

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ГАЗОВ В ВОССТАНОВЛЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ В УСЛОВИЯХ САНАТОРИЯ

Г.Б. Мачула¹, Ю.М. Лоцманова^{1*}, И.Е. Буланкина¹, М.С. Петрова²

¹ ФГБУ «Санаторий «Загорские дали» Управления делами Президента РФ, Московская область

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

EXPERIENCE IN THE USE OF MEDICAL GASES IN THE RECOVERY OF PATIENTS WITH POSTCOVID SYNDROME IN A SANATORIUM

G.B. Machula¹, Yu.M. Lotsmanova^{1*}, I.E. Bulankina¹, M.S. Petrova²

¹ Sanatorium "Zagorskie Dali" of Department of Presidential Affairs, Moscow region, Russia

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: y.lotsmanova@inbox.ru

Аннотация

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения ингаляций оксида азота и атомарного водорода в комплексном восстановительном лечении пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), на санаторном этапе. **Материалы и методы.** В открытое контролируемое исследование были включены 30 пациентов, проходивших восстановительное санаторное лечение и предъявлявших жалобы, связанные с COVID-19, перенесенным за 3–10 месяцев до включения в исследование. Средний возраст – 63.8 ± 11.2 года (мужчин – 33%). Всем пациентам применяли стандартное восстановительное лечение. Пациенты были распределены на три сопоставимые по клинико-демографическим параметрам группы по 10 человек. В основной I группе дополнительно к стандартному лечению пациентам проводили ингаляции оксида азота, в основной II группе последовательно в один день проводили ингаляции атомарного водорода и оксида азота. Курс ингаляций состоял из восьми процедур. В контрольной группе проводили только стандартное лечение. Состояние пациентов оценивали в начале и в конце исследования с применением международных валидизированных шкал MFI-20, FSS, опросника САН (самочувствие, активность, настроение), компьютерной программы оценки качества жизни по методике В.П. Зайцева. Всем пациентам в начале и в конце лечения проводили нагрузочный тест шестиминутной ходьбы, компьютерную спирометрию, доплеровскую эхокардиографию с определением систолического давления в легочной артерии (СДЛА). **Результаты.** После проведенного восстановительного лечения была отмечена положительная динамика показателей по всем шкалам и опросникам, более выраженная в основной II группе. При повторном исследовании расстояние, пройденное в течение шести минут, увеличилось во всех группах, но значительно только в основной II группе, также производился расчет процента пройденной дистанции в тесте шестиминутной ходьбы от должного показателя, отмечено его достоверное увеличение в основных группах по сравнению с контрольной. СДЛА снижалось во всех группах, но достоверные изменения выявлены только в основной II группе. **Заключение.** Полученные результаты позволяют сделать предварительные выводы о клинической эффективности и безопасности включения ингаляций оксида азота и атомарного водорода в комплексные программы санаторно-курортного лечения в условиях санаторно-курортной организации у лиц с постковидным синдромом.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, постковидный синдром, санаторно-курортное лечение, медицинская реабилитация, медицинские газы, оксид азота, атомарный водород.

Abstract

Purpose. To study efficacy and safety of inhalations with nitric oxide and atomic hydrogen gases included into sanatorium complex rehabilitation programs of patients who survived new coronavirus infection (COVID-19). **Materials and methods.** 30 patients who were at sanatorium rehabilitation and complained of some health problems associated COVID-19 infection were enrolled in an open controlled trial. All of them had COVID-19 disease 3–10 months prior to the enrollment. Patients' average age was 63.8 ± 11.2 years (males – 33%). All of them had standard rehabilitation care. The enrolled patients were divided into three groups, 10 patients in each. Groups were comparable in clinical and demographic parameters. In the studied group I, in addition to standard rehabilitation algorithm, patients were prescribed inhalations with nitric oxide; in the studied group II - inhalations with atomic hydrogen and nitric oxide sequentially on the same day. Inhalation course consisted of eight procedures. In the control group, patients had only standard rehabilitation treatment. Patients' state was assessed at the beginning and at the end of the trial with internationally validated scales MFI-20, FSS, WAM questionnaire (well-being, activity, mood), as well as with computer program for assessing the quality of life by V.P. Zaitsev technique. At the beginning and at the end of treatment, all patients were examined with six-minute walk exercise test, computed spirometry, Doppler echocardiography plus systolic pulmonary artery pressure (sPAP). **Results.** After rehabilitation course, positive dynamics in all scales and questionnaires was more pronounced in the studied group II. At the second six-minute walk exercise test, indicators increased in all groups, but significant increase was registered only in the studied group II. The researchers also calculated the distance in six-minute walk exercise test by percentage; its significant increase was noted in all studied groups compared to the controls. sPAP decreased in all groups, but significant changes were noted only in the studied group II. **Conclusion.** The results obtained allow to draw a preliminary

