

# Применение ингаляционной формы монооксида азота в составе комбинированной терапии симптомного церебрального спазма у пациентов в остром периоде разрыва церебральных аневризм

А.В. Природов<sup>1,2</sup>, Е.Ю. Бахарев<sup>1</sup>✉, С.В. Журавель<sup>1,2,3</sup>, И.И. Гончарова<sup>1</sup>, Е.В. Клычникова<sup>1,2</sup>, М.В. Синкин<sup>1</sup>, И.В. Окунева<sup>1</sup>, А.А. Кочетова<sup>1</sup>, С.С. Петриков<sup>1,3</sup>, А.А. Гринь<sup>1,2</sup>, В.В. Крылов<sup>1,2</sup>

Отделение неотложной нейрохирургии

<sup>1</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Прироговский Университет)

Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, Научно-образовательный институт непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Юшук

Российская Федерация, 127206, Москва, ул. Вучетича, д. 9а

✉ Контактная информация: Бахарев Евгений Юрьевич, кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, старший научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: [ads\\_nvz@mail.ru](mailto:ads_nvz@mail.ru)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Симптомный церебральный сосудистый спазм (СС) является одним из наиболее опасных осложнений субарахноидального кровоизлияния (САК) вследствие разрыва церебральных аневризм, приводящих к отсроченной ишемии мозга. Патогенез СС связан в том числе с дефицитом эндотелиального вазорелаксирующего фактора – оксида азота (NO). Применение ингаляционного оксида азота может восполнить этот дефицит и способствовать уменьшению выраженности СС, однако клинические данные ограничены.

## ЦЕЛЬ

Оценить возможность применения ингаляционной терапии оксидом азота у пациентов с признаками симптомного сосудистого спазма в остром периоде нетравматического САК вследствие разрыва церебральных аневризм.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведена серия клинических наблюдений 9 пациентов (5 женщин, 4 мужчины; 35–74 лет), госпитализированных в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в 2022–2024 годах в острейшем периоде разрыва церебральных аневризм. Основным критерием включения было развитие симптомного СС, резистентного к стандартной терапии (блокаторы кальциевых каналов, индуцированная гипертензия) в течение 1 часа. Всем пациентам выполняли микрохирургическое клипирование аневризм. Ингаляции оксида азота проводили через лицевую маску аппаратом «Тианокс» в концентрации 55–80 ppm при FiO<sub>2</sub> 21% до регресса симптоматики. Оценивали клинический неврологический статус, параметры югулярной оксиметрии, показатели окислительного стресса (малоновый диальдегид, общая антиоксидантная активность) и эндогенной сосудистой регуляции (стабильные метаболиты NO (NOx), ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), NOx/АПФ), данные видеоэлектроэнцефалографического мониторинга и компьютерно-томографической (КТ)-перфузии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне ингаляционной терапии у 8 пациентов из 9 отмечен регресс симптомного СС, включая полное восстановление неврологических функций у 5 пациентов. Средний срок до регресса симптоматики – от 3 до 21 часа. У 2 пациентов при преждевременной отмене терапии наблюдали рецидив симптомов, что потребовало возобновления сеансов. КТ-перфузия у 7-е сутки у 4 пациентов показала обратимые очаговые нарушения перфузии головного мозга. Побочных эффектов (метгемоглобинемия более 3,5%, гипотензия, образование токсических концентраций диоксида азота (NO<sub>2</sub>)) не зарегистрировано. Летальность (n=2) была обусловлена внемозжечковыми осложнениями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингаляционная терапия оксидом азота у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием и симптомным сосудистым спазмом на самостоятельном дыхании безопасна и потенциально эффективна для быстрого регресса неврологических проявлений и улучшения перфузии мозга.

## Ключевые слова:

субарахноидальное кровоизлияние, оксид азота, церебральный ангиоспазм, церебральная ишемия

## Ссылка для цитирования

Природов А.В., Бахарев Е.Ю., Журавель С.В., Гончарова И.И., Клычникова Е.В., Синкин М.В. и др. Применение ингаляционной формы монооксида азота в составе комбинированной терапии симптомного церебрального спазма у пациентов в остром периоде разрыва церебральных аневризм. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2026;15(1):83–92. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2026-15-1-83-92>

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Благодарность, финансирование**

Работа выполнена при поддержке гранта АНО (Соглашение No 1603-32/23с)

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент  
 ВСА — внутренняя сонная артерия  
 ВЧД — внутричерепное давление  
 ДКТЧ — декомпрессивная трепанация черепа  
 ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких  
 КОС — кислотно-основное состояние  
 КТ — компьютерная томография  
 МДА — малоновый диальдегид  
 ОАА — общая антиокислительная активность  
 ПСА — передняя соединительная артерия  
 САК — субарахноидальное кровоизлияние  
 СМА — средняя мозговая артерия

СС — сосудистый спазм  
 ТКДГ — транскраниальная доплерография  
 ШИГ — шкала исходов Глазго  
 ШКГ — шкала комы Глазго  
 ЭЭГ — электроэнцефалография  
 CBF — объёмная скорость кровотока (*cerebral blood flow*)  
 CBV — средний объём крови (*cerebral blood volume*)  
 iNO — ингаляционная терапия оксидом азота  
 MTT — среднее время прохождения контраста (*mean transit time*)  
 NO — оксид азота  
 NO<sub>2</sub> — диоксид азота  
 NOx — стабильные метаболиты оксида азота

**ВВЕДЕНИЕ**

Церебральный сосудистый спазм (СС) является специфическим осложнением субарахноидального кровоизлияния (САК) вследствие разрыва церебральных аневризм, которое развивается в ответ на попадание крови в базальные цистерны основания мозга. СС является отсроченным осложнением САК и развивается после 3 суток от момента кровоизлияния, с максимальной выраженностью на 7–10-е сутки. Отсроченная ишемия мозга на фоне СС является основной причиной неблагоприятного исхода хирургического лечения в послеоперационном периоде. Частота неудовлетворительных исходов лечения у больных в остром периоде САК, в особенности у больных с массивными формами кровоизлияния, составляет около 20% [1–3].

Патогенез СС сложен и охватывает множественные звенья, одним из которых является нарушение обмена эндотелиального вазорелаксирующего фактора (оксида азота) и ауторегуляции мозгового кровотока.

Применение экзогенной ингаляционной формы оксида азота (NO) может скорректировать его недостаток в церебральных артериях и уменьшить выраженность СС и отсроченной ишемии мозга.

**Целью** проводимой работы является оценить возможность применения ингаляционной терапии оксидом азота у пациентов с признаками симптомного сосудистого спазма в остром периоде нетравматического САК вследствие разрыва церебральных аневризм.

**ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Провести клиническое обследование пациентов с нетравматическим САК вследствие разрыва церебральных аневризм для выявления случаев симптомного церебрального спазма, резистентного к стандартной терапии.
2. Провести ингаляционную терапию оксидом азота по разработанному протоколу у пациентов с симптомным церебральным спазмом на самостоятельном дыхании.
3. Оценить клиническую эффективность ингаляционной терапии по динамике неврологического статуса и времени регресса симптоматики.
4. Выполнить оценку югулярной оксиметрии, маркеров окислительного стресса (малоновый диальдегид (МДА), общая антиокислительная активность (ОАА)) и эндогенной сосудистой регуляции (стабильные метаболиты оксида азота (NOx), ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), NOx/АПФ) до начала и в процессе ингаляционной терапии.

5. Осуществить инструментальный мониторинг (видеоэлектроэнцефалография (видео-ЭЭГ), компьютерно-томографическая перфузия (КТ-перфузия)) для выявления изменений мозговой активности и перфузии в динамике.

6. Оценить безопасность методики по частоте развития метгемоглобинемии, гипотензии и токсических концентраций диоксида азота.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Дизайн исследования представлен серией клинических наблюдений. В исследование были включены 9 пациентов, которые были доставлены в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в острейшем периоде разрыва аневризмы.

Основным критерием включения пациента в исследование являлось развитие симптомного СС, не поддающегося стандартным методам терапии (применение блокаторов кальциевых каналов и гемодинамической терапии в рамках клинических рекомендаций МЗ РФ «Геморрагический инсульт», 2022) в течение 1 часа. Пациенты проходили лечение в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с 01.01.2022 по 01.09.2024. Всем пациентам выполняли микрохирургическое клипирование аневризмы. Тяжесть состояния до операции по шкале *Hunt–Hess* составляла II–IV ст. у всех пациентов. Выраженность базального кровоизлияния оценивали по шкалам *Hijdra*, *mFisher* [4, 5]. Среди пациентов, оперированных в острейшем периоде с момента кровоизлияния (в первые 72 часа), выраженность кровоизлияния составляла III–IV ст. по классификации *mFisher*, более 15 баллов по классификации *Hijdra* у всех больных. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Симптомным считали СС, при котором наблюдалось развитие очаговой неврологической симптоматики, угнетение сознания ниже 2 баллов включительно по шкале комы Глазго (ШКГ), длящееся больше 1 часа [6].

Для исключения инструментальных признаков СС, ишемии мозга и зон гипоперфузии до операции пациентам выполняли транскраниальную доплерографию (ТКДГ), КТ головного мозга, КТ-ангиографическое исследование, КТ-перфузию.

**ПРОТОКОЛ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ**

Всем пациентам, вошедшим в исследование, ингаляции экзогенного монооксида азота проводили в режиме оксигенотерапии через лицевую маску. Ингаляции

оксида азота проводили аппаратом «Тианокс» (ФГУП «РФЯЦ-ВНИИЭФ», Россия), синтезирующим оксид азота в газовом разряде из окружающего воздуха непосредственно во время проведения терапии с его помощью. Ингаляционный оксид азота применяли в максимальной концентрации 80 ppm в потоке кислородо-воздушной смеси, составляющим 5 л/мин, с фракцией кислорода  $\text{FiO}_2$ , равной 21%. Начало терапии осуществляли при развитии у пациента клинических признаков церебральной ишемии и неэффективности проводимой индуцированной гипертензии. Ингаляции оксида азота прекращали при регрессе симптомного СС, нормализации параметров югулярной оксиметрии, регрессе электрографических признаков ишемии по данным видео-ЭЭГ-мониторинга.

**Параметры проведения ингаляционной терапии в режиме низкопоточной оксигенации:**

- скорость потока кислорода в кислородо-воздушной смеси, подаваемой через лицевую маску, — 5 л/мин;
- фракция кислорода во вдыхаемой кислородо-воздушной смеси ( $\text{FiO}_2$  — 21%);
- подаваемую в контур кислородо-воздушную смесь увлажняли до 85–95%;
- концентрацию оксида азота в контуре газовой смеси увеличивали ступенчато путём титрования, начиная с 1 ppm, и повышали каждые 5 минут на 5–10 ppm до достижения целевых значений 60–80 ppm;
- после достижения целевых значений оксида азота в газовой смеси проводили мониторинг газового состава крови (кислотно-основное состояние (КОС)) и уровня метгемоглобина в крови каждые 4–6 часов;

В течение всего периода ингаляционной терапии осуществляли непрерывный мониторинг концентраций оксида и диоксида азота в подаваемой смеси.

При прекращении ингаляционной терапии концентрацию оксида азота во вдыхаемой смеси ступенчато снижали дозу с 80 ppm ингаляционного оксида азота каждые 5 минут на 5–10 ppm.

**РЕГИСТРИРУЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДИКИ**

**Клинические параметры.** Для оценки клинической эффективности предложенного протокола ингаляционной терапии оксидом азота осуществляли оценку неврологического статуса на фоне ингаляций с оценкой динамики симптомного СС по следующим критериям: полный регресс очаговой неврологической симптоматики, частичный регресс очаговой неврологической симптоматики, отсутствие положительной динамики, нарастание очаговой неврологической симптоматики.

Исход лечения оценивали при выписке из стационара с использованием шкалы исходов Глазго (ШИГ).

На фоне ингаляционной терапии осуществляли мониторинг системной гемодинамики. Эпизодов системной гипотензии на фоне ингаляционной терапии не наблюдали ни в одном случае.

**Инструментальные параметры.** Для функциональной оценки состояния электрической активности головного мозга у пациентов в острейшем периоде кровоизлияния и мониторинга ранних признаков ишемии осуществляли непрерывный скальповый видео-ЭЭГ-мониторинг. Регистрацию ЭЭГ проводили на энцефалографе Нейрон-спектр-5 (Нейрософт,

Россия) с наложением 21 чашечкового электрода по международной схеме 10–20. При оценке нативной ЭЭГ учитывали появление регионального или латерализованного замедления в тета- и дельта-частотных диапазонах с нарастанием или снижением представленности в 2 раза и более.

Для оценки нарушения перфузии головного мозга по данным рентгенологических методов исследования использовали КТ головного мозга и КТ-перфузию на 7-е сутки после оперативного вмешательства. Появление зон ишемии или гипоперфузии на 7-е сутки после оперативного вмешательства считали критерием развития ишемии головного мозга.

**Лабораторные параметры.** Помимо общеклинических параметров (клинический и биохимический анализ крови, КОС венозной и артериальной крови). Использовали следующие лабораторные параметры:

- югулярную оксиметрию (1 раз в сутки; при развитии клинических признаков симптомного СС непосредственно перед началом лечения и каждые 3 часа после начала ингаляционной терапии оксидом азота);
- уровень стабильных метаболитов оксида азота (NOx), АПФ, коэффициент NO/АПФ в сыворотке венозной крови (для оценки состояния эндогенных вазоконстрикторных/вазодилирующих систем);
- уровень МДА, ОАА в сыворотке венозной крови для оценки выраженности окислительного стресса и церебральной ишемии.

Измерение уровней показателей окислительного стресса (NOx, МДА, АПФ, ОАА) осуществляли при развитии клинических признаков симптомного СС непосредственно перед началом ингаляционной терапии и каждые 3 часа после начала ингаляционной терапии оксидом азота.

