

Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19

Шогенова Л. В.¹, Чыонг Тхи Тует¹, Крюкова Н. О.¹, Юсупходжаева К. А.¹, Позднякова Д. Д.¹, Ким Т. Г.^{1,2}, Черняк А. В.³, Калманова Е. Н.^{1,2}, Медведев О. С.⁴, Куропаткина Т. А.⁴, Варфоломеев С. Д.^{5,6,7}, Рябоконе А. М.^{6,7}, Свитич О. А.⁸, Костинов М. П.⁸, Kunio Ibaraki⁹, Hiroki Maehara¹⁰, Чучалин А. Г.¹

¹ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия; ²ГБУЗ города Москвы “Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы”. Москва, Россия; ³Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России. Москва, Россия; ⁴ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. Факультет фундаментальной медицины, кафедра фармакологии. Москва, Россия; ⁵Институт физико-химических основ функционирования сетей нейронов и искусственного интеллекта” Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Москва, Россия; ⁶Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук. Москва, Россия; ⁷Химический факультет ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. Москва, Россия; ⁸ФГБНУ “Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова”. Москва, Россия; ⁹Department of Orthopedic Surgery, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus. Okinawa, Japan; ¹⁰Hyperbaric Medicine, University of the Ryukyus Hospital. Okinawa, Japan

Ингаляционный водород (“активная форма водорода” (АФВ; $(\text{H}_2\text{O})_m$)) обладает мощными антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами. В последнее годы используется в ряде экспериментальных и клинических исследований.

Цель. Изучить безопасность и эффективность ингаляций (АФВ; $(\text{H}_2\text{O})_m$) в реабилитационной программе пациентов перенесших инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), в период выздоровления.

Материал и методы. В рандомизированное контролируемое параллельное проспективное исследование были включены 60 пациентов, перенесших COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), с постковидным синдромом (МКБ-10: U09.9) в период выздоровления, имеющие клинические проявления синдрома хронической усталости (СХУ), получавшие стандартную терапию по протоколу ведения пациентов с синдромом хронической усталости (МКБ-10: G93.3): физиотерапию и вспомогательную медикаментозную терапию препаратами, содержащими магний, витамины группы В и L-карнитин. Участники исследования были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная, n=30) ежедневно получала ингаляции АФВ; $(\text{H}_2\text{O})_m$ в течение 90 мин на протяжении 10 сут. (аппарат “SUISONIA” Япония), 2-я группа (контрольная, n=30) получала стандартную терапию. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и среднему возрасту: в основной группе — 53 (22; 70) лет, в контрольной — 51 (25; 70) лет. Всем пациентам в 1-е и на 10-е сут. наблюдения определяли биологические маркеры системного воспаления, транспорта кислорода, метаболизма лактата, внутрилегочного шунтирования, 6-минутного нагрузочного теста и эндотелиальной функции сосудов.

Результаты. В основной группе было выявлено снижение показателей: индекса ригидности (SI) с $8,8\pm 1,8$ до $6,8\pm 1,5$ м/с ($p<0,0001$), активности аланинаминотрансферазы с $24,0\pm 12,7$ до $20,2\pm 10,6$ Ед/л ($p<0,001$), уровня лактата венозной крови с $2,5\pm 0,8$ до $1,5\pm 1,0$ ммоль/л ($p<0,001$), уровня лактата капиллярной крови с $2,9\pm 0,8$ до $2,0\pm 0,8$ ммоль/л ($p<0,0001$), расчетного показателя внутрилегочного шунта крови (Qs/Qt, по методу Берггрена, 1942г.) с $8,98\pm 5,7$ до $5,34\pm 3,2$ ($p<0,01$), количества лейкоцитов с $6,64\pm 1,57$ до $5,92\pm 1,32$ 10^9 Ед/л и увеличение следующих параметров: индекса отражения (RI) с $46,67\pm 13,26$ до $63,32\pm 13,44\%$ ($p<0,0001$), минимальной сатурации крови кислородом (SpO₂) во время нагрузки с $92,25\pm 2,9$ до $94,25\pm 1,56\%$ ($p<0,05$), прямого билирубина с $2,99\pm 1,41$ до $3,39\pm 1,34$ мкмоль/л, ($p<0,01$), парциального напряжения кислорода венозной крови (PvO₂) с $26,9\pm 5,0$ до $34,8\pm 5,6$ мм рт.ст. ($p<0,0001$), сатурации венозной крови (SvO₂) с $51,8\pm 0,20,6$ до $61,1\pm 0,18,1\%$ ($p<0,05$), парциального напряжения кислорода капиллярной крови (PcO₂) с $48,7\pm 15,4$ до $63,8\pm 21,2$ мм рт.ст. ($p<0,01$), сатурации капиллярной крови (ScO₂) с $82,2\pm 4,2$ до $86,2\pm 4,8\%$ ($p<0,01$), пройденного расстояния за 6 мин с $429\pm 45,0$ до 569 ± 60 м.

Заключение. Ингаляционная терапия АФВ; $(\text{H}_2\text{O})_m$ в реабилитационной программе пациентов, перенесших COVID-19, в период выздоровления, оказалась безопасным и высокоэффективным лечебным методом. Отмечена положительная динамика в виде уменьшения проявлений скрытой гипоксемии, повышения толерантности к физической нагрузке, снижения эндотелиальной дисфункции. Из лабораторных тестов отмечается уменьшение числа

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Luda_Shog@list.ru

Тел.: +7 (926) 215-37-06

[Шогенова Л. В. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-9285-9303, Чыонг Тхи Тует — аспирант, ORCID: 0000-0003-4049-1994, Крюкова Н. О. — аспирант, ассистент кафедры, ORCID: 0000-0002-8167-0959, Юсупходжаева К. А. — ординатор, ORCID: 0000-0002-4108-8067, Позднякова Д. Д. — ординатор, ORCID: 0000-0002-7410-4297, Ким Т. Г. — ассистент кафедры, врач терапевт, ORCID: 0000-0001-6862-3069, Черняк А. В. — к.м.н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0002-2001-5504, Калманова Е.Н. — к.м.н., доцент кафедры, зав. отделением, ORCID: 0000-0002-8681-7569, Медведев О. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0001-8942-4851, Куропаткина Т. А. — лаборант кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0003-1027-8703, Варфоломеев С. Д. — д.х.н., профессор, член-корр. РАН, директор, научный руководитель ИБХФ, профессор, ORCID: 0000-0003-2793-0710, Рябоконе А. М. — к.х.н., с.н.с., н.с., ORCID: 0000-0001-9043-9129, Свитич О. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ORCID: 0000-0003-1757-8389, Костинов М. П. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-1382-9403, Kunio Ibaraki — Emeritus Professor, ORCID: 0000-0003-4641-6979, Hiroki Maehara — Associate Professor, ORCID: 0000-0001-5897-9213, Чучалин А. Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, ORCID: 0000-0002-6808-5528].