conclusion that inhalations with nitric oxide and atomic hydrogen included into comprehensive rehabilitation sanatorium programs of patients with post-COVID syndrome are clinically effective and safe.

Key words: new coronavirus infection COVID-19, post-covid syndrome, sanatorium rehabilitation, medical rehabilitation, medical gases, nitric oxide, atomic hydrogen.

Ссылка для цитирования: Мачула Г.Б., Лоцманова Ю.М., Буланкина И.Е., Петрова М.С. Опыт применения медицинских газов в восстановлении пациентов с постковидным синдромом в условиях санатория. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023; 1: 33–38.

Введение

Фундаментальные научные исследования XX века обосновали применение в медицинской практике таких газов, как оксид азота и водород.

Оксид азота – уникальный биологический медиатор. В 1998 г. за открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы была присуждена Нобелевская премия. В человеческом организме эта молекула образуется при участии фермента NO-синтазы, которая имеет три изоформы: эндотелиальную (e-NOS), нейрональную (n-NOS) и индуцибельную (i-NOS), представленную в клетках иммунной системы [1, 2]. Таким образом, синтез оксида азота различными клеточными популяциями (эндотелиальными, гладкомышечными клетками, кардиомиоцитами и др.) в нормальных условиях осуществляется постоянно и увеличивается под воздействием различных факторов [3]. Оксид азота играет ведущую роль в регуляции микроциркуляторного русла и агрегации тромбоцитов, является нейротрансмиттером в центральной нервной системе, участвует в иммунном ответе, снижает активность провоспалительных клеток, способствует гибели инфекционных агентов. Такое разнообразие биологических эффектов позволило использовать ингаляции оксида азота и его донаторы (в виде лекарственных средств) у пациентов с различной патологией. С кардиопротективной целью оксид азота применяется на фоне острого инфаркта миокарда, при операциях на сердце в условиях кардиopleгии [1, 4]. Оксид азота эффективно и безопасно снижает давление в легочной артерии и показан для лечения пациентов с декомпенсацией легочной артериальной гипертензии и острым респираторным дистресс-синдромом [5, 6]. Доказана эффективность ингаляций оксида азота при хронической обструктивной болезни легких [7]. Предложена методика лечения пневмоний различной этиологии с дыхательной недостаточностью ингаляционным оксидом азота в высоких дозах [8]. Терапия ингаляционным оксидом азота рекомендована пациентам, перенесшим новую коронавирусную инфекцию COVID-19 [9].

В то же время усиление продукции активных форм кислорода, повышение уровня свободных радикалов, снижение активности NO-синтазы вследствие различных причин могут приводить к уменьшению биодоступности оксида азота [1, 2, 10]. Чрезмерное образование активных форм кислорода приводит к декомпенсации в системе внутренних антиоксидантов и развитию острого окислительного стресса.

В качестве наиболее эффективного и безопасного антиоксиданта применяется водород. Он селективно нейтрализует только агрессивные высокотоксичные радикалы (OH, ONOO-), не затрагивая сигнальные компоненты редокс-гомеостаза организма [11]. Многочисленные исследования показали, что водород оказывает противовоспалительный, противоаллергический, метаболический и антиапоптозный эффекты [11, 12]. Благодаря малым размерам водород эффективно достигает клеточных ядер и митохондрий, проникает через гематоэнцефалический барьер и другие биомембраны [11]. Японские ученые

нашли способ увеличивать активность водорода, переводя его с помощью дополнительной энергии из молекулярной в атомарную форму [13]. Результаты клинических исследований подтвердили эффективность терапии водородом у пациентов с различными заболеваниями, в частности при таких патологических состояниях, как нарушение мозгового кровообращения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона [11]. Обсуждается возможность применения водорода при сепсисе, синдроме полиорганной недостаточности, показана эффективность ингаляций атомарной, или активной, формы водорода ($H(H_2O)_m$) у пациентов с постковидным синдромом [13].

