOI: 10.3390/biomedicines10020369.
 55. Pierce C., Peters M., Cohen G. et al. Cost of nitric oxide is exorbitant. *BMJ*. 2002; 325 (7359): 336. DOI: 10.1136/bmj.325.7359.336.
 56. Tzanetos D.R.T., Housley J.J., Barr F.E. et al. Implementation of an inhaled nitric oxide protocol decreases direct cost associated with its use. *Respir. Care*. 2015; 60 (5): 644–650. DOI: 10.4187/respcare.03308.

Поступила: 10.05.23

Принята к печати: 07.06.23

Received: May 10, 2023

Accepted for publication: June 07, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Нгуен Хоанг Кыонг — аспирант кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (967) 203-42-77; e-mail: drcuong@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3353-0537>)

Hoang Cuong Nguyen, Postgraduate student, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (967) 203-42-77; e-mail: drcuong@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3353-0537>)

Позднякова Дарья Дмитриевна — ассистент, аспирант кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (910) 343-38-70; e-mail: daryapozdn@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-4297>)

Darya D. Pozdnyakova, Assistant, Graduate student, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (910) 343-38-70; e-mail: daryapozdn@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-4297>)

Баранова Ирина Александровна — д. м. н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

Irina A. Baranova, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Hospital Therapy Department, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Участие авторов

Нгуен Х.К. — идея написания статьи, сбор и обработка материала, написание текста

Позднякова Д.Д. — обработка материала, написание и редактирование текста

Баранова И.А. — обработка материала, написание и редактирование текста

Чучалин А.Г. — руководство при подготовке и написании литературного обзора и редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Nguyen H.C. — idea of the article, collecting and processing the material, writing the text

Pozdnyakova D.D. — processing the material, writing, and editing the text

Baranova I.A. — processing the material, writing, and editing the text

Chuchalin A.G. — guiding the preparation and writing of the literature review and editing the text

All the authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.