лейкоцитов, нормализация метаболизма лактата, снижение фракции внутрилегочного шунтирования крови справа-налево.

Ключевые слова: водород, активная форма водорода (H_2O_m), COVID-19, постковидный синдром, реабилитация, лактат, транспорт кислорода, скрытая гипоксемия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/07-2021

Рецензия получена 23/08-2021

Принята к публикации 06/09-2021



Для цитирования: Шогенова Л. В., Чьонг Тхи Тует, Крюкова Н. О., Юсупходжаева К. А., Позднякова Д. Д., Ким Т. Г., Черняк А. В., Калманова Е. Н., Медведев О. С., Куропаткина Т. А., Варфоломеев С. Д., Рябokon А. М., Свитич О. А., Костинov М. П., Kunio Ibaraki, Hiroki Maehara, Чучалин А. Г. Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2986. doi:10.15829/1728-8800-2021-2986

Hydrogen inhalation in rehabilitation program of the medical staff recovered from COVID-19

Shogenova L. V.¹, Truong Thi Tuet¹, Kryukova N. O.¹, Yusupkhodzhaeva K. A.¹, Pozdnyakova D. D.¹, Kim T. G.^{1,2}, Chernyak A. V.³, Kalmanova E. N.^{1,2}, Medvedev O. S.⁴, Kuropatkina T. A.⁴, Varfolomeev S. D.^{5,6,7}, Ryabokon A. M.^{6,7}, Svitich O. A.⁸, Kostinov M. P.⁸, Kunio Ibaraki⁹, Hiroki Maehara¹⁰, Chuchalin A. G.¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia; ²D. D. Pletnev City Clinical Hospital. Moscow, Russia;

³Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia. Moscow, Russia; ⁴Faculty of Fundamental Medicine, Department of Pharmacology, Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia; ⁵Institute of Physicochemical Foundations of the Functioning of Neural Network and Artificial Intelligence, Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia; ⁶N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences. Moscow, Russia; ⁷Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia;

⁸I. I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Moscow, Russia; ⁹Department of Orthopedic Surgery, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus. Okinawa, Japan; ¹⁰Hyperbaric Medicine, University of the Ryukyus Hospital. Okinawa, Japan

Active hydrogen inhalation (H_2O_m) has powerful antioxidant and antiapoptotic effects. In recent years, it has been used in a number of experimental and clinical studies.

Aim. To study the safety and effectiveness of inhalation of the “active form of hydrogen” ($AFV;(H_2O_m)$) in the rehabilitation program of coronavirus disease 2019 (COVID-19) survivors during the recovery period.

Material and methods. This randomized controlled parallel prospective study included 60 COVID-19 survivors with post-COVID-19 syndrome (ICD-10: U09.9) during the recovery period, with clinical manifestations of chronic fatigue syndrome (CFS), who received standard therapy in accordance with the management protocol of patients with CFS (ICD-10: G93.3): physiotherapy and medication therapy with drugs containing magnesium, B vitamins and L-carnitine. The patients were divided into 2 groups. The experimental group (n=30) included patients who received hydrogen inhalation for 90 minutes every day during 10 days (SUISONIA hydrogen inhalation device, Japan). The control group (n=30) consisted of patients who received standard therapy. In both groups, patients were comparable in sex and mean age: in the experimental group — 53 (22; 70) years, in the control group — 51 (25; 70) years. Biological markers of systemic inflammation, oxygen transport, lactate metabolism, intrapulmonary shunting, 6-minute walk test, and vascular endothelial function were determined in all patients on the 1st and 10th days of follow-up.

Results. In the experimental group, a decrease in following parameters was revealed: stiffness index (SI), from 8,8±1,8 to 6,8±1,5 (p<0,0001); ALT, from 24,0±12,7 to 20,22±10,61 U/L (p<0,001); venous blood lactate, from 2,5±0,8 to 1,5±1,0 mmol/L (p<0,001); capillary blood lactate, from 2,9±0,8 to 2,0±0,8 mmol/L (p<0,0001); estimated pulmonary shunt fraction (Qs/Qt, Berggren equation, 1942) from 8,98±5,7 to 5,34±3,2 (p<0,01); white blood cells, from 6,64±1,57 to 5,92±1,32 10⁹/L. In addition, we revealed an increase in the refractive index (RI) from 46,67±13,26% to 63,32±13,44% (p<0,0001), minimum blood oxygen saturation (SpO₂) from 92,25±2,9 to 94,25±1, 56% (p<0,05), direct bilirubin from 2,99±1,41 to 3,39±1,34 μmol/L (p<0,01), partial oxygen tension (PvO₂) from 26,9±5,0 to 34,8±5,6 mm Hg (p<0,0001), venous oxygen saturation (SvO₂) from 51,8±0,20,6 to 61,1±0,18,1% (p<0,05), partial capillary oxygen tension (PcO₂) from

48,7±15,4 to 63,8±21,2 mm Hg (p<0,01), capillary oxygen saturation (ScO₂) from 82,2±4,2 to 86,2±4,8% (p<0,01), distance in 6 minute walk test from 429±45,0 to 569±60 m.

Conclusion. Inhalation therapy with H_2O_m in the rehabilitation program of COVID-19 survivors during the recovery period is a safe and highly effective method. Manifestations of silent hypoxemia and endothelial dysfunction decreased, while exercise tolerance increased. As for laboratory tests, a decrease in the white blood cell count, estimated pulmonary shunt fraction and lactate content parameters was revealed.

Keywords: hydrogen, active hydrogen (H_2O_m), COVID-19, post-COVID-19 syndrome, rehabilitation, lactate, oxygen transport, silent hypoxemia.

Relationships and Activities: none.

