

На правах рукописи

Сычев Александр Анатольевич

**Инфекционные осложнения у пациентов в остром периоде тяжелой
черепно-мозговой травмы**

3.1.10. Нейрохирургия

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2022 год

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ

Научные консультанты:

доктор медицинских наук

Савин Иван Анатольевич

академик РАН, доктор медицинских наук
профессор

Потапов Александр Александрович

Официальные оппоненты:

Семенова Жанна Борисовна – доктор медицинских наук, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» ДЗМ, отдел нейрохирургии и нейротравмы, руководитель отдела

Лазарев Валерий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, кафедра нейрохирургии, профессор кафедры

Киров Михаил Юрьевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2022 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.031.01, созданного на базе ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России по адресу: 125047, г. Москва, ул. 4-ая Тверская-Ямская, 16. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России и на сайте <http://www.nsi.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета 21.1.031.01

доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) характеризуется высоким уровнем смертности и тяжелой инвалидизации по всему миру (Jinadasa S., 2016; Stein D.M., 2017; Vella M.A., 2017), что представляет собой масштабную социальную, экономическую и медицинскую проблему (Maas A.I., 2008). Повсеместно в год регистрируется от 100 до 600 случаев ЧМТ на 100 000 населения. Данные по частоте встречаемости ЧМТ различной степени тяжести варьируются в разных странах и регионах, в зависимости от применяемых методов исследования и критериев (Park E., 2008).

По данным ряда работ, пациенты с ЧМТ входят в группу высокого риска развития инфекционных осложнений. По данным Kourbeti и соавт. (Kourbeti I.S., 2012), исследовавшим 760 пациентов в остром периоде ЧМТ, наиболее распространенной инфекцией являлась пневмония (47% из всех инфекционных осложнений). Инфекция области хирургического вмешательства (ИОХВ) составляет 17%, мочевыводящих путей (ИМП) - 15,4%, катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК) может быть выявлена в 10,7% случаев, менингит - 7,9%.

Для пациентов с ЧМТ в сочетании с торакальной или абдоминальной травмой, ушибом легких или геморрагическим шоком было характерно раннее развитие пневмонии (в первые 48 ч момента ЧМТ) - у 60% пациентов с ранним началом пневмонии, при поступлении выявлены ушибы легких. Кроме того, пневмония является частым осложнением тяжелой ЧМТ, в том числе из-за высокой частотой аспирации желудочного содержимого (в том числе на догоспитальном этапе) и длительным проведением искусственной вентиляции легких. Как правило, пациенты с тяжелой ЧМТ находятся на ИВЛ дольше, чем другие пациенты нейрохирургического профиля (Lee K., 2012).

Выраженная системная воспалительная реакция, характерная для пациентов с ЧМТ, может быть ассоциирована с ранним развитием пневмонии. В течение первой недели госпитализации риск развития пневмонии составляет

15%, на второй неделе - возрастает на 20% (Jovanovic B., 2015). Выявление факторов риска, связанных с возникновением пневмонии, позволяет выделить группу пациентов, нуждающихся в ранней протекции дыхательной системы.

Переломы основания черепа в результате ЧМТ связаны с высоким риском ликвореи (12–30%) и ведут к сообщению субарахноидального пространства с внешней средой, что создает условия для проникновения микроорганизмов и приводит к инфекции центральной нервной системы (ЦНС). Ликворея может сохраняться в течение нескольких суток после ЧМТ, значимо повышая риск развития менингита (Sonig A., 2012). В ряде проспективных и ретроспективных исследований (Lyke K.E., 2001; Lozier A.R., 2002; Hoefnagel D., 2008), так же отмечена связь между установкой наружного вентрикулярного дренажа (НВД) и возникновением менингита.

ИМП, связанные чаще всего с установкой уретрального катетера более 48 ч, развивается у 15% пациентов. Однако бактериурия может привести к бактериемии и впоследствии к сепсису в 5% случаев. Пневмонии и ИМП являются наиболее частыми инфекциями, связанными с ухудшением исходов лечения пациентов с ЧМТ, а также более длительным пребыванием пациента в ОРИТ, увеличением объема реабилитационных мероприятий. Пожилые пациенты с ЧМТ с сопутствующей инфекцией имеют более низкий реабилитационный потенциал.

Септические осложнения характеризуется вазодилатацией, что приводит к снижению артериального давления и гипоперфузии. Снижение системного артериального давления у пациентов в остром периоде ЧМТ влечёт за собой уменьшение церебрального перфузионного давления и усиливает ишемию головного мозга.

Кроме того, как вследствие ЧМТ, так и при развитии инфекционных осложнений, происходит выброс медиаторов, в частности, цитокинов, инициирующих системную воспалительную реакцию и вызывающих вторичное повреждение головного мозга. Цитокины представляют собой низкомолекулярные полипептиды, синтезируемые и высвобождаемые в кровь

различными клетками организма. Ряд явлений, которые можно наблюдать в головном мозге после ЧМТ (например, пирексия, нейтрофилия, отек и др.), по мнению исследователей, частично или полностью вызваны активностью цитокинов (Sun Y., 2019). Цитокины также стимулируют образование и выброс вторичных медиаторов, таких, как свободные радикалы, нейропептиды и др.; также они регулируют активность молекул адгезии. Экспериментальные и клинические исследования показали, что, как ряд интерлейкинов продуцируется клетками микроглии и астроцитами (Ross S.A., 1994; Yang S.H., 2013; Ozen I., 2020). Однако их динамика в условиях острого периода ЧМТ, и при развитии инфекционных осложнений изучена недостаточно.

В остром периоде ЧМТ происходит активация системы комплемента (СК) и накопление мембраноатакующего комплекса в зонах границы поврежденной и здоровой тканей. Активация СК связана не только с первичной травмой, но также и вторичными повреждениями, вызванными гипоксией или нарушениями микроциркуляции, с формированием протромботического состояния: СК активирует внешний путь коагуляции, тем самым запуская формирование тромбина из протромбина. В ряде работ показано, что СК увеличивает активность и выраженность агрегации тромбоцитов, активность протромбиназы, а также стимулирует эндотелиальные клетки высвобождать фактор фон Виллебранда (Hammad A., 2018). Однако, вклад инфекционного процесса в выраженность изменений гемостаза при ЧМТ не изучен.

Таким образом, лечение пациентов с ЧМТ, особенно тяжелой степени, является одной из наиболее сложных задач интенсивной терапии: помимо повреждений непосредственно головного мозга, значительную опасность представляют наиболее ранние, возникающие сразу же после травмы, системные нарушения гемодинамики, инфекционные и нейроэндокринные осложнения, а также развитие коагулопатии, которые могут значимо усугубить первичные повреждения головного мозга.

Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени оценка эпидемиологии и структуры инфекционных осложнений, а также их взаимосвязи с другими системами, в том числе гемодинамики и гемостаза, у больных в остром периоде ЧМТ полностью не решена. Кроме того, проведение анализа инфекционных осложнений крайне актуально поскольку позволит выработать подходы к антибактериальной терапии у данной категории пациентов. Однако исследования, посвященные данной проблеме, в настоящее время носят единичный характер (зарубежные публикации), в России - отсутствуют.

Цель исследования

Изучить частоту, структуру, хирургические факторы риска и патофизиологические корреляты инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ для улучшения стратегии их лечения.

Задачи исследования

1. Описать структуру инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде ЧМТ.
2. Определить взаимосвязь между видом интракраниальных повреждений и риском формирования инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде ЧМТ.
3. Оценить исходы лечения пациентов в остром периоде ЧМТ в зависимости от варианта инфекционных осложнений.
4. Оценить частоту инфекционных осложнений и исходы лечения пациентов с ЧМТ во взаимосвязи с разными видами хирургических вмешательств.
5. Определить уровень и динамику цитокинов в плазме крови на фоне развития инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде ЧМТ.
6. Определить взаимосвязь нарушений системной гемодинамики с развитием инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде ЧМТ.
7. Описать гемодинамический профиль пациентов в остром периоде ЧМТ.

8. Описать нарушения системы гемостаза на фоне развития инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде ЧМТ.

Научная новизна

В результате проведенного исследования впервые описана эпидемиология и структура инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде ЧМТ, а также комплексно изучена взаимосвязь различных вариантов инфекционных осложнений с исходами госпитального лечения.

Впервые проведен анализ этиологии различных вариантов инфекционных осложнений у данной когорты пациентов. Период наблюдения составил 11 лет (2010 - 2021 г), что позволило выявить динамику увеличения удельного веса грамотрицательной флоры в этиологии инфекции.

Впервые исследована резистентность микроорганизмов, полученных у пациентов в остром периоде ЧМТ, к антибактериальным препаратам. В результате выполненной работы впервые систематизированы подходы к эмпирической антибактериальной терапии у данной категории пациентов.

Впервые, в рамках данной работы, проведена оценка взаимосвязи между частотой развития инфекции и выраженностью интракраниальных повреждений. Продемонстрировано, что чаще всего инфекционные осложнения наблюдались у пациентов с выраженными интракраниальными повреждениями, характеризующимися как 4-8 категория согласно МРТ-классификации по А.А. Потапову и Н.Е. Захаровой.

Впервые проведен анализ частоты инфекционных осложнений и исходов лечения пациентов с ЧМТ во взаимосвязи с разными видами хирургических вмешательств, выявлена достоверная корреляция между выполнением резекционной трепанацией с удалением вдавленного перелома и/или гематомы, а также выполнением односторонней декомпрессии и развитием инфекции области хирургического вмешательства.

В результате данного исследования впервые оценена динамика уровня цитокинов в плазме крови у пациентов в остром периоде ЧМТ: в ответ на ЧМТ

выявлено повышение концентрации IL-6 и IL-2 с последующим снижением на 2 сутки. На 3 сутки после ЧМТ, на фоне развития инфекционных осложнений, отмечается увеличение концентрации интерлейкинов с достижением пиковых значений на 5 сутки с момента ЧМТ. У пациентов с летальным исходом уровни интерлейкинов IL-6 и IL-2 достоверно выше.

Впервые проанализирована взаимосвязь нарушений системной гемодинамики на фоне развития комплекса инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ. В результате данного исследования, впервые выявлена достоверная отрицательная корреляция между концентрацией интерлейкинов и ВУО, а на фоне повышения концентрации IL-2 отмечалось и достоверное повышение ИПЛС. Также выявлена прямая корреляция между концентрацией воспалительных маркеров IL-2, IL-6 и ЧСС.

Впервые описан гемодинамический профиль пациентов в остром периоде ЧМТ по данным методики транспульмональной термодилуции, в том числе на фоне развития инфекционных осложнений. Показано, что в большинстве наблюдений в первые сутки от начала мониторинга, отмечались наиболее высокие цифры ИССС, в том числе в связи с выраженной гиповолемией вследствие дегидратации. На фоне адекватной инфузионной терапии, восполнения сосудистого русла наблюдалась тенденция к снижению ИССС.