**Безопасность методики ингаляции экзогенного монооксида азота при применении Аппарата «Тианокс».** С целью предупреждения развития токсических эффектов диоксида азота при окислении оксида азота атмосферным кислородом осуществляли непрерывный мониторинг его концентрации в подаваемой смеси. При превышении максимально допустимой концентрации диоксида азота выше 2 ppm уменьшали концентрацию оксида азота в подаваемой смеси. При невозможности снижения концентрации диоксида азота во вдыхаемой смеси процедуру планировали прекращать, однако в представленной серии клинических наблюдений ни в одном случае не наблюдали повышения концентрации диоксида азота выше указанных значений.

На фоне ингаляционной терапии оксидом азота осуществляли мониторинг системной гемодинамики. Эпизодов системной гипотензии на фоне ингаляционной терапии не наблюдали ни в одном случае.

На фоне ингаляционной терапии с целью предупреждения развития метгемоглобинемии осуществляли анализ крови на содержание метгемоглобина через каждые 3 часа терапии. Пороговым значением метгемоглобина для прекращения терапии считали его уровень выше 3,5%. Повышение уровня концентрации метгемоглобина выше заданных пороговых значений не наблюдали ни в одном случае.

**СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ**

Сравнительный статистический анализ не проводили в связи с выбранным дизайном исследования (серия клинических наблюдений).

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

**Характеристика пациентов**

Среди 9 пациентов, включённых в данной исследовании, 7 пациентов были оперированы в острейшем периоде кровоизлияния (в первые 72 часа). 2 пациента оперированы на 5-е и 9-е сутки от момента кровоизлияния (в связи более поздним обращением за медицинской помощью. Смертельный исход наблюдали у 2 пациентов. У одного пациента из 9 на 15-е сутки после оперативного вмешательства отмечалось развитие септического шока вследствие фульминантного течения псевдомембранозного колита. Другой смертельный исход был обусловлен развитием внутрибольничной полисегментарной пневмонии на 9-е сутки после оперативного вмешательства, осложнившейся септическим шоком (табл. 1).

В послеоперационном периоде все пациенты были переведены на самостоятельное дыхание, полу-

чали терапию в рамках клинических рекомендаций «Геморрагический инсульт» МЗ РФ.

**Параметры ингаляционной терапии оксидом азота**

Особенности проведения ингаляционной терапии, длительность, параметры её проведения представлены в табл. 2.

У 2 пациентов при попытке прекращения ингаляционной терапии через 11–12 часов после регресса неврологических выпадений отмечали возобновление клинических признаков симптомного СС, в связи с чем ингаляционную терапию проводили не менее 24 часов от момента клинического улучшения.

На фоне ингаляционной терапии оксидом азота у 8 пациентов из 9 отмечали регресс клинических проявлений симптомного СС. Только у одного пациента с развитием характерных признаков ишемии мозга на 16-е сутки после кровоизлияния проведение инга-

Таблица 1

**Клинико-рентгенологические характеристики пациентов, получавших ингаляционную терапию оксидом азота**

Table 1

**Clinical and radiological characteristics of patients receiving inhaled nitric oxide therapy**

№ п/п	Возраст	Пол	Локализация АА	Сроки операции, сут	Классификация			Сроки развития симптомного сосудистого спазма, сутки от кровоизлияния	Шкала исходов Глазго, балл
					Hunt-Hess	mFisher	Hijdra		
1	70	Ж	ВСА	2	4	4	26	7	1*
2	43	М	ПСА	1	2	4	16	6	5
3	37	Ж	ПСА	1	3	3	26	5	4**
4	74	Ж	ПСА	3	3	4	22	7	5
5	62	Ж	СМА	5	2	2	8	10	5
6	35	М	ПСА	1	3	4	30	4	4**
7	72	М	ПСА	1	3	4	15	5	1*
8	41	М	ПСА	9	2	1	4	16	4
9	64	Ж	ПСА	1	3	4	27	8	4**

Примечания: \* – летальность обусловлена внечерепными осложнениями (псевдомембранозный колит, пневмония); \*\* – снижение показателя шкалы исходов Глазго на 1 балл обусловлено выполненной первичной декомпрессивной трепанацией черепа. ВСА – внутренняя сонная артерия; ПСА – передняя соединительная артерия; СМА – средняя мозговая артерия

Notes: \* – death due to extracranial complications (pseudomembranous colitis, pneumonia); \*\* – reduction in GOS score by 1 point was due to primary decompressive craniectomy. BSA – internal carotid artery; CMA – middle cerebral artery; PCA – anterior communicating artery

Таблица 2

**Параметры ингаляционной терапии**

Table 2

**Parameters of inhaled nitric oxide therapy**

№ п/п	Длительность ингаляций, часы	Концентрация оксида азота, ppm	Концентрация диоксида азота, ppm	Сроки развития симптомного сосудистого спазма, сутки от кровоизлияния	Срок от начала ингаляционной терапии до полного регресса симптомного сосудистого спазма, часы
1	24	70–80	0,4–0,6	7	5
2	20	75–80	0,5–0,7	6**	нет данных
3	37	75–80	0,4–0,7	5	6*
4	24	70–80	0,5–0,7	7	5
5	24	65–80	0,4–0,6	10	3
6	48	65м80	0,5–1,2	4	18*
7	24	75–80	0,6–0,7	5	6
8	36	70–80	0,8–1,1	16	–***
9	48	55–60	0,7–1,7	8	21

Примечания: \* – при попытке прекращения ингаляционной терапии отмечено возобновление симптомов церебральной ишемии, в связи с чем ингаляционная терапия была продолжена; \*\* – у данного пациента было принято решение о начале индуцированной гипертензии и ингаляционной терапии на основании электроэнцефалографических нарушений по данным видеоэлектроэнцефалографического мониторинга и снижения сатурации в луковиче яремной вены до 44% без наличия клинических признаков церебральной ишемии; \*\*\* – несмотря на проведение ингаляционной терапии оксидом азота у пациента отмечено формирование зоны ишемических изменений на фоне ангиоспазма

Notes: \* – upon attempted discontinuation of inhaled NO therapy, recurrence of cerebral ischemia symptoms was observed, requiring continuation of inhalations; \*\* – in one patient, the decision to initiate induced hypertension and inhaled NO therapy was based on electroencephalographic abnormalities during video EEG monitoring and a decrease in jugular bulb oxygen saturation to 44% without clinical signs of cerebral ischemia; \*\*\* – despite inhaled NO therapy, the patient developed an ischemic lesion in the setting of vasospasm

ляционной терапии не сопровождалось клинических улучшений и привело к формированию зоны необратимых ишемических изменений в левой лобной доле.