Shogenova L. V.* ORCID: 0000-0001-9285-9303, Truong Thi Tuet ORCID: 0000-0003-4049-1994, Kryukova N. O. ORCID: 0000-0002-8167-0959, Yusupkhodzhaeva K. A. ORCID: 0000-0002-4108-8067, Pozdnyakova D. D. ORCID: 0000-0002-7410-4297, Kim T. G. ORCID: 0000-0001-6862-3069, Chernyak A. V. ORCID: 0000-0002-2001-5504, Kalmanova E. N. ORCID: 0000-0002-8681-7569, Medvedev O. S. ORCID: 0000-0001-8942-4851, Kuropatkina T. A. ORCID: 0000-0003-1027-8703, Varfolomeev S. D. ORCID: 0000-0003-2793-0710, Ryabokon A. M. ORCID: 0000-0001-9043-9129, Svitich O. A. ORCID: 0000-0003-1757-8389, Kostinov M. P. ORCID: 0000-0002-1382-9403, Kunio Ibaraki ORCID: 0000-0003-4641-6979, Hiroki Maehara ORCID: 0000-0001-5897-9213, Chuchalin A. G. ORCID: 0000-0002-6808-5528.

*Corresponding author: Luda_Shog@list.ru

Received: 06/07-2021

Revision Received: 23/08-2021

Accepted: 06/09-2021

For citation: Shogenova L. V., Truong Thi Tuet, Kryukova N. O., Yusupkhodzhaeva K. A., Pozdnyakova D. D., Kim T. G., Chernyak A. V., Kal-

manova E. N., Medvedev O. S., Kuropatkina T. A., Varfolomeev S. D., Ryabokon A. M., Svitich O. A., Kostinov M. P., Kunio Ibaraki, Hiroki Maehara, Chuchalin A. G. Hydrogen inhalation in rehabilitation program

of the medical staff recovered from COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2986. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2986

АД — артериальное давление, АФВ;(H₂O)_m — активная форма водорода, КТ — компьютерная томография, МКБ-10 — международная классификация болезней 10-го пересмотра, СХУ — синдром хронической усталости, COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2), PaO₂ — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, RI — индекс отражения, SaO₂ — сатурация артериальной крови, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром), SI — индекс ригидности, SpO₂ — сатурация (насыщение) крови кислородом, SvO₂ — сатурация венозной крови, ScO₂ — сатурация капиллярной крови, HCO₃⁻ — ионы бикарбоната, PvO₂ — парциальное напряжение кислорода в венозной крови, PvCO₂ — парциальное напряжение углекислого газа в венозной крови, PaCO₂ — парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови, PcO₂ — парциальное напряжение кислорода в капиллярной крови, PcCO₂ — парциальное напряжение углекислого газа в капиллярной крови.

Введение

О положительном влиянии водорода при патологических состояниях было известно уже с 1880-х гг. Несмотря на это, в медицинских кругах не обращали внимания на его свойства вплоть до XXв. Недавние исследования, как фундаментальные, так и клинические, подтвердили, что водород является важным физиологическим регуляторным фактором, обладающим антиоксидантными, противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами.

В основе настоящего исследования лежат терапевтические эффекты ингаляций АФВ;(H₂O)_m, так называемого ингаляционного водорода¹. Водород — это простейшая молекула в природе, которая ранее считалась инертным газом. Он играет важную роль в окислительно-восстановительных реакциях, посредством которых регулирует функционирование антиоксидантной системы.

В нормальных условиях молекула водорода неактивна. Сила связи между атомами в молекуле водорода равна 2,3 эВ. Чтобы разорвать эту связь, необходима дополнительная энергия. Для этой цели используется аппарат “SUISONIA” (Япония), с помощью которого водород, поступающий из хранилища металлгидридов через носовую канюлю в организм человека, находится в химически активном состоянии. Кроме того, АФВ;(H₂O)_m имеет геометрические размеры в 2 раза меньшие, чем исходная молекула и, соответственно, обладает вдвое большей проникающей способностью. По этой причине использование для ингаляции АФВ;(H₂O)_m, полученного из металлгидридных источников, более эффективно.

Впервые о терапевтических эффектах ингаляции АФВ;(H₂O)_m было сообщено в 1975г после эксперимента на мышинной модели плоскоклеточной карциномы кожи [1]. За последние два десятилетия было опубликовано >1000 работ об эффективности АФВ;(H₂O)_m. Водород, обладая антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами, функционирует как “селективный” поглотитель гидроксильных радикалов (•OH) и пероксинитрита (ONOO-), что было подтверждено в работе в 2007г Ohsawa I, et al. [2].

АФВ;(H₂O)_m ингибирует индуцированное окислительным стрессом воспалительное поврежде-

ние тканей путем снижения концентрации провоспалительных и воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-6, фактор некроза опухоли-α [3, 4], других биологических соединений, например, молекулы межклеточной адгезии-1, негистонового ядерного белка HMGB1 (High-Mobility Group Protein B1) [5], ядерного фактора каппа В (Nuclear Factor kB, NF-kB) [6] и простагландина E2 [7]. АФВ;(H₂O)_m улучшает выживаемость и снижает органное повреждение путем снижения уровня цитокинов и других провоспалительных соединений в сыворотке и тканях [8].

АФВ;(H₂O)_m эффективно проникает в биомембраны, достигая клеточных ядер и митохондрий; может легко проникать через гематоэнцефалический барьер путем газодиффузии, в то время как большинство антиоксидантных соединений такой способностью не обладают [9].

Анализ предшествующих научных исследований по проблеме оценки эффективности АФВ;(H₂O)_m указывает на его терапевтический эффект при таких заболеваниях как сепсис, синдром полиорганной недостаточности, а также в периоде реконвалесценции [10].

АФВ;(H₂O)_m может ингибировать коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов [11].

Были проведены работы, доказывающие, что газообразная молекула водорода и обогащенный водородом физиологический раствор оказывают защитное действие при окислительном повреждении органов, включая легкие и мозг [12].

На основании литературных данных было сделано предположение об эффективности применения АФВ;(H₂O)_m у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), в отдаленном периоде болезни для снижения признаков гипоксемии, метаболических нарушений, интоксикации и синдрома хронической усталости (СХУ).

Целью настоящего совместного исследования с японскими коллегами было изучение безопасности и эффективности ингаляций “активной формы водорода” (АФВ;(H₂O)_m) в реабилитационной программе пациентов перенесших инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, в период выздоровления.

Работа по применению ингаляций АФВ;(H₂O)_m в реабилитационной программе у лиц перенесших COVID-19 выполняется впервые.

¹ Японские авторы предлагают пользоваться термином “активная форма водорода” (АФВ;(H₂O)_m).