Впервые проведен анализ эффективности действия симпатомиметических препаратов или их сочетания у пациентов с тяжелой ЧМТ, выявлено, что при равных условиях, препаратом выбора может являться норэпинефрин из-за более сбалансированного гемодинамического эффекта и наличия выраженного венотонического действия, повышающего преднагрузку, что особенно актуально на фоне инфекционных осложнений.

В результате комплексного анализа впервые оценены нарушения системы гемостаза на фоне развития инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде изолированной тяжелой ЧМТ: выявлены достоверные корреляции между уровнями IL-6 и концентрацией фибриногена, а также уровнями лейкоцитов и фибриногена.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы обусловлена всесторонней оценкой как непосредственно инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде изолированной тяжелой ЧМТ, так и их патофизиологических коррелятов.

Оценка структуры и этиологии инфекционных осложнений, а также резистентности выявленных микроорганизмов, позволила систематизировать подходы к эмпирической антибактериальной терапии инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде ЧМТ.

Оценка частоты инфекционных осложнений и исходов лечения во взаимосвязи с разными видами хирургических вмешательств, позволило выделить группу пациентов с высоким риском развития инфекции области хирургического вмешательства.

Исследование концентраций интерлейкинов в остром периоде ЧМТ позволило не только выявить корреляции с системной гемодинамикой, но и уровнем ВЧД, таким образом, измерения концентрации интерлейкинов в течение первых дней после травмы могут позволить выявить пациентов с высоким риском развития внутричерепной гипертензии, что имеет основополагающее значение для лечения этой когорты пациентов.

Внедрение в практику отделения реанимации алгоритмов лечения, основанных на показателях гемодинамики, оптимизирует ведение пациентов с ЧМТ и может улучшить их клинический исход.

Результаты, полученные при выполнении данного исследования, используются в работе ОРИТ Центра нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко и могут быть применены в других нейрохирургических стационарах РФ.

Методология и методы исследования

На базе отделения реанимации и интенсивной терапии НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко было выполнено проспективное когортное исследование с ретроспективным анализом данных.

Исследован 1661 пациент с ЧМТ, госпитализированный в Центр нейрохирургии с 2010 по 2021 год, в исследование был включен 424 пациент, соответствовавший следующим критериям включения: острый период ЧМТ, возраст 18-75 лет. К критериям исключения относились: атоническая кома и декомпенсация тяжелых сопутствующих хронических заболеваний.

Методы исследования:

1. Оценка тяжести состояния пациента (Шкала комы Глазго).
2. Оценка внутричерепных повреждений с помощью данных МРТ и МРТ-классификации уровней и локализации очаговых и многоуровневых повреждений головного мозга.
3. Оценка инфекционных осложнений: данные проспективного эпидемиологического мониторинга; результаты микробиологических исследований крови, эндотрахеального аспирата, мочи в первые 72 ч с момента ЧМТ; оценка концентрации воспалительных маркеров.
4. Оценка профиля системной гемодинамики методом транспульмональной термодилуции PiCCO: оценка эффективности действия симпатомиметических препаратов или их сочетания; оценка концентрации натрийуретического пептида.
5. Оценка изменений системы гемостаза методикой ротационной тромбоэластометрии.

Положения, выносимые на защиту

1. У абсолютного большинства пациентов в остром периоде ЧМТ развиваются инфекционные осложнения, преобладающим вариантом которых является пневмония.
2. В течение последних 5 лет, выявлено преобладание грамотрицательной флоры в этиологии ранних инфекционных осложнений у включенных в исследование пациентов с ЧМТ (в том числе двукратное увеличение частоты высева *Acinetobacter baumannii* из образцов эндотрахеального

аспирата), что принципиально меняет подходы к эмпирической антибактериальной терапии.

3. Выраженность интракраниальных повреждений коррелирует с частотой инфекционных осложнений.

4. Наиболее выраженные клинические проявления инфекционных осложнений развиваются на 3-5 сутки после ЧМТ, и сопровождаются нарушениями гемодинамики, усугублением системной воспалительной реакции, тенденцией к гиперкоагуляции, что требует наращивания объема мониторинга и интенсивной терапии, и приводит к увеличению сроков ИВЛ и пребывания в ОРИТ.

5. Хирургические вмешательства, сопровождающиеся трепанацией черепа в остром периоде тяжелой ЧМТ, связаны с развитием инфекции области хирургического вмешательства и не связаны с развитием других инфекционных осложнений (в том числе инфекции ЦНС).

6. Установка НВД достоверно повышает риск развития инфекции ЦНС у пациентов в остром периоде ЧМТ. Не было доказано влияния наличия НВД на сроки пребывания в ОРИТ и госпитализации в стационаре.

7. В остром периоде ЧМТ отмечается этапность повышения концентрации IL-6 и IL-2: 1 этап связан непосредственно с травматическим повреждением; 2 этап связан с развитием инфекционных осложнений. У пациентов с неблагоприятным исходом уровни интерлейкинов достоверно выше.

8. Острый период тяжелой ЧМТ сопровождается нарушениями системной гемодинамики, которые усугубляются на фоне инфекционных осложнений. Понимание механизма и структуры этих нарушений позволяет поддерживать целевые значения АД, индивидуализируя темп и объем инфузионной терапии, дозу симпатомиметика.

9. Инфекционные осложнения у пациентов с ЧМТ вносят значительный вклад в формирование гиперкоагуляционных изменений гемостаза, что требует расширения мониторинга и коррекции интенсивной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается системной проработкой проблемы, соответствием используемых методов поставленным в работе целям и задачам, проведением достаточного объема исследований, количественным и качественным анализом теоретического и эмпирического материала. Результаты проведенного исследования согласуются с опубликованными данными по тематике диссертации. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных данных выполнены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных графиках и таблицах в тексте диссертации.

Полученные результаты представлены в виде устных докладов, тезисов на заседании Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов (Москва, февраль 2018), VII межрегиональной научно-практической конференции - вебинаре «Актуальные вопросы интенсивной терапии пациентов с острой церебральной патологией» (Томск, сентябрь 2018), European Congress on Thrombosis and Haemostasis (ECTH) (Марсель, Франция, октябрь 2018), Annual meeting controversies and solutions in neurosurgery // EANS (Брюссель, Бельгия, октябрь 2018), конференции "Базовые аспекты нейрохирургии" (Грозный, ноябрь 2018), "33-я образовательная неделя Актуальные вопросы анестезиологии реаниматологии" (Самара, декабрь 2018), курсах С.Е.Е.А. Курс N 5 "Неврология, регионарная анестезия, терапия боли", Ташкент, ГУ " (Узбекистан, апрель 2019), XVIII Всероссийской научно-практической конференции нейрохирургов с международным участием «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, апрель 2019), Всероссийской конференции с международным участием "Беломорский симпозиум VIII" (Архангельск, июнь 2019), ICP 2019 - International Symposium on Intracranial Pressure and Neuromonitoring (Лювен,

Бельгия, сентябрь 2019), Международной научно-практической конференции "Новые технологии в анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии" (Ташкент, Узбекистан, февраль 2020), Форуме анестезиологов и реаниматологов России (Москва, октябрь 2020), V Московском городском Съезде анестезиологов и реаниматологов (Москва, ноябрь 2020), Международном конгрессе «Рунейро 2020» (декабрь 2020), и ряде других.

По теме диссертации опубликовано 48 печатных работ, из них 37 статей в медицинских периодических изданиях, все из них в российских рецензируемых журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для публикаций научных результатов, а также 11 тезисов в материалах всероссийских и международных конференций.

Апробация диссертации состоялась 24 мая 2022 г. на расширенном заседании проблемной комиссии «Патогенез, клиника, и лечение черепно-мозговой травмы» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 247 страницах машинописного текста и иллюстрирован 120 рисунками и 43 таблицами. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 242 работы.

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика клинического материала

Исследование выполнено на базе ОРИТ НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. Исследован 1661 пациент с ЧМТ, госпитализированный в Центр нейрохирургии с 2001 по 2021 год, в исследование было включено 424 пациента, соответствовавших критериям включения и исключения.

Общими критериями включения в исследование являлись: острый период ЧМТ, а также возраст 18-75 лет. К критериям исключения относились: атоническая кома и декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний.

Поскольку исследование состояло из 5 частей (оценки инфекционных осложнений, хирургической тактики, воспалительных маркеров, гемодинамического профиля, параметров гемостаза), в каждом из них существовали дополнительные критерии включения и исключения, представленные далее.

При поступлении в ОРИТ неврологический статус пациента оценивался по ШКГ, «тяжелая» ЧМТ характеризовалась ШКГ \leq 8 баллов, «умеренная» соответствовала 9-13 баллам и «легкая» ЧМТ - 14-15 баллам (Лихтерман Л.Б., 2015). Все исследуемые пациенты получали лечение согласно международным и российским рекомендациям по терапии острого периода ЧМТ (Потапов А.А., 2016; Carney N., 2017); у пациентов с тяжелой и умеренной ЧМТ проводился инвазивный мониторинг внутричерепного давления и гемодинамики, ИВЛ, седация и анальгезия, осуществлялась профилактика вторичных повреждений ГМ, при необходимости выполнялась ранняя декомпрессивная трепанация черепа.

Для анализа инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде ЧМТ использовались данные проспективного эпидемиологического наблюдения в ОРИТ. В исследование включено 104 пациента с ЧМТ, 24 из них женщины. Средний возраст исследованных пациентов составил 33,01 \pm 14,35 года. Все пациенты, включенные в исследование, соответствовали следующим критериям включения: поступление в ОРИТ в первые 72 часа с момента травмы; длительность пребывания в ОРИТ более 48 ч; наличие данных МРТ ГМ.

В базу данных эпидемиологического мониторинга ежедневно вносились данные о клиническом состоянии пациента, его неврологическом статусе, клинических признаках инфекции, имплантации инвазивных устройств (наличии датчика ВЧД, НВД, центрального или периферического венозного доступа, артериальной линии, уретрального катетера), ликворреи, ИВЛ и ее особенностях и т.д. При поступлении пациента выполнялись микробиологические исследования крови, эндотрахеального аспирата, мочи с дальнейшим внесением в базу данных информации об имеющихся патогенах. Мониторинг инфекции осуществляли в соответствии с определениями Centers for Disease Control/National Healthcare Safety Network (CDC/NHSN).

Одной из задач исследования являлась оценка структуры комплекса инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде ЧМТ при различных вариантах повреждения головного мозга. В дополнение к КТ исследованию, 104 вышеописанным пациентам было выполнено МРТ исследование ГМ, данные сопоставлены с МРТ-классификацией травматических повреждений А.А. Потапова и Н.Е. Захаровой.