**Результаты видео-ЭЭГ-мониторинга и КТ-перфузии головного мозга**

Мониторинг ЭЭГ выполняли у 6 пациентов. У 2 пациентов, которые были оперированы на 5-е и 9-е сутки после кровоизлияния, мониторинг ЭЭГ не выполняли (в связи с проведением хирургии после 72 часов с момента начала заболевания). У одного пациента мониторинг ЭЭГ был прекращён в раннем послеоперационном периоде в связи с наличием эпизодов психомоторного возбуждения и неудовлетворительным качеством регистрируемой записи на фоне артефактов. У 4 пациентов из 6 по результатам ЭЭГ-мониторинга за 12–24 часа до клинического развития симптомного СС было отмечено появление и дальнейшее нарастание представленности латерализованного или регионального тета-дельта замедления. После начала ингаляционной терапии у 2 пациентов наблюдали полный регресс симптоматики, у 2 паци-

ентов — частичный, что соответствовало редукции или снижению представленности замедления в 2 раза соответственно. Обобщённые данные ЭЭГ-мониторинга представлены в табл. 3.

КТ-перфузионное исследование до оперативного вмешательства было выполнено у 6 пациентов, среди которых у троих было выявлено нарушение перфузии головного мозга. Контрольное перфузионное исследование через сутки после оперативного вмешательства было выполнено у всех пациентов, причём у одного больного были выявлены признаки диффузного нарушения перфузии в обоих полушариях, а у одного пациента были выявлены признаки гиперперфузии. На 7-е сутки контрольное исследование выполнено у 7 пациентов из 9. У 4 пациентов из 7 определялся очаговый дефицит перфузии головного мозга, без развития зоны необратимых ишемических изменений. Только у 1 пациента при контрольных томограммах выявлена зона инфаркта объёмом около 7 см<sup>3</sup>. Обобщённые данные представлены в табл. 4.

Таблица 3

**Динамика электрографических изменений по данным электроэнцефалографического мониторинга на фоне ингаляционной терапии оксидом азота**

Table 3

**Dynamics of electrographic changes according to EEG monitoring during inhaled nitric oxide therapy**

№ пациента	Электрографические признаки ишемии мозга	Сроки развития электроэнцефалографических нарушений, сутки от кровоизлияния	Динамика на фоне ингаляционной терапии	Исход
2	Полушарное замедление, с преобладанием дельта-ритма	5	Редукция замедления в течение 12 часов	5
3	Появление тета-, дельта-ритма в височной, лобной областях	4	Снижение представленности замедления через 1 сутки	4
4	Не выявлены	—	—	5
6	Полушарное замедление с преобладанием дельта-ритма	3	Редукция замедления в течение 36 часов	4
7	Не выявлены	—	—	1
9	Появление тета-, дельта-ритма в теменно-затылочной области	7	Снижение представленности замедления в течение 20 часов	4

Таблица 4

**Динамика показателей компьютерно-томографической перфузии у пациентов, получавших ингаляционную терапию**

Table 4

**Dynamics of CT perfusion parameters in patients receiving inhaled nitric oxide therapy**

№ п/п	Нарушение перфузии до операции	Нарушение перфузии в 1-е сутки после операции	Нарушение перфузии на 7-е сутки после операции	Развитие зоны инфаркта	Исход
1	Нет	Нет	Диффузное увеличение <i>MTT</i> до 6,1–6,8 сек в левом полушарии при снижении <i>CBF</i> максимально до 19 мл×100 г/мин	Нет	1
2	*	Диффузная гипоперфузия с увеличением <i>MTT</i> более 5 с (макс. до 6,6 с) в левом полушарии	Минимальное снижение перфузии над левым полушарием с увеличением <i>MTT</i> макс. 5,2 сек при нормальных показателях <i>CBF</i> , <i>CBV</i>	Нет	5
3	*	Нет	Увеличение <i>MTT</i> до 5,6–5,8 сек в левых теменной и затылочной долях	Нет	4
4	*	Нет	*	*	4
5	Минимальное увеличение <i>MTT</i> до 5,0 с максимально в правых лобной и височной долях	Минимальная гиперперфузия с увеличением <i>CBF</i> в области базальных ядер с двух сторон до 45–50 мл×100 г/мин	Нет	Нет	5
6	Нет	Нет	Нет	Нет	4
7	Диффузная гипоперфузия в обеих лобных долях с увеличением <i>MTT</i> до 5,4–5,7 сек без снижения показателей <i>CBF</i>	Нет	*	*	1
8	Нет	Нет	Диффузная гипоперфузия левых лобной, височной долей с максимальным снижением <i>CBF</i> до 15 мл×100 г/мин	Очаг зоны инфаркта в левой лобной доле около 7 см <sup>3</sup>	4
9	Нет	Нет	Нет	Нет	4

Примечания: \* — исследование не выполнялось. *CBF* — объёмная скорость кровотока; *CBV* — средний объём крови; *MTT* — среднее время прохождения контраста  
Notes: \* — study not performed. *CBF* — Cerebral Blood Flow; *CBV* — Cerebral Blood Volume; *MTT* — Mean Transit Time

Клиническое наблюдение

Пациентка № 3 была госпитализирована в НИИ СП в первые сутки от разрыва аневризмы (ПСА). Тяжесть состояния при поступлении по классификации *Hunt-Hess* – III ст., выраженность кровоизлияния по классификациям *mFisher* – 4 ст., *Hijdra* – 26 б, по *Graeb* – 1 б. Данные КТ головного мозга и КТ-ангиографии при поступлении представлены на рис. 1.

В первые сутки с начала заболевания пациентке было выполнено оперативное вмешательство: клипирование аневризмы ПСА, цистернальное и поясничное дренирование, установка электрода для регистрации ЭЭГ.

В послеоперационном периоде пациентка находилась в отделении нейрохирургической реанимации, где ей проводили комплексную интенсивную терапию. Больная восстановила уровень бодрствования до ясно-го, была переведена на самостоятельное дыхание.

В структуре мультимодального мониторинга у пациентки использовали следующие клинические, инструментальные и лабораторные параметры:

- оценку неврологического статуса,
- югулярную оксиметрию,
- оценку уровня стабильных метаболитов оксида азота в луковице ярёмной вены,
- КТ-перфузию головного мозга.

На 5-е сутки после начала заболевания у пациентки отмечено появление клинических признаков церебральной ишемии в виде развития элементов сенсорной афазии, угнетение уровня бодрствования до глубокого оглушения. В луковице ярёмной вены выявлено снижение сатурации крови до 53%, снижение уровня стабильных метаболитов оксида азота до 9,8 мкмоль/л (при норме 18,61 (17,70; 23,62) мкмоль/л). Начатое проведение индуцированной гипертензии (повышение среднего артериального давления на 30–40% от исходных значений) не привело к клиническому улучшению. По данным ЭЭГ-мониторинга за сутки отмечено появление полушарного замедления (рис. 2).