Общая характеристика пациентов в группах на момент включения в исследование Me (Q₂₅;Q₇₅)

Показатель	Контрольная группа, n=30	Основная группа, n=30	Значение p
Возраст (лет)	51 (25; 70)	53 (22; 70)	p=0,738
Пол (м/ж)	4/26	5/25	p=0,718
Период после заболевания COVID-19 (мес.)	7 (1; 9)	7 (2; 9)	p=0,668
ИМТ (кг/м ²)	30 (23,3; 47,5)	29 (19,72; 56,1)	p=0,738
ЧСС (уд./мин)	76 (63; 98)	78 (53; 93)	p=0,945
SpO ₂ , %	97 (94; 99)	97 (94; 99)	p=0,437
Количество курящих (n)	6	8	p=0,542
Количество медицинских работников, имеющих в анамнезе хронические заболевания респираторного тракта (n)	3	5	p=0,448
Количества медицинских работников, имеющих в анамнезе аллергические заболевания (n)	8	10	p=0,574

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Материал и методы

В рандомизированное контролируемое параллельное проспективное исследование были включены 60 пациентов (медицинский персонал ГБУЗ “ГКБ им. Д. Д. Плетнева ДЗМ”), перенесших COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) с мая по ноябрь 2020г, с постковидным синдромом (международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ-10): U09.9) [13] в период выздоровления, имеющие клинические проявления СХУ. Все получали стандартную терапию по протоколу ведения пациентов с СХУ (МКБ-10: G93.3): физиотерапию и вспомогательную медикаментозную терапию препаратами, содержащими магний, витамины группы В и L-карнитин. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (Основная) — 30 человек, которые получали стандартную терапию и ингаляции АФВ:(Н₂О)_м на протяжении 10 сут. и 2 группа (Контрольная) — 30 медицинских работников, которые получали только стандартную терапию. Распределение участников исследования на Основную или Контрольную группу осуществляли с помощью генератора случайных чисел. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Все пациенты, включенные в исследование, во время острой фазы COVID-19 получали лечение в связи с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, согласно временным методическим рекомендациям: “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19” (Версии 5, 6, 7, утвержденные Минздравом России 08.03.2020, 28.04.2020, 03.06.2020, соответственно).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ “ГКБ им. Д. Д. Плетнева ДЗМ” г. Москвы № 10-20 от 20.04.2020.

Критерии включения. Пациенты: 1) сотрудники ГБУЗ “ГКБ им. Д. Д. Плетнева ДЗМ” г. Москвы; 2) в возрасте >18 лет; 3) при наличии отрицательного теста к рибонуклеиновой кислоте коронавируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции на момент исследования; 4) при наличии документально подтвержденной компьютерной томографии (КТ) легких с признаками заболевания при COVID-19 (диффузного уплотнения легочной ткани по типу матового стекла); 5) при наличии 2 больших и не <6 малых диагностических признаков СХУ

(МКБ-10: G93.3) согласно критериям, разработанным Американским национальным центром хронической усталости (периодическая или усиливающаяся периодами усталость, отсутствие улучшения общего состояния после сна или длительного отдыха, плохая переносимость физической нагрузки, общая мышечная слабость, нарушения сна, психоэмоциональные нарушения, ухудшение памяти и внимания, тяжелые головные боли, которые ранее не наблюдались); 6) с отсутствием признаков респираторных нарушений (кашель, мокрота, одышка).

Критерии не включения. Пациенты: 1) нуждающиеся в респираторной поддержке; 2) с признаками острой и декомпенсированной формы сердечной недостаточности; 3) с признаками острой и с обострением хронической дыхательной недостаточности; 4) с острым нарушением мозгового кровообращения в течение последних 6 мес.; 5) с острым инфарктом миокарда в течение последних 6 мес.; 6) с сахарным диабетом в стадии декомпенсации; 7) беременность; 8) длительно применяющие (>14 дней) иммунодепрессанты (в т.ч. топические и системные глюкокортикостероиды или иммуномодулирующие (противовирусные) препараты в течение 6 мес.; 9) имеющие в анамнезе онкологические заболевания.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, отвечающее требованиям, изложенным в “Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации”, 1964г, последнего пересмотра 2013г, и в декларации ЮНЕСКО “Всеобщая декларация по биоэтике и правам человека”, 2005г.

При обследовании пациентов была выявлена проблема избыточной массы тела и склонность к ожирению. Характеристика степени поражения легких пациентов по данным КТ легких в острый период заболевания COVID-19 представлена на рисунке 1.

Дизайн исследования. Всем пациентам исходно, до момента рандомизации, проводили оценку частоты дыхательных движений, сердечных сокращений, уровня артериального давления (АД); КТ легких, эхокардиографии — сердечный выброс, среднее давление в легочной артерии, пульсоксиметрию (SpO₂), спирометрию. После рандомизации, в 1-е сут. терапии и на 10-е сут. исследования оценивали: показатели эндотелиальной функции, полученные методом плетизмографии (индекс ригид-

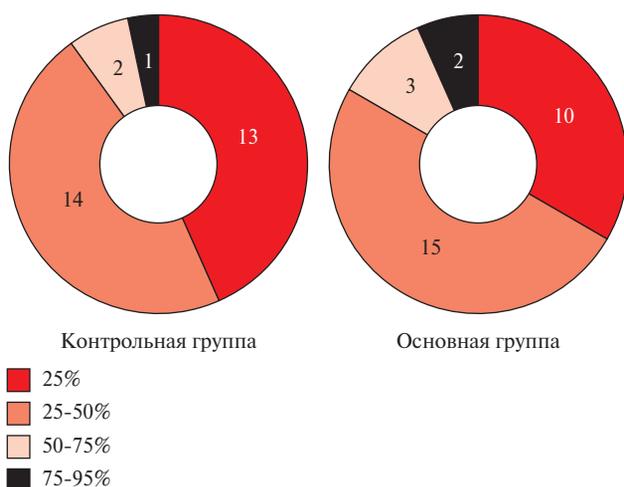


Рис. 1 Степень поражения легких пациентов по данным КТ в острый период заболевания COVID-19.



Рис. 2 Дизайн исследования.