Оценка влияния хирургических вмешательств на частоту инфекционных осложнений и исходы лечения пациентов с ЧМТ проводилась у 291 пациент с тяжелой ЧМТ, 55 из них – женщины. Средний возраст составил 35.7 ± 14.5 лет. Длительность ИВЛ составляла 18 [11; 28.7] суток. Средняя продолжительность пребывания пациента в ОРИТ составляла 22 [14; 34] суток. У 270 из них проводился эпидемиологический мониторинг.

Мониторинг гемодинамики методом транспульмональной термодилуции PiCCO был проведен у 54 пациентов (из них 39 - мужчины) с тяжелой ЧМТ ($\text{ШКГ} \leq 8$ баллов), поступивших в ОРИТ Центра нейрохирургии в первые 4 суток с момента травмы. Средний возраст исследованных пациентов составлял 32 ± 16 года. Летальный исход зарегистрирован у 7 пациентов в течение первых 7 суток в результате диффузного отека головного мозга. По данным 325 исследований состояния системной гемодинамики вышеописанных пациентов выполнена

оценка эффективности действия симпатомиметических препаратов или их сочетания.

Оценка концентрации натрийуретического пептида проводилась у 118 пациентов с тяжелой ЧМТ, поступивших с 1 по 4 сутки с момента травмы в ОРИТ. Средний возраст пациентов составил 32 ± 16 года, среди них - 28 женщин.

Исследование концентраций воспалительных маркеров проводилось у 74 пациентов с тяжелой ЧМТ, поступивших в ОРИТ Центра нейрохирургии в первые 24 ч с момента получения травмы. Анализ проводился ежедневно в течение первых 10-14 суток с момента ЧМТ.

Оценка гемостаза проводилась у 60 пациентов с изолированной ЧМТ в возрасте 18-59 лет, поступивших в первые 48 ч с момента получения ЧМТ. Средний возраст пациентов составил $32,8 \pm 10,3$ года.

Методы статистического анализа

Статистический анализ данных проведен с помощью языка статистического программирования и среды R (версия 3.6.1) в IDE RStudio (версия 1.2.1335). Распределение непрерывных и дискретных количественных переменных в выборке описывали с помощью средних значений, стандартного отклонения, медианы и квартилей, категориальных величин – в процентном формате. Тестирование статистических гипотез о различии в распределении количественных переменных в независимых выборках проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Корреляцию между количественными величинами оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Различия в распределениях категориальных переменных тестировали с помощью критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Нулевую гипотезу в статистических тестах отклоняли при уровне значимости $p < 0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Особенности инфекционных осложнений в остром периоде ЧМТ и их терапия

Структура инфекционных осложнений. В данную часть исследования включено 104 пациента (77% - мужчины) в остром периоде ЧМТ, поступивших в ОРИТ в первые 72 ч с момента травмы.

У 73% включенных в исследование пациентов в остром периоде ЧМТ выявлены признаки инфекционных осложнений (Рисунок 1), преобладающим вариантом которых является пневмония, выявляющаяся у 58,7% больных.

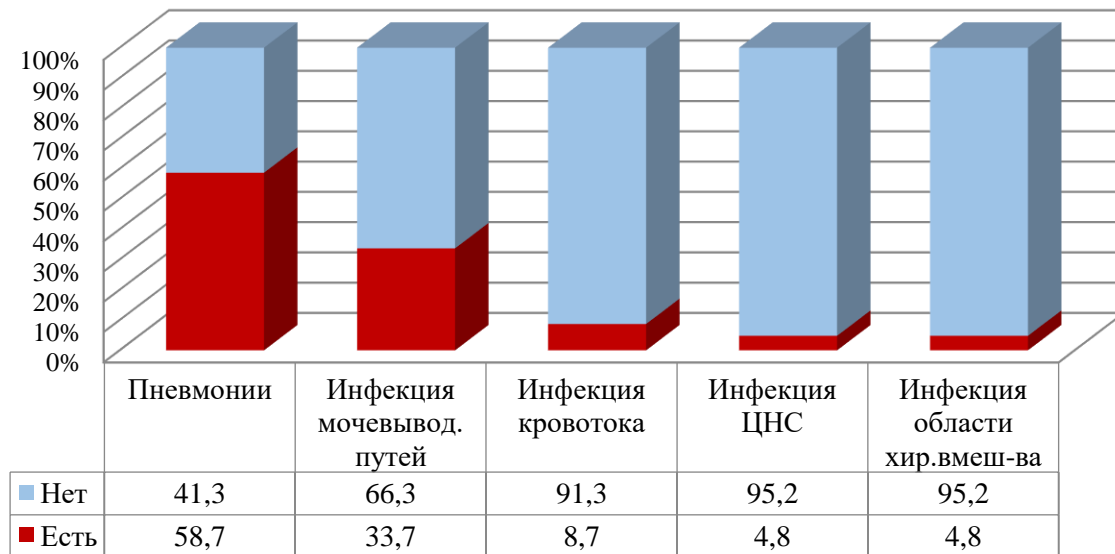


Рисунок 1. Распределение инфекций у пациентов с ЧМТ ($n = 104$)

Группы пациентов с инфекционными осложнениями и без них характеризовались равным соотношением пациентов с тяжелой и умеренной/легкой ЧМТ.

Согласно полученным данным, у пациентов с инфекционным осложнением необходимость в продлении ИВЛ была достоверно выше ($p < 0.001$), чем у пациентов без инфекции. Кроме того, на фоне инфекции наблюдалось трехкратное увеличение длительности пребывания пациента в ОРИТ (Таблица 1; Рисунок 2), двукратное увеличение числа койко-дней, проведенных в стационаре (Таблица 2; Рисунок 3). Благоприятный исход у данных пациентов наблюдался достоверно реже.

Таблица 1. Число койко-дней в ОРИТ в зависимости от факта инфекции

Факт инфекции	Число пациентов	Среднее	Медиана
Инфекция	76	35.7 ± 30.5	27 [19.75;40.5]
Нет инфекции	28	11.54 ± 12.2	8.5 [3;14.25]

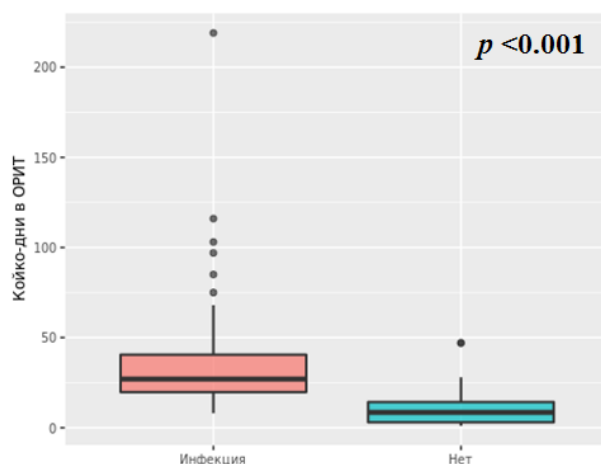


Рисунок 2. Корреляция между фактом инфекции и числом койко-дней в ОРИТ.

Таблица 2. Число койко-дней в стационаре в зависимости от факта инфекции

Факт инфекции	Число пациентов	Среднее	Медиана
Инфекция	76	65.57 ± 56.9	49 [31.25;75.25]
Нет инфекции	28	39.89 ± 82.2	22 [13.5;26]

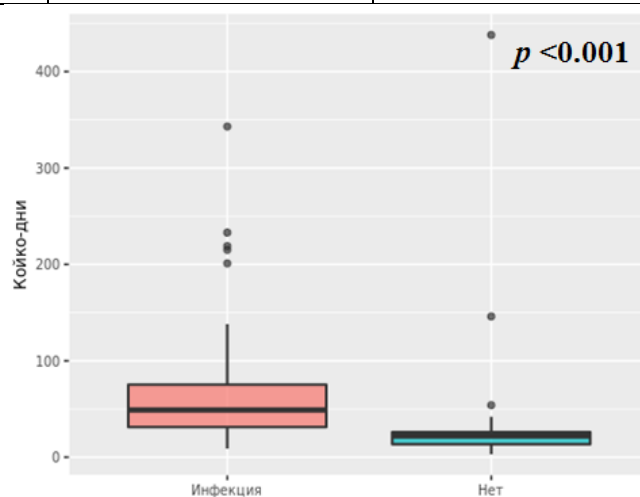


Рисунок 3. Корреляция между фактом инфекции и числом койко-дней в стационаре.

Рассматривая отдельно пациентов с тяжелой ЧМТ, также выявлено достоверное увеличение числа койко-дней в стационаре и в ОРИТ на фоне инфекционных осложнений (Рисунок 4).

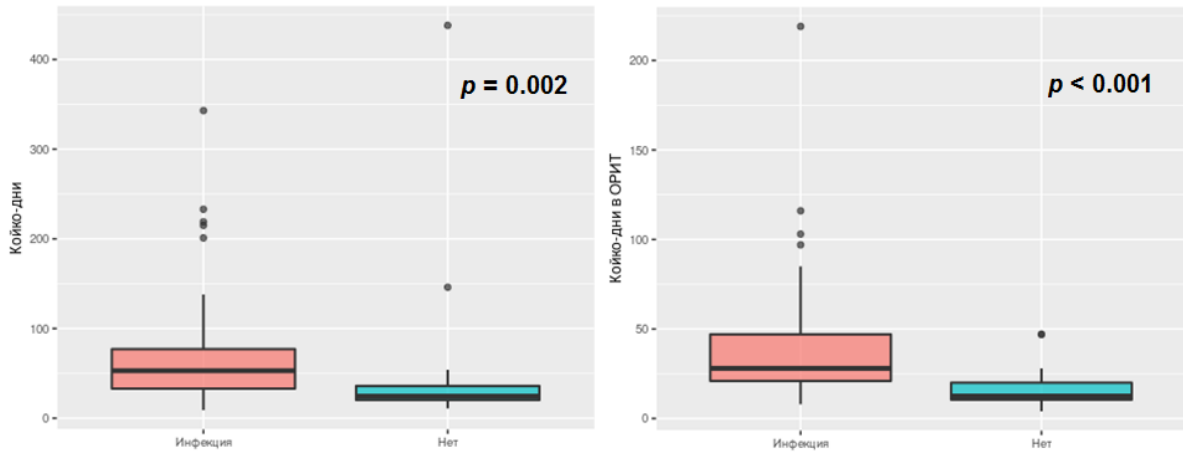


Рисунок 4. Корреляция между фактом инфекции и числом койко-дней в стационаре и в ОРИТ у пациентов с тяжелой ЧМТ

Выявлена достоверная корреляция между частотой развития инфекции и выраженностью интракраниальных повреждений по МРТ классификации А.А. Потапова и Н.Е. Захаровой ($p = 0.004$) (Рисунок 5). Чаще всего инфекционные осложнения наблюдались у пациентов с выраженными интракраниальными повреждениями, характеризуемых как 4-8 категория согласно МРТ-классификации по А.А. Потапову.

