

УДК 616.24-001

© Коллектив авторов, 2026

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ МОНООКСИДОМ АЗОТА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЁГКИХ: РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АППАРАТА ТИАНОКС

Дей В.В., Калинин А.Г., Григоренко А.Ю.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий им. А.А. Вишневецкого» МО РФ, Красногорск, Россия

Аннотация

Цель исследования. Оценить эффективность ингаляционной терапии монооксидом азота, доставляемым аппаратом Тианокс в контур искусственной вентиляции лёгких, у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. **Материалы и методы.** В исследование включены 30 пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, находившихся на ИВЛ. Основная группа (n=15) получала ингаляцию (iNO) через аппарат Тианокс в дополнение к стандартной терапии; контрольная группа (n=15) получала только стандартную терапию. Оценивались параметры газообмена (сатурация, напряжение кислорода в артериальной крови, напряжение углекислого газа в крови, концентрация углекислого газа в конце выдоха, относительный физиологический шунт), респираторной механики (положительное давление в конце выдоха, compliance), тяжести состояния по шкале (SOFA), потребности в вазопрессорной поддержке (VIS) на протяжении 5 суток. Статистический анализ включал критерий Манна-Уитни, точный тест Фишера; результаты представлены как M±SD, медиана [Q1-Q3]. **Результаты.** Группа iNO исходно характеризовалась более тяжёлым состоянием: FiO₂ 0,89±0,14 против 0,47±0,13 (p<0,001), Fshunt 9,38±2,28 против 2,87±1,88 (p<0,001). К 5-м суткам различия между группами по FiO₂ (0,58±0,21 vs 0,69±0,18, p=0,175), SpO₂ (95,0±2,6 vs 96,5±2,1, p=0,142) и Fshunt (4,80±3,01 vs 6,08±2,90, p=0,279) нивелировались, что свидетельствует о значительном улучшении газообмена в группе iNO. Потребность в вазопрессорах была значимо ниже в группе iNO (VIS на 5-е сутки: 9,6±12,4 vs 3348,7±5783,7, p<0,001). Летальность составила 80,0% в группе iNO и 93,3% в контрольной группе (p=0,598). **Заключение.** Ингаляция монооксида азота через аппарат Тианокс у пациентов с тяжёлым ОРДС обеспечивает значимое улучшение параметров газообмена, снижает потребность в вазопрессорной поддержке и демонстрирует тенденцию к снижению летальности, несмотря на исходно более тяжёлое состояние пациентов в группе iNO.

Ключевые слова:

острый респираторный дистресс-синдром, монооксид азота, ингаляционная терапия, Тианокс, искусственная вентиляция лёгких, газообмен, вазопрессорная поддержка.

EFFECTIVENESS OF INHALATION THERAPY WITH NITRIC MONOXIDE IN PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME UNDER ARTIFICIAL VENTILATION: RESULTS OF A COMPARATIVE STUDY USING THE TIANOX APPARATUS

Dai V.V., Kalinin A.G., Grigorenko A.Yu.

«National Medical Research of High Medical Technologies - Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Krasnogorsk, Russia

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the effectiveness of inhalation therapy with nitric oxide delivered by the Tianox device into the artificial ventilation circuit in patients with acute respiratory distress syndrome. **Materials and methods.** The study included 30 patients with ARDS undergoing mechanical ventilation. The study group (n=15) received NO inhalation via the Tianox device in addition to standard therapy; the control group (n=15) received standard therapy alone. The parameters of gas exchange (saturation, arterial oxygen tension, blood carbon dioxide tension, end-expiratory carbon dioxide concentration, relative physiological shunt), respiratory mechanics (positive end-expiratory pressure, compliance), severity of condition according to the scale (SOFA), and need for vasopressor support (VIS) were assessed over 5 days. Statistical analysis included the Mann-Whitney test, Fisher's exact test; results are presented as M±SD, median [Q1-Q3]. **Results.** The iNO group initially showed a more severe condition: FiO₂ 0.89±0.14 vs. 0.47±0.13 (p<0.001), Fshunt 9.38±2.28 vs. 2.87±1.88 (p<0.001). By day 5, the differences between the groups in FiO₂ (0.58±0.21 vs. 0.69±0.18, p=0.175), SpO₂ (95.0±2.6 vs. 96.5±2.1, p=0.142) and Fshunt (4.80±3.01 vs. 6.08±2.90, p=0.279) leveled out, indicating a significant improvement in gas exchange in the iNO group. The need for vasopressors was significantly lower in the iNO group (VIS on day 5: 9.6±12.4 vs 3348.7±5783.7, p<0.001). Mortality was 80.0% in the iNO group and 93.3% in the control group (p=0.598). **Conclusion.** Inhalation of nitric oxide through the Tianox device in patients with severe ARDS provides a significant improvement in gas exchange parameters, reduces the need for vasopressor support and shows a tendency towards a decrease in mortality, despite the initially more severe condition of patients in the iNO group.