По данным ВОЗ, на 2022 г. число переболевших новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) достигло 500 млн, из них умерли 6 млн человек, а у каждого восьмого диагностирован постковидный синдром. По определению ВОЗ, постковидный синдром представляет собой состояние, которое развивается после перенесенного заболевания COVID-19 у человека с подтвержденной молекулярно-биологическими методами инфекцией SARS-CoV-2. Постковидный синдром развивается к третьему месяцу от начала заболевания и характеризуется симптомами, которые длятся в течение двух месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Причем многие исследователи отмечают, что длительность и выраженность постковидного синдрома напрямую не связаны с тяжестью перенесенной инфекции. Опыт борьбы с предыдущими эпидемиями коронавирусной инфекции свидетельствует, что разнообразные жалобы, влияющие на качество жизни, сохранялись у пациентов в течение года и даже нескольких лет. Так как в течение многих месяцев лица трудоспособного возраста не могут вернуться к полноценному выполнению своих функциональных обязанностей, трудно переоценить социальное бремя постковидного синдрома. Поэтому сохраняют актуальность разработка разнообразных реабилитационных программ для пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, оценка их эффективности и внедрение в практическое здравоохранение.

Цель исследования – анализ эффективности и безопасности применения оксида азота и атомарного водорода в комплексном восстановительном лечении пациентов, перенесших COVID-19, на санаторном этапе.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ($n = 30$), перенесшие новую коронавирусную инфекцию давностью от трех до 10 месяцев и прошедшие курс восстановительного санаторного лечения, среди них 20 женщин и 10 мужчин в возрасте от 39 до 79 лет, средний возраст составил 63.8 ± 11.2 года. Критериями включения были: наличие жалоб, связанных с перенесенной инфекцией (повышенная утомляемость, слабость, частая неоправданная усталость, снижение переносимости физических нагрузок, снижение работоспособности, эмоциональная лабильность, пониженный фон настроения, нарушения сна, памяти, концентрации внимания, одышка, сердцебиение), наличие данных о перенесенном COVID-19 в санаторно-курортной карте

или выписке из стационара, возраст 25–79 лет, срок пребывания в санатории не менее 12 дней, позволяющий получить адекватное количество процедур. Критерии исключения: наличие заболеваний и состояний, тяжесть которых затрудняет проведение исследования пациентов (противопоказания к проведению теста шестиминутной ходьбы, спирометрии). Все пациенты были проинформированы о цели клинического исследования, о применяемых методиках и подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Комплексная программа восстановительного лечения у всех пациентов включала в себя различные формы ЛФК: терренкур, скандинавская ходьба, лечебная гимнастика, плавание в бассейне. Для пациентов после COVID-19 был разработан специальный комплекс упражнений, включающий в себя дыхательные упражнения и упражнения специальной методики «Комплексная тренировка мозга». По показаниям применяли различные виды массажа (классический ручной, аппаратный вакуумный, гидромассаж), аппаратную физиотерапию, гидротерапию, озокеритопарафинолечение, спелеотерапию (или галотерапию), аэрозольотерапию, аутогенную тренировку.

Пациенты были распределены на три группы, сопоставимые по клиническим и демографическим параметрам: основная I (n=10), пациенты которой получали ингаляции оксида азота; основная II (n=10), пациенты которой получали последовательно в один день ингаляции атомарного водорода и оксида азота; контрольная (n=10), пациенты которой получали стандартное санаторно-курортное лечение.

Ингаляции оксида азота проводили через лицевую маску в течение 30 минут со средней концентрацией оксида азота 40–50 ppm. У пациентов, получавших монотерапию оксидом азота, средний курс ингаляций составил 8.2 процедуры.

Ингаляции активной формой водорода (H_2O_m) проводили через носовую канюлю в течение 30 минут со средней концентрацией атомарного водорода 1–4%. Средний курс у пациентов, получавших комбинированное лечение водородом и оксидом азота, составил 8.1 процедуру.