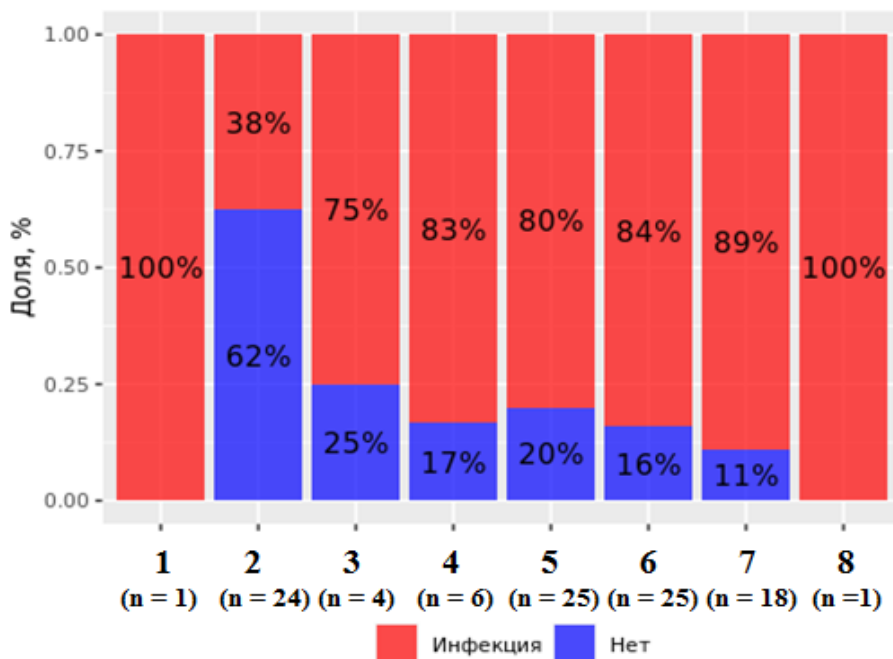


Рисунок 5. Корреляция между частотой развития инфекционных осложнений и выраженностью интракраниальных повреждений по МРТ классификации А.А. Потапова и Н.Е. Захаровой ($p = 0.004$).

Пневмония является наиболее распространенным (58,7 %) инфекционным осложнением у пациентов в остром периоде ЧМТ. При этом у пациентов с пневмонией наблюдалась большая необходимость в продлении респираторной поддержки и длительном пребывании в ОРИТ. Общее число койко-дней у данных пациентов было в 2 раза больше, чем у пациентов без инфекции дыхательных путей. Благоприятный исход (ШИГ 4-5 баллов) у данных пациентов также наблюдался достоверно реже ($p < 0.001$). Кроме того, у данных пациентов достоверно чаще выявлялась инфекция мочевыводящих путей ($p < 0.003$), что свидетельствует о присоединении инфекций на фоне длительной катетеризации мочевого пузыря, а также длительного пребывания пациента в ОРИТ и, в целом, в стационаре.

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) выявлена у 33,7% исследованных пациентов. Выявлена достоверная корреляция между увеличением длительности пребывания пациента в ОРИТ и в стационаре и развитием ИМП ($p < 0.001$).

Инфекция системы кровотока выявлена лишь у 8,7% из всех исследованных пациентов, при этом благоприятный исход у них наблюдался достоверно реже ($p = 0,045$).

Проведен анализ данных пациентов с инфекцией ЦНС и области хирургического вмешательства (ИОХВ), получены сходные данные: наблюдалось достоверное увеличение длительности ИВЛ, увеличение числа койко-дней, проведенных в ОРИТ и в стационаре.

На фоне проводимой интенсивной терапии, инфекционные осложнения ни в одном из анализируемых наблюдений не являлись независимой причиной летального исхода.

Инфекционные осложнения и исходы лечения пациентов с ЧМТ во взаимосвязи с разными видами хирургических вмешательств. При анализе влияния установки НВД, выявлена достоверная корреляция с развитием инфекции ЦНС ($p = 0.002$), при этом корреляции с инфекциями каких-либо других локализаций (в том числе, ИОХВ) не выявлено. Установка НВД не

приводила к увеличению длительности пребывания пациента в ОРИТ и в стационаре, в целом. Влияние на исход по ШИГ также не выявлено.

При анализе влияния выполнения костно-пластической трепанации (КПТ) с удалением гематомы, достоверные корреляции с развитием инфекции не выявлены. Выполнение КПТ с удалением гематомы не приводило к увеличению частоты ИОХВ, длительности пребывания пациента в ОРИТ и в стационаре, в целом. Влияние на исход по ШИГ также не выявлено.

При анализе влияния выполнения резекционной трепанации (РТ) с удалением вдавленного перелома и/или гематомы, выявлена достоверная корреляция с развитием ИОХВ ($p = 0.024$). Выполнение РТ с удалением вдавленного перелома и/или гематомы не приводило к увеличению длительности пребывания пациента в ОРИТ и в стационаре. Влияние на исход по ШИГ также не выявлено.

При анализе влияния односторонней декомпрессии, выявлены достоверные корреляции с развитием ИОХВ ($p = 0.005$). При анализе влияния выполнения двусторонней гемикраниэктомии и бифронтотемпоральной краниэктомии, достоверные корреляции с развитием инфекции (в том числе ИОХВ) не выявлены. Почти у половины (43,6%) исследованных пациентов с односторонней декомпрессией, нейрохирургическое вмешательство выполнялось в стационаре первичной госпитализации, что также могло существенно увеличить риски формирования ИОХВ. У пациентов с двусторонней гемикраниэктомии нейрохирургическое вмешательство выполнялось в стационаре первичной госпитализации в 7,7% случаев, у пациентов с бифронтотемпоральной краниэктомией – в 30,4% случаев. Достоверные корреляции между выполнением декомпрессии и развитием других инфекционных осложнений (в том числе инфекцией ЦНС) не выявлены.

Выполнение односторонней декомпрессии не приводило к увеличению длительности пребывания пациента в ОРИТ, однако длительность их пребывания в стационаре была достоверно дольше ($p = 0.007$).

Выявлена корреляция между неблагоприятными исходами по ШИГ и выполнением двусторонней гемикраниэктомии ($p = 0.033$), бифронтотемпоральной краниэктомии ($p = 0.002$), при этом, данные нейрохирургические вмешательства требовалось пациентам с крайне тяжелой ЧМТ, при которой внутричерепная гипертензия, не купировалась консервативными методами. Выполнение двусторонней гемикраниэктомии и бифронтотемпоральной краниэктомии не приводило к увеличению длительности пребывания пациента в ОРИТ и в стационаре.

Этиология ранних инфекционных осложнений в остром периоде ЧМТ.

Распределение микроорганизмов, выявленных в эндотрахеальном аспирате, представлено в Таблице 3.

Таблица 3. Распределение выявленных патогенов в эндотрахеальном аспирате.

Микроорганизм	Абс.	%
Грамотрицательные	92	56,4
Acinetobacter baumannii	37	22,7
Klebsiella pneumoniae	24	14,7
Pseudomonas aeruginosa	13	8
Другие	18	11
Candida spp.*	15	9,2
Грамположительные	56	34,4
Staphylococcus aureus	21	12,9
CoNS*	11	6,8
Enterococcus spp.*	17	10,4
Другие	7	4,3
Всего	163	100

Прим.: CoNS – коагулазонегативный стафилококк; * - нормальная флора

По данным микробиологического исследования мочи, в большинстве случаев выявлена грамположительная флора, представленная Enterococcus spp. (55,5%), грамотрицательная флора выявлена в 11,2% случаев, Candida spp. – в 33,3%.

Инфекция кровотока выявлена у 4 пациентов, в большинстве случаев (75%) обусловленный коагулазонегативным стафилококком (CoNS), грамотрицательная флора выявлена у 1 пациента.

С целью оценки динамики данных о преобладающих возбудителях инфекции, выделены четыре временных промежутка, соответствующих году госпитализации пациентов: 2010-2013 г – 31 пациент, 2014-2016 г – 41 пациент, 2017-2019 г – 32 пациента, 2020-2021 г – 41 пациент.

В 2010-2013 г чаще всего (Рисунок 6), в 20,3% случаев, выявлен рост *Enterococcus spp.*. У 16,9% исследованных пациентов выявлен рост *Candida spp.*. У 15,3% - рост стафилококка: 8,5% - *Staphylococcus aureus* и 6,8% - CoNS. На 4 и 5 месте по частоте встречаемости (по 13,6%) стояли *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*.

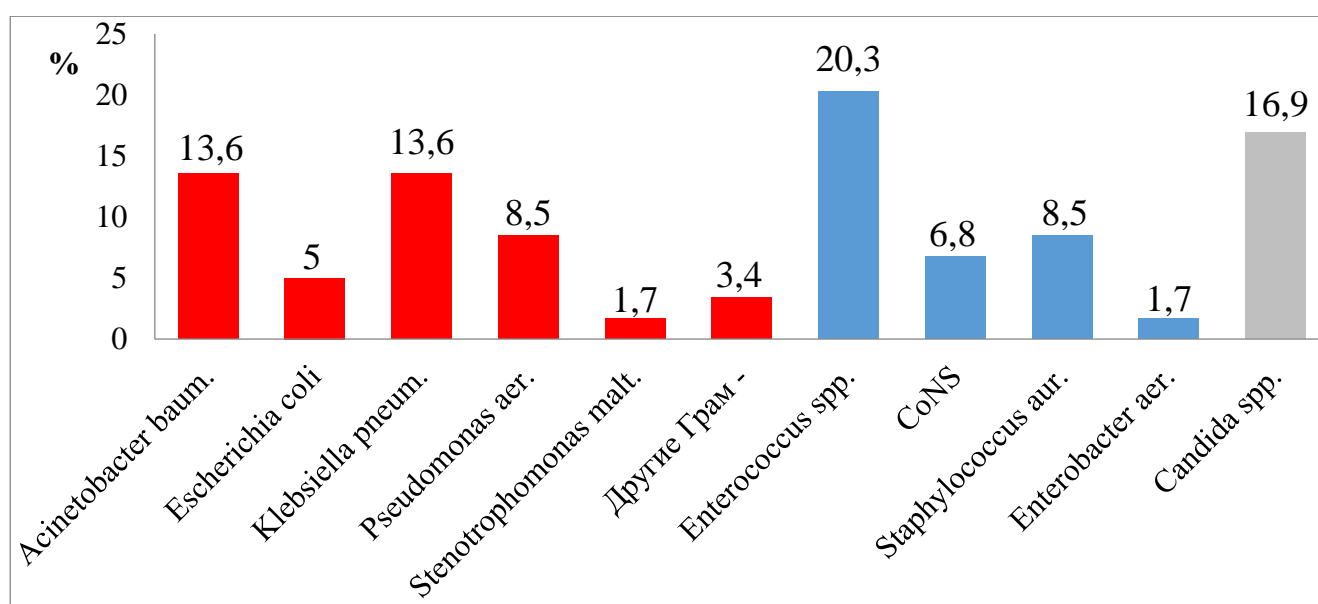


Рисунок 6. Данные микробиологических исследований (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2010 по 2013 г (красным обозначена грамотрицательная флора, синим – грамположительная).