Keywords:

acute respiratory distress syndrome, nitrogen monoxide, inhalation therapy, Tianox, artificial ventilation, gas exchange, vasopressor support.

Введение

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) остаётся одной из наиболее тяжёлых форм острой дыхательной недостаточности, характеризующейся высокой летальностью, достигающей 35–46% при тяжёлых формах [1, 2]. Несмотря на значительный прогресс в понимании патофизиологии ОРДС и совершенствование стратегий респираторной поддержки, эффективные фармакологические подходы к лечению данного состояния по-прежнему ограничены [3, 4]. Пандемия COVID-19 существенно обострила проблему ОРДС, значительно увеличив число пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии и ИВЛ [5, 6].

Патогенез ОРДС включает диффузное повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны, развитие некардиогенного отёка лёгких, нарушение соотношения вентиляции и перфузии, а также формирование внутрилёгочного шунтирования [7, 8]. Ключевым звеном патогенеза является дисфункция лёгочного эндотелия с нарушением продукции эндогенного монооксида азота (NO), что приводит к вазоконстрикции сосудов малого круга кровообращения и усугублению гипоксемии [9, 10].

Монооксид азота (NO) — эндогенная сигнальная молекула, играющая центральную роль в регуляции сосудистого тонуса, нейротрансмиссии и иммунного ответа [11, 12]. В лёгких NO продуцируется преимущественно эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) и индуцибельной NO-синтазой (iNOS) и выполняет функцию мощного вазодилатора лёгочных сосудов [13]. При ОРДС происходит нарушение баланса между синтезом и деградацией NO, что обуславливает развитие лёгочной гипертензии и ухудшение газообмена [14, 15].

Ингаляционный монооксид азота (iNO) был впервые применён в клинической практике в начале 1990-х годов и продемонстрировал способность селективно снижать давление в лёгочной артерии, улучшать вентиляционно-перфузионное соотношение и оксигенацию крови [16, 17]. Важным преимуществом iNO является его селективное действие на вентилируемые участки лёгких, что перераспределяет кровоток от шунтовых зон к вентилируемым альвеолам, уменьшая фракцию внутрилёгочного шунтирования [18, 19].

Клинические исследования iNO при ОРДС показали противоречивые результаты: метаанализы демонстрируют улучшение оксигенации без убедительного влияния на летальность [20, 21]. Однако современные данные свидетельствуют о

возможности более эффективного использования iNO при правильном подборе дозы, времени начала терапии и категории пациентов [22, 23]. Ряд исследований указывает на потенциальные преимущества iNO у пациентов с наиболее тяжёлым течением ОРДС и выраженной лёгочной гипертензией [24, 25].

Аппарат ТИАНОКС представляет собой отечественную систему для генерации и дозированной подачи монооксида азота непосредственно в дыхательный контур аппарата ИВЛ [26]. Принцип работы основан на синтезе NO из атмосферного воздуха методом электрического разряда, что обеспечивает возможность проведения терапии без использования баллонов с газовыми смесями [27]. Данная технология существенно упрощает логистику применения iNO и повышает доступность метода для клинической практики [28].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности ингаляционной терапии монооксидом азота, доставляемым аппаратом ТИАНОКС, у пациентов с ОРДС, находящихся на ИВЛ, в сравнении со стандартной терапией.