Клиническую оценку состояния пациентов в начале и в конце исследования проводили с применением международных валидизированных шкал MFI-20, FSS, принятого в российских исследованиях опросника САН – это традиционная методика исследования функционального психоэмоционального состояния пациентов в текущий момент времени по трем составляющим: самочувствие, активность, настроение. Оценку качества жизни пациентов проводили с помощью компьютерной программы по методике В.П. Зайцева, адаптированной для российских условий.

Шкала оценки астении (MFI-20) дает субъективную количественную оценку тяжести общей астении и ее различных аспектов. Клинически значимая астения характеризуется превышением 12 баллов по любой субшкале, а также при общем балле выше 60. Шкала тяжести усталости (FSS) позволяет дать количественную оценку степени выраженности симптомов физической усталости пациента на протяжении последней недели перед заполнением опросника, причем пороговому значению клинически значимой усталости соответствуют значения больше или равные 4. Для оценки результата вычисляется общий балл или средний балл по всем девяти пунктам.

Методика В.П. Зайцева, д.м.н., профессора кафедры клинической психологии Московского государственного стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, разработана на основе отношения пациента к вынужденным изменениям в его образе жизни, физическим и социальным ограничениям, связанным с болезнью и ее лечением. Она содержит 17

вопросов, ответы на которые представляют собой четыре альтернативных высказывания и оцениваются баллами от –2 до +1. Сумма этих баллов позволяет судить о степени снижения качества жизни больного.

Всем пациентам в начале и в конце лечения проводили нагрузочный тест шестиминутной ходьбы с контролем ЧСС, АД, пульсоксиметрии, переносимости физической нагрузки по шкале Борга, компьютерную спирометрию, доплер-эхокардиографию (доплер-ЭхоКГ) с определением систолического давления в легочной артерии (СДЛА), оценивали показатели общего анализа крови (гемоглобин, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ)), биохимического анализа крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ)).

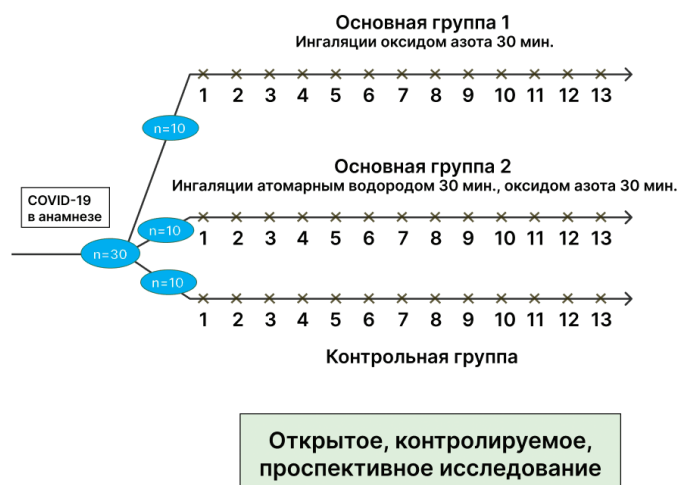
Дизайн исследования представлен на рисунке.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью попарного сравнения каждой из основных групп с контрольной. Достоверность исследований подтверждалась с помощью непарного t-теста для независимых выборок. Результаты исследования считали достоверными при достижении уровня статистической значимости $p \leq 0.05$.

Результаты

Следует отметить, что как во время проводимой терапии ингаляционными оксидом азота и атомарным водородом, так и по окончании пациенты субъективно не отмечали никаких побочных реакций.

При анализе шкалы оценки астении MFI-20 первично выявлены клинически значимые результаты по субшкалам «Общая астения», «Физическая астения» и «Психическая астения» во всех группах, что соответствует портрету пациента после COVID-19 и наиболее часто предъявляемым жалобам пациентов на повышенную утомляемость, слабость, в том числе мышечную слабость в ногах, снижение работоспособности, непереносимость умеренных физических нагрузок, снижение памяти, нарушение концентрации внимания, повышенную эмоциональную лабильность. Все группы в начале исследования были сопоставимы по уровню общей астении, физической астении, психической астении. На фоне лечения в санатории отмечалась положительная динамика во всех группах. При сравнении показателей астении после проведенного лечения в основных и контрольной группах более значимый положительный результат достигнут в основной II группе (табл. 1).