Исследуя структуру данных микробиологических исследований эндотрахеального аспирата, отмечено, что наиболее часто выявлен рост *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* (по 15,1%).

У пациентов, госпитализированных в 2014-2016 г, оценка структуры результатов микробиологических исследований представлена на Рисунке 7). У 17,5% исследованных пациентов выявлен рост *Acinetobacter baumannii*.

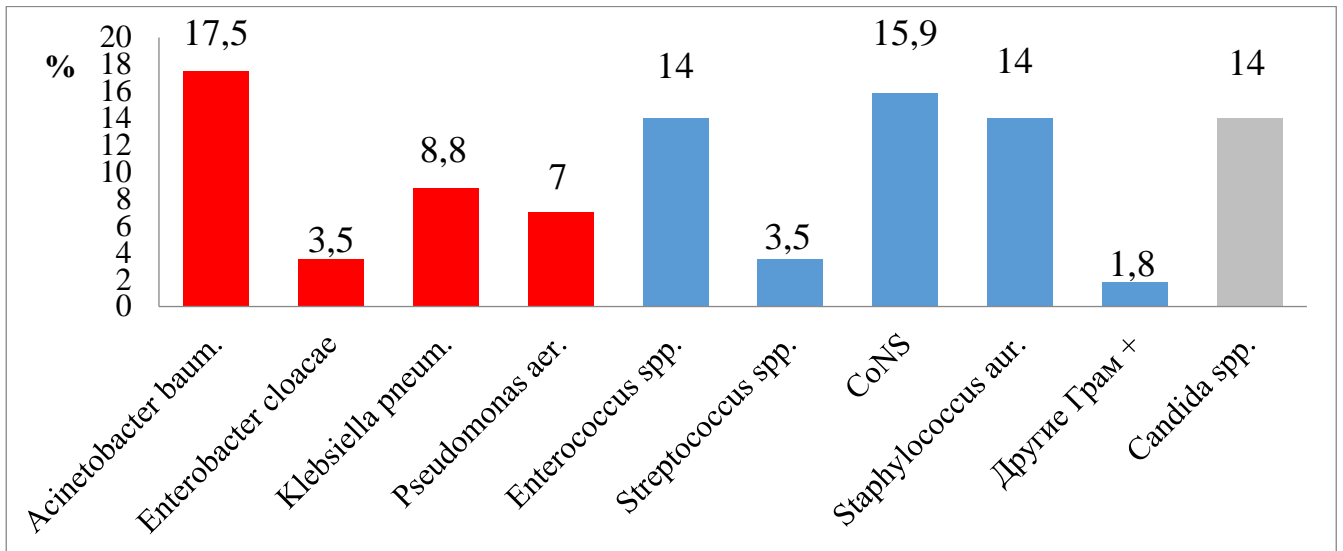


Рисунок 7. Данные микробиологических исследований (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2014 по 2016 г

Исследуя структуру данных микробиологических исследований аспирата, отмечено, что наиболее часто может быть выявлен рост *Acinetobacter baumannii* (20,4%), *Staphylococcus aur.* (16,3%), *Klebsiella pneumoniae* (10,2%).

У пациентов, госпитализированных в 2017-2019 г, оценка структуры результатов микробиологических исследований представлена на Рисунке 8). Чаще всего, в 24% случаев, выявлен рост *Acinetobacter baumannii*, у 16% пациентов - *Klebsiella pneumoniae*, у 12% - *Staphylococcus aureus*.

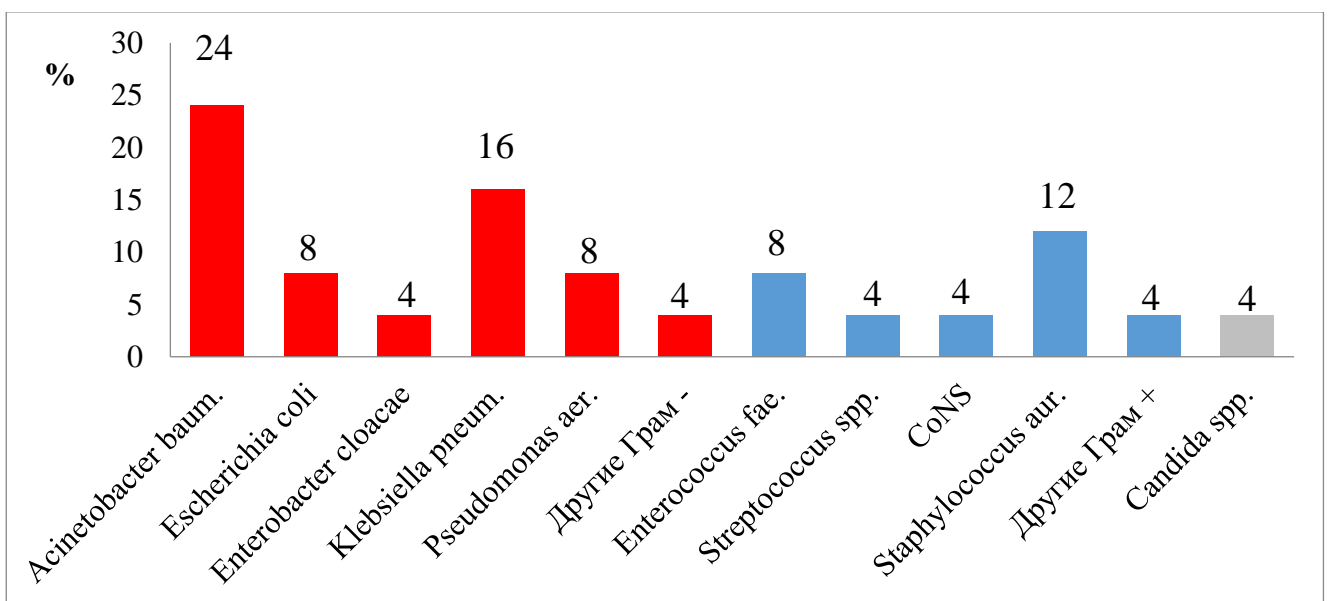


Рисунок 8. Данные микробиологических исследований (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2017 по 2019 г.

Исследуя структуру результатов микробиологических исследований аспирата, выявлено, что наиболее распространенными являются *Acinetobacter baumannii* (25%), *Klebsiella pneumoniae* (16,6%) и *Staphylococcus aureus* (12,5%).

Во временной промежуток с 2020 по 2021г., в 31,8% случаев, выявлен рост *Acinetobacter baumannii*, в 18,2% - рост *Klebsiella pneumoniae* (Рисунок 9).

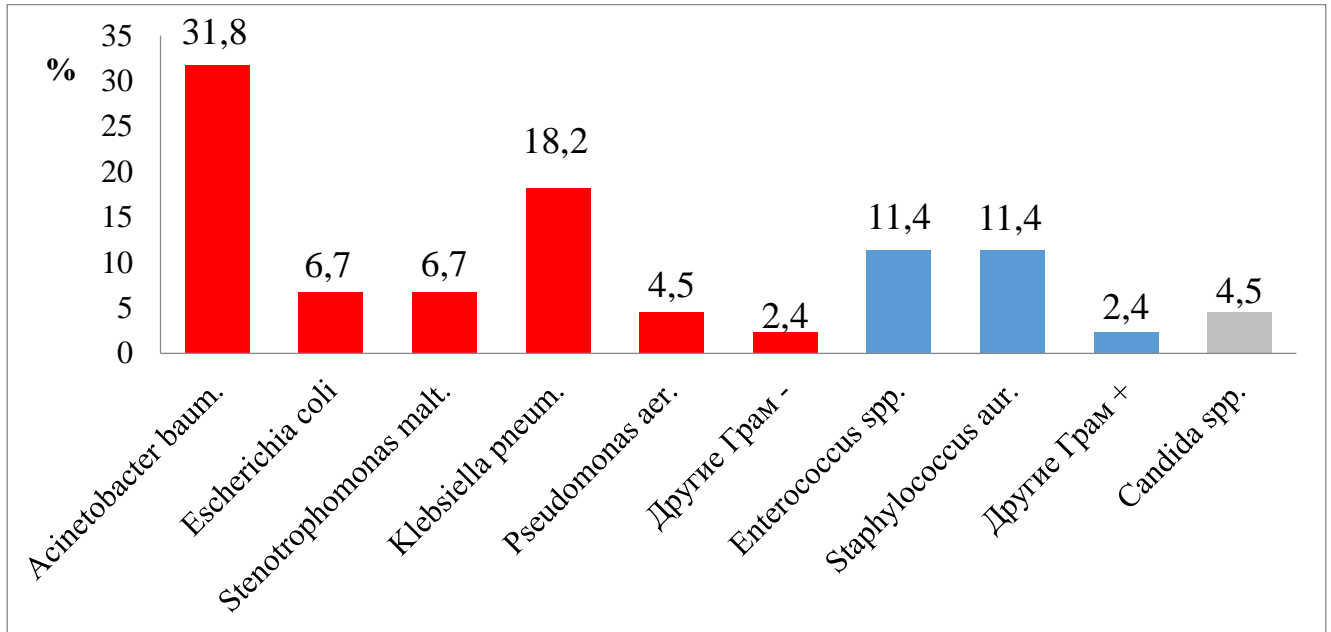


Рисунок 9. Результаты микробиологических исследований (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2020 по 2021 г.

Исследуя структуру результатов микробиологических исследований аспирата, выявлено, что наиболее распространенными являются *Acinetobacter baumannii* (35,1%), *Klebsiella pneumoniae* (19%) и *Staphylococcus aureus* (13,5%).

Таким образом, анализируя данные микробиологических исследований сред пациентов в остром периоде ЧМТ в первые 72 ч с момента травмы, можно заметить преобладание грамотрицательной флоры (выделено красным) над грамположительной (выделено голубым) (Рисунок 10).

