

НГУЕН ХОАНГ КЫОНГ

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОКСИДА АЗОТА У
БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

3.1.29. Пульмонология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Чучалин Александр Григорьевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Неклюдова Галина Васильевна

профессор кафедры пульмонологии института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Доктор медицинских наук, доцент

Горбунова Марина Валентиновна

доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.11 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Дубровская Мария Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В конце 2019 года в китайском городе Ухань была зарегистрирована новая инфекционная болезнь, вызванная SARS-CoV-2, которая привела к тяжелой острой респираторной инфекции. Через три месяца Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) идентифицировала пандемию, вызванную коронавирусом (SARS-CoV-2), заболевание получило название "Коронавирусная инфекция 2019 года" (COVID-19) (D. Cucinotta et al., 2020). В России за весь период пандемии было зарегистрировано более 23 миллионов случаев заболевания COVID-19 и 400 тысяч смертей (ВОЗ, 2023).

После завершения острой фазы заболевания были отмечены стойкие и разнообразные последствия COVID-19, определенные экспертами ВОЗ как постковидный синдром (ПКС) или постковидное состояние (ВОЗ, 2021). Примерно у 3–4 из 10 человек, выздоровевших от COVID-19, наблюдался ПКС (Chen C. et al., 2022), сопровождавшийся такими симптомами, как усталость, одышка и когнитивные нарушения, что приводило к снижению качества жизни. Противовоспалительные препараты, витаминные добавки, диетотерапия, дыхательные гимнастики обладали ограниченной эффективностью для этой категории пациентов (Кос Н. et al., 2022; Chee Y. et al., 2023).

Нарушения микроциркуляции играют ключевую роль в патогенезе ПКС, о чем свидетельствуют исследования, обнаружившие наличие микротромбозов (Davis H. et al., 2023) и эндотелиальной дисфункции (Ambrosino P. et al., 2021; Charfeddine S. et al., 2021). Исследование гемодинамики легких выявило наличие микрососудистых аномалий и нарушение легочной перфузии у пациентов с ПКС (Grist J. et al., 2021; Price L. et al., 2022; Wen H. et al., 2023).

Центральным звеном в развитии патогенеза является снижение биодоступности оксида азота (NO) в кровотоке у пациентов с ПКС (Montiel V. et al., 2022; Wang J. et al., 2021), тяжесть состояния ПКС коррелирует с истощением содержания NO (Sarıçam E. et al., 2021). Ингаляция оксида азота (iNO) оказывает прямое влияние на легочную гемодинамику, улучшая газообмен в легких (Bloch K. et al., 2017), повышает метаболизм оксида азота в кровеносном русле, тем самым регулируя перфузию тканей и органов (Kapil V. et al., 2020).

Аппарат для ингаляционной терапии NO, синтезирующий NO непосредственно из воздуха, эффективно применяется для лечения заболеваний легких (Буранов С.Н. и др., 2019; Баутин А.Е. и др., 2021). Использование его у пациентов с ПКС с подбором эффективных терапевтических доз iNO определяет цель и актуальность нашего исследования.

Степень разработанности темы исследования

За последние 5 лет проведены исследования по применению видеокапилляроскопии (ВКС) у пациентов, перенесших COVID-19 и ПКС. При изучении капилляров ногтевого ложа были обнаружены извилистые, разветвленные, расширенные капилляры и снижение их плотности (Mondini L. et al., 2023; Natalello G. et al., 2021). Аномальные капилляры чаще выявлялись у пациентов с более высокими значениями С-реактивного белка и D-димера и более

тяжелым течением COVID-19 и ПКС (Çakmak F. et al., 2021; Rosei C. et al., 2022). Описание количественных методов оценки морфологических аномалий капилляров при ПКС в доступной литературе нами не найдено, корреляционная связь между аномалиями капилляров и различными клиническими состояниями не изучалась.

Использование физиологического теста постокклюзионной реактивной гиперемии (Сагайдачный А.А., 2018) выявило эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ПКС (Charfeddine S. et al., 2021; Haffke M. et al., 2022). Обнаружена связь между показателями функции эндотелия, и клиническими параметрами, такими как парциальное давление кислорода в артериях и диффузионная способность легких (Ambrosino P. et al., 2021).

Исследования по применению iNO при различных заболеваниях показали его эффективность при лечении легочной гипертензии (Nathan D., et al., 2020), обострениях хронической обструктивной болезни легких (Чучалин А.Г., 2022), остром респираторном дистресс-синдроме (Gebistorf F. et al., 2016). Была доказана эффективность применения высоких доз iNO при поражениях легких, вызванных различными инфекциями, включая COVID-19, (Авдеев С.Н. и др., 2023). Подтверждена эффективность применения iNO в лечении ишемических и реперфузионных повреждений миокарда и паренхимы печени (Каменщиков Н. О. и др., 2017; Liu K. et al., 2021). Применение iNO в лечении ПКС не изучалось.

Цель исследования

Исследовать гемодинамические нарушения микроциркуляторного русла и установить безопасность и эффективность различных доз ингаляционного оксида азота в лечебном алгоритме у больных с постковидным синдромом.

Задачи исследования

1. Изучить клинические проявления постковидного синдрома.
2. Определить микрососудистые факторы, коррелирующие с клиническими проявлениями, включая респираторные симптомы.
3. Оценить динамику клинических проявлений постковидного синдрома, параметров газового состава артериальной крови и микроциркуляции в процессе лечения iNO.
4. Сравнить эффективность и безопасность различных доз iNO у пациентов с постковидным синдромом.

Научная новизна

Впервые проведен комплексный анализ состояния капиллярного русла кожи валика ногтевого ложа у пациентов с ПКС, с целью количественной оценки морфологических аномалий в капиллярах, включая извилистые, разветвленные и расширенные капилляры.

Впервые определены микрососудистые маркеры гипоксемии, снижения диффузионной способности легких по монооксиду углерода, уменьшения коэффициента переноса окиси углерода, снижения дистанции в тесте с 6-минутной ходьбы у пациентов с ПКС. Процент перфузируемых капилляров обладает наибольшей точностью при гипоксемии и сниженном

коэффициенте переноса окиси углерода.

Показано, что применение iNO привело к улучшению оксигенации крови, увеличению переносимости физической нагрузки, повышению качества жизни у пациентов с ПКС. Также выявлено улучшение состояния микроциркуляторного русла, повышение средней плотности капилляров, увеличение процента перфузируемых капилляров и процента капиллярного восстановления.

Впервые показано, что с увеличением дозы iNO нарастали положительные изменения состояния микроциркуляторного русла, повышалась толерантность к физической нагрузке и качество жизни. Применение разных доз iNO не выявило статистически значимых различий показателей газообмена у пациентов с ПКС.

Теоретическая и практическая значимость работы

У пациентов с ПКС аномалии морфологии капилляров, характеризующиеся извилистостью, разветвленностью и расширением, наряду с уменьшением перфузии капилляров, потенциально могут служить диагностическими маркерами гипоксемии, снижения диффузионной способности легких и ухудшения толерантности к физической нагрузке.

У пациентов с ПКС применение iNO привело к улучшению сатурации крови и состоянию микроциркуляторного русла, повышению толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни. Показано преимущество применения дозы iNO 50–75 ppm по сравнению с дозой 25 ppm у пациентов с ПКС.

Методология и методы исследования

Проведено открытое рандомизированное проспективное наблюдательное исследование с формированием параллельных групп на базе Государственного бюджетного учреждения Департамента здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения города Москвы в период 2021-2024 гг. Было обследовано 65 пациентов с ПКС в возрасте 18-72, которые были разделены на 2 группы: 45 человек – основная группа и 20 человек - группа сравнения. Пациентам основной группы назначалось дополнительное лечение iNO с разными дозами, при этом проводился непрерывный мониторинг нежелательных побочных реакций. На всех этапах исследования применялись современные методы диагностики состояния капиллярного русла (видеокапилляроскопия, фотоплетизмография), лабораторные и инструментальные исследования. Полученные результаты подверглись статистической обработке, соответствующей целям и задачам исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Повреждение капилляров у пациентов с ПКС демонстрирует значительную корреляцию с выраженными изменениями в дыхательном и физическом статусе. В частности, оно является маркером снижения сатурации кислорода ниже 95%, уменьшения диффузионной способности легких для монооксида углерода менее 80%, снижения коэффициента переноса

монооксида углерода менее 80%, а также уменьшения расстояния, пройденного во время 6-минутного теста ходьбы, менее 80% от ожидаемого значения.

2. iNO демонстрирует клиническую эффективность в успешной коррекции устойчивых дыхательных и физических нарушений у пациентов с ПКС.

3. Применение iNO в дозах 50–75 ppm характеризуется более высокой терапевтической эффективностью по сравнению с дозой 25 ppm. Это подтверждается более выраженной регрессией тяжести гипоксемии, увеличением толерантности к физической нагрузке, улучшением параметров сосудистого русла и явным улучшением качества жизни пациентов с ПКС.

Степень достоверности и апробации результатов

Диссертационное исследование было проведено в соответствии с принципами доказательной медицины и этическими стандартами. Достоверность полученных результатов обеспечена адекватным объемом выборки и применением соответствующих методов статистической обработки данных.

Результаты диссертационного исследования были представлены на Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 2023 г), Российской научно-практической конференции "Управляемые инфекции: диагностика, лечение и профилактика" (Санкт-Петербург, 2024 г).

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность пульмонологического отделения ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ и программу «Бронхолегочная реабилитация» санатория "Виктория". Результаты исследования также внедрены в учебные программы студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности «3.1.29. Пульмонология». Результаты проведенного исследования соответствуют выделенным областям исследований в рамках специальности, в частности пунктам 3, 4 и 5, указанным в паспорте научной специальности «Пульмонология (медицинские науки)».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, получен 1 патент на изобретение.