Дизайн исследования

Таблица 1

Динамика среднеарифметических показателей по субшкалам оценки астении MFI-20 у пациентов в исследуемых группах

Показатель	Группа исследования (n = 30)	Контрольная группа (n = 10)	Основная I группа (n = 10)		Основная II группа (n = 10)	
	Первичное исследование	Повторное исследование	Повторное исследование	p	Повторное исследование	p
Общая астения	14.6 ± 1.3	12.1 ± 2.8	10.0 ± 1.5	0.024	9.7 ± 1.8	0.017
Физическая астения	13.7 ± 1.5	12.0 ± 2.5	10.3 ± 2.0	0.053	9.8 ± 1.4	0.013
Психическая астения	12.1 ± 1.6	11.4 ± 1.5	9.9 ± 2.0	0.036	9.2 ± 1.6	0.002

Таблица 2

Динамика среднего показателя шкалы тяжести усталости FSS у пациентов в исследуемых группах, средний балл

Группа исследования (n = 30)	Контрольная группа (n = 10)	Основная I группа (n = 10)	Основная II группа (n = 10)	
Первичное исследование	Повторное исследование	Повторное исследование	p	Повторное исследование
4.6 ± 0.9	4.2 ± 1.0	3.6 ± 0.7	0.057	3.2 ± 0.6
				0.007

Таблица 3

Динамика процента от должной дистанции в тесте шестиминутной ходьбы у пациентов в исследуемых группах

Группа исследования (n = 30)	Контрольная группа (n = 10)	Основная I группа (n = 10)		Основная II группа (n = 10)	
Первично	Повторно	Повторно	p	Повторно	p
93.8 ± 10.2	95.3 ± 11.2	109.0 ± 12.8	0.007	105.0 ± 13.2	0.038

Таблица 4

Результаты измерения СДЛА у пациентов в начале и в конце лечения

Показатель	Группа исследования (n = 30)	Контрольная группа (n = 10)	Основная I группа (n = 10)		Основная II группа (n = 10)	
	Первично	Повторно	Повторно	p	Повторно	p
СДЛА	27.66 ± 5.11	26.86 ± 3.57	25.10 ± 6.11	0.221	23.04 ± 3.38	0.012

При анализе шкалы тяжести усталости FSS в начале исследования пороговую точку клинически значимой усталости (≥ 4) определяли почти у всех пациентов контрольной и основных групп. Повторное тестирование выявило положительную динамику в основной I и в основной II группах. Усредненный показатель тяжести усталости в контрольной группе остался на клинически значимом уровне 4.2 ± 0.9 в группе пациентов, получавших ингаляции оксида азота, он снизился до 3.6 ± 0.7 , а в группе пациентов, получавших комбинированную ингаляционную терапию, – до 3.2 ± 0.6 . При сравнении контрольной и основных групп мы увидели достоверное улучшение в обеих основных группах по сравнению с контрольной (табл. 2).

В опроснике САН отмечена тенденция к улучшению психоэмоционального состояния во всех группах, причем наиболее выраженная в основной II группе у пациентов, получавших ингаляции водорода и оксида азота.

Результаты компьютерной программы качества жизни пациентов по методике В.П. Зайцева показали положительную динамику во всех группах, достоверной разницы между группами не отмечено.

Исходно все группы были сопоставимы по переносимости физических нагрузок и по длине дистанции, пройденной в течение 6 минут в начале исследования. При повторном тестировании расстояние, пройденное в течение 6 минут, увеличилось от исходного во всех группах, но значимо, то есть более 70 м, только в основной II группе. Для объективизации картины рассчитывали процент пройденной пациентами дистанции (6MWD) от должного показателя (6MWD(i)), который зависит от пола, возраста и индекса массы тела человека. В начале лечения пациенты всех групп не проходили должной дистанции. В конце лечения

пациенты контрольной группы также не достигли должного показателя. При повторном тестировании результаты пациентов основных групп превысили должную дистанцию, причем максимальный процент от должного показателя зафиксирован в основной I группе пациентов, получавших только ингаляции оксида азота ($109 \pm 12.8\%$), в основной II группе пациентов, получавших комбинацию ингаляций атомарного водорода и оксида азота, процент от должного показателя составил $105 \pm 13.2\%$. При сравнении процента от должной дистанции в тесте шестиминутной ходьбы в контрольной и основных группах получена достоверная разница в результатах. Динамика процента от должной дистанции представлена в табл. 3.