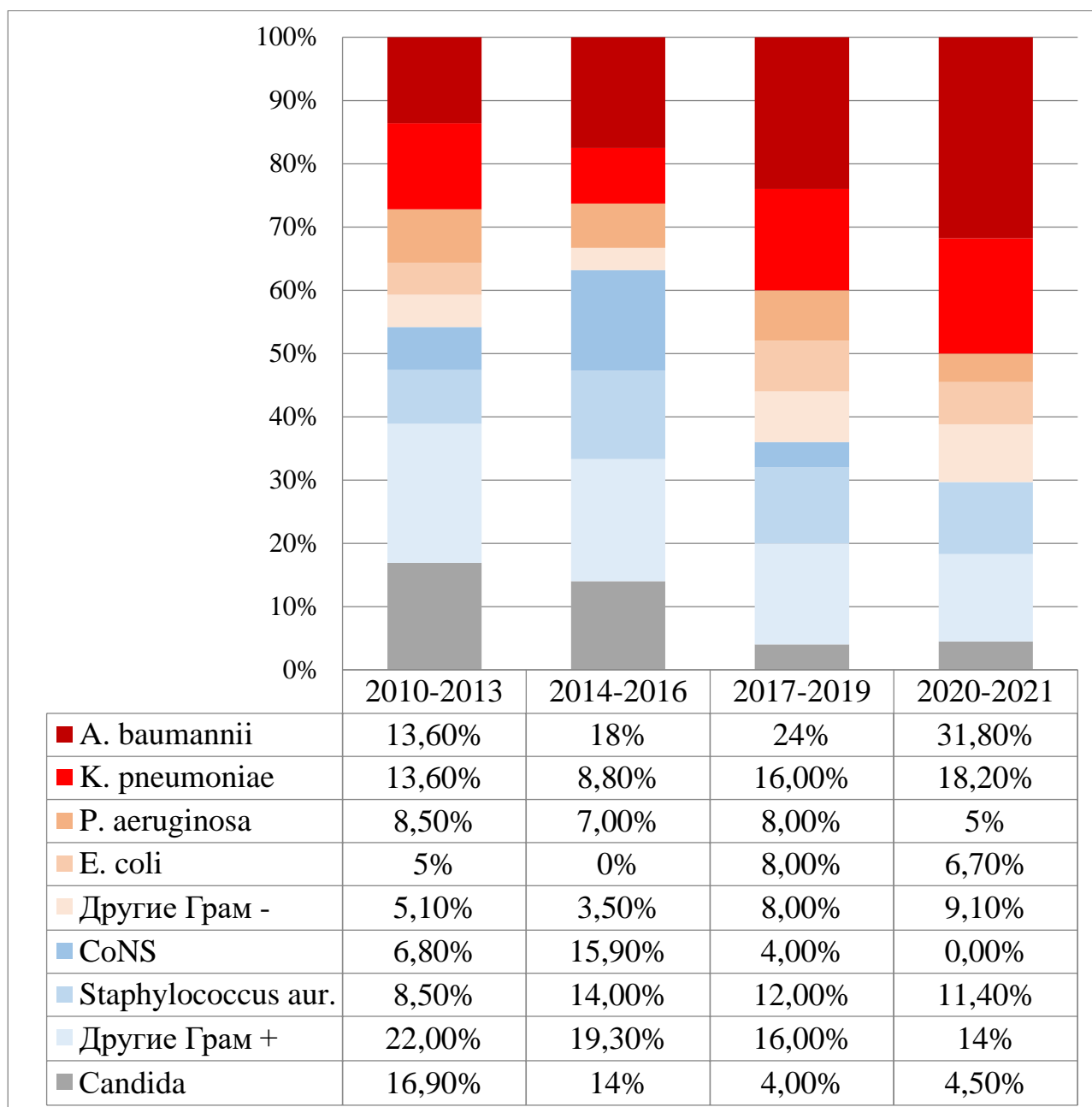


Рисунок 10. Динамика данных микробиологических исследований (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ за 10 лет.

Анализ резистентности выявленных микроорганизмов. Выполнен анализ антибиотикорезистентности микроорганизмов, полученных из 294 микробиологических исследований у 145 пациентов в остром периоде ЧМТ, описанных ранее. С целью оценки динамики антибиотикорезистентности, данные описаны соответственно году госпитализации пациентов.

***Acinetobacter baumannii*.** В последние годы, *A. baumannii* является самым частым возбудителем ранней инфекции (первые 72 ч) у пациентов с ЧМТ

(31,8%). За последние годы отмечается увеличение числа изолятов *A. baumannii* устойчивых к карбапенемам (имипенему, меропенему) (Рисунок 11).

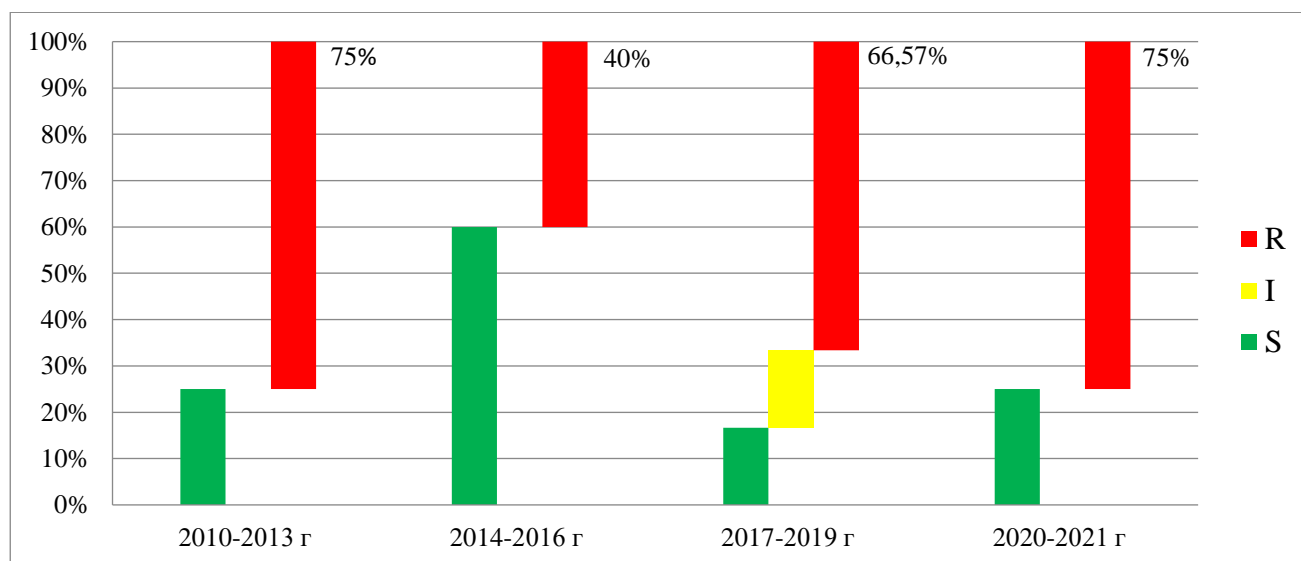


Рисунок 11. Динамика резистентности *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам (с 2010 по 2021 г) (R-резистентная, I-промежуточная чувствительность, S-чувствительная).

Большинство изолятов *A. baumannii* характеризуются резистентностью к цефалоспорином (до 100%), гентамицину (до 100%), амикацину (66,6-85,7%) и тобрамицину (30-75%). Сохраняется высокая чувствительность *A.baumannii* к колистину (100%).

***Klebsiella pneumoniae*.** В период с 2020 по 2021 г *K. pneumoniae* обуславливала 18,2% инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде ЧМТ. Выявлен рост резистентности *K. pneumoniae* к карбапенемам – меропенему, эртапенему и имипенему (Рисунок 12).

Большинство изолятов *K. pneumoniae* характеризовались продукцией ESBL и высокой резистентностью к цефалоспорином (цефтазидиму, цефотаксиму, цефепиму) и азтреонаму, достигающей 100%.

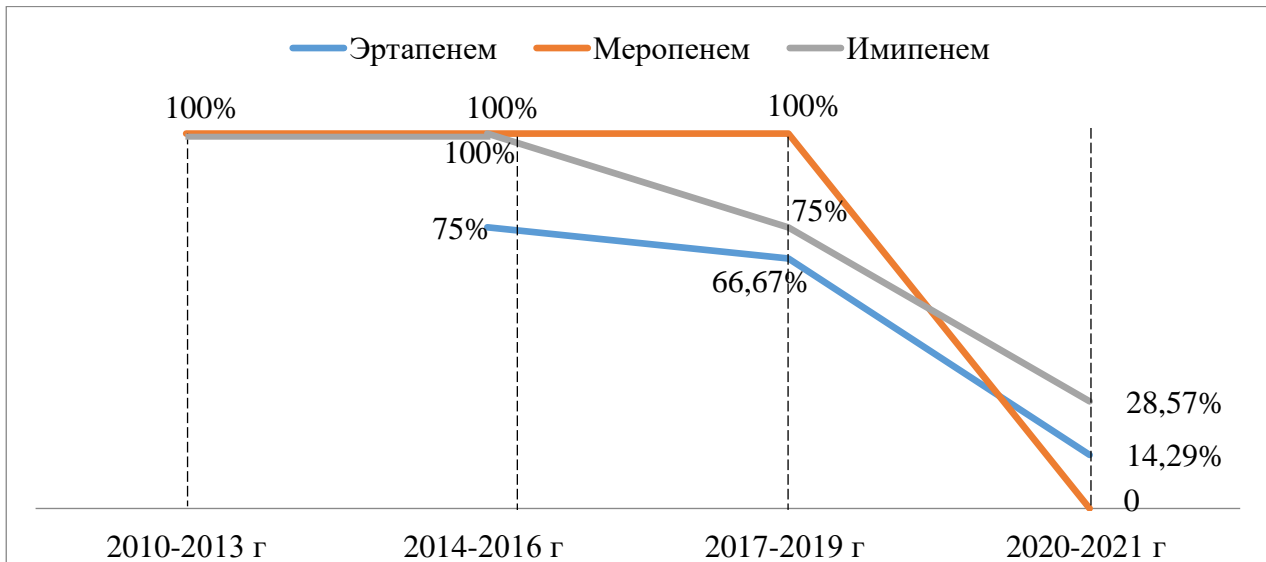


Рисунок 12. Динамика чувствительности *Klebsiella pneumoniae* к карбапенемам (с 2010 по 2021 г).

***Staphylococcus aureus*.** В последние годы, *Staphylococcus aureus* обуславливает 11,4% ранней инфекции (первые 72 ч) у пациентов с ЧМТ. Устойчивость *Staphylococcus aureus* к оксациллину представлена на Рисунке 13.