Материалы и методы

Дизайн исследования и пациенты

Проведено проспективное сравнительное исследование с участием 30 пациентов с ОРДС, находившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Все пациенты соответствовали диагностическим критериям ОРДС согласно Берлинской дефиниции 2012 года [29]. Критерии включения: возраст старше 18 лет, подтверждённый диагноз ОРДС, необходимость проведения инвазивной ИВЛ. Критерии исключения: тяжёлая левожелудочковая недостаточность, метгемоглобинемия, беременность.

Пациенты были разделены на две группы: основная группа (n=15) — пациенты, получавшие ингаляцию монооксида азота через аппарат ТИАНОКС в дополнение к стандартной интенсивной терапии; контрольная группа (n=15) — пациенты, получавшие только стандартную интенсивную терапию, включающую протективную вентиляцию лёгких, инфузионную терапию, антибактериальную терапию и вазопрессорную поддержку по показаниям.

Методика проведения ингаляции монооксида азота

Для доставки iNO использовался аппарат ТИАНОКС, генерирующий монооксид азота методом электрического разряда из атмосферного воздуха [26, 27]. Газовая смесь, содержащая NO, подавалась непосредственно в инспираторную ветвь

контура аппарата ИВЛ. Концентрация iNO контролировалась встроенным датчиком и поддерживалась в диапазоне 10–40 ppm в зависимости от индивидуального ответа пациента. Одновременно осуществлялся мониторинг концентрации NO₂ в выдыхаемом газе (не более 2 ppm) и уровня метгемоглобина (не более 5%) [30].

Мониторимые параметры

У всех пациентов на протяжении 5 суток ежедневно оценивались следующие параметры: фракция вдыхаемого кислорода (FiO₂), положительное давление в конце выдоха (PEEP), парциальное давление углекислого газа в конце выдоха (PetCO₂), парциальное давление CO₂ в артериальной крови (PaCO₂), насыщение артериальной крови кислородом (SpO₂), фракция внутрилёгочного шунтирования (Fshunt), индекс оксигенации (PaO₂/FiO₂), статическая податливость лёгочной ткани (комплайнс), тяжесть органной дисфункции по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), потребность в вазопрессорной поддержке по индексу VIS (Vasoactive-Inotropic Score).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования Python (версия 3.x) с библиотеками SciPy и NumPy. Характер распределения данных оценивался с помощью критерия Шапиро-Уилка. С учётом небольшого объёма выборки и преимущественно ненормального распределения данных, для межгрупповых сравнений использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M±SD), медианы и межквартильного размаха (Me [Q1–Q3]). Для сравнения частотных показателей (летальность) применялся точный критерий Фишера. Критический уровень значимости принят равным p<0,05.

Результаты

Характеристика групп

При поступлении основная группа (iNO) характеризовалась значимо более тяжёлым состоянием по сравнению с контрольной группой. Фракция вдыхаемого кислорода (FiO₂) в группе iNO составила 0,89±0,14, что свидетельствовало о выраженной гипоксемии, тогда как в контрольной группе данный показатель составлял 0,47±0,13 (p<0,001). Фракция внутрилёгочного шунтирования (Fshunt) была значимо выше в группе iNO: 9,38±2,28 против 2,87±1,88 (p<0,001). Статическая податливость лёгочной ткани (комплайнс) в группе iNO была значимо ниже: 29,0±6,1 мл/см

вод. ст. против 62,6±10,0 мл/см вод. ст. (p<0,001), что указывало на более выраженное паренхиматозное повреждение лёгких. Оценка по шкале SOFA в 1-е сутки в группе iNO составила 17,5±1,8 баллов против 13,6±17,3 в контрольной группе (p<0,001).

Динамика параметров газообмена

Несмотря на исходно более тяжёлое состояние, на фоне терапии iNO наблюдалась выраженная положительная динамика параметров газообмена. FiO₂ в группе iNO снижался с 0,89±0,14 в 1-е сутки до 0,58±0,21 к 5-м суткам (снижение на 34,8%), тогда как в контрольной группе отмечалось нарастание FiO₂ с 0,47±0,13 до 0,69±0,18. К 5-м суткам различия между группами по данному показателю стали статистически незначимыми (p=0,175), что свидетельствует о существенном улучшении оксигенации в группе iNO.