В начале и в конце нагрузки проводили пульсоксиметрию, показатели которой оставались в пределах нормальных значений. Перед началом теста шестиминутной ходьбы и в конце исследования проводили оценку одышки по шкале Борга. В конце лечения в обеих основных группах отмечалось снижение этого показателя как перед проведением теста, так и после нагрузочного теста. В контрольной группе положительная динамика данного показателя отсутствовала.

При измерении СДЛА с помощью доплер-ЭхоКГ патологии не выявлено. Изначально показатели групп были сопоставимы. После лечения наблюдалась тенденция к снижению СДЛА во всех группах. При сравнении результатов повторных измерений основных групп с контрольной мы получили достоверное снижение в основной II группе у пациентов, получивших курс комбинированной ингаляционной терапии (табл. 4)

При сравнении показателей общего и биохимического анализов крови не было отмечено значимой достоверной динамики в сравниваемых группах, что может свидетельствовать о без-

Таблица 5

Показатели исследования крови в начале и в конце лечения у пациентов в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа (n = 10)		Основная I группа (n = 10)		Основная II группа (n = 10)	
	Первично	Повторно	Первично	Повторно	Первично	Повторно
Гемоглобин	136.1 ± 15.68	133.1 ± 14.35	130.8 ± 11.74	131.2 ± 12.47	133.2 ± 13.77	134.1 ± 17.16
Лейкоциты	5.87 ± 1.43	6.17 ± 1.45	5.9 ± 1.28	6.07 ± 1.29	6.19 ± 2.05	5.92 ± 2.05
СОЭ	17.6 ± 5.46	16.6 ± 7.03	18.2 ± 8.21	15.3 ± 7.20	16.9 ± 10.76	18.1 ± 9.94
АЛТ	28.5 ± 7.58	34.5 ± 12.72	28.5 ± 9.43	27.33 ± 4.87	28.71 ± 10.55	26.77 ± 10.99
АСТ	29.24 ± 6.97	31.88 ± 10.38	29.74 ± 7.70	25.64 ± 3.21	33.85 ± 19.58	29.54 ± 8.44

опасности исследуемых методов лечения. Результаты общего и биохимического анализов крови представлены в табл. 5.

В показателях компьютерной спирометрии и других лабораторных показателях не прослеживалась достоверная динамика, доступная для интерпретации, что, видимо, связано с большим промежутком времени после выздоровления.

Обсуждение

Большинство вирусных инфекций после завершения острой фазы сопровождаются постинфекционной астенией, патологической усталостью. Еще в 1988 г. Центром по контролю заболеваний (США) как самостоятельное заболевание был выделен синдром хронической усталости (миалгический энцефаломиелит). Всемирная организация здравоохранения классифицирует его как поствирусный синдром усталости.

Для постковидного синдрома характерно развитие мультиорганный патологии с затяжным волнообразным течением. Обсуждаются различные патогенетические механизмы постковидного синдрома, в числе которых следует отметить непосредственное повреждение тканей с развитием хронического воспаления, в том числе иммунного характера, нарушение микроциркуляторного русла в различных органах, связанное как с повреждением вирусными частицами эндотелия сосудов, так и дисбалансом между прокоагулянтными и антикоагулянтными механизмами и формированием тромбов, дефицит факторов антиоксидантной защиты, нарушение клеточных энергетических механизмов на уровне митохондрий. Большое значение имеет нарушение регуляторных влияний подкорковых и стволовых структур головного мозга, а также дисбаланс в работе симпатической и парасимпатической нервной системы. Есть данные о персистенции вируса в организме человека [13].

Свойства и терапевтические эффекты ингаляционной терапии оксидом азота и активной формой водорода, описанные в многочисленных исследованиях, позволяют ожидать положительное воздействие медицинских газов практически на все перечисленные звенья патогенеза постковидного синдрома.

Постковидный синдром значительно ограничивает повседневную активность, что проявляется как на бытовом уровне в семье, так и в процессе выполнения задач, связанных с профессиональной деятельностью. Пациенты отмечают затруднения в привычных ситуациях, быструю утомляемость, непереносимость обыденных нагрузок.