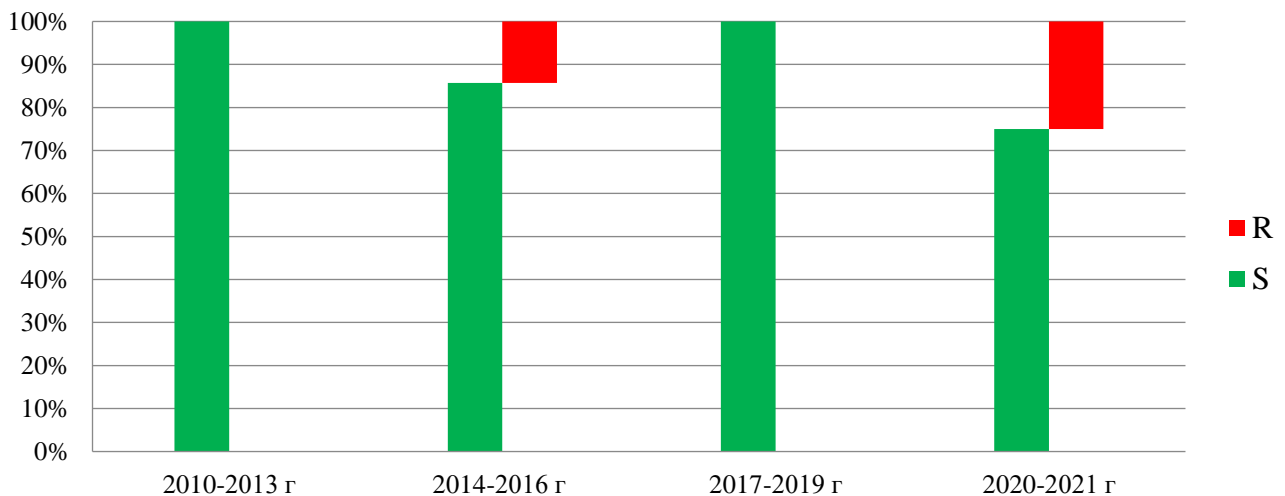


Рисунок 13. Динамика резистентности *Staphylococcus aureus* к оксациллину (с 2010 по 2021 г) (R-резистентная, I-промежуточная чувствительность, S-чувствительная).

Чувствительность к ванкомицину сохранялась у 100% изолятов *Staphylococcus aureus* на протяжении всего времени наблюдения.

Анализ эмпирической антибактериальной терапии. Оценивая данные антибактериальной терапии пациентов, госпитализированных в 2010-2013 г.,

выявлено, что на фоне признаков инфекции, эмпирическая антибактериальная терапия проводилась у 87% пациентов. Чаще всего использовались цефоперазон+сульбактам или его комбинация с ванкомицином (по 33%). У 13% исследованных пациентов эмпирическая антибактериальная терапия не проводилась.

В 2014-2016 г., на фоне признаков инфекции, эмпирическая антибактериальная терапия проводилась у 88% пациентов. Чаще всего применялась комбинация цефоперазон+сульбактам с ванкомицином (39%). У 12% исследованных пациентов эмпирическая антибактериальная терапия не проводилась.

В 2017-2019 г, антибактериальная терапия проводилась у 93% пациентов представлена. Чаще всего применялись: комбинация цефоперазон+сульбактам с ванкомицином (34%), амоксициллин клавуланат (17%) и комбинация ванкомицина с карбапенемами (меропенем, дорипенем) (17%). У 7% исследованных пациентов эмпирическая антибактериальная терапия не проводилась.

У пациентов, госпитализированных в 2020-2021 г, с учетом увеличения грамотрицательной (в том числе полирезистентной) флоры, применяемые антибактериальные препараты характеризовались широким спектром действия. Чаще всего применялись: комбинация ванкомицина с карбапенемами (меропенем, дорипенем) (66%), комбинация линезолида с карбапенемами (меропенем, дорипенем) (14%), а также амоксициллин клавуланат (17%). У 29% исследованных пациентов эмпирическая антибактериальная терапия не проводилась, все они характеризовались отсутствием признаков инфекционных осложнений.

При этом на фоне признаков инфекции, эмпирическая антибактериальная терапия проводилась у 71% пациентов, что существенно меньше по сравнению с данными предыдущих лет.

У пациентов без выраженной системной воспалительной реакции и отсутствием факторов риска полирезистентных штаммов, в качестве

эмпирической антибактериальной терапии использовалась монотерапия амоксициллин клавуланатом.

При анализе полученных нами данных микробиологических исследований за 11 лет, за последние годы выявлено двукратное увеличение частоты высева *A. baumannii* из образцов эндотрахеального аспирата. Таким образом, *A. baumannii* обуславливает больше трети ранних пневмоний у данной категории пациентов. В связи с чем, начальное эмпирическое лечение пациентов с подозрением на наличие *A. baumannii* включало карбапенемы (меронем или дорипенем). Введение карбапенемов в начальную эмпирическую схему антибактериальной терапии также было ориентировано и на Enterobacteriaceae (в том числе *Klebsiella pneumoniae*), обуславливающих, по нашим данным, от 20% инфекционных осложнений у пациентов с ЧМТ.

По данным нашего исследования, в 2020-2021 г. у 11,4% пациентов в остром периоде ЧМТ выявлен рост *Staphylococcus aureus*, в связи с чем, у пациентов, переведенных из стационаров с высокой (> 20%) или неизвестной распространенностью метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA), в эмпирическая антибактериальная терапия включала препараты, направленные на MRSA – ванкомицин, линезолид.

Важно отметить, что у 39% пациентов, получивших карбапенемы в комбинации с ванкомицином/линезолидом в качестве эмпирической терапии, требовалось расширение антибактериальной терапии по результатам антибиотикограммы.

Таким образом, при высоких показателях резистентности целесообразно использовать комбинацию препаратов, направленных на штаммы с широкой лекарственной устойчивостью. Кроме того, по данным рекомендаций, в ряде случаев у пациентов с жизнеугрожающими инфекционными осложнениями показано назначение комбинации антибактериальных препаратов, обладающих синергическим эффектом в отношении микроорганизмов, устойчивых к большинству антибиотиков (Рисунок 14).



Рисунок 14. Эмпирическая антибактериальная терапия инфекционных осложнений в остром периоде ЧМТ.

Оценка концентрации воспалительных цитокинов в остром периоде ЧМТ. Проводилась оценка динамики концентраций IL-6 и sIL-2R и сравнение их значений между выжившими и умершими пациентами. Распределение IL-6 у пациентов с ЧМТ представлено на Рисунке 15.

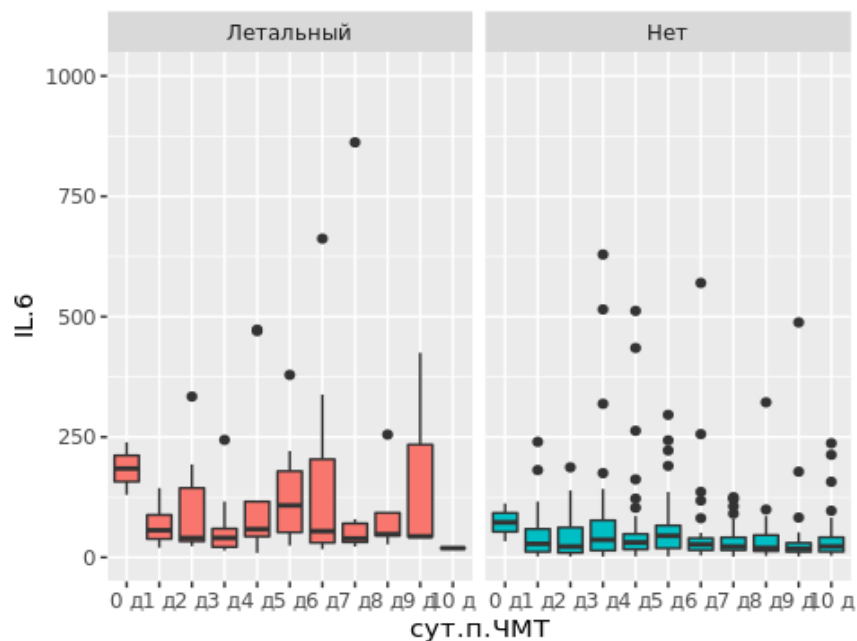


Рисунок 15. Распределение IL-6 у выживших пациентов и пациентов с летальным исходом.

Анализируя медианы концентрации ИЛ-6 (Рисунок 16), выявлены достоверные различия концентраций ИЛ-6 у выживших и умерших пациентов на 2,4,5,6,8 сутки после ЧМТ.

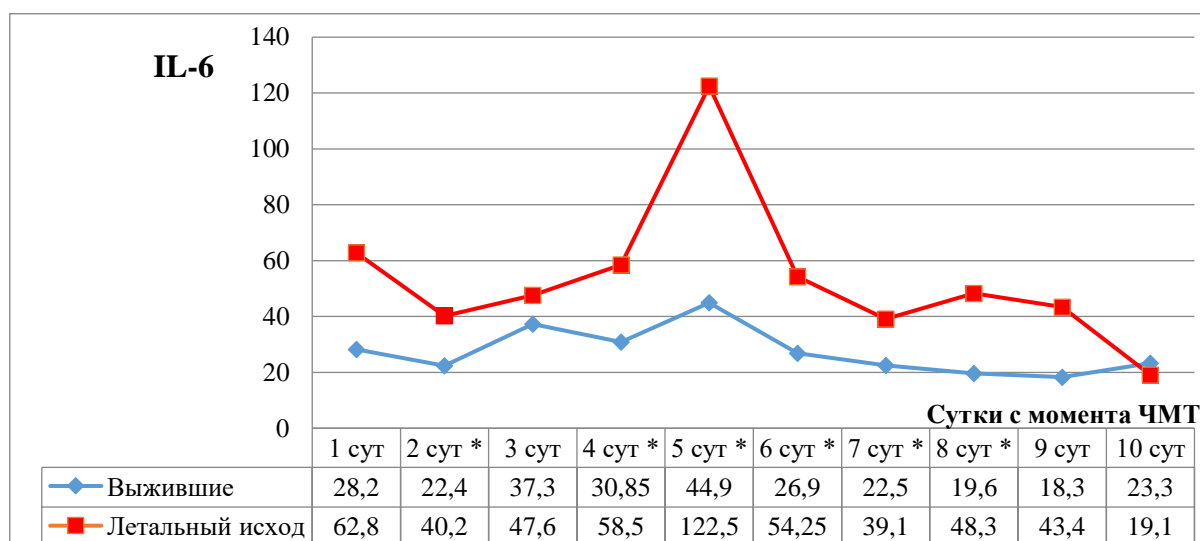


Рисунок 16. Распределение медиан ИЛ-6 у выживших пациентов и пациентов с летальным исходом (* - $p < 0.05$).

На 1 сутки после ЧМТ наблюдалось отсутствие статистически значимых различий концентраций ИЛ-6 у выживших и умерших пациентов, что связано с повышенной экспрессией интерлейкинов на фоне ЧМТ.

На 2 сутки после ЧМТ выявлена достоверная разница между значениями ИЛ-6 у выживших и умерших пациентов, что вероятно, связано с выраженным цитокиновым штормом на фоне крайне тяжелой ЧМТ с выраженными интракраниальными повреждениями.

На 3 сутки после ЧМТ отмечается присоединение инфекционных осложнений, в связи с чем у выживших пациентов также отмечается увеличение концентрации ИЛ-6. Пиковой точкой концентрации ИЛ-6 на фоне инфекции являются 5 сутки с момента ЧМТ, медиана составляет 44.90 [18.80, 66.30]. Дальнейшие изменения концентраций ИЛ-6 у данных пациентов также объясняются динамикой инфекционных осложнений.

У пациентов с летальным исходом начиная с 4 суток отмечаются статистически значимые различия концентраций ИЛ-6, что связано как с цитокиновым штормом на фоне развития полиорганной недостаточности и

выраженных интракраниальных повреждений, так и присоединением инфекционных осложнений.