В связи с этим была начата ингаляционная терапия оксидом азота по описанному выше алгоритму. В течение 3 часов после начала ингаляционной терапии через кислородную маску при концентрации оксида азота в воздушной смеси 55–60 ppm отмечено восстановление уровня бодрствования и регресс речевых нарушений. По данным югулярной оксиметрии через 6 часов после начала ингаляционной терапии отмечено увеличение сатурации кислорода до 73,8%, а уровня стабильных метаболитов оксида азота – до 13,97 мкмоль/л. По данным проводимого ЭЭГ-мониторинга отмечен регресс ранее появившихся ритмов полушарного замедления (рис. 3).

Через 6 часов после начала ингаляционной терапии отмечен полный регресс симптомного СС. При попытке прекращения ингаляционной терапии через 11 часов наблюдали возобновление элементов моторной афазии, в связи с чем сеанс был возобновлён. Общая длительность ингаляционной терапии оксидом азота составила 36 часов.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Представленная серия клинических наблюдений демонстрирует первый опыт применения ингаляционной терапии оксидом азота в комплексном лечении пациентов в остром периоде нетравматического САК.

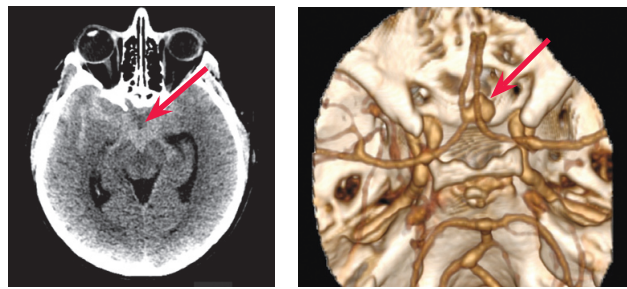


Рис. 1. Компьютерная томография головного мозга и компьютерно-томографическая ангиография пациентки Д. при поступлении в НИИ СП. По данным нативных томограмм определяется выраженное базальное субарахноидальное кровоизлияние (*mFisher* – 4-я ст., *Hijdra* – 26 б.). По данным компьютерно-томографической ангиографии церебральных артерий выявлена аневризма передней соединительной артерии (указана стрелкой)

Fig. 1. Brain CT and CT angiography of patient D. upon admission to the N.V. Sklifosovsky Research Institute. Non-contrast CT shows extensive basal subarachnoid hemorrhage (*mFisher* grade 4, *Hijdra* score 26). CT angiography of the cerebral arteries revealed an anterior cerebral artery aneurysm (arrow)

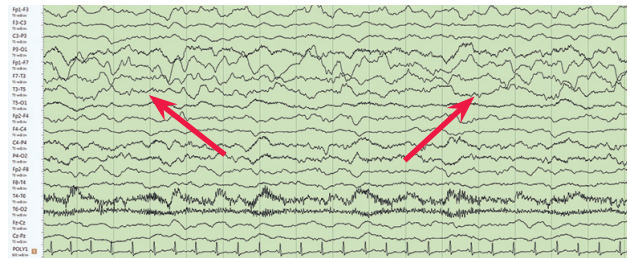


Рис. 2. Данные электроэнцефалографического мониторинга при ухудшении состояния. Красными стрелками отмечено появление тета-, дельта-ритма в отведениях слева

Fig. 2. EEG monitoring data at the time of clinical deterioration. Red arrows indicate the appearance of theta and delta rhythms in the left hemisphere leads

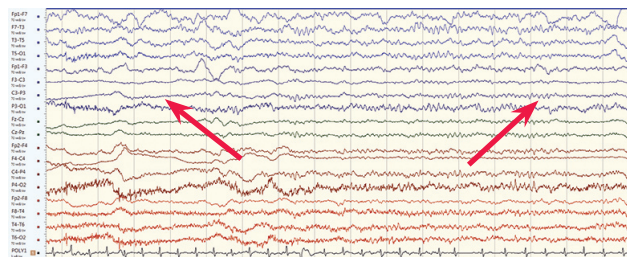


Рис. 3. Данные электроэнцефалографического мониторинга через 24 часа после начала ингаляционной терапии оксидом азота. Отмечается регресс ранее выявленных низкочастотных (тета-, дельта-) ритмов (красные стрелки)

Fig. 3. EEG monitoring data 24 hours after initiation of inhaled nitric oxide therapy. Regression of previously observed low-frequency (theta, delta) rhythms is noted (red arrows)

В данной серии наблюдений представлены только те пациенты, которым осуществляли применение ингаляционной терапии оксидом азота как лечебную методику при развитии симптомного СС, резистентного к стандартной терапии.

При анализе клинико-инструментальных параметров следует отметить, что все пациенты, оперированные в острейшем периоде кровоизлияния (в первые 72 часа), составляли группу больных с высоким риском развития симптомной ишемии мозга и неудовлетворительного исхода лечения.

В литературе имеются ограниченные данные о применении ингаляционной терапии оксидом азота у

7 пациентов в остром периоде разрыва церебральных аневризм [7]. В данной работе ингаляционную терапию проводили у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В качестве маркёров для анализа эффективности терапии авторы использовали измерение парциального напряжения кислорода в ткани мозга, КТ-перфузию головного мозга и дигитальную субтракционную ангиографию. Авторы отмечали положительную динамику на фоне ингаляционной терапии оксидом азота у 6 пациентов из 7. У 2 пациентов сформировалась зона инфаркта мозга вследствие ишемии на фоне сосудистого спазма.

Других публикаций о клиническом применении ингаляционной терапии оксидом азота у пациентов с разрывом церебральных аневризм мы не встретили.

Имеются данные о применении ингаляционного оксида азота у пациентов с изолированной черепно-мозговой травмой. Авторы предполагали, что ингаляционная терапия у пациентов с травмой центральной нервной системы улучшит системную и церебральную оксигенацию и может снижать внутричерепное давление (ВЧД) за счёт увеличения вентиляционно-перфузионного индекса в лёгких. Ингаляционную терапию использовали в качестве вспомогательного лечения, чтобы избежать высокого положительного давления в конце выдоха. Тем не менее методика не показала существенного влияния на клинически значимые параметры ВЧД, и авторы делают вывод о том, что потребуются дополнительные исследования [8].

Данные о влиянии ингаляционного оксида азота на системную гемодинамику представлены ограниченно. Это связано с тем, что метаболические пути эндогенно синтезированного оксида азота и поступившего в кровь при ингаляции могут различаться. При ингаляционном применении оксида азота у человека часть экзогенного оксида азота образует в плазме крови катионы нитрозония, которые не обладают вазодилатирующим эффектом [9]. Это связано с крайне высокой химической активностью молекулы оксида азота, взаимодействующей с плазмой крови. При эндогенном синтезе оксида азота эндотелиальной синтазой оксида азота (NO-синтазой) он образуется в непосредственной близости от точки его физиологического воздействия, в связи с чем его вазодилатирующий эффект существенно выше. Для преодоления данного ограничения возможно потенциальное увеличение концентрации оксида азота в газовой смеси (более 1000–2000 ppm) [9]. Однако длительное применение ингаляций в данных концентрациях может быть сопряжено с повышенным риском осложнений (метгемоглобинемия, отёк лёгких). Согласно данным литературы, при проведении ингаляционной терапии оксидом азота его максимальная концентрация во вдыхаемой смеси, как правило, не превышает 40–80 ppm [10, 11], хотя встречаются публикации о проведении терапии в концентрациях до 200 ppm [12].