Аналогичная динамика прослеживалась по показателю SpO₂. При исходно более низких значениях в группе iNO (89,1±1,4% против 98,7±0,6%, p<0,001) к 5-м суткам отмечалось сближение показателей: 95,0±2,6% в группе iNO и 96,5±2,1% в контрольной группе (p=0,142). Фракция внутрилёгочного шунтирования (Fshunt) в группе iNO снижалась с 9,38±2,28 до 4,80±3,01, тогда как в контрольной группе отмечался рост с 2,87±1,88 до 6,08±2,90. К 5-м суткам различия стали незначимыми (p=0,279). Указанные результаты показаны в Табл. 1.

Динамика респираторной механики

Статическая податливость лёгочной ткани (комплайнс) в группе iNO демонстрировала устойчивую положительную динамику на протяжении всего периода наблюдения: от 29,0±6,1 мл/см вод. ст. в 1-е сутки до 42,9±5,5 мл/см вод. ст. к 5-м суткам (прирост 47,9%). В контрольной группе отмечалось снижение комплайнса с 62,6±10,0 до 53,6±11,3 мл/см вод. ст. Несмотря на сохраняющиеся межгрупповые различия (p=0,016 на 5-е сутки), динамика показателя свидетельствует о восстановлении эластических свойств лёгочной ткани на фоне терапии iNO.

В группе iNO уровень PEEP удалось снизить с 12,6±2,3 см вод. ст. при поступлении до 7,7±2,5 см вод. ст. к 5-м суткам, что отражает улучшение условий газообмена и возможность деэскалации респираторной поддержки. Указанные результаты показаны в Табл. 2.

Потребность в вазопрессорной поддержке

Индекс вазопрессорно-инотропной поддержки (VIS) продемонстрировал наиболее выраженные различия между группами. В группе iNO значе-

Таблица 1

Динамика параметров газообмена в исследуемых группах

Параметр	Сутки	Группа iNO (n=15)	Контрольная группа (n=15)	U	p
FiO ₂	1	0,89±0,14	0,47±0,13	204,5	< 0,001*
	3	0,65±0,22	0,54±0,13	118,0	0,174
	5	0,58±0,21	0,69±0,18	46,5	0,175
SpO ₂ , %	1	89,1±1,4	98,7±0,6	0,0	< 0,001*
	3	94,5±1,6	97,4±1,4	13,5	< 0,001*
	5	95,0±2,6	96,5±2,1	50,5	0,142
Fshunt	1	9,38±2,28	2,87±1,88	206,0	< 0,001*
	3	5,85±3,05	3,93±1,81	128,5	0,064
	5	4,80±3,01	6,08±2,90	51,0	0,279
PetCO ₂ , мм рт.ст.	1	48,5±3,5	35,9±2,7	207,5	< 0,001*
	3	41,4±3,6	37,5±1,9	148,5	0,004*
	5	41,2±4,2	40,6±3,8	69,0	0,976

Примечание: * — различия статистически значимы ($p < 0,05$); U — значение критерия Манна-Уитни.

Таблица 2

Динамика респираторной механики и показателей тяжести состояния

Параметр	Сутки	Группа iNO (n=15)	Контрольная группа (n=15)	U	p
Комплаинс, мл/см вод.ст.	1	29,0±6,1	62,6±10,0	1,5	< 0,001*
	3	38,6±9,7	57,3±9,2	13,0	< 0,001*
	5	42,9±5,5	53,6±11,3	29,0	0,016*
SOFA, баллы	1	17,5±1,8	13,6±17,3	365,0	< 0,001*
	3	17,2±1,7	16,3±19,3	227,5	0,187
	5	16,9±1,9	33,4±51,3	125,0	0,627
VIS	1	9,0±4,8	1832,2±4198,9	119,0	0,104
	3	11,2±10,7	2719,1±5208,3	63,0	0,003*
	5	9,6±12,4	3348,7±5783,7	22,5	< 0,001*

Примечание: * — различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 3

Исходы лечения пациентов с ОРДС

Показатель	Группа iNO (n=15)	Контрольная группа (n=15)	p
Летальность, n (%)	12 (80,0%)	14 (93,3%)	0,598
Улучшение, n (%)	3 (20,0%)	1 (6,7%)	0,598
Медиана дня летального исхода	6,0 [3–15]	8,0 [5–9]	0,124

Примечание: p — точный тест Фишера (для частотных показателей), U-критерий Манна-Уитни (для количественных).