В данной части исследование также проанализировано распределение растворимого рецептора IL-2 (Soluble interleukin-2 receptor, sIL2R) у пациентов с ЧМТ (Рисунок 17).

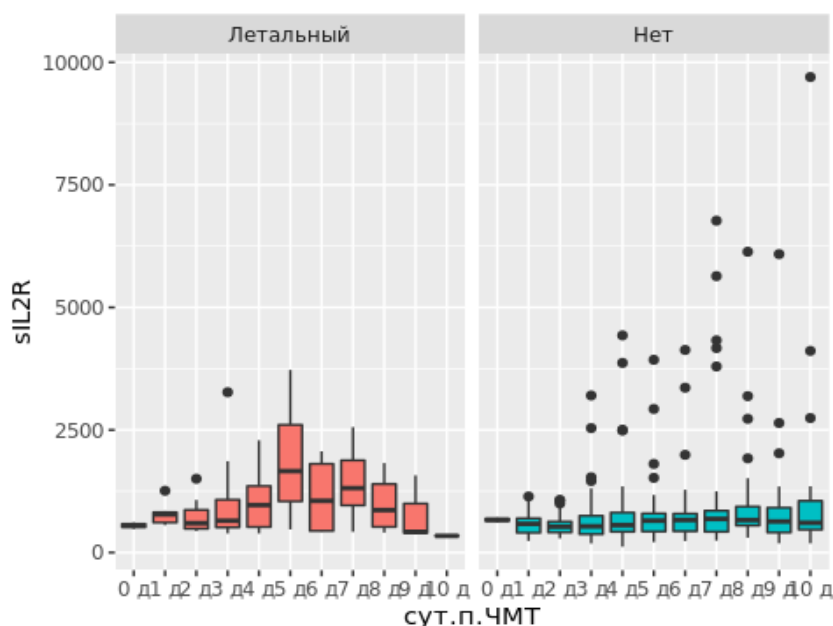


Рисунок 17. Распределение интерлейкинов sIL2R у выживших пациентов и пациентов с летальным исходом.

Анализируя медианы концентрации sIL2R (Рисунок 18), выявлены достоверные различия концентраций sIL2R на 5 и 7 сутки после ЧМТ у выживших и умерших пациентов.

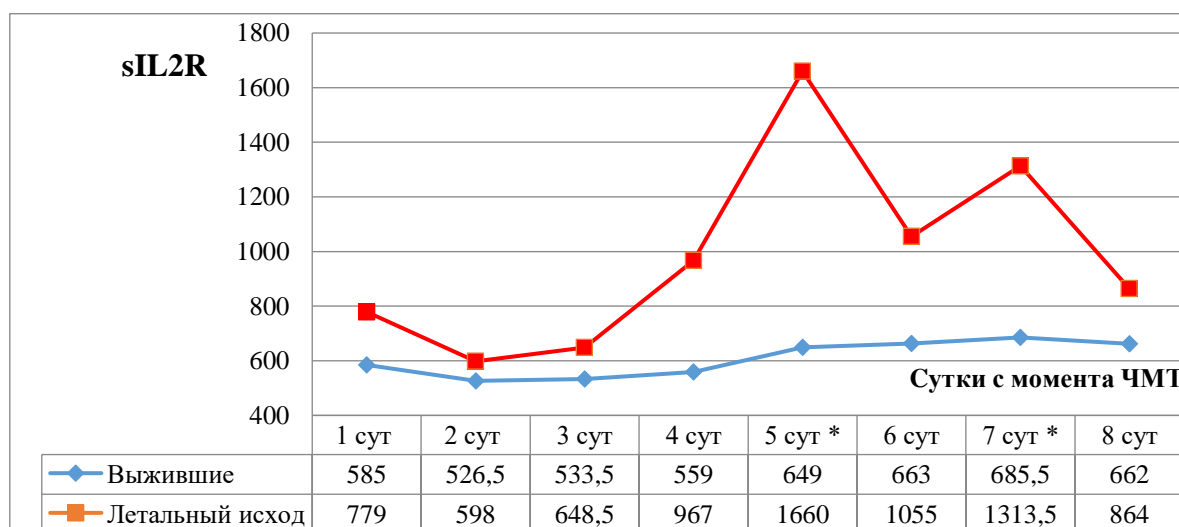


Рисунок 18. Распределение медиан sIL2R у выживших пациентов и пациентов с летальным исходом (* - $p < 0.05$).

Динамика IL-2 в остром периоде ЧМТ сходна с IL-6: концентрация повышается в ответ на ЧМТ. На 2 сутки происходит снижение значений. С 3 суток после ЧМТ отмечается присоединение инфекционных осложнений, в связи с чем отмечается увеличение концентрации IL-2. Пиковой точкой концентрации IL-2 на фоне инфекции являются также 5 сутки с момента ЧМТ, медиана у выживших составляет 649.00 [428.00, 796.00], у пациентов с летальным исходом - 1660.00 [1043.50, 2604.00].

По данным нашего исследования, повышение концентрации интерлейкинов коррелирует ($p = 0.019$) с нарастанием внутричерепной гипертензии у пациентов с летальным исходом.

Оценка гемодинамического профиля у пациентов с тяжелой ЧМТ и его изменения на фоне инфекционных осложнений. Не смотря на наличие индивидуальных особенностей гемодинамического профиля каждого пациента, в целом гемодинамические изменения в остром периоде ЧМТ характеризуются некоторыми общими чертами (Таблица 4).

В большинстве наблюдений в первые сутки от начала мониторинга, отмечались наиболее высокие цифры индекса системного сосудистого сопротивления (ИССС), в том числе, в связи с выраженной гиповолемией вследствие дегидратации. На фоне адекватной инфузионной терапии, восполнения сосудистого русла наблюдалась тенденция к снижению ИССС.

Таблица 4. Гемодинамический профиль пациентов в остром периоде ЧМТ.

Сутки после ЧМТ	СИ, СВ, ГФИ	ИССС	ИВГОК, ИГКДО	ИВСВЛ	ИПЛС
1-2	N или ↓	↑	↓	↓	↓
3-4	↑	↓	N	↑	↑
5-7	N или ↑	N	N	N или ↑	N или ↑

Прим.: СИ – сердечный индекс; СВ – сердечный выброс; ГФИ - глобальная фракция изгнания; ИССС - индекс системного сосудистого сопротивления; ИВГОК - индекс внутригрудного объема крови; ИГКДО – индекс глобального конечно-диастолического объема; ИВСВЛ - индекс внесосудистой воды легких; ИПЛС - индекс проницаемости легочных сосудов.

У пациентов с летальным исходом выявлена достоверная отрицательная корреляция между концентрацией интерлейкинов и вариабельности ударного объема (ВУО) ($p = 0.02$), а на фоне повышения концентрации ИЛ-2 отмечалось и достоверное повышение индекса проницаемости легочных сосудов (ИПЛС) ($p = 0.03$), что является важным фактором в подборе инфузионной терапии. Также у данных пациентов выявлена прямая корреляция между концентрацией воспалительных маркеров ИЛ-2, ИЛ-6 и частота сердечных сокращений (ЧСС). Тахикардия на фоне системного воспалительного ответа является компенсаторным физиологическим механизмом, с помощью которого увеличивается СВ и, следовательно, доставка кислорода к тканям. У пациентов с летальным исходом выявлены достоверные отрицательные корреляции между концентрациями ИЛ-2 и системного АД ($p = 0.0278$), и церебрального перфузионного давления (ЦПД) ($p = 0.01419$) на 2 сутки после ЧМТ.

Как описывалось ранее, пиковой точкой концентрации интерлейкинов на фоне инфекционных осложнений в остром периоде ЧМТ являются 5 сутки, на которые также наблюдаются статистически достоверные различия концентраций ИЛ-2 и ИЛ-6 между выжившими и умершими пациентами. На 6 сутки после ЧМТ выявлены достоверные отрицательные корреляции между концентрациями ИЛ-6 и систолическим АД ($p = 0.01230$), ИЛ-6 и средним АД ($p = 0.02380$) у пациентов с летальным исходом. Величины доз фенилэфрина также достоверно отличались у пациентов с благоприятным и летальным исходом на 5 и 6 сутки ($p = 0.047$, $p = 0.027$), что наиболее вероятно, связано с формированием инфекционных осложнений и повышением концентрации интерлейкинов.

При проведении целенаправленной поддержки гемодинамики у большинства исследованных пациентов (96,3%) удавалось достигать систолического АД ≥ 100 мм рт.ст., необходимого для поддержания адекватного ЦПД, в том числе на фоне применения симпатомиметиков. Их применение у пациентов в остром периоде ЧМТ позволяет быстро достигать целевого АД, даже в условиях гиповолемии.

При анализе эффективности действия симпатомиметических препаратов или их сочетания у пациентов с тяжелой ЧМТ, выявлено, что при равных условиях, препаратом выбора может являться норэпинефрин из-за более сбалансированного гемодинамического эффекта и наличия выраженного вентонического действия, повышающего преднагрузку. Это особенно актуально на фоне инфекционных осложнений, характеризующихся развитием снижением сосудистого тонуса, что в значительной степени способствует выраженности гипотензии.

Ориентируясь на показатель ВУО, мы выявили, что на фоне повышения темпа и объема инфузионной терапии, возможно безопасно превышать принятую верхнюю границу ИЭВЖЛ 7 мл/кг, что позволяет снижать дозы симпатомиметиков. Мы также сравнивали корреляцию УО с индексом глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО) и УО с центральным венозным давлением (ЦВД). В первом случае мы получили достоверную корреляцию с 2 по 8 сутки после ЧМТ. Достоверная корреляция УО с ЦВД отсутствовала. Как известно, на ЦВД влияют многие факторы, не связанные с фактическим волемическим статусом (венозный тонус, повышение внутригрудного давления на фоне ИВЛ, высокий комплаенс миокарда, в т.ч. на фоне применения инотропных препаратов, и т.д.), в связи с чем, ЦВД не следует использовать для принятия клинических решений об объеме инфузионной терапии.

Таким образом, коррекция артериальной гипотензии у пациентов с тяжелой ЧМТ должна проводиться на основании оценки состояния всех составляющих гемодинамики, учитывая индивидуальную вариабельность изменений на том или ином этапе заболевания. При определении тактики инфузионной терапии необходимо использование динамических показателей системной гемодинамики.

Кроме того, по данным нашего исследования, выявлено, что уровень натрийуретического пептида (NT-proBNP) более 71,9 пмоль/л может являться маркером чрезмерной преднагрузки. Таким образом, уровень NT-

proBNP может служить не только маркером тяжести состояния и неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой ЧМТ, но и является хорошим предиктором истощения компенсаторных возможностей миокарда.

Особенности системы гемостаза в условиях ЧМТ. По данным нашего исследования