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в непосредственном участии в исследовательской

работе на этапах постановки целей и задач, разработке плана исследований, ведении пациентов с постковидным синдромом (в том числе проведении их ингаляционного оксида азота). Также автор лично выполнял следующие исследования: анализ газового состава артериальной крови, видеокапилляроскопию и пальцевую фотоплетизмографию, а также проведение и анализ теста с 6-минутной ходьбой. Автором лично проведена статистическая обработка, анализ полученных результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертации, написана и оформлена рукопись.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 29 рисунками и 14 таблицами. Список литературы содержит 130 источников, из которых 22 отечественных и 108 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика исследования

Исследование проводилось на базе Городской клинической больницы имени Д.Д. Плетнева г. Москвы в период 2021-2024 гг. и включало два этапа (Рисунок 1).

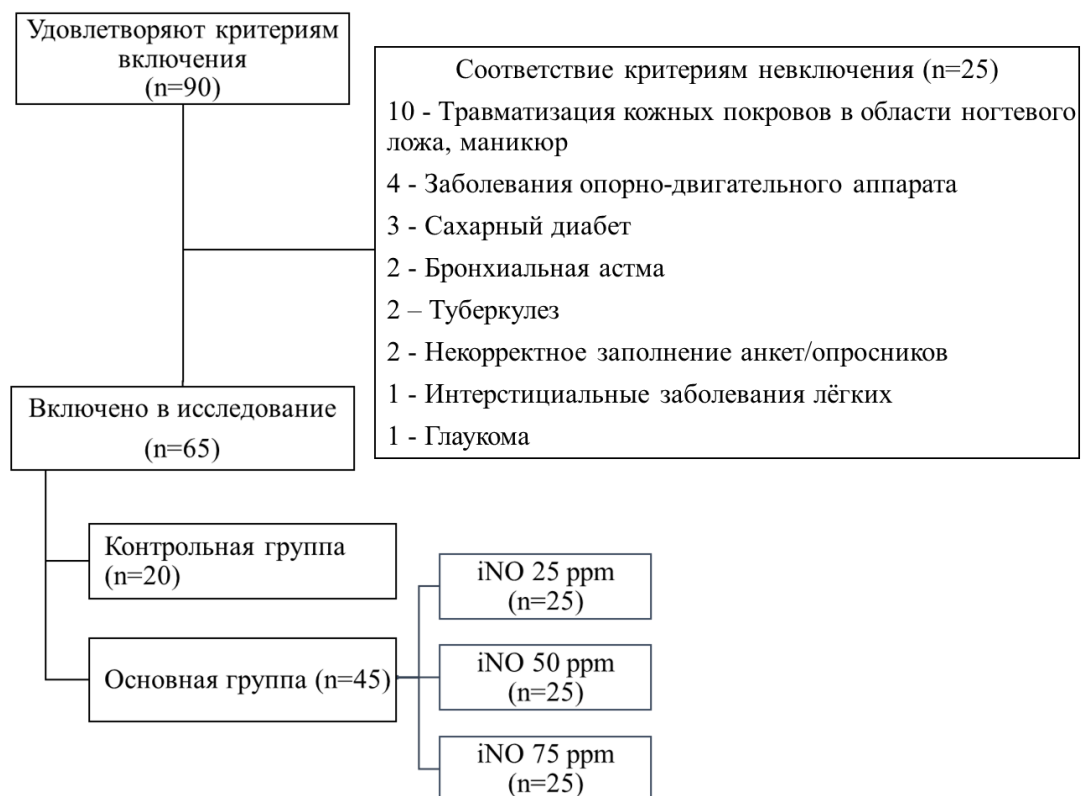


Рисунок 1 – Этапы и дизайн исследования

На первом этапе исследования был проведен скрининг 140 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, имеющих ПКС. Среди них 90 пациентов соответствовали критериям включения. Затем были выявлены 25 пациентов, соответствующих критериям невключения. Таким образом, всего 65 пациентов были признаны подходящими в исследование. В ходе первого этапа мы анализировали симптоматику и клинические проявления, а также изучали микрососудистые повреждения и их воздействие на клиническую картину у лиц с ПКС.

На втором этапе исследования изучалась терапевтическая эффективность iNO и проводился сравнительный анализ различных доз iNO. Для этого 65 включенных в исследование пациентов были рандомизированы на две группы.

1) Основная группа, состоящая из 45 человек, проходила схему терапии iNO, включающую 14 сеансов, каждый из которых длился 2 часа. Внутри основной группы пациенты были рандомизированы на три отдельные подгруппы по 15 пациентов в каждой. Эти подгруппы были распределены на получение iNO в дозах 25, 50 и 75 ppm соответственно.

2) Контрольная группа состояла из 20 участников, не получавших лечение iNO.

Критериями включения в исследование являлись: 1) Участники в возрасте 18 лет и старше. 2) Пациенты, перенесшие COVID-19, и страдающие ПКС, в анамнезе имеющие положительный тест, подтверждающий диагноз инфекции SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой в режиме реального времени, проведенной на мазке из носоглотки, независимо от степени тяжести инфекции. 3) Соответствие критериям ВОЗ, определяющим ПКС. 4) Наличие респираторных симптомов, таких как одышка и снижение толерантности к физической нагрузке. 5) Способность дать письменное добровольное информированное согласие, включающее согласие на проведение необходимых процедур в рамках исследования.

Критериями невключения для исследования являлись: 1) Пациенты с клинически выраженной почечной, сердечной или печеночной недостаточностью. 2) Пациенты, имеющие в анамнезе патологию дыхательной системы (туберкулез, рак легкого, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные заболевания легких и т.д.). 3) Пациенты, неспособные соблюдать процедуры исследования.

Методы обследования

Все участники исследования проходили стандартный клинический осмотр, физикальное обследование и изучение анамнеза.

Спирография проводилась путем анализа кривой «поток – объем» на спироанализаторе Flowscreen (Erich Jaeger, Wurzburg, Германия).

Бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких проводились с помощью аппарата Master Screen Body (Erich Jaeger, Германия).

Исследование газового состава артериальной крови проводилось экспресс-методом на автоматическом анализаторе ABL-500 (Radiometer Copenhagen, Дания).

Исследование эластичности сосудов проводили методом фотоплетизмографии с помощью прибора «Pulse Trace PCA» (MicroMedical, Великобритания).

Расстояние, пройденное в ходе теста с 6-минутной ходьбой (6-МШТ) оценивалось в абсолютных метрах и выражалось в процентах по отношению к прогнозируемой норме, определяемой по уравнению Энрайта и Шеррилла. Непрерывный мониторинг частоты сердечных сокращений и SpO₂ проводился во время теста с помощью прибора Spirodoc® (MIR-Medical International Research-Srl, Roma, Italy). На основании непрерывного измерения этих параметров рассчитывались некоторые индексы, в том числе:

1) Отношение десатурации к расстоянию (DDR) определялся путем деления площади десатурации (DA) на расстояние 6-МШТ. (где DA получалось путем суммирования разницы между 100% и зарегистрированными значениями SpO₂, отбираемыми каждые две секунды).

2) Индекс O₂-GAP рассчитывался с помощью уравнения, включающего площадь десатурации, SpO₂ в состоянии покоя, пройденное расстояние в процентах от прогнозируемых значений (с учетом возраста, пола, роста и веса) и время восстановления SpO₂.

3) Сердечное усилие (СУ) представляет собой общее количество сердечных сокращений, деленное на расстояние 6-МШТ, измеренное в ударах/метр.

Метод видеокапилляроскопии (ВКС). основан на видеосъемке капилляров в сосочковом слое дермы с помощью автофокусного микроскопа (VIEWTY, 3R-MSBTVTY, AF Scope; Anytu, Япония) с увеличением 250-х.

Для оценки функционального состояния капилляров анализировали плотность капилляров (ПК) в области валика ногтевого ложа (ВНЛ) в покое (ПКп, кап/мм²), ПК в пробе с венозной окклюзией (ПКво, кап/мм²) и ПК в пробе с реактивной гиперемией (ПКрг, кап/мм²), с расчетом процента перфузируемых капилляров (ППК, %) и процента капиллярного восстановления (ПКВ, %) ($ПКВ = (ПКрг - ПКп) / ПКво \times 100\%$; $ППК = ПКрг / ПКво \times 100\%$).

Для оценки морфологического состояния капилляров первый ряд капилляров был исследован с помощью программы Capillary.io. Эта автоматизированная система анализа изображений позволяет выявить морфологию капилляров. В ходе исследования оценивались различные параметры ВКС в процентах, отражающих их встречаемость по отношению к общему количеству исследованных капилляров. К этим параметрам относятся: 1) средняя плотность капилляров; 2) потеря капилляров; 3) извилистые капилляры; 4) разветвленные капилляры; 5) расширенные капилляры; 6) гигантские капилляры; 7) микрогеморрагии.

Сбор данных, систематизация первичной информации и визуализация результатов проводились с использованием электронных таблиц Microsoft Office Excel (2019). Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS версии 25.0 (SPSS Inc., США). При расчете размера выборки с помощью калькулятора, доступного на сайте <https://www.sealedenvelope.com/>, были использованы результаты пилотного исследования с учетом наблюдаемой динамики 6-МШТ. В свете этих данных и при использовании уровня значимости 5%, а также мощности исследования 90%, определен минимальный необходимый размер выборки для каждой группы - не менее 12 пациентов.

Количественные параметры оценивались на соответствие нормальному распределению с помощью теста Шапиро-Уилка. Качественные данные описывали абсолютными (n) и

относительными частотами (%). Количественные переменные представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение (Mean $\pm$ SD) или медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей (Me [Q1; Q3]). При сравнении множественных выборок количественных данных использовался Н-тест Краскела-Уоллиса. Если выявлялись статистически значимые различия между группами, то далее проводилось попарное сравнение с использованием U-теста Манна-Уитни. Корреляционную зависимость между показателями оценивали с помощью метода Спирмена.

Для исследования различий между двумя сравниваемыми парными (связанными "до" и "после") выборками использовался W-критерий Вилкоксона.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков в прогнозировании конкретных исходов использовался метод анализа ROC-кривых, охватывающий вероятность исхода, рассчитанную с помощью регрессионной модели. Разделение количественных признаков в точка отсечения (cut-off) определялось по максимальной чувствительности и специфичности в соответствии с критерием Юдена. Для вычисления точечных оценок и доверительных интервалов для долей использовали веб-калькулятор (<https://statpages.info/ctab2x2.html>). Статистическая значимость различий считалась при $p < 0,05$.