Результаты обследования наших пациентов продемонстрировали объективное подтверждение их жалоб. В начале лечения практически у всех пациентов имели место проявления астенического синдрома, патологической усталости, снижения качества жизни, пациенты не проходили должной дистанции во время теста шестиминутной ходьбы. По результатам проведенного исследования можно наблюдать положительную динамику психоэмоционального и физического состояния пациентов на фоне санаторно-курортного лечения. Кроме того, отмечена высокая эффективность внедрения ингаляций медицинских

газов в восстановительные программы по сравнению со стандартным лечением. Отмечается более выраженная положительная динамика у пациентов, получавших ингаляции оксида азота и активной формы водорода, по сравнению с контрольной группой. Причем при сравнении основных групп максимальный результат показали пациенты, получавшие сочетанное лечение последовательно ингаляциями газовой смеси с активной формой водорода и ингаляциями оксидом азота. Более выраженное улучшение психоэмоционального статуса пациентов, получавших ингаляции медицинских газов с преимуществом комбинированной терапии двумя газами, выявлено при тестировании по всем шкалам. Тест шестиминутной ходьбы показал значимую положительную динамику физического состояния пациентов основных групп, которая выражается в объективном увеличении дистанции и переносимости физической нагрузки. Можно предположить, что оксид азота, обладающий противовоспалительными, антиагрегантными, вазодилатирующими свойствами и являющийся прекрасным нейротрансмиттером, оказывает положительный эффект на нейровоспаление лимбической системы и гипоталамуса, улучшает микроциркуляцию и уменьшает дисфункцию данных структур, о которой многие исследователи говорят как об одной из причин постковидного синдрома [14–16]. Противовоспалительные, вазодилатирующие и антиагрегантные свойства оксида азота, которые реализуются на уровне дыхательной системы и всего организма в целом, улучшают кровообращение, транспорт кислорода и способствуют повышению переносимости физической нагрузки. В то же время атомарный водород благодаря выраженным противовоспалительным и антиоксидантным свойствам, нейтрализуя активные формы кислорода, может потенцировать действие оксида азота. Таким образом, эффективность терапии значительно повышается при последовательном проведении ингаляций активной формы водорода и оксида азота. Снижение систолического давления в легочной артерии, даже при нормальных значениях, может свидетельствовать о наличии терапевтического эффекта при субклинических состояниях, что важно для профилактики «тихой» гипоксии у пациентов после новой коронавирусной инфекции.

Пациенты отмечали хорошую переносимость ингаляций медицинских газов. Существенной динамики в показателях общего и биохимического анализов крови не отмечено.

Недостатком исследования является малый объем выборки.

Заключение

Применение ингаляционной терапии медицинскими газами на этапе санаторно-восстановительного лечения пациентов с постковидным синдромом может быть оправданно. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности данной терапии, особенно проведения комбинированного лечения последовательными ингаляциями атомарного водорода и оксида азота. Для подтверждения полученных данных требуется проведение исследования у большой когорты больных.