ности, SI), индекс отражения (RI), проводили капилляроскопию, пульсоксиметрию (SpO_2), нагрузочный тест 6-минутной ходьбой; оценивали показатели газового состава артериальной, венозной и капиллярной крови (рН, парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2), парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$), сатурацию артериальной крови (SaO_2); концентрацию ионов бикарбоната (HCO_3^-) и лактата артериальной крови, парциальное напряжение кислорода в венозной крови (PvO_2), парциальное напряжение углекислого газа в венозной крови ($PvCO_2$), сатурацию венозной крови (SvO_2); концентрацию HCO_3^- и лактата венозной крови, парциальное напряжение кислорода в капиллярной крови (PcO_2), парциальное напряжение углекислого газа в капиллярной крови ($PcCO_2$), сатурацию капиллярной крови (ScO_2); концентрацию HCO_3^- и лактата капиллярной крови); расчетные данные внутрилегочного шунта (Qs/Qt по Бергтрену, 1942); показатели общего анализа крови (гемоглобин, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, тромбоциты), результаты биохимического исследования крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза, билирубин общий и прямой, ферритин, С-реактивный белок, прокальцитонин), коагулограмму крови. Дизайн исследования, представленный на рисунке 2, был утвержден на

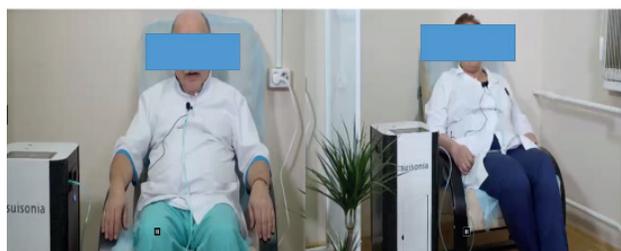


Рис. 3. Пациенты во время проведения реабилитационной программы атомарным водородом.

совместном, международном совещании участников рабочей группы от 19.11.2020, протокол № 3.

Ингаляционная терапия активной формой водорода.

Ингаляционная терапия АФВ; $(H(H_2O)_m)$ проводилась через носовую канюлю (Intersurgical Ltd, Великобритания), соединенную с аппаратом “SUISONIA” Японии). Все пациенты подвергались процедуре ежедневно, на протяжении 10 сут., в течение 90 мин согласно инструкции применения оборудования и опыта работы японских коллег (рисунок 3).

Статистический анализ.

Рандомизация групп и статистический анализ полученных результатов были выполнены с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8 и STATISTICA 12.0. Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Рандомизацию групп по исходным количественным показателям осуществляли с помощью непарного t-теста и критерия Манна-Уитни, сравнение качественных данных проводили с использованием таблиц сопряженности по критерию χ^2 с поправкой Йетса. Для того, чтобы установить одновременное влияние группы и продолжительности воздействия, а также оценить взаимодействие между этими факторами, использовали двухфакторный дисперсионный анализ Two-way ANOVA. В случае, если данные были непригодны к анализу в исходном виде, использовали преобразованные в логарифмы значения, после чего проводилась проверка нормальности и преобразованные данные подвергали дисперсионному анализу. При выявлении различий для попарного сравнения групп использовали парный и непарный t-тест для анализа зависимых и независимых выборок, соответственно. При попарном сравнении групп с распределением, отличным от нормального, для зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, для независимых — критерий Манна-Уитни. Исключением статистических выбросов проводили с использованием критерия ROUT при Q не $>1\%$. Качественные данные описывали абсолютными (n) и относительными частотами (%). Количественные переменные представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение (Mean \pm SD) или медианы (Me) с указанием интерквартильного интервала (Q₂₅;Q₇₅). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне проведения ингаляционной терапии АФВ; $(H(H_2O)_m)$ объективных, связанных с процедурой, побочных эффектов у пациентов выявлено не было. Из исследования на 3-и сут. в Контрольной группе выбыли 3 участника, а в Основной группе на

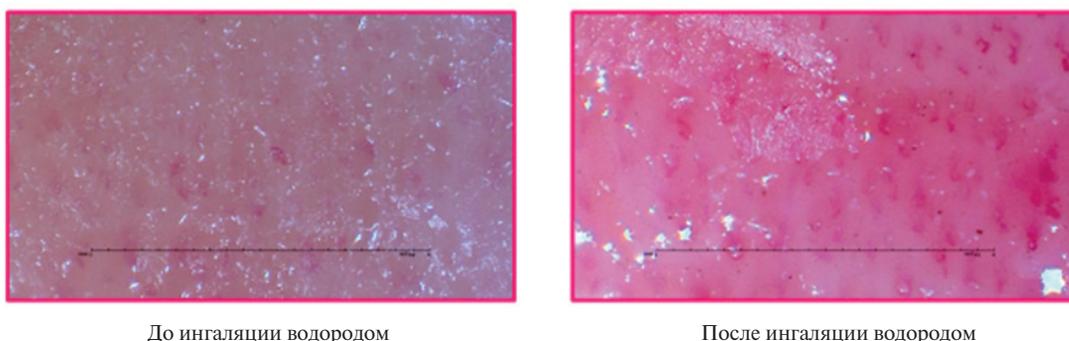


Рис. 4 Капилляроскопия пациента до и после ингаляции АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ (микроскоп с автофокусировкой VIEWTY).

Таблица 2

Показатели системного воспаления

Показатель	Контрольная группа 1-е сут.	Контрольная группа 10-е сут.	Основная группа 1-е сут.	Основная группа 10-е сут.
Лейкоциты (10×9 Ед/л)	$6,54 \pm 1,23$ (n=25)	$6,55 \pm 1,08$ (n=25)	$6,64 \pm 1,57$ (n=22)	$5,92 \pm 1,32^*$ (n=22)
Лимфоциты (%)	$35,41 \pm 6,23$ (n=25)	$35,82 \pm 7,9$ (n=25)	$31,61 \pm 5,49$ (n=22)	$32,40 \pm 6,84$ (n=22)
С-реактивный белок (мг/л)	$1,44 \pm 1,3$ (n=23)	$2,86 \pm 3,09$ (n=23)	$1,96 \pm 1,75$ (n=17)	$1,86 \pm 1,54$ (n=17)
Эозинофилы (%)	$2,62 \pm 1,47$ (n=23)	$2,87 \pm 2,30$ (n=23)	$1,89 \pm 1,08$ (n=22)	$1,92 \pm 1,16$ (n=22)
Миелоциты (%)	$0,28 \pm 0,13$ (n=25)	$0,28 \pm 0,13$ (n=25)	$0,25 \pm 0,08$ (n=22)	$0,28 \pm 0,13$ (n=22)
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	$52,52 \pm 8,04$ (n=24)	$51,24 \pm 6,1$ (n=24)	$55,94 \pm 6,3$ (n=22)	$54,07 \pm 12,9$ (n=22)
СОЭ (%)	$8,30 \pm 6,52$ (n=24)	$8,12 \pm 5,82$ (n=24)	$8,95 \pm 8,51$ (n=22)	$8,81 \pm 8,80$ (n=22)

Примечание: * — Основная группа 1-е сут. vs 10-е сут., $p < 0,05$. СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

2-е и 3-и сут. выбыли 2 пациента по причине несоблюдения требований протокола и подписанного добровольного информированного согласия.