Другим путём увеличения системной вазодилатирующей активности ингаляционного оксида азота может являться его сочетанное использование с препаратами, содержащими тиоловые группы (глутатион, N-ацетилцистеин), которые увеличивают образование в плазме крови динитрозильных комплексов железа,

являющихся физиологическим депо активных форм оксида азота [9]. Методики данной сочетанной терапии у пациентов в остром периоде САК могут являться темой для дальнейших научных исследований.

В представленную серию не включены пациенты, которые требовали проведения продлённой ИВЛ в послеоперационном периоде. Это было выполнено в связи с тем, что методика ингаляционной терапии у пациентов на самостоятельном и аппаратном дыхании существенно отличается.

Помимо этого, учитывая особенности физиологического метаболизма при экзогенной ингаляционной терапии и необходимость применения оксида азота, основной гипотезой при проведении данного исследования являлось дополнение стандартной терапии церебрального ангиоспазма у пациентов в субкомпенсированном состоянии, витальные функции у которых (угнетение уровня бодрствования не ниже оглушения, отсутствие нестабильности гемодинамики) не были значимо нарушены.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная серия клинических наблюдений демонстрирует безопасность и потенциальную эффективность применения ингаляционной терапии оксидом азота у пациентов с разрывом церебральных аневризм, находящихся на самостоятельном дыхании, при развитии признаков отсроченной ишемии мозга на фоне сосудистого спазма и неэффективности индуцированной гипертензии.

## ВЫВОДЫ

1. Симптомный церебральный спазм, резистентный к стандартной терапии, был выявлен у 9 пациентов в остром периоде субарахноидального кровоизлияния, что позволило провести оценку эффективности ингаляционного оксида азота в клинических условиях.
2. Применение ингаляционного оксида азота в концентрации 55–80 ppm при FiO<sub>2</sub> 21% через лицевую маску сопровождалось регрессом симптомного сосудистого спазма у 8 пациентов из 9.
3. Средний срок до регресса симптоматики составил 3–21 час; при преждевременном прекращении ингаляционной терапии у 2 пациентов наблюдался рецидив симптомов, купированный возобновлением ингаляций.
4. У 4 пациентов по данным продлённого электроэнцефалографического мониторинга были выявлены изменения, характерные для отсроченной церебральной ишемии, которые предшествовали развитию клинических проявлений и регрессировали на фоне ингаляционной терапии.
5. По данным компьютерно-томографической перфузии на 7-е сутки у 4 пациентов были выявлены обратимые очаговые нарушения перфузии, у 1 пациента — зона инфаркта (≈7 см<sup>3</sup>).
6. Побочные эффекты в виде метгемоглобинемии более 3,5%, гипотензии или образования токсических концентраций диоксида азота не зарегистрированы, что подтверждает безопасность представленной методики.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Крылов В.В., Винокуров А.Г., Дашьян В.Г., Лукьянчиков В.А., Полунина Н.А., Природов А.В. *Микрохирургия аневризм сосудов головного мозга*. Москва: АБВ-Пресс; 2022.
2. Крылов В.В., Шатохин Т.А., Шетова И.М., Элиава Ш.Ш., Белоусова О.Б., Айрапетян А.А. и др. Российское исследование по хирургии аневризм головного мозга: продолжение (РИХА II). *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2024;88(1):7–20. <https://doi.org/10.17116/neiro2024880117>
3. SVIN COVID-19 Global SAH Registry. Global impact of the COVID-19 pandemic on subarachnoid haemorrhage hospitalisations, aneurysm treatment and in-hospital mortality: 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(10):1028–1038. PMID: 35902229 <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329200>
4. Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, van Gijn J. Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1990;21(8):1156–1161. PMID: 2389295 <https://doi.org/10.1161/01.str.21.8.1156>
5. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES Jr, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006;59(1):21–27. PMID: 16823296 <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000243277.86222.6c>
6. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdevicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke*. 2010;41(10):2391–2395. PMID: 20798370 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589275>
7. Fung C, Z'Graggen WJ, Jakob SM, Gralla J, Haenggi M, Rothen HU, et al. Inhaled nitric oxide treatment for aneurysmal SAH patients with delayed cerebral ischemia. *Front Neurol*. 2022;13:817072. PMID: 35250821 <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.817072>
8. Ванин А.Ф. Влияние экзогенного и эндогенного оксида азота на организм человека и животных. *Пульмонология*. 2024;34(3):311–325. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-3-311-325>
9. Price AD, Baucom MR, Blakeman TC, Smith M, Goma D, Caskey C, et al. Just Say NO: Inhaled Nitric Oxide Effect on Respiratory Parameters Following Traumatic Brain Injury in Humans and a Porcine Model. *J Surg Res*. 2024;296:497–506. PMID: 38325012 <https://doi.org/10.1016/j.jss.2023.12.045>
10. Barr FE, Macrae D. Inhaled nitric oxide and related therapies. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(2 Suppl):S30–S36. PMID: 20216160 <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e318c76b42>
11. Sardo S, Osawa EA, Finco G, Gomes Galas FRB, de Almeida JP, Cutuli SL, et al. Nitric oxide in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(6):2512–2519. PMID: 29703580 <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.02.003>
12. Kalashnikova TP, Kamenshchikov NO, Arsenyeva YA, Podoksenov YK, Kravchenko IV, Kozulin MS, et al. High-dose inhaled NO for the prevention of nosocomial pneumonia after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: A proof-of-concept prospective randomised study. *Pulmonology*. 2025;31(1):2471706. PMID: 40019284 <https://doi.org/10.1080/25310429.2025.2471706>