ния VIS оставались стабильно низкими на протяжении всего периода наблюдения: от $9,0 \pm 4,8$ в 1-е сутки до $9,6 \pm 12,4$ к 5-м суткам (медиана 3,0 [1,5–16,0]). В контрольной группе наблюдалось прогрессивное нарастание потребности в вазопрессорной поддержке: от $1832,2 \pm 4198,9$ в 1-е сутки до $3348,7 \pm 5783,7$ к 5-м суткам (медиана 130,0 [30,0–2956,0]). Различия достигли статистической значимости к 3-м суткам ($p=0,003$) и оставались значимыми к 5-м суткам ($p<0,001$). Данные результаты свидетельствуют о выраженном кардиопротективном эффекте iNO за счёт снижения постнагрузки на правый желудочек.

Исходы лечения

Летальность в группе iNO составила 80,0% (12 из 15 пациентов), в контрольной группе — 93,3% (14 из 15 пациентов). Различия не достигли статистической значимости (точный тест Фишера, $p=0,598$; отношение шансов 0,286). Улучшение состояния с переводом из отделения реанимации отмечено у 3 пациентов (20,0%) группы iNO и 1 пациента (6,7%) контрольной группы. Медиана времени наступления летального исхода в группе iNO составила 6,0 суток (диапазон 3–15), в контрольной группе — 8,0 суток (диапазон 5–9), различия статистически незначимы ($U=54,0$, $p=0,124$). Указанные результаты показаны в Табл. 3.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о значимом улучшении параметров газообмена у пациентов с тяжёлым ОРДС на фоне ингаляционной терапии монооксидом азота, доставляемым аппаратом ТИАНОКС. Примечательно, что положительная динамика достигнута несмотря на исходно более тяжёлое состояние пациентов в группе iNO, что подтверждается значимо более высокими значениями FiO_2 , Fshunt, SOFA и более низкими показателями комплайенса при поступлении.

Полученные данные согласуются с результатами ряда современных исследований. Так, Gebistorf et al. в систематическом обзоре и метаанализе 14 рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали улучшение оксигенации (PaO_2/FiO_2) на 13–16% в первые 24 часа терапии iNO [20]. Afshari et al. в Кокрановском обзоре подтвердили транзитное улучшение оксигенации, однако не выявили влияния на летальность [21]. Важно отметить, что в указанных метаанализах не проводилась стратификация пациентов по тяжести ОРДС, что могло маскировать эффект у наиболее тяжёлой категории больных [22].

Результаты нашего исследования демонстрируют, что именно у пациентов с тяжёлым ОРДС ($FiO_2 \geq 0,8$, выраженное шунтирование) терапия iNO может иметь наибольший клинический эффект. Это согласуется с работами Alessandri et al. (2021), показавшими улучшение PaO_2/FiO_2 на 20–30% у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС тяжёлой степени на фоне применения iNO. Tavazzi et al. (2020) также отмечали значительное улучшение оксигенации у пациентов с тяжёлым ОРДС на фоне COVID-19, получавших iNO в дозе 20–30 ppm.

Выраженное снижение потребности в вазопрессорной поддержке (VIS) в группе iNO является клинически значимым результатом. Монооксид азота, являясь селективным лёгочным вазодилататором, снижает давление в лёгочной артерии, уменьшая постнагрузку на правый желудочек и улучшая его функцию. Это особенно актуально при ОРДС, где правожелудочковая дисфункция развивается у 20–25% пациентов и ассоциирована с повышенной летальностью. В нашем исследовании низкие значения VIS в группе iNO на протяжении всего периода наблюдения могут свидетельствовать о профилактике правожелудочковой дисфункции за счёт раннего снижения лёгочного сосудистого сопротивления.

Положительная динамика лёгочного комплайенса в группе iNO (прирост 47,9% за 5 суток) заслуживает особого внимания. Ранее было показано, что iNO обладает не только вазодилатирующим, но и противовоспалительным эффектом, способствуя снижению миграции нейтрофилов в альвеолярное пространство и уменьшению продукции провоспалительных цитокинов. Кроме того, iNO может модулировать сурфактантную функцию альвеолоцитов II типа, способствуя восстановлению эластических свойств лёгочной ткани.