В итоге в Основной группе было 27 пациентов, в Контрольной группе — 28 пациентов. Все полученные результаты были разделены на блоки клинических исследований: эндотелиальная функция сосудов; биологические маркеры системного воспаления крови; нагрузочный тест 6-минутной ходьбы; транспорт кислорода и внутрилегочное шунтирование.

Эндотелиальная функция сосудов

Исходно в исследованной выборке величина SI в Контрольной группе, в среднем, составила $8,1 \pm 2,0$ м/с, а в Основной группе — $8,8 \pm 1,8$ м/с, $p > 0,05$. На фоне ингаляционной терапии АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ в Контрольной группе отмечалось незначительное повышение SI с $8,19 \pm 2,0$ до $8,5 \pm 2,0$ м/с, в Основной группе, напротив, отмечалось достоверное снижение SI с $8,8 \pm 1,8$ до $6,8 \pm 1,5$ м/с (на $23 \pm 3\%$) ($p < 0,0001$), что также статистически значимо отличалось от результатов Контрольной группы в конечной точке наблюдения ($p < 0,01$).

Средние значения начальной величины RI пульсовой волны, связанного с тонусом мелких артерий, в Контрольной и Основной группах исходно различались: $59,5 \pm 11,86$ и $46,67 \pm 13,27\%$, соответственно ($p < 0,01$). Спустя 10 сут. ежедневных ингаляций АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ в Контрольной группе

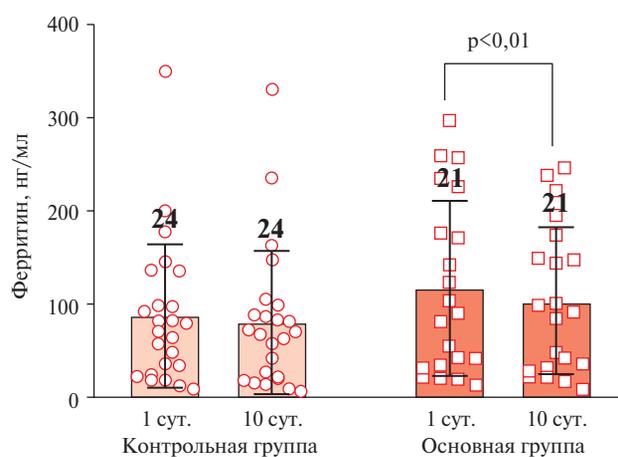


Рис. 5 Содержание ферритина в крови в 1-е и 10-е сут.

изменений по этому показателю не наблюдалось. В Основной группе в течение 10 сут. отмечался достоверный рост RI с $46,67 \pm 13,26$ до $63,32 \pm 13,44\%$ ($p < 0,0001$). У всех пациентов исходно сосудистый рисунок был обеднен: снижена плотность капиллярной сети. После ингаляции возросла численность капилляров на 1 мм длины дистальной фаланги каждого пальца, изменился размер капилляров, их ширина, длина и диаметр. На рисунке 4 представлен фотоснимок капилляроскопии валика ногтевого ложа одного из испытуемых до и после ингаляции АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$.

Динамика показателей кислотно-основного равновесия, транспорта кислорода и внутрилегочного шунтирования

Показатель	Единицы измерения	Контрольная группа (n=27)		Основная группа (n=28)	
		1-е сут.	10-е сут.	1-е сут.	10-е сут.
Артериальная кровь					
pH	-	7,38±0,08	7,40±0,04	7,35±0,15	7,40±0,0
PaO ₂	мм рт.ст.	86,0±10,1	88,9±4,8	82,28±6,0 [§]	89,5±5,7
PaCO ₂	мм рт.ст.	41,4±3,2	42,5±2,5	41,53±4,1	42,1±3,3
SaO ₂	%	93,9±3,8*	95,8±2,2	93,6±2,3	96,5±2,1
HCO ₃ ⁻	ммоль/л	26,1±2,1	26,64±1,6	25,66±3,0	25,5±2,8
Лактат	ммоль/л	1,74±0,5	2,04±0,4	2,06±0,9	1,10±0,5
Венозная кровь					
pH	-	7,35±0,03	7,35±0,13	7,35±0,03	7,33±0,04
PaO ₂	мм рт.ст.	31,0±6,1* [§]	36,0±4,8	26,9±5	34,8±5,6
PaCO ₂	мм рт.ст.	50,34±6,7	46,3±7,2	50,9±8,1	50,2±6,3
SaO ₂	%	64,6±14,4	66,5±18,3	51,8±20,6*	61,1±18,1
HCO ₃ ⁻	ммоль/л	26,13±2,1	26,6±1,6	25,6±3,0	25,5±2,7
Лактат	ммоль/л	2,05±0,6 [§]	1,1±0,8	2,51±0,8 [§]	1,55±1,0
Капиллярная кровь					
pH	-	7,33±0,03	7,35±0,04	7,36±0,07	7,36±0,04
PaO ₂	мм рт.ст.	41,8±5,1 [†]	56,7±5,4	48,7±15,4 [†]	63,8±21,2
PaCO ₂	мм рт.ст.	46,5±4,2	44,1±5,5 [#]	43,3±6,7	39,7±5,5
SaO ₂	%	80,8±1,6 [§]	84,8±2,2	82,2±4,2 [§]	86,2±4,8
HCO ₃ ⁻	ммоль/л	29,5±3,0	27,9±3,0	29,0±3,6	27,5±3,3
Лактат	ммоль/л	1,77±0,4*	1,24±0,3**	2,9±0,8	2,0±0,8
Расчетные данные внутрилегочного шунта					
Qs/Qt	%	7,14±5,5	4,32±1,35	8,98±5,07 [†]	5,34±3,2

Примечание: 1-е сут. vs 10-е сут.: * — p<0,05, † — p<0,01, § — p<0,001, || — p<0,0001; Контрольная группа vs Основная группа: † — p<0,05, # — p<0,01, ** — p<0,0001. pH — водородный показатель.

Маркеры системного воспаления

Результаты динамики показателей системного воспаления представлены в таблице 2, из которой видно, что изменения касались только уровня лейкоцитов, который в Основной группе достоверно снизился на 10-е сут.