**REFERENCES**

1. Krylov VV, Vinokurov AG, Dash'yan VG, Luk'yanchikov VA, Polunina NA, Prirodov AV. *Mikrokhirurgiya anevrizm sosedov golovnogo mozga*. Moscow: ABV-Press; 2022. (In Russ.)
2. Krylov VV, Shatokhin TA, Shetova IM, Eliava Sh.Sh., Belousova O.B., Ayrapetyan A.A. et al. Russian study on brain aneurysm surgery: a continuation (RIHA II). *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2024;88(1):7–20. <https://doi.org/10.17116/neiro2024880117>
3. SVIN COVID-19 Global SAH Registry. Global impact of the COVID-19 pandemic on subarachnoid haemorrhage hospitalisations, aneurysm treatment and in-hospital mortality: 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(10):1028–1038. PMID: 35902229 <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329200>
4. Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, van Gijn J. Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1990;21(8):1156–1161. PMID: 2389295 <https://doi.org/10.1161/01.str.21.8.1156>
5. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES Jr, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006;59(1):21–27. PMID: 16823296 <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000243277.86222.6c>
6. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdevicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke*. 2010;41(10):2391–2395. PMID: 20798370 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589275>
7. Fung C, Z'Graggen WJ, Jakob SM, Gralla J, Haenggi M, Rothen HU, et al. Inhaled nitric oxide treatment for aneurysmal SAH patients with delayed cerebral ischemia. *Front Neurol*. 2022;13:817072. PMID: 35250821 <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.817072>
8. Vanin AF. The influence of exogenous and endogenous nitric oxide on the human and animal body. *Pulmonologiya*. 2024;34(3):311–325. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-3-311-325>
9. Price AD, Baucom MR, Blakeman TC, Smith M, Goma D, Caskey C, et al. Just Say NO: Inhaled Nitric Oxide Effect on Respiratory Parameters Following Traumatic Brain Injury in Humans and a Porcine Model. *J Surg Res*. 2024;296:497–506. PMID: 38325012 <https://doi.org/10.1016/j.jss.2023.12.045>
10. Barr FE, Macrae D. Inhaled nitric oxide and related therapies. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(2 Suppl):S30–S36. PMID: 20216160 <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e318c76b42>
11. Sardo S, Osawa EA, Finco G, Gomes Galas FRB, de Almeida JP, Cutuli SL, et al. Nitric oxide in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(6):2512–2519. PMID: 29703580 <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.02.003>
12. Kalashnikova TP, Kamenshchikov NO, Arsenyeva YA, Podoksenov YK, Kravchenko IV, Kozulin MS, et al. High-dose inhaled NO for the prevention of nosocomial pneumonia after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: A proof-of-concept prospective randomised study. *Pulmonology*. 2025;31(1):2471706. PMID: 40019284 <https://doi.org/10.1080/25310429.2025.2471706>

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Природов Александр Владиславович**

доктор медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; профессор кафедры фундаментальной нейрохирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Пироговский Университет);

<https://orcid.org/0000-0003-2444-8136>, [aprirodov@yandex.ru](mailto:aprirodov@yandex.ru);

20%: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи

**Бахарев Евгений Юрьевич**

кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, старший научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0003-1525-1585>, [ads\\_nvzk@mail.ru](mailto:ads_nvzk@mail.ru);

15%: сбор полученных данных в соответствии с дизайном исследования, их анализ, написание текста рукописи

**Журавель Сергей Владимирович**

доктор медицинских наук, заведующий научным отделением анестезиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ; доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии имени профессора В.Д. Малышева ЛФ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Пироговский Университет);

<https://orcid.org/0000-0002-9992-9260>, [zhuravelsv@sklif.mos.ru](mailto:zhuravelsv@sklif.mos.ru);

15%: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, редакция текста рукописи

- Гончарова Ирина Игоревна** кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, старший научный сотрудник отделения анестезиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;  
<https://orcid.org/0000-0002-5685-4916>, [goncharovaii@sklif.mos.ru](mailto:goncharovaii@sklif.mos.ru);  
 10%: редакция текста рукописи, анализ полученных данных
- Клычникова Елена Валерьевна** кандидат медицинских наук, заведующая научной клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры общей патологии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Пироговский Университет);  
<https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>, [klychnikovaev@sklif.mos.ru](mailto:klychnikovaev@sklif.mos.ru);  
 10%: редакция текста рукописи, анализ полученных данных
- Синкин Михаил Владимирович** доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии, руководитель лаборатории нейрофизиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;  
<http://orcid.org/0000-0001-5026-0060>, [mvsinkin@gmail.com](mailto:mvsinkin@gmail.com);  
 7%: редакция текста рукописи, анализ полученных данных
- Окунева Ирина Владимировна** научный сотрудник, врач функциональной диагностики нейрохирургического отделения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;  
<https://orcid.org/0000-0003-3446-1203>, [okunevaiv@mail.ru](mailto:okunevaiv@mail.ru);  
 6%: проведение инструментальных исследований в соответствии с дизайном исследования
- Кочетова Алёна Алексеевна** младший научный сотрудник клинико-биохимической лаборатории экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;  
<https://orcid.org/0009-0000-3735-9242>, [kochetovaaa@sklif.mos.ru](mailto:kochetovaaa@sklif.mos.ru);  
 5%: проведение лабораторных исследований в соответствии с дизайном исследования, правка текста рукописи
- Петриков Сергей Сергеевич** академик РАН, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Ющук ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ;  
<https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, [petrikovss@sklif.mos.ru](mailto:petrikovss@sklif.mos.ru);  
 5%: разработка дизайна исследования, редакция текста рукописи
- Гринь Андрей Анатольевич** член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; профессор кафедры фундаментальной нейрохирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Пироговский Университет);  
<https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>, [grinaa@sklif.mos.ru](mailto:grinaa@sklif.mos.ru);  
 4%: редакция текста рукописи, анализ полученных данных
- Крылов Владимир Викторович** академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фундаментальной нейрохирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Пироговский Университет); главный научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;  
<https://orcid.org/0000-0001-5256-0905>, [krylovvv@sklif.mos.ru](mailto:krylovvv@sklif.mos.ru);  
 3%: разработка дизайна исследования, редакция текста рукописи

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## Use of Inhaled Nitric Oxide as Part of Combination Therapy for Symptomatic Cerebral Vasospasm in Patients in the Acute Period After Rupture of Cerebral Aneurysms

**A.V. Prirodov<sup>1,2</sup>, E.Yu. Bakharev<sup>1</sup> ✉, S.V. Zhuravel<sup>1,2,3</sup>, I.I. Goncharova<sup>1,2</sup>, E.V. Klychnikova<sup>1,2</sup>, M.V. Sinkin<sup>1</sup>, I.V. Okuneva<sup>1</sup>, A.A. Kochetova<sup>1</sup>, S.S. Petrikov<sup>1,3</sup>, A.A. Grin<sup>1,2</sup>, V.V. Krylov<sup>1,2</sup>**

Department of Emergency Neurosurgery

<sup>1</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Bolshaya Sukharevskaya Sq.3, Moscow, Russian Federation 129090

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova Str. 1, Moscow, Russian Federation 117997

<sup>3</sup> Russian University of Medicine, N.D. Yushchuk Scientific and Educational Institute of Continuous Professional Education Dolgorukovskaya Str. 4, Moscow, Russian Federation 127006

✉ **Contacts:** Evgeny Yu. Bakharev, Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, Senior Researcher of the Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: [ads\\_nvkh@mail.ru](mailto:ads_nvkh@mail.ru)

**INTRODUCTION** Symptomatic cerebral vasospasm (CVS) is one of the most severe complications of subarachnoid hemorrhage (SAH) due to ruptured cerebral aneurysms, leading to delayed cerebral ischemia. The pathogenesis of CVS is associated, among other factors, with a deficiency of the endothelial vasorelaxant factor – nitric oxide (NO). Administration of inhaled NO can replenish this deficit and help reduce the severity of CVS; however, clinical data remain limited.

**AIM** To evaluate the feasibility of inhaled nitric oxide (iNO) therapy in patients with signs of symptomatic vasospasm in the acute period of non-traumatic SAH caused by ruptured cerebral aneurysms.