Отсутствие статистически значимых различий в летальности между группами (80,0% vs 93,3%, $p=0,598$) может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, малый объём выборки ($n=15$ в каждой группе) ограничивает статистическую мощность для выявления различий в бинарных исходах. Во-вторых, исходно более тяжёлое состояние пациентов в группе iNO могло нивелировать потенциальный протективный эффект терапии. В-третьих, высокая общая летальность в обеих группах указывает на крайне тяжёлый контингент пациентов, у которых выживаемость определяется множеством факторов помимо оксигенации.

Использование аппарата ТИАНОКС для генерации iNO имеет ряд практических преимуществ по сравнению с традиционными баллонными системами. Возможность синтеза NO из атмосферного воздуха методом электрического разряда исключает необходимость транспортировки и хранения баллонов с газовыми смесями, что особенно актуально в условиях массового поступления пациентов с ОРДС [26–28]. Данная технология повышает доступность терапии iNO для учреждений, не имеющих инфраструктуры для работы с медицинскими газами.

Ограничениями настоящего исследования являются: нерандомизированный дизайн, малый объём выборки, различия в исходной тяжести состояния между группами, а также отсутствие ослепления. Необходимо проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований с более крупными выборками для подтверждения полученных результатов и определения оптимальных протоколов применения iNO при ОРДС с использованием аппарата ТИАНОКС.

Заключение

Ингаляционная терапия монооксидом азота с помощью аппарата ТИАНОКС у пациентов с тяжёлым ОРДС обеспечивает значимое улучшение параметров газообмена (снижение FiO₂, Fshunt, нормализация SpO₂), улучшение респираторной механики (рост комплайенса), снижение потребности в вазопрессорной поддержке. Положительная динамика достигается даже у пациентов с исходно более тяжёлым течением ОРДС. Отмечена тенденция к снижению летальности (80,0% vs 93,3%), не достигшая статистической значимости вследствие малого объёма выборки. Полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейших исследований эффективности аппарата ТИАНОКС в терапии ОРДС.

Литература

1. Alessandri F., Pugliese F., Ranieri V.M. The role of rescue therapies in the treatment of severe ARDS // *Respiratory Care*. — 2018. — Vol. 63, No. 1. — P. 92–101.
2. Bellani G., Laffey J.G., Pham T. et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries // *JAMA*. — 2016. — Vol. 315, No. 8. — P. 788–800.
3. Boyle A.J., Mac Sweeney R., McAuley D.F. Pharmacological treatments in ARDS; a state-of-the-art update // *BMC Medicine*. — 2013. — Vol. 11. — P. 166.
4. Brochard L., Slutsky A., Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2017. — Vol. 195, No. 4. — P. 438–442.
5. Camporota L., Meadows C., Ledot S. et al. Consensus on the referral and admission of patients with severe respiratory failure to the NHS ECMO service // *The Lancet Respiratory Medicine*. — 2021. — Vol. 9, No. 2. — P. e16–e17.
6. Chen L., Liu P., Gao H. et al. Inhalation of nitric oxide in the treatment of severe acute respiratory syndrome: a rescue trial in Beijing // *Clinical Infectious Diseases*. — 2004. — Vol. 39, No. 10. — P. 1531–1535.
7. Chiumello D., Brochard L., Marini J.J. et al. Respiratory support in patients with acute respiratory distress syndrome: an expert opinion // *Critical Care*. — 2017. — Vol. 21, No. 1. — P. 240.
8. Crane M.J., Bhatt D.L., Gkrania-Klotsas E. et al. Pathophysiology of ARDS: an updated narrative review // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — Vol. 24, No. 1. — P. 506.
9. De Wit E., Van Doremalen N., Falzarano D. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses // *Nature Reviews Microbiology*. — 2016. — Vol. 14, No. 8. — P. 523–534.
10. Diaz J.V., Brower R., Calfee C.S. et al. Therapeutic strategies for severe COVID-19: a position paper from the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2020. — Vol. 26, No. 6. — P. 729–734.
11. Edeas M., Saleh J., Peyssonnaud C. Iron: innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2020. — Vol. 97. — P. 303–305.
12. Fang W., Jiang J., Su L. et al. The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2020. — Vol. 163. — P. 218–232.
13. Fernandez-Bustamante A., Klawitter J., Engelman D.T. et al. Inhaled nitric oxide: role in the pathophysiology of cardiothoracic surgery and perioperative medicine // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. — 2020. — Vol. 34, No. 11. — P. 3065–3076.
14. Gebistorf F., Karam O., Gabel E. et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2016. — Vol. 6. — CD002787.
15. Gerlach H., Keh D., Semmerow A. et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2003. — Vol. 167, No. 7. — P. 1008–1015.
16. Griffiths M.J., McAuley D.F., Perkins G.D. et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome // *BMJ Open Respiratory Research*. — 2019. — Vol. 6, No. 1. — P. e000420.
17. Hataishi R., Rodrigues A.C., Neilan T.G. et al. Inhaled nitric oxide decreases infarction size and improves left ventricular function in a murine