Биохимическое исследование крови

При сравнении результатов после ингаляционной терапии на 10-е сут. достоверных изменений активности АЛТ, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина в Контрольной группе не наблюдалось. В Основной группе отмечено достоверное снижение АЛТ с 24,0±12,7 до 20,22±10,61 Ед/л (p<0,001), увеличение уровня прямого билирубина с 2,99±1,41 до 3,39±1,34 мкмоль/л, (p<0,01). Результат динамики содержания ферритина в крови представлен на рисунке 5, который демонстрирует достоверное снижение его уровня на 10-е сут. в Основной группе.

Нагрузочный тест с 6-минутной ходьбой

Средняя величина пройденного расстояния во время 6-минутной ходьбы исходно в Основной группе была выше, чем в Контрольной группе и составляла 430±45 и 397±30 м соответственно (p<0,001). К концу наблюдения на 10-е сут., до-

стоверное увеличение расстояния, пройденного в течение 6 мин, до 569±60 м отмечалось только в Основной группе (p<0,0001). Сравнение результатов двух групп, полученных на 10-е сут., показало, что данный параметр был, в среднем, на 30% выше в группе, подвергшейся ингаляционной терапии АФВ;(Н(Н₂О)_м), чем в Контрольной группе (p<0,0001).

У всех пациентов в состоянии покоя отмечались нормальные показатели пульсоксиметрии (SpO₂), однако на фоне нагрузки фиксировалась десатурация. При сравнении этого показателя на 1-е и 10-е сут. достоверной разницы между группами не было. Внутри группы, подвергшейся ингаляционной терапии АФВ;(Н(Н₂О)_м), отмечался достоверный рост минимальной SpO₂ с 92,25±2,9 до 94,25±1,56% (p<0,05), чего не отмечалось в Контрольной группе.

Транспорт кислорода

Результаты показателей кислотно-основного равновесия, транспорта кислорода и внутрилегочного шунтирования представлены в таблице 3. На 10-е сут. на фоне ингаляционной терапии АФВ;(Н(Н₂О)_м) было отмечено достоверное увеличение PaO₂ (p<0,0001) и уровня лактата в крови (p<0,0001).

Уровень лактата артериальной крови в Основной группе был ниже в сравнении с Контрольной группой ($p < 0,0001$). Кроме того, в Основной группе наблюдалось достоверное снижение фракции внутривенного шунта более чем на 60% ($p < 0,01$). В Контрольной группе на 10-е сут. отмечено увеличение PaO_2 ($p < 0,01$) и содержания лактата ($p < 0,05$) только в венозной и капиллярной крови.

Обсуждение

Согласно данным Института глобальных медицинских наук Калифорнийского университета, в группе риска заболевания COVID-19 на первом месте стоят врачи, медицинские сестры и технический персонал, работающий в медицинских учреждениях [14].

Страны, столкнувшиеся с пандемией в конце 2019г и первые месяцы 2020г, пережили существенный подъем заболеваемости и смертности среди медицинского персонала вследствие COVID-19 [15].

В ГБУЗ “ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ” г. Москвы заболеваемость COVID-19 среди сотрудников составляла от 30 до 100% в зависимости от профиля отделения и вида оказываемой помощи. Наиболее высокая заболеваемость наблюдалась в отделениях экстренной медицины: в первую очередь, в отделениях реанимации и интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации, а также неврологии и кардиологии. Тяжелые последствия COVID-19 выявляются у этих пациентов как в подостром, так и в восстановительном периоде и требуют реабилитации в связи с существенным снижением качества жизни.

В результате научных исследований, проведенных с 2020 по 2021гг, были выявлены временные критерии подострого синдрома и периода выздоровления пациентов, перенесших COVID-19 [16].

В данной статье рассмотрены СХУ, как один из ведущих симптомокомплексов периода выздоровления пациентов, перенесших COVID-19, и влияние ингаляционной терапии АФВ; $(H_2O)_m$ на динамику течения болезни.

Существуют различные причины развития СХУ у пациентов, перенесших вирусную инфекцию SARS-CoV-2:

- прямое повреждение органов и тканей вирусом во время затяжного течения болезни, а также во время реанимационных мероприятий и при обострении хронических заболеваний в острый период [17];
- дисфункция структур головного мозга в области лимбической системы и гипоталамуса [18];
- дисрегуляция взаимодействия парасимпатической и симпатической нервных систем [19];
- прямое повреждающее действие вирусных частиц на эндотелий сосудов [20];
- персистенция вируса в организме человека [21];
- изменения уровня циркулирующего серотонина вследствие нарушения гемостаза [22];

— наличие тромбов, а также продуктов их лизиса в капиллярах и венах, провоцирующих воспалительную реакцию [23].

Процесс репликации вируса SARS-CoV-2 сопровождается нарушением в системе окислительно-восстановительных реакций гомеостаза человека, увеличением концентрации оксикетостероидов в моче и нарушением печеночного клиренса кортизола. В конечном счете, все эти метаболические процессы влияют на азотистый обмен. Постепенное восстановление баланса азота происходит позже, в подострый период и в фазу восстановления, когда исчезают клинические признаки острого заболевания. Все эти изменения, возможно обуславливают метаболические нарушения, и дисфункцию соединительной ткани сосудов, “скрытую” гипоксемию, которые клинически проявляются в виде СХУ.

Из 100% сотрудников нашей клиники, заболевших COVID-19, на момент исследования 99% приступили к своим профессиональным обязанностям, но большинство из них нуждались в реабилитационных мероприятиях.

В последнее время среди реабилитационных мероприятий особое место занимает использование ингаляций газовой смеси с активной формой водорода АФВ; $(H_2O)_m$. Вдыхание 1-4% АФВ; $(H_2O)_m$ продемонстрировало эффективность и безопасность. Ни у одного пациента в исследовании в период выздоровления от COVID-19 на фоне ингаляции АФВ; $(H_2O)_m$ и по окончании процедуры осложнений не возникло.

Ингаляционная терапия АФВ; $(H_2O)_m$ сопровождалась достоверным снижением лейкоцитов и повышением лимфоцитов — маркеров воспаления, что является следствием антиоксидантного и противовоспалительного эффекта активной формы водорода.