Результаты I этапа исследования:

Оценка клинических характеристик и микрососудистых поражений у пациентов с постковидным синдромом

В исследовании приняли участие 65 пациентов, из них 33 (51%) мужчины и 32 (49%) женщины. Средний возраст участников составил $61 \pm 11,9$ года, средний индекс массы тела - $31,7 \pm 6,5$ кг/м². Средняя продолжительность периода от постановки диагноза COVID-19 до включения в исследование составила 8,4 месяца.

Среди участников у 30 пациентов (46,2 %) отмечалась десатурация (уровень SaO₂ <95 %). У большинства пациентов отмечается нормальная функция внешнего дыхания. Преобладающие изменения функции легких характеризуются снижением DL_{CO} (61 [45;79]) и уменьшением DL_{CO}/Va (78 [61;87]). Результаты теста с 6-минутной ходьбой (6-МШТ) показали, что пациенты с ПКС проходили менее 79% от прогнозируемого расстояния, снижалось SpO₂ и нарастала тахикардия. Среди участников у 26 испытуемых (40 %) отмечалась десатурация, индуцированная физической нагрузкой.

Результаты исследования капиллярного русла кожи ВНЛ выявили заметное снижение показателей ППК и ПКВ у пациентов с диагнозом ПКС. При анализе морфологии капилляров было отмечено преобладание извилистых, разветвленных и расширенных капилляров. Однако количество микрогеморрагий было минимальным. Обследование не выявило уменьшения количества капилляров или наличия гигантских капилляров.

Для оценки взаимосвязи между легочной функцией, показателями 6-МШТ и состоянием капиллярного русла был проведен комплексный статистический анализ, представленный в Таблицах 1, 2.

Таблица 1 – Коэффициент корреляция (r) взаимосвязи между морфологическими, функциональными показателями капилляров и параметрами легочной функции

Показатель	SaO ₂	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	DL _{CO}	DL _{CO} / V _a
ППК	0,536**	0,053	0,064	0,212	0,282*	0,417**
ПКВ	0,161	-0,074	-0,097	-0,074	0,107	-0,026
Средняя ПК	0,206	0,068	-0,021	0,286	0,227	0,334**
Извилистые капилляры	-0,446**	-0,058	-0,072	-0,134	-0,400**	-0,378**
Разветвленные капилляры	-0,323**	-0,008	-0,018	-0,219	-0,282*	-0,379**
Расширенные капилляры	0,065	0,257	0,239	0,307	0,034	0,044
Микрогеморрагии	0,085	-0,055	-0,006	0,079	-0,045	-0,018

Примечание: * - корреляция значима на уровне 0,05; ** - корреляция значима на уровне 0,01.

Таблица 2 – Коэффициент корреляция (r) взаимосвязи между морфологическими, функциональными показателями капилляров и результатами 6-МШТ

Показатель	Дистанция 6-МШТ	Дистанция 6-МШТ, %долж.	СУ	DDR	Индекс O ₂ -GAP
ППК	0,155	0,272*	-0,373**	-0,120	-0,187
ПКВ	0,056	0,094	-0,019	-0,173	-0,062
Средняя ПК	0,129	0,243	-0,224	-0,306*	-0,093
Извилистые капилляры	-0,319**	-0,292*	0,303*	0,187	0,290*
Разветвленные капилляры	-0,193	-0,292*	0,326**	0,197	0,084
Расширенные капилляры	-0,015	-0,085	-0,073	0,014	-0,028
Микрогеморрагии	-0,076	-0,026	0,118	-0,059	0,014

Примечание: * - корреляция значима на уровне 0,05; ** - корреляция значима на уровне 0,01.

Положительные умеренные корреляции были выявлены между ППК и SaO₂ (r = 0,536; p = 0,000), DL_{CO} (r = 0,286; p = 0,032) и DL_{CO}/V_a (r = 0,417; p = 0,001). Кроме того, аналогичная умеренная положительная корреляция была отмечена с процентом от прогнозируемого расстояния, пройденного во время 6-МШТ (r = 0,272; p = 0,028). Напротив, была выявлена обратная умеренная корреляция между изменением ППК и СУ (r = -0,373; p = 0,002).

Более того, умеренная положительная корреляция наблюдалась между средним ПК и DL_{CO}/V_a (r = 0,334; p = 0,01), а обратная корреляция - между средним ПК и DDR (r = -0,306; p =

0,013). Извилистые капилляры имели умеренную обратную корреляцию с SaO₂ ($r = -0,446$; $p = 0,000$), DL_{CO} ($r = -0,4$; $p = 0,002$), DL_{CO}/Va ($r = -0,378$; $p = 0,003$), расстоянием, пройденным во время 6-МШТ ($r = -0,319$; $p = 0,010$), процентом от прогнозируемого расстояния ($r = -0,292$; $p = 0,018$), а также прямой корреляции с СУ ($r = 0,303$; $p = 0,014$) и индексом O₂-GAP ($r = 0,29$; $p = 0,020$). Аналогично, разветвленные капилляры обратно коррелировали с SaO₂ ($r = -0,323$; $p = 0,009$), DL_{CO} ($r = -0,282$; $p = 0,032$), DL_{CO}/Va ($r = -0,379$; $p = 0,003$) и процентом от прогнозируемого расстояния, пройденного во время 6-МШТ ($r = -0,292$; $p = 0,018$), при этом наблюдалась умеренная прямая корреляция с СУ ($r = 0,326$; $p = 0,008$).

С помощью анализа ROC-кривой мы изучили диагностическую значимость морфологических и функциональных показателей капилляров как потенциальных маркеров гипоксемии, что представлено на Рисунке 2.

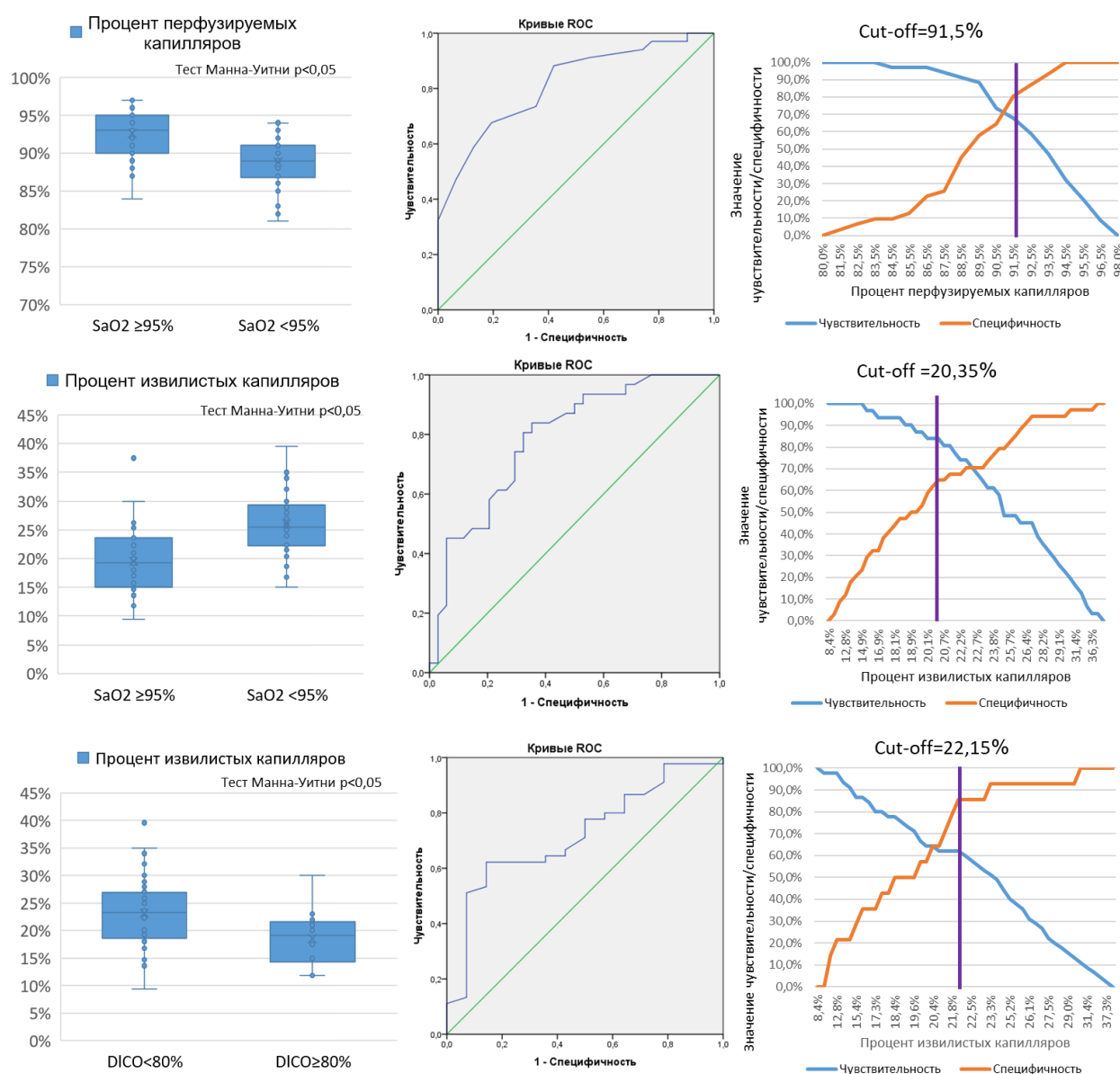


Рисунок 2 – Морфологические и функциональные показатели капилляров как маркер гипоксемии

Как показано на Рисунке 2, маркерами гипоксемии ($\text{SaO}_2 < 95\%$) были определены показатели ППК ниже 91,5%, продемонстрировавшие точность -0,881 (95% ДИ: 0,712-0,917; $p < 0,001$), чувствительность 80,6% (95% ДИ: 66,7-90,8) и специфичность 67,6% (95% ДИ: 55-76,9). Кроме того, показатель ПИК, превышающий 20,35%, оказался маркером гипоксемии с точностью 0,787 (95% ДИ: 0,676-0,897, $p < 0,001$), чувствительностью 83,9% (95% ДИ: 70,1-93,3) и специфичностью 64,7% (95% ДИ: 52,2-73,3). Более того, показатель ПРК выше 1,45% служил маркером гипоксемии с точностью 0,665 (95% ДИ: 0,531-0,798; $p = 0,023$), чувствительностью 58,1% (95% ДИ: 44-69,5) и специфичностью 76,5% (95% ДИ: 63,7-86,9).