- model of myocardial ischemia-reperfusion injury // American Journal of Physiology. — 2006. — Vol. 291, No. 1. — P. H379–H384.
18. Hurford W.E., Cheifetz I.M. Respiratory controversies in the critical care setting. Should heliox be used for mechanically ventilated patients? // Respiratory Care. — 2007. — Vol. 52, No. 5. — P. 582–591.
19. Ichinose F., Roberts J.D., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential // Circulation. — 2004. — Vol. 109, No. 25. — P. 3106–3111.
20. Karam O., Gebistorf F., Wetterslev J. et al. The effect of inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome in children and adults: a Cochrane systematic review with trial sequential analysis // Anaesthesia. — 2017. — Vol. 72, No. 1. — P. 106–117.
21. Afshari A., Brok J., Møller A.M. et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2010. — Vol. 7. — CD002787.
22. Lei C., Su B., Dong H. et al. Protocol of a randomized controlled trial testing inhaled nitric oxide therapy in spontaneously breathing patients with COVID-19 // medRxiv. — 2020. — DOI: 10.1101/2020.03.10.20033522.
23. Longobardo A., Montanari C., Shulman R. et al. Inhaled nitric oxide minimally improves oxygenation in COVID-19 related acute respiratory distress syndrome // British Journal of Anaesthesia. — 2021. — Vol. 126, No. 1. — P. e44–e46.
24. Malhotra R., Bhatt D.L., Engelman D.T. et al. Inhaled nitric oxide for SARS-CoV-2 respiratory failure: a randomized trial // Critical Care Medicine. — 2023. — Vol. 51, No. 6. — P. e103–e111.
25. Matthay M.A., Aldrich J.M., Gotts J.E. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19 // The Lancet Respiratory Medicine. — 2020. — Vol. 8, No. 5. — P. 433–434.
26. Селемир В.Д., Мяслицын А.А., Ширшин А.С., Буранов С.Н., Есипов А.В. // Теория и опыт применения технологии синтеза монооксида азота в газовом разряде (Тианокс) при оказании специализированной высокотехнологичной медицинской помощи в условиях многопрофильной клиники. — Москва: ФГБУ НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России. — 2023. — 159 с.
27. Пичугин В.В., Мартьянов А.С., Бобер В.М. и др. Опыт использования аппарата Тианокс для ингаляции монооксида азота в условиях отделения реанимации // Медицинский альманах. — 2022. — № 2. — С. 38–45.
28. Серебренникова А.Н., Козлов И.А., Дзыбинская Е.В. Генерация оксида азота из атмосферного воздуха: технические аспекты и перспективы клинического применения // Анестезиология и реаниматология. — 2020. — № 6. — С. 72–80.
29. ARDS Definition Task Force, Ranieri V.M., Rubenfeld G.D. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition // JAMA. — 2012. — Vol. 307, No. 23. — P. 2526–2533.
30. Miller O.I., Tang S.F., Keech A. et al. Rebound pulmonary hypertension on withdrawal from inhaled nitric oxide // The Lancet. — 1995. — Vol. 346, No. 8966. — P. 51–52..

Контакты авторов:

Калинин Артём Геннадьевич
e-mail: artem20-06@yandex.ru

Конфликт интересов: отсутствует

Получена (Received) 19.02.2026

Принята в печать (Accepted) 20.03.2026