Продемонстрированы уникальные преимущества применения АФВ; $(H_2O)_m$. У всех пациентов исследуемой когорты изначально отмечались признаки эндотелиальной дисфункции как проявление прямого повреждения эндотелия, нарушения коагуляции, частично вызванного свободными радикалами. Улучшение показателей эндотелиальной функции SI и RI также является следствием антиоксидантного и противовоспалительного эффекта терапии активной формой водорода.

Снижение признаков эндотелиальной дисфункции позволило восстановить гемореологический баланс крови, нарушение которого неизбежно приводит к поражению органов и развитию полиморфной патологии [24].

У всех пациентов обеих групп наблюдались признаки скрытой гипоксемии, нарушение транспорта кислорода, метаболизма лактата, высокий показатель внутривенного шунта крови. Статистически достоверное повышение PaO_2 , SaO_2 , снижение фрак-

ции шунта крови на фоне ингаляции АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ связано с улучшением микроциркуляции, что было наглядно продемонстрировано на снимках, сделанных во время капилляроскопии до и после ингаляции АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ (рисунок 4). Восстановление кровообращения и транспорта кислорода обуславливает восстановление уровня лактата, снижение анаэробной нагрузки на организм и повышение толерантности к физической нагрузке.

Заключение

Ингаляционная терапия АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ в реабилитационной программе пациентов, перенесших

COVID-19, в период выздоровления, оказалась безопасным и высокоэффективным лечебным методом. Отмечена положительная динамика в виде уменьшения проявлений скрытой гипоксемии, повышения толерантности к физической нагрузке, снижения эндотелиальной дисфункции. Из лабораторных тестов отмечается уменьшение числа лейкоцитов, нормализация метаболизма лактата и снижение фракции внутривенного шунтирования крови справа-налево.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Dole M, Wilson FR, Fife WP. Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer. *Science*. 1975;190(4210):152-4. doi:10.1126/science.1166304.
- Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*. 2007;13(6):688-94. doi:10.1038/nm1577.
- Shao A, Wu H, Hong Y, et al. Hydrogen-Rich Saline Attenuated Subarachnoid Hemorrhage-Induced Early Brain Injury in Rats by Suppressing Inflammatory Response: Possible Involvement of NF- κ B Pathway and NLRP3 Inflammasome. *Mol Neurobiol*. 2016;53(5):3462-76. doi:10.1007/s12035-015-9242-y.
- Tian Y, Guo S, Zhang Y, et al. Effects of Hydrogen-Rich Saline on Hepatectomy-Induced Postoperative Cognitive Dysfunction in Old Mice. *Mol Neurobiol*. 2017;54(4):2579-84. doi:10.1007/s12035-016-9825-2.
- Buchholz BM, Kaczorowski DJ, Sugimoto R, et al. Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury. *Am J Transplant*. 2008;8(10):2015-24. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02359.x.
- Chen H, Sun YP, Li Y, et al. Hydrogen-rich saline ameliorates the severity of L-arginine-induced acute pancreatitis in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;393(2):308-13. doi:10.1016/j.bbrc.2010.02.005.
- Kawasaki H, Guan J, Tamama K. Hydrogen gas treatment prolongs replicative lifespan of bone marrow multipotential stromal cells in vitro while preserving differentiation and paracrine potentials. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;397(3):608-13. doi:10.1016/j.bbrc.2010.06.009.
- Xie K, Yu Y, Zhang Z, et al. Hydrogen gas improves survival rate and organ damage in zymosan-induced generalized inflammation model. *Shock*. 2010;34(5):495-501. doi:10.1097/SHK.0b013e3181def9aa.
- Ohta S. Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress with potential for the improvement of mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(5):586-94. doi:10.1016/j.bbagen.2011.05.006.
- Ge L, Yang M, Yang NN, et al. Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas for various diseases. *Oncotarget*. 2017;8(60):102653-73. doi:10.18632/oncotarget.21130.
- Qian L, Wu Z, Cen J, et al. Medical Application of Hydrogen in Hematological Diseases. *Medical Application of Hydrogen in Hematological Diseases*. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:3917393. doi:10.1155/2019/3917393.
- Kawamura T, Huang CS, Tochigi N, et al. Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of lung transplant-induced ischemia/reperfusion injury in rats. *Transplantation*. 2010;90(12):1344-51. doi:10.1097/TP.0b013e3181fe1357.
- MKB-10. (In Russ.) МКБ-10. <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>. (08.09.2021).
- Chen YH, Glymour M, Riley A, et al. Excess mortality associated with the COVID-19 pandemic among Californians 18-65 years of age, by occupational sector and occupation: March through November 2020. *PLoS One*. 2021;16(6). doi:10.1371/journal.pone.0252454.
- Ing EB, Xu QA, Salimi A, et al. Physician deaths from corona virus (COVID-19) disease. *Occup Med (Lond)*. 2020;70(5):370-4. doi:10.1093/occmed/kqaa088.
- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626-31. doi:10.1038/s41591-021-01292-y.
- Yong SJ. Long-Haul COVID-19: Putative Pathophysiology, Risk Factors, and Treatments. *Preprints*. 2020; 2020120242. doi:10.20944/preprints202012.0242.v1.
- Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202(3):415-24. doi:10.1084/jem.20050828.
- Hajra A, Mathai SV, Ball S. Management of Thrombotic Complications in COVID-19: An Update. *Drugs*. 2020;80(15):1553-62. doi:10.1007/s40265-020-01377-x.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950-73. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- Melo G, Lazarini F, Levallois S, et al. COVID-19-associated olfactory dysfunction reveals SARS-CoV-2 neuroinvasion and persistence in the olfactory system. *bioRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.11.18.388819.
- Drobizhev MY. COVID-19 and selective serotonin reuptake inhibitors. Clinical protective effects of fluvoxamine in patients with COVID-19. *Nervnye bolezni*. 2020;(3):52-57. (In Russ.) Дробижев М. Ю. COVID-19 и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Клинические протективные эффекты флувоксамина у пациентов с COVID-19. *Нервные болезни*. 2020;(3):52-57. doi:10.24411/2226-0757-2020-12230.
- Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(36):15880-5. doi:10.1073/pnas.1005743107.
- Mayanskaya SD, Antonov AR, Popova AA, et al. Early markers of endothelial dysfunction in the dynamics of the development of arterial hypertension in young people. *Kazanskij Med J*. 2009;90;1:32-7. (In Russ.) Маянская С. Д., Антонов А. Р., Попова А. А. и др. Ранние маркеры дисфункции эндотелия в динамике развития артериальной гипертонии у лиц молодого возраста. *Казанский медицинский журнал*. 2009;90;1:32-7.