Морфологические и функциональные показатели капилляров оценивались как маркеры, отражающие снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода ($\text{DL}_{\text{CO}} < 80\%$), как показано на Рисунке 3.

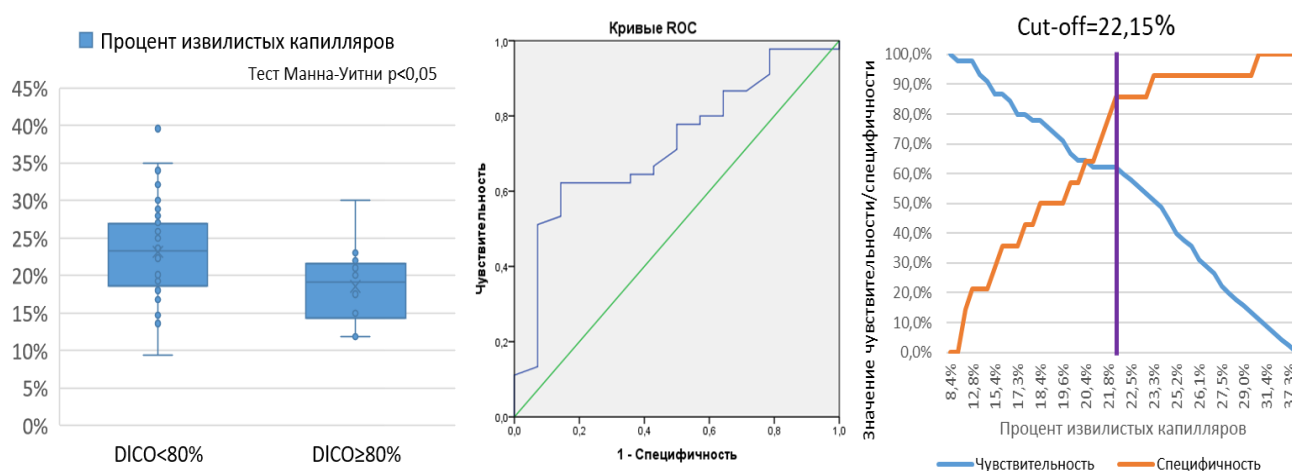


Рисунок 3 – Показатель процента извитых капилляров как маркер снижения диффузионной способностью легких по монооксиду углерода

Маркером снижения диффузионной способности легких по монооксиду углерода ($\text{DL}_{\text{CO}} < 80\%$) был определен показатель ПИК, превышающий 22,15%, с точностью 0,722 (95% ДИ: 0,577-0,867; $p = 0,013$), чувствительностью 61,4% (95% ДИ: 53,1-65,1) и специфичностью 86,7% (95% ДИ: 59,7-97,4).

Морфологические и функциональные показатели капилляров рассматривались как маркеры, указывающие на снижение коэффициента транспорта монооксида углерода ($\text{DL}_{\text{CO}}/\text{Va} < 80\%$) (Рисунок 4).

Как показано на Рисунке 4, маркерами сниженного коэффициента переноса монооксида углерода ($\text{DL}_{\text{CO}}/\text{Va} < 80\%$) были показатели ППК ниже 91,5% с точностью -0,781 (95% ДИ: 0,659-0,903; $p < 0,001$), чувствительностью 73,1% (95% ДИ: 57,2-85,2) и специфичностью 75% (95% ДИ: 62,1-84,8). Кроме того, показатель ПИК, превышающий 20,15%, был определен как маркер $\text{DL}_{\text{CO}}/\text{Va} < 80\%$ с точностью 0,663 (95% ДИ: 0,524-0,802; $p = 0,034$), чувствительностью 62,5% (95% ДИ: 49,3-73,8) и специфичностью 65,4% (95% ДИ: 49,2-79,3). Кроме того, в качестве маркера $\text{DL}_{\text{CO}}/\text{Va} < 80\%$ выступал показатель ПРК, превышающий 1,15%, который

продемонстрировал точность 0,728 (95% ДИ: 0,597-0,859; $p=0,003$), чувствительность 62,5% (95% ДИ: 49,5-72,3) и специфичность 76,9% (95% ДИ: 60,9-89).

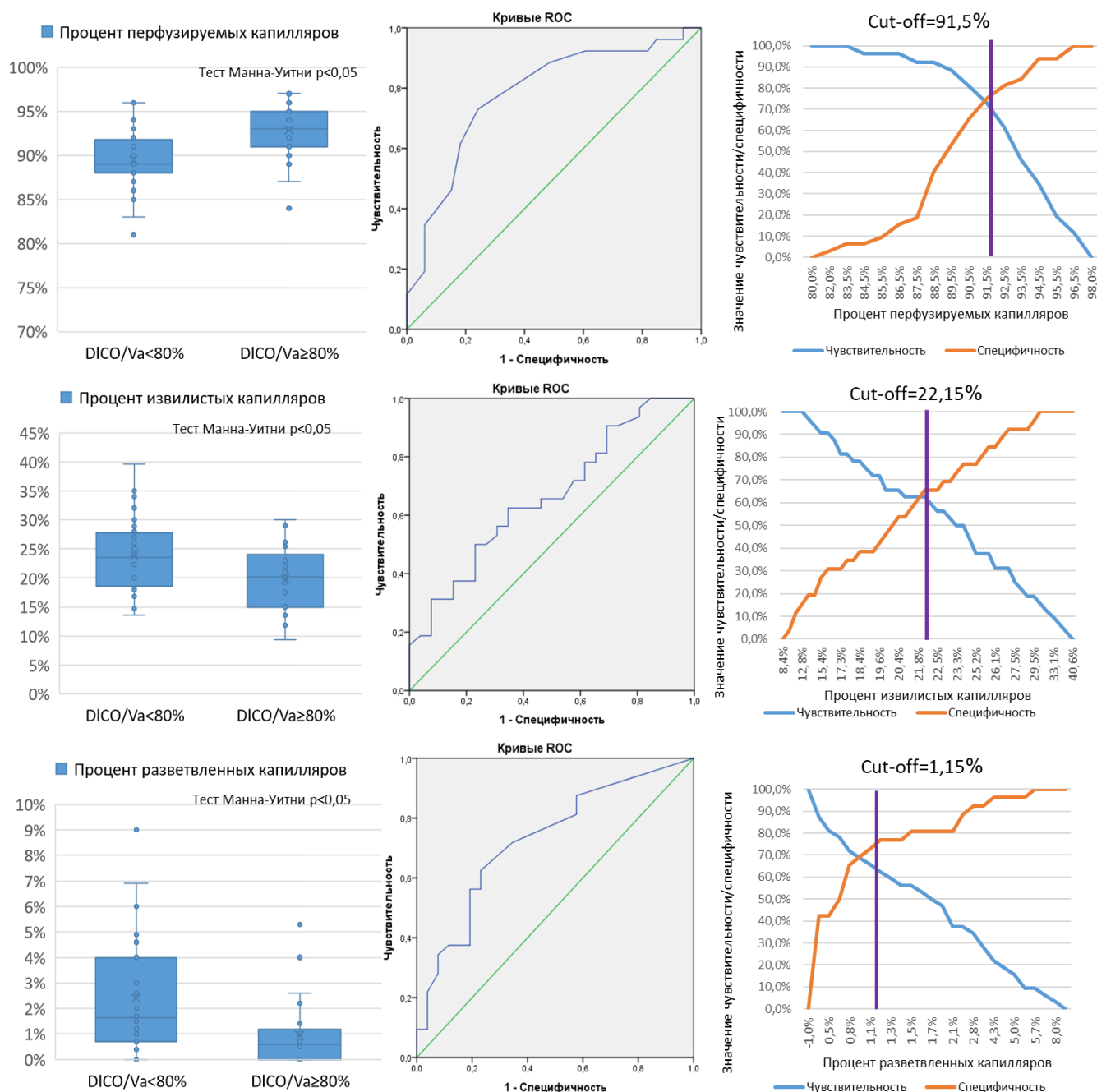


Рисунок 4 – Морфологические и функциональные показатели капилляров как маркер снижения коэффициента переноса монооксида углерода

Морфологические и функциональные показатели капилляров далее оценивались как маркеры, указывающие на снижение толерантности к физической нагрузке, о чем свидетельствовали результаты дистанции при 6-МШТ менее 80% от должного значения, как показано на Рисунке 5.

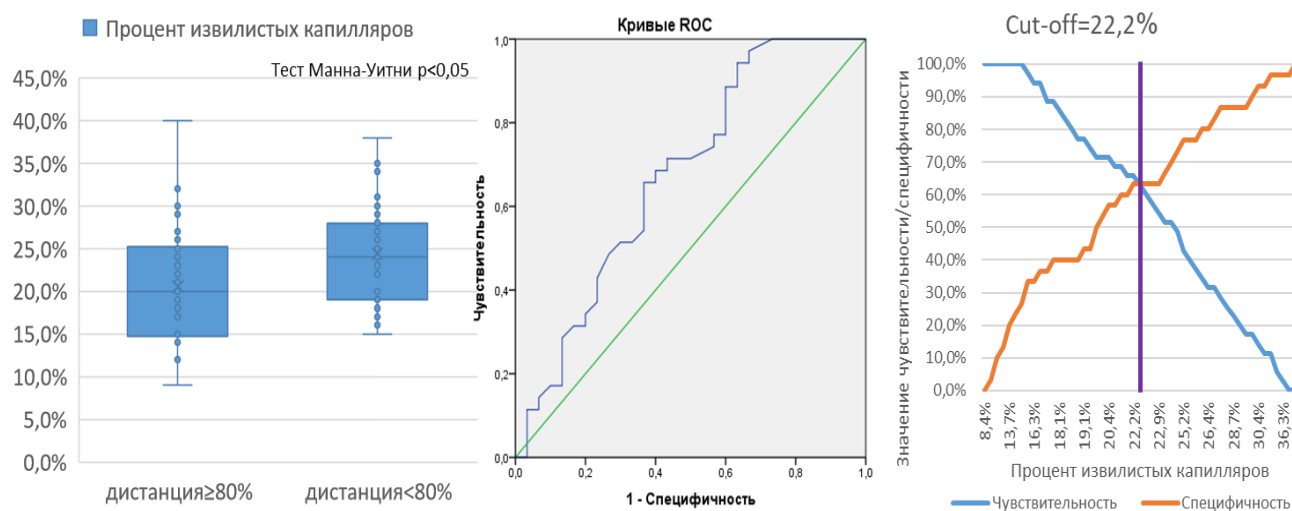


Рисунок 5 – Процент извитых капилляров как маркер уменьшения расстояния, пройденного во время теста с 6-минутной ходьбой, менее 80% от ожидаемого значения.

Как показано на Рисунке 5, маркером снижения дистанции при 6-МШТ (дистанция 6-МШТ, %долж. $< 80\%$) был определен ПИК, превышающий 22,2%, с точностью 0,674 (95% ДИ: 0,540-0,807; $p=0,016$), чувствительностью 65,7% (95% ДИ: 53-76,7) и специфичностью 66,3% (95% ДИ: 48,6-76,1).

Результаты II этапа исследования:

Оценка эффективности и безопасности ингаляционной терапии оксидом азота для реабилитации пациентов с постковидным синдромом

На втором этапе исследования было проведено систематическое изучение эффективности и безопасности iNO.

Перед началом лечебного курса был проведен анализ демографических характеристик и параметров клинического статуса. Он включал определение толерантности к физической нагрузке, структурно-функционального и морфологического состояния капилляров в ногтевой валике, эластичности сосудов и качества жизни. Примечательно, что на момент начала исследования значения всех изученных параметров были полностью сопоставимы в разных группах ($p > 0,05$).

Нежелательные явления, отмеченные во время лечения iNO, включали головокружение ($n=3$ (6,7%)), головную боль ($n=3$ (6,7%)), сухость в носу ($n=5$ (11,1%)). Не было отмечено статистически значимых различий в возникновении нежелательных явлений в разных группах, получающих различные дозы iNO ($p > 0,05$). Данные нежелательные события имели короткую продолжительность и легкую степень тяжести. Степень достоверности причинно-следственной связи головокружения и головной боли при iNO была классифицирована как «сомнительная», а сухости в носу - как «возможная».

Влияние iNO на степень гипоксемии у пациентов с постковидным синдромом

В ходе исследования мы изучили влияние iNO на степень гипоксемии у пациентов с ПКС. Для этого был проведен анализ динамических изменений газового состава и метаболических параметров артериальной крови у пациентов основной и контрольной групп, как показано на Рисунках 6, 7.

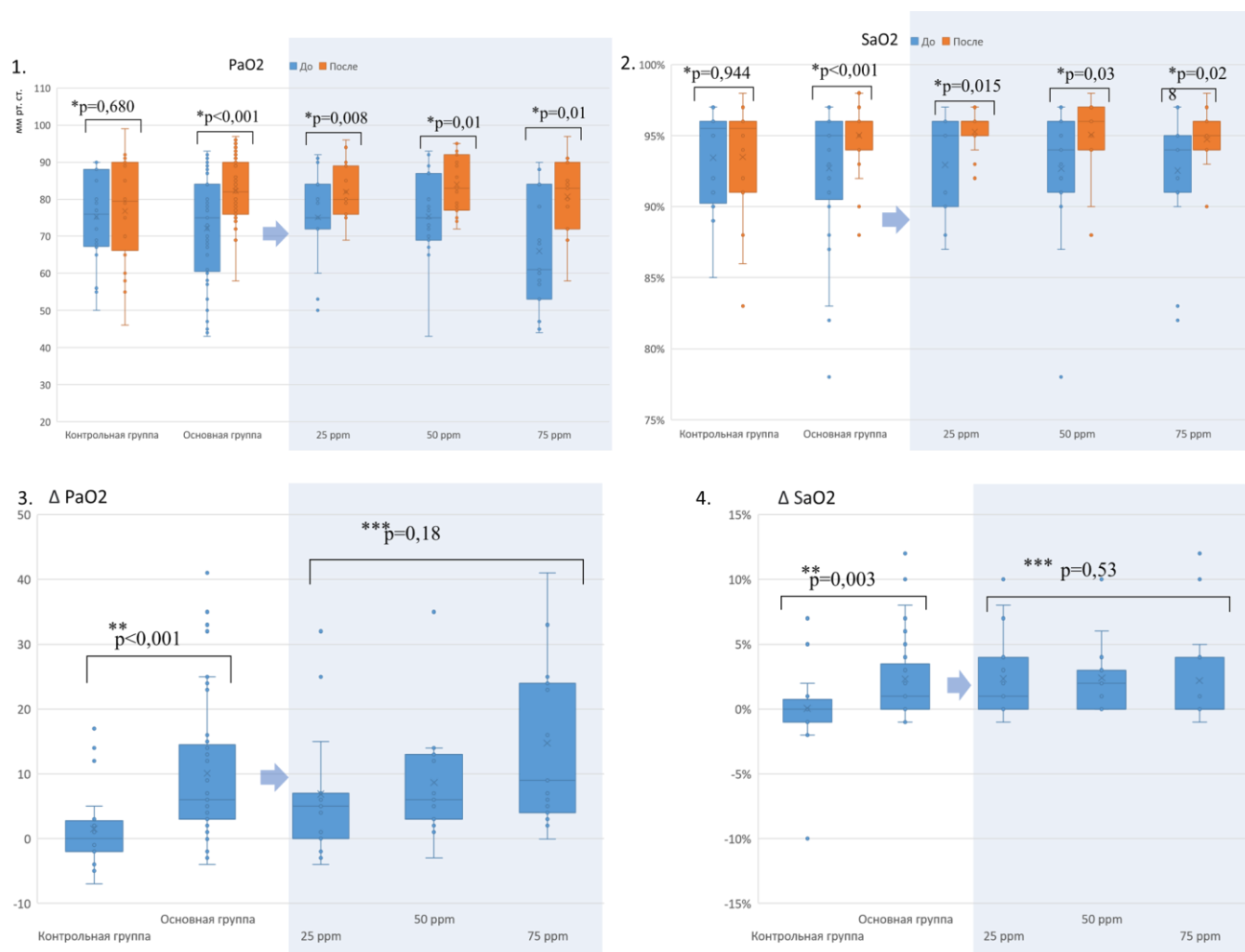


Рисунок 6 – Влияние iNO на степень гипоксемии у пациентов с ПКС

Примечание: * Критерий знаковых рангов Уилкоксона, ** Критерий Манна-Уитни, *** Критерий Краскела-Уоллиса.

При сравнительном анализе результатов исследования газового состава артериальной крови было выявлено статистически значимое улучшение газообменной функции легких у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы.

У пациентов контрольной группы до и после лечения не наблюдалось статистически значимого увеличения PaO2 с 76 [67,5-88] мм рт. ст. до 80 [68-90] мм рт. ст. (p=0,680) и SaO2 с 95,5 [90,5-96] % до 95,5 [91-96] % (p=0,944).

Напротив, у пациентов основной группы наблюдалось значительное увеличение PaO_2 с 75 [61-84] до 82 [76-90] мм рт. ст. ($p < 0,001$) и прирост SaO_2 с 95 [91-96] до 96 [94-96] % ($p < 0,001$). Примечательно, что эти улучшения наблюдались при использовании всех трех доз iNO : 25 ppm (PaO_2 с 75 [72-84] до 80 [76-89] мм рт. ст., $p = 0,008$; SaO_2 с 95 [90-96] до 96 [95-96]%, $p = 0,015$), 50 ppm (PaO_2 с 75 [69-87] до 83 [77-92] мм рт. ст., $p = 0,01$; SaO_2 с 94 [91-96] до 96 [94-97]%, $p = 0,03$) и 75 ppm (PaO_2 с 61 [53-84] до 83 [72-90] мм рт. ст., $p = 0,01$; SaO_2 с 94 [91-95] до 95 [94-96]%, $p = 0,028$) в основной группе.

Разница в увеличении PaO_2 (25 ppm: 5 [0-7], 50 ppm: 6 [3-13], 75 ppm: 9 [4-24] мм рт. ст.) и SaO_2 (25 ppm: 1 [0-4], 50 ppm: 2 [0-3], 75 ppm: 0 [0-4]%) в группах с использованием различных доз iNO также не была статистически значимой ($p = 0,18$, $p = 0,53$, соответственно).

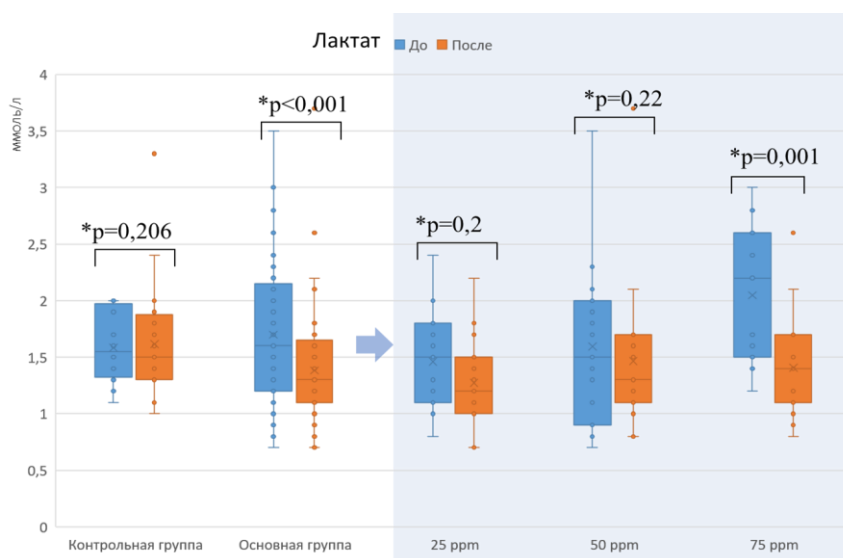


Рисунок 7 – Содержание лактата в артериальной крови

Примечание: * Критерий знаковых рангов Уилкоксона

Концентрация лактата до лечения не имела статистически значимых различий во всех группах, за исключением когорты, получавшей терапию iNO в дозе 75 ppm, где концентрация лактата до лечения была выше, чем в других группах (лактат 2,2 [1,5-2,6] ммоль/л).