**MATERIAL AND METHODS** A case series was carried out involving 9 patients (5 women, 4 men; aged 35–74 years) admitted to the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine in 2022–2024 during the hyperacute period after cerebral aneurysm rupture. The main inclusion criterion was the development of symptomatic CVS resistant to standard therapy (calcium channel blockers, induced hypertension) for at least 1 hour. All the patients underwent microsurgical aneurysm clipping. Inhalation of NO was performed via a face mask using a "Tianox" device at a concentration of 55–80 ppm with FiO<sub>2</sub> 21% until regression of symptoms. Clinical neurological status, jugular venous oximetry, markers of oxidative stress (malondialdehyde (MDA), total antioxidant status (TAS)) and endogenous vascular regulation (nitric oxide metabolites (NOx), angiotensin-converting enzyme (ACE)), video-EEG monitoring and CT perfusion data were assessed.

**RESULTS** Inhalation therapy resulted in regression of symptomatic CVS in 8 of 9 patients, including complete neurological recovery in 5 patients. The mean time to symptom regression ranged from 3 to 21 hours. In 2 patients, premature discontinuation of therapy led to symptom recurrence, requiring resumption of inhalations. CT perfusion on day 7 revealed reversible focal cerebral perfusion deficits in 4 patients. No adverse effects (methemoglobinemia >3.5%, hypotension, toxic NO<sub>2</sub> concentrations) were recorded. Mortality (n=2) was due to extracranial complications.

**CONCLUSION** Inhaled NO therapy in SAH patients with symptomatic CVS on spontaneous breathing is safe and potentially effective for rapid regression of neurological symptoms and improvement of cerebral perfusion.

**Keywords:** subarachnoid hemorrhage, nitric oxide, intracranial vasospasm, cerebral ischemia

**For citation** Prirodov AV, Bakharev EYu, Zhuravel SV, Goncharova II, Klychnikova EV, Sinkin MV, et al. Use of Inhaled Nitric Oxide as Part of Combination Therapy for Symptomatic Cerebral Vasospasm in Patients in the Acute Period After Rupture of Cerebral Aneurysms. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2026;15(1):83–92. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2026-15-1-83-92> (in Russ.)

**Conflict of interest** Author declare lack of the conflicts of interests

**Acknowledgments, sponsorship** The research was supported by the ANO grant (Agreement No. 1603-32/23c)

**Affiliations**

- |                       |   |
|-----------------------|---|
| Alexander V. Prirodov | Doctor of Medical Sciences, Head of the Neurosurgical Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor, Department of Fundamental Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University; <a href="https://orcid.org/0000-0003-2444-8136">https://orcid.org/0000-0003-2444-8136</a> , <a href="mailto:aprirodov@yandex.ru">aprirodov@yandex.ru</a> ; 20%, development of study design, analysis of data obtained, text writing  |
| Evgeny Yu. Bakharev   | Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, Senior Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <a href="https://orcid.org/0000-0003-1525-1585">https://orcid.org/0000-0003-1525-1585</a> , <a href="mailto:ads_nvzk@mail.ru">ads_nvzk@mail.ru</a> ; 15%, collection and analysis of data obtained, text writing   |
| Sergey V. Zhuravel    | Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Anesthesiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of the Institute of Continuous Professional Education named after N.D. Yushchuk, Russian University of Medicine; Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care named after Professor V.D. Malyshev, Pirogov Russian National Research Medical University; <a href="https://orcid.org/0000-0002-9992-9260">https://orcid.org/0000-0002-9992-9260</a> , <a href="mailto:zhuravelsv@sklif.mos.ru">zhuravelsv@sklif.mos.ru</a> ; 15%, development of study design, analysis of data obtained, text editing |
| Irina I. Goncharova   | Candidate of Medical Sciences, Anesthesiologist-Resuscitator, Senior Researcher, Department of Anesthesiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <a href="https://orcid.org/0000-0002-5685-4916">https://orcid.org/0000-0002-5685-4916</a> , <a href="mailto:goncharovaii@sklif.mos.ru">goncharovaii@sklif.mos.ru</a> ; 10%, analysis of data obtained, manuscript revision, text editing  |
| Elena V. Klychnikova  | Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Clinical Biochemical Laboratory of Emergency Research Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor, Department of General Pathology of the Medical and Biological Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; <a href="https://orcid.org/0000-0002-3349-0451">https://orcid.org/0000-0002-3349-0451</a> , <a href="mailto:klychnikovaev@sklif.mos.ru">klychnikovaev@sklif.mos.ru</a> ; 10%, analysis of data obtained, manuscript revision, text editing  |
| Mikhail V. Sinkin     | Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Emergency Neurosurgery Department, Head of the Neurophysiology Laboratory, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <a href="http://orcid.org/0000-0001-5026-0060">http://orcid.org/0000-0001-5026-0060</a> , <a href="mailto:mvsinkin@gmail.com">mvsinkin@gmail.com</a> ; 7%, analysis of data obtained, manuscript revision, text editing   |
| Irina V. Okuneva      | Research Scientist, Functional Diagnostics Physician, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <a href="https://orcid.org/0000-0003-3446-1203">https://orcid.org/0000-0003-3446-1203</a> , <a href="mailto:okunevaiv@mail.ru">okunevaiv@mail.ru</a> ; 6%, instrumental examinations   |
| Alena A. Kochetova    | Junior Research Scientist, Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Research Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <a href="https://orcid.org/0009-0000-3735-9242">https://orcid.org/0009-0000-3735-9242</a> , <a href="mailto:kochetovaaa@sklif.mos.ru">kochetovaaa@sklif.mos.ru</a> ; 5%, laboratory research, statistical data processing, text editing  |
| Sergey S. Petrikov    | Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Director of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of the Institute of Continuous Professional Education named after N.D. Yushchuk, Russian University of Medicine; <a href="https://orcid.org/0000-0003-3292-8789">https://orcid.org/0000-0003-3292-8789</a> , <a href="mailto:petrikovss@sklif.mos.ru">petrikovss@sklif.mos.ru</a> ; 5%, development of study design, text editing  |
| Andrey A. Grin        | Corresponding Member of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor; Department of Fundamental Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University; <a href="https://orcid.org/0000-0003-3515-8329">https://orcid.org/0000-0003-3515-8329</a> , <a href="mailto:grinaa@sklif.mos.ru">grinaa@sklif.mos.ru</a> ; 4%, analysis of data obtained, manuscript revision, text editing   |
| Vladimir V. Krylov    | Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Fundamental Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University; Chief Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <a href="https://orcid.org/0000-0001-5256-0905">https://orcid.org/0000-0001-5256-0905</a> , <a href="mailto:krylovvv@sklif.mos.ru">krylovvv@sklif.mos.ru</a> ; 3%, development of study design, text editing   |

Received on 11.08.2025

Review completed on 20.11.2025

Accepted on 23.12.2025

Поступила в редакцию 11.08.2025

Рецензирование завершено 20.11.2025

Принята к печати 23.12.2025