Литература

1. Мандель И.А. и др. Применение оксида азота для защиты миокарда при ишемической болезни сердца // *Анестезиология и реаниматология*. – 2019. – № 2. – С. 34–47. [Mandel I.A. et al. Nitric oxide application for myocardial protection in coronary artery disease // *Anesteziologiya i Reanimatologiya* (Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology). – 2019. – № 2. – P. 34–47. In Russian]. doi: 10.17116/anaesthesiology201902134.
2. Tejero J. et al. Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation // *Physiol Rev.* – 2019. – V. 99. – № 1. – P. 311–379. doi: 10.1152/physrev.00036.2017.
3. Фатеева В.В. Оксид азота: от механизма действия к фармакологическим эффектам при цереброваскулярных заболеваниях // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2017. – Т. 117. – № 10. – С. 131–135. [Fateeva V.V. et al. Nitric oxide: from the mechanism of action to pharmacological effects in cerebrovascular diseases // *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova* (Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry). – 2017. – V. 117. – № 10. – P. 131–135. In Russian]. doi: 10.17116/jnevro2017117101131-135.
4. Пичугин В.В. и др. Новая технология применения ингаляционного оксида азота для защиты сердца и легких при операциях с искусственным кровообращением // *Современные технологии в медицине*. – 2020. – Т. 12. – № 5. – С. 28–36. [Pichugin V.V. et al. New technology for the use of inhaled nitric oxide to protect the heart and lungs during operations with cardiopulmonary bypass // *Sovremennye tehnologii v medicine* (Modern technologies in medicine). – 2020. – V. 12. – № 5. – P. 28–36. In Russian]. doi: 10.17691/stm2020.12.5.0.
5. Штабницкий В.А. и др. Ингаляционный оксид азота: возможности улучшения оксигенации при остром респираторном дистресс-синдроме // *Пульмонология*. – 2015. – Т. 25. – № 2. – С. 180–186. [Shtabnitskiy V.A. et al. Inhaled nitric oxide: way to improve oxygenation in acute respiratory distress syndrome // *Pul'monologiya* (Pulmonology). – 2015. – V. 25. – № 2. – P. 180–186. In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-180-186.
6. Bloch K.D. et al. Inhaled NO as a therapeutic agent // *Cardiovasc Res.* – 2007. – V. 75. – № 2. – P. 339–348. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.04.014.
7. Чыонг Т.Т. и др. Эффекты ингаляционного оксида азота у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией // *Пульмонология*. – 2022. – Т. 32. – № 2. – С. 216–225. [Truong T.T. et al. Effects of inhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnic respiratory failure and pulmonary hypertension // *Pul'monologiya* (Pulmonology). – 2022. – V. 32. – № 2. – P. 216–225. In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-216-225.
8. Miller C. et al. Gaseous nitric oxide bactericidal activity retained during intermittent high-dose short duration exposure // *Nitric oxide*. – 2009. – V. 20. – No. 1. – P. 16–23. doi: 10.1016/j.niox.2008.08.002
9. Пономаренко Г.Н. NO-терапия пациентов, перенесших COVID-19: методические рекомендации. – СПб. – 2021. – 16 с. [Ponomarenko G.N. NO therapy in post-COVID-19 patients: guidelines. – St. Petersburg. – 2021. – 16 p. In Russian]
10. Heiss C. et al. Plasma nitroso compounds are decreased in patients with endothelial dysfunction // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – V. 47. – № 3. – P. 573–579.
11. Рахманин Ю.А. и др. Молекулярный водород: биологическое действие, возможности применения в здравоохранении (обзор) // *Гигиена и санитария*. – 2019. – Т. 98. – № 4. – С. 359–365. [Rakhmanin Yu.A. et al. Molecular hydrogen: biological effects, possibilities of application in health care. Review // *Gigiena i Sanitaria* (Hygiene and Sanitation, Russian journal). – 2019. – V. 98. – № 4. – P. 359–365. In Russian]. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-4-359-365.
12. Ohta S. Molecular hydrogen as a novel antioxidant: overview of the advantages of hydrogen for medical applications // *Methods Enzymol.* – 2015. – V. 555. – P. 289–317.
13. Шогенова Л.В. и др. Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19 // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20. – № 6. – С. 24–32. [Shogenova L.V. et al. Hydrogen inhalation in rehabilitation program of the medical staff recovered from COVID-19 // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* (Cardiovascular Therapy and Prevention). – 2021. – V. 20. – № 6. – P. 24–32. In Russian]. doi: 10.15829/1728-88002021-2986.
14. Амиров Н.Б. и др. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» // *Вестник современной клинической медицины*. – 2021. – Т. 14. – № 6. – С. 94–104. [Amirov N.B. et al. Postcovid syndrome: multisystem «deficits» // *Vestnik sovremennoy klinicheskoy mediciny* (The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine). – 2021. – V. 14. – № 6. – P. 94–104. In Russian]. doi: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104.
15. Хасанова Д.Р. и др. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2021. – Т. 13. – № 3. – С. 93–98. [Khasanova D.R. et al. Post-covid syndrome: a review of pathophysiology, neuropsychiatric manifestations and treatment perspectives // *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* (Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics). – 2021. – V. 13. – № 3. – P. 93–98. In Russian]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-93-98.
16. Крыжановский С.М. и др. Гетерогенность астенического синдрома у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2022. – № 2. – С. 12–20. [Kryzhanovskiy S.M. et al. Heterogeneity of the asthenic syndrome in patients who survived coronavirus infection // *Kremlevskaya medicina. Klinicheskiy vestnik* (Kremlin medicine journal). – 2022. – № 2. – P. 12–20. In Russian]. doi: 10.2669/w0f1-gm94.