У пациентов контрольной группы статистически значимого изменения лактата до и после лечения не наблюдалось (с 1,6 [1,4-2] ммоль/л до 1,5 [1,3-1,85] ммоль/л, $p = 0,206$). Наоборот, у пациентов основной группы наблюдалось значительное снижение лактата с 1,7 [1,2-2,1] до 1,2 [1-1,6] ммоль/л ($p < 0,001$). Примечательно, что при использовании трех доз iNO концентрация лактата после лечения статистически значимо снизилась (лактат 1,4 [1,1-1,7] против 2,2 [1,5-2,6]) при дозе 75 ppm ($p = 0,001$).

Влияние iNO на эластичность сосудов у пациентов с постковидным синдромом

Исследование включало в себя оценку влияния iNO на эластичность сосудов у пациентов с ПКС. Данная оценка включала анализ динамических изменений индекса жесткости сосудов (SI) и индекса отражения (RI) в разных группах, как показано на Рисунке 8.

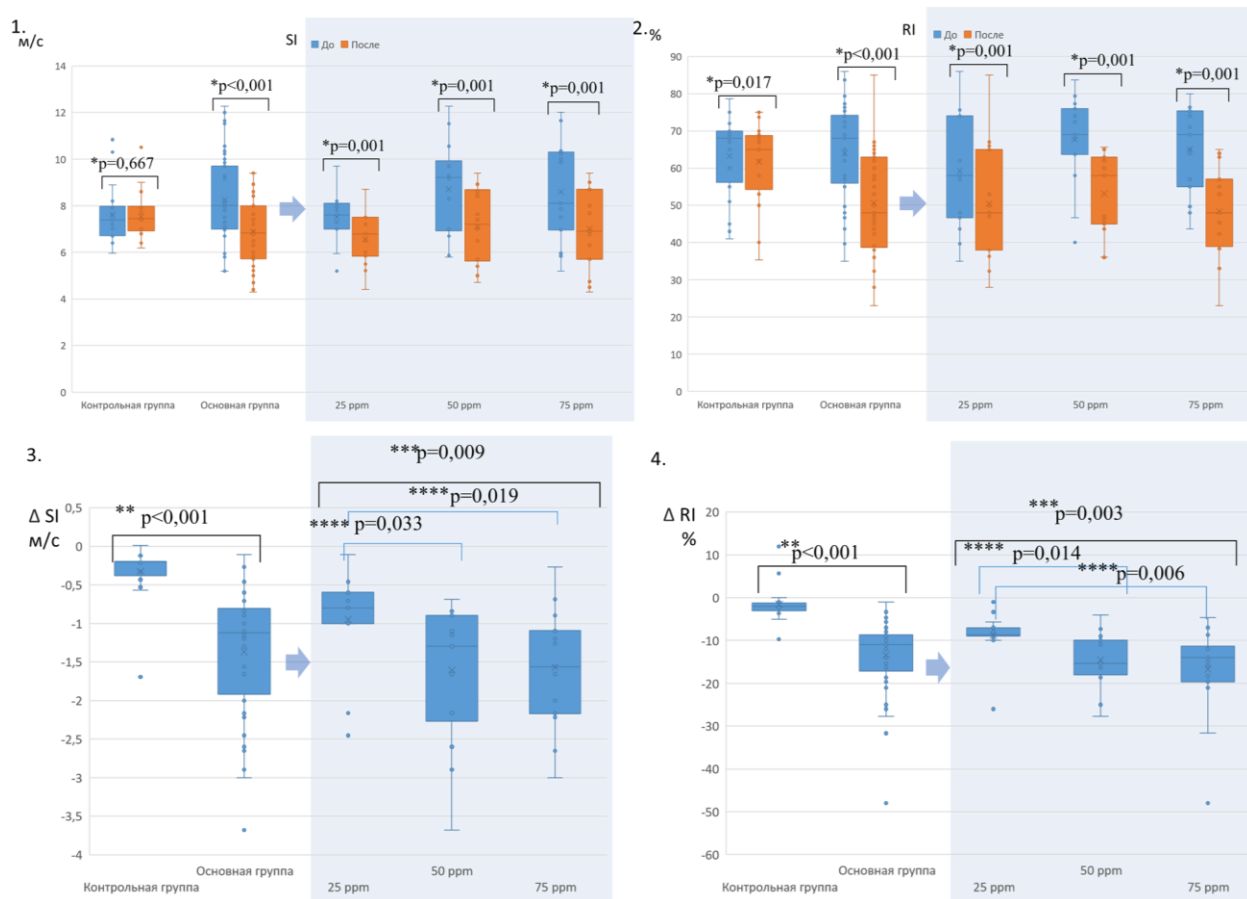


Рисунок 8 – Влияние iNO на эластичность сосудов у пациентов с ПКС

Примечание: * Критерий знаковых рангов Уилкоксона, ** Критерий Манна-Уитни, *** Критерий Краскела-Уоллиса, **** Апостериорный анализ с поправкой Бонферрони.

Исследование включало в себя оценку индекса жесткости сосудов (SI) и индекса отражения сосудистой стенки (RI). Исходно в исследуемой выборке SI в основной группе составил в среднем 8 [7-9,7] м/с, в контрольной группе - 7,4 [6,8-8] м/с ($p=0,565$), значимых различий не наблюдалось. В группе iNO наблюдалось значительное изменение SI с 8 [7-9,7] м/с до 6,8 [5,8-8] м/с ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем, что указывает на улучшение функции эндотелия сосудов в ходе терапии. В контрольной группе изменения SI не были статистически значимыми, изменившись с 7,4 [6,8-8] м/с до 6,8 [5,8-8] м/с ($p=0,667$).

Улучшение сосудистой ригидности наблюдалось при использовании всех трех доз iNO: 25 ppm (SI от 7,6 [7-8,1] до 6,8 [5,8-7,5] м/с, $p=0,001$), 50 ppm (SI от 9,2 [7-9,7] до 7,2 [5,7-8,6] м/с, $p=0,001$) и 75 ppm (SI от 8,1 [7-10,3] до 6,9 [5,7-8,7] м/с, $p=0,001$). Среди групп, получавших различные дозы лечения, наблюдалось различие в эффективности между группами с дозой 25 и 50 ppm (-1,3 [(-2,2)-(-0,9)] против -0,8 [(-1)-(-0,6)], $p=0,033$), также 25 и 75 ppm (-1,6 [(-2,2)-(-1,1)] против -0,8 [(-1)-(-0,6)], $p=0,019$), что свидетельствует о более эффективном снижении SI в группе с дозой лечения 50-75 ppm.

Индекс RI в контрольной и основной группах изначально не имел существенных различий, составляя 68 [57,5-70] % и 68 [57-74] %, соответственно ($p=0,308$). После лечения в

основной группе наблюдалось статистически значимое снижение значений RI (68 [57-74] % против 48 [39-63] %, $p < 0,001$). В контрольной группе достигнутые значения также были статистически значимыми (68 [57,5-70] % против 65 [55,5-68,5] %, $p=0,017$). Однако снижение в основной группе было более выраженным, чем в контрольной (-2 [(-3) -(-1,5)] против -11 [(-16,3) -(-8,7)], $p < 0,001$).

Улучшение отражательной способности сосудистой стенки отмечено при применении всех трех доз iNO: 25 ppm (RI с 58 [46,7-74] до 48 [38-65]%, $p=0,001$), 50 ppm (RI с 69 [63,7-76] до 58 [45-63]%, $p=0,001$) и 75 ppm (RI с 69 [55-75] до 48 [39-57]%, $p=0,001$). Группа, получавшая дозу 50 и 75 ppm, была более эффективна в снижении RI, чем группы, получавшие дозы 25 ppm (-15,3 [(-18)-(-10)] против -8,7 [(-9) -(-7)], $p=0,014$; -14 [(-19,7)-(-11,3)] против -8,7 [(-9) -(-7)], $p=0,006$), а между дозами 50 ppm и 75 ppm различий не было ($p=0,683$).

Влияние iNO на структурно-функциональное и морфологическое состояние капилляров у пациентов с постковидным синдромом в области ВНЛ

Динамика изменений структурно-функционального состояния капилляров при iNO показана на Рисунке 9.

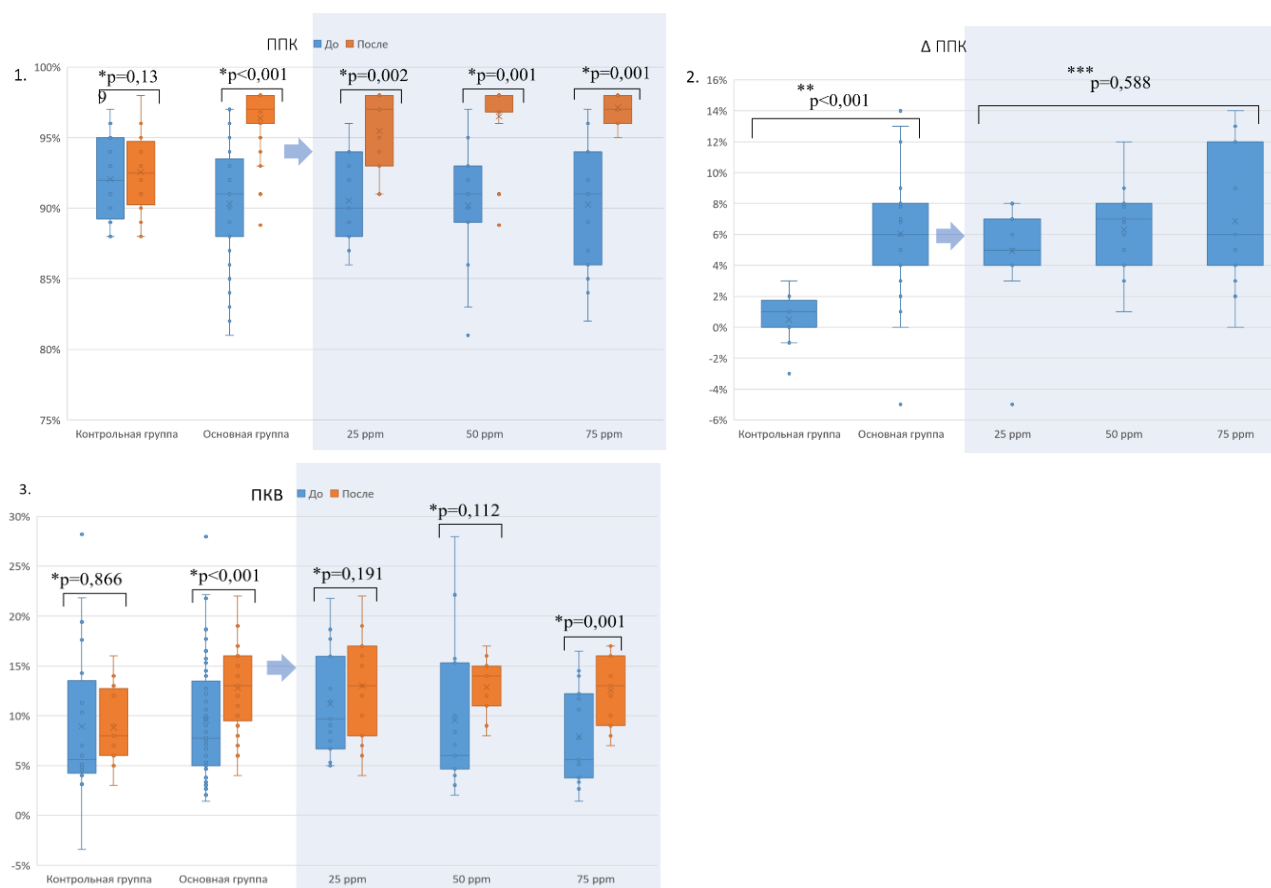


Рисунок 9 – Влияние iNO на структурно-функциональное и морфологическое состояние капилляров у пациентов с ПКС в области ВНЛ

Примечание: * Критерий знаковых рангов Уилкоксона, ** Критерий Манна-Уитни, *** Критерий Краскела-Уоллиса

Показатели ППК и ПКВ, не продемонстрировали существенной динамики по сравнению с данными, полученными у пациентов контрольной группы (ППК: 92 [89,5-95] % против 92,5 [90,5-94,5] %, $p=0,139$; ПКВ: 6,5 [4,6-12,5] % против 8 [6-12,5] %, $p=0,866$). Напротив, заметное увеличение ППК и ПКВ, наблюдаемое в группе iNO, подтверждает эффективность метода iNO в улучшении кровоснабжения тканей (ППК: 91 [88-93] % против 97 [96-98] %, $p<0,001$; ПКВ: 7,78 [5-13] % против 13 [10-16] %, $p<0,001$). Кроме того, ППК увеличивалась при всех дозах iNO (25 ppm: с 90 [88-94] до 97 [93-98]%, $p=0,002$; 50 ppm: с 91 [89-93] до 98 [96,8-98]%, $p=0,001$ и 75 ppm: с 91 [86-94] до 97 [96-98]%, $p=0,001$), но разница в увеличении ППК между группами не была статистически значимой ($p=0,855$), а ПКВ увеличилась только при дозе 75 ppm (с 5,6 [3,8-12,2] до 13 [9-16]%, $p=0,001$).

Результаты оценки влияния iNO на динамику изменения средней плотности капилляров в первом ряду капилляров в области ВНЛ представлены на Рисунке 10.

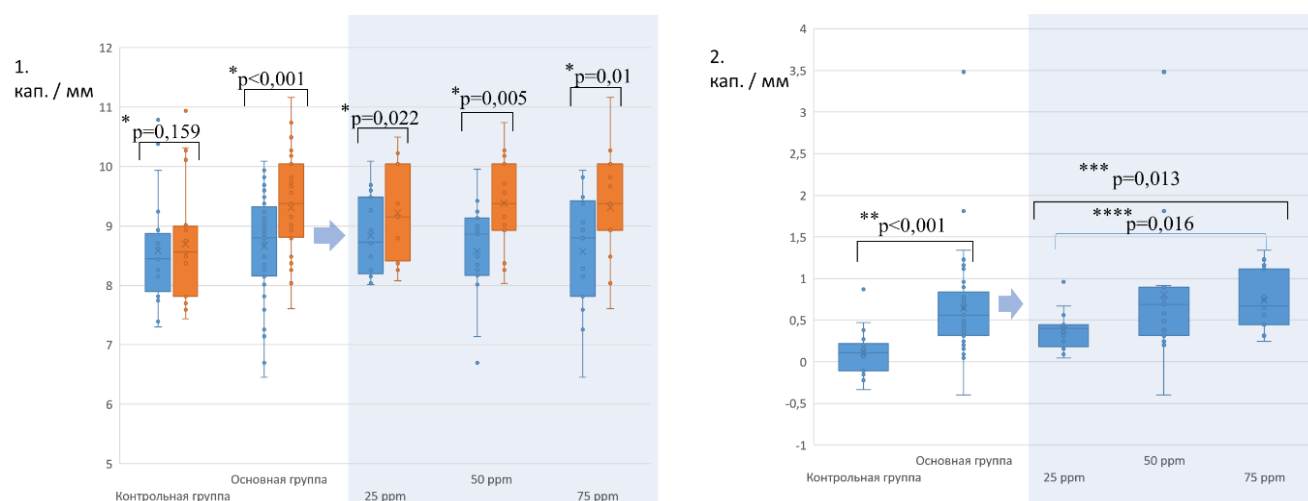


Рисунок 10 – (1) Средняя плотность капилляров и (2) Изменение средней плотности капилляров в разных группах

Примечание: *Критерий знаковых рангов Уилкоксона, **Критерий Манна-Уитни, ***Критерий Краскела-Уоллиса, ****Апостериорный анализ с поправкой Бонферрони.

Средняя плотность капилляров, определяемая как количество капиллярных петель в первом ряду области ногтевого ложа, статистически значимо повысилась в основной группе ($p<0,001$). Все различные дозы iNO продемонстрировали эффективность в увеличении средней плотности капилляров. Кроме того, доза 75 ppm продемонстрировала значительную разницу в средней плотности капилляров по сравнению с дозой 25 ppm ($p=0,016$).

Влияние iNO на толерантность к физической нагрузке у пациентов с постковидным синдромом

Вначале у всех пациентов наблюдалось заметное снижение толерантности к физической нагрузке. После лечения были выявлены улучшения физического состояния. Результаты 6-МШТ до и после терапии iNO обобщены на Рисунке 11.

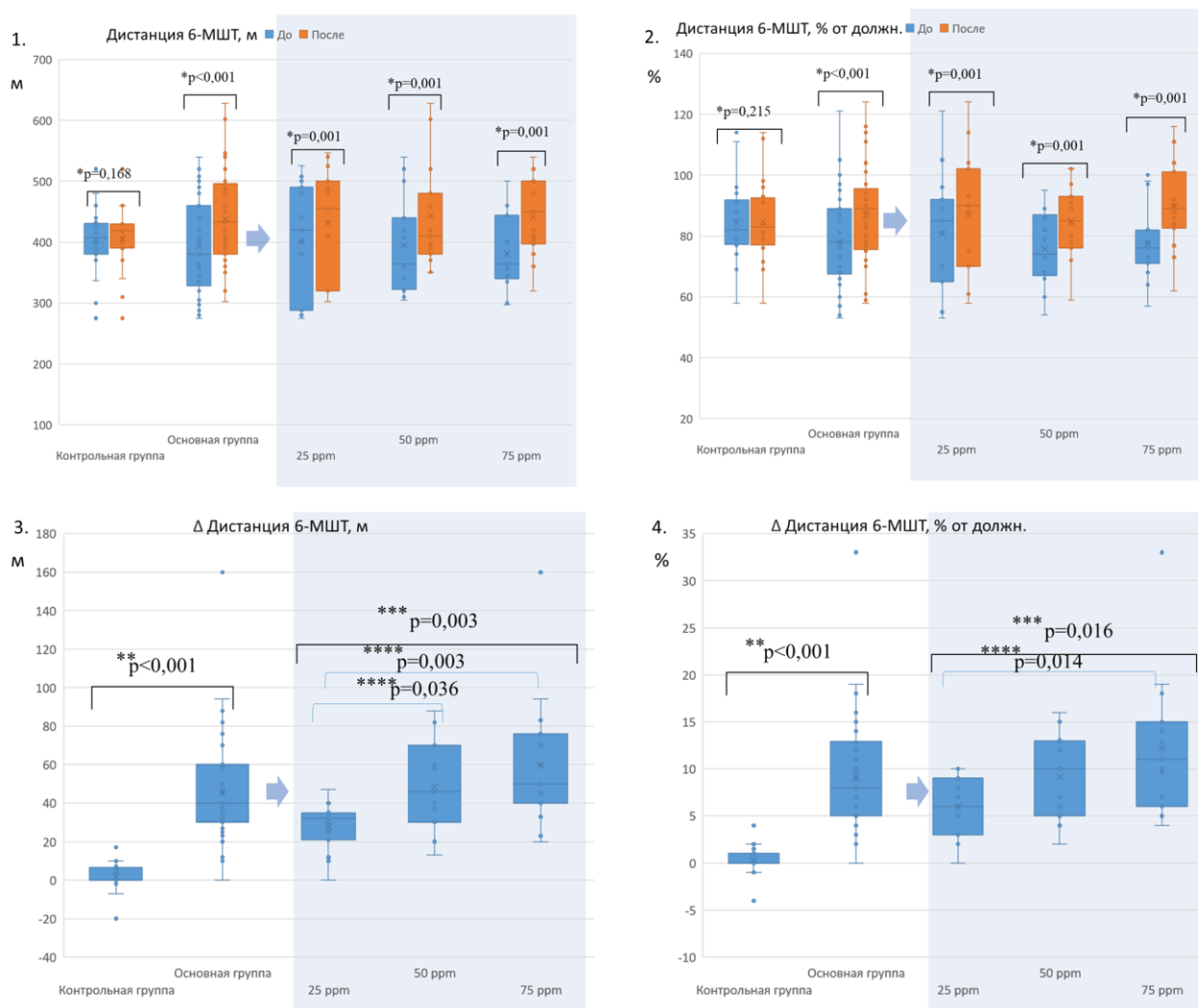


Рисунок 11 – Влияние iNO на толерантность к физической нагрузке у пациентов с ПКС

Примечание: *Критерий знаковых рангов Уилкоксона, **Критерий Манна-Уитни, ***Критерий Краскела-Уоллиса, ****Апостериорный анализ с поправкой Бонферрони

После применения iNO расстояние, пройденное в ходе теста 6-минутной ходьбы (как в абсолютных метрах, так и в процентах по отношению к прогнозируемой норме), статистически значимо увеличилось во всех группах, получавших различные дозы iNO. При межгрупповом сравнении полученных результатов группа, получавшая дозы 50 ppm и 75 ppm iNO, продемонстрировала большее расстояние, пройденное за 6 минут, по сравнению с группой 25 ppm (25ppm: 32 [21-35] м, 6 [3-9] %; против 50ppm: 46 [30-70] м, 10 [5-13] % и 75ppm: 50 [40-76] м, 11 [6-15] %).

Влияние iNO на физические и психологические компоненты качества жизни у пациентов с постковидным синдромом

После лечения оценка физического и психологического компонентов здоровья, проведенная с помощью расчетов по опроснику SF-36, показала значительное улучшение

качества жизни в основной группе по обоим параметрам. Подробные результаты представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Влияние iNO на физические и психологические компоненты качества жизни у пациентов с ПКС

Показатель	Группа	До	После	Значение p
Физический компонент здоровья	Контрольная группа (n=20)	36,8 [32-41,1]	36,9 [33,4-41,5]	p=0,207
	Основная группа (n=45)	35,9 [31,9-40,1]	41,4 [39,5-48,8]	p<0,001
	25 ppm (n=15)	36,2 [34-38,9]	40,4 [38-49,5]	p=0,001
	50 ppm (n=15)	34,3 [31,2-42,8]	39,9 [33,4-48,8]	p=0,001
	75 ppm (n=15)	35,3 [30,8-40,1]	44 [40-48,8]	p=0,001
Психологический компонент здоровья	Контрольная группа (n=20)	40,7 [36-49,2]	40,5 [37,1-48,9]	p=0,663
	Основная группа (n=45)	37,4 [30,5-46,5]	40,4 [36,2-49]	p<0,001
	25ppm (n=15)	37,1 [29,9-51,6]	40,4 [39-50,3]	p=0,256
	50 ppm (n=15)	35,1 [29-44,5]	40,4 [34,3-52,2]	p=0,012
	75 ppm (n=15)	39,6 [41,5-46,5]	39,8 [36,6-49]	p=0,003

После лечения iNO в основной группе наблюдалось повышение качества жизни, причем не только физического (с 35,9 [31,9; 40,1] до 41,4 [39,5; 48,8] баллов, $p < 0,001$), но и психологического компонентов здоровья (с 37,4 [30,5; 46,5] до 40,4 [36,2; 49] баллов, $p < 0,001$). Физический компонент показал статистически значимое повышение при всех трех дозах iNO, а психический компонент улучшился исключительно при дозах 50 и 75 ppm.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ПКС в покое частота гипоксемии ($\text{SaO}_2 < 95\%$) составила 46,2%, при физической нагрузке - 40%. Толерантность к физической нагрузке была снижена до 79 [70;89] % прогнозируемой дистанции 6-МШТ.

2. У пациентов с ПКС статистически значимыми диагностическими маркерами гипоксемии ($\text{SaO}_2 < 95\%$) являлись уменьшение процента перфузируемых капилляров ($< 91,5\%$, $p < 0,001$), увеличение числа извитых ($> 20,4\%$, $p < 0,001$) и разветвленных ($> 1,5\%$, $p = 0,023$) капилляров. Снижение диффузионной способности легких ($\text{DL}_{\text{CO}} < 80\%$) наблюдалось при проценте извитых капилляров $> 22,2\%$ ($p = 0,013$); снижение коэффициента переноса CO ($\text{DL}_{\text{CO}}/\text{Va} < 80\%$) - при уменьшении процента перфузируемых капилляров ($< 91,5\%$, $p < 0,001$) и

увеличении числа извитых ($>20,15\%$, $p=0,034$) и разветвленных ($> 1,15\%$, $p=0,003$) капилляров. Нарушение толерантности к физической нагрузке выявлялось при повышении процента извитых капилляров $> 22,2\%$ ($p=0,016$).

3. Проведение iNO у пациентов с ПКС привело к статистически значимому увеличению PaO₂ с 75 [61; 84] до 82 [76; 90] мм рт. ст., повышению толерантности к физической нагрузке с 78 [68; 89] до 89 [76; 94] % прогнозируемой дистанции 6-МШТ, снижению индекса жесткости (SI) с 8 [7; 9,7] м/с до 6,8 [5,8; 8] м/с, уменьшению индекса отражения (RI) с 68 [57; 74] до 48 [39;63] %, повышению количества перфузируемых капилляров с 91 [88; 93] до 97 [96; 98] %, процента капиллярного восстановления с 7,78 [5; 13] до 13 [10; 16] %, улучшению качества жизни, оцененного по опроснику SF-36.

4. Применение iNO у пациентов с ПКС в дозах 50 и 75 ppm iNO по сравнению с группой, получавшей 25 ppm iNO, привело к статистически значимому увеличению пройденной дистанции в 6-МШТ, снижению SI и RI. При этом существенных различий между дозами 50 ppm и 75 ppm не было выявлено. Улучшение физического здоровья по опроснику SF-36 наблюдалось после ингаляций любой дозы iNO, в то время как психическое здоровье улучшилось только на дозах 50 и 75 ppm.

5. Не было отмечено статистически значимых различий в возникновении нежелательных явлений в группах, получающих различные дозы iNO ($p>0,05$). Наиболее часто отмечалась сухость в носу - 11,1%, головокружение и головная боль в 6,7% случаев, эти нежелательные события имели короткую продолжительность и легкую степень тяжести.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с ПКС рекомендуется проводить комплексное обследование, включающее анализ газового состава крови, видеокапилляроскопию, тест с 6-минутной ходьбой и оценку качества жизни.
2. У пациентов с ПКС показано проведение видеокапилляроскопии для определения нарушения дыхательной функции легких и снижения толерантности к физической нагрузке.
3. Всем пациентам с ПКС показано iNO в дозе 50–75 ppm в течение 120 минут ежедневно на протяжении 14 дней.
4. Критериями эффективности применения iNO является повышение сатурации кислорода, увеличение толерантности к физической нагрузке и улучшение общего качества жизни.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1. **Нгуен Х К.** Постковидный синдром и патология капиллярного ложа по данным видеокапилляроскопии / Х.К. Нгуен, А.Г. Чучалин // **Пульмонология.** – 2023. – Vol. 33. – № 6. – Р. 760-71.
2. **Нгуен Х К.** Применение ингаляций оксида азота при COVID-19/ Х.К. Нгуен, Д.Д. Позднякова, И.А. Баранова, А.Г. Чучалин // **Пульмонология.** – 2024; 4305.

3. **Нгуен Х К.** Постгиперкапнический синдром/ Х.К. Нгуен, И.А. Баранова, А.Г. Чучалин // **Пульмонология.** – 2023. – Vol. 33. – № 3. – Р. 420-26.
4. **Нгуен Х К.** Реабилитация ингаляцией оксида азота у пациента с постковидным синдромом/ Х.К. Нгуен, Л.В. Шогенова, А.Г. Чучалин // Гаазовские чтения «Спешите делать добро...»: Сборник тезисов докладов XII Международной (XVII Всероссийской) практической медицинской конференции студентов и молодых ученых. – Москва, Россия, 2022. – С. 104-105.
5. **Нгуен Х К.** Микроциркуляторные нарушения у пациентов с постковидным синдромом/ Х.К. Нгуен, Т.А. Бахарева, Л.В. Шогенова, А.Г. Чучалин // Материалы российской научно-практической конференции «управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» – Санкт-Петербург, Россия, 2023. – С. 115-116.
6. Патент на изобретение № 2806806 Российской Федерации. Способ титрования индивидуальной дозы ингаляционного оксида азота. Заявка. № 2023104382 / 27.02.2023 / А.Г. Чучалин, Л.В. Шогенова, В.Д. Селемир, Х.Ф. Гуфранов, Д.Д. Позднякова, **Х.К. Нгуен**, И.А. Баранова, А.Ф. Ванин, В.И. Козлов

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВКС – Видеокапилляроскопия	ФЖЕЛ – Форсированная жизненная емкость легких
ВНЛ – Валик ногтевого ложа	COVID-19 – Коронавирусная инфекция 2019 года
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	
ОФВ ₁ – Объем форсированного выдоха за 1 секунду	DDR – Отношение десатурации к расстоянию
ПИК – Процент извилистых капилляров	DL _{CO} – Диффузионная способность легких по монооксиду углерода
ПКВ – Процент капиллярного восстановления	DL _{CO} /Va – Коэффициент переноса монооксида углерода
ПКво – Плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией	iNO – Ингаляция оксида азота
ПКп – Плотность капиллярной сети в покое	NO – Оксид азота
ПКрг – Плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией	PaO ₂ – Артериальное парциальное давление кислорода
ПКС – Постковидный синдром	RI – Индекс отражения
ППК – Процент перфузируемых капилляров	SaO ₂ – Сатурация артериальной крови кислородом
ПРК – Процент разветвленных капилляров	SI – Индекс жесткости
СУ – Сердечное усилие	
6-МШТ – Тест с 6-минутной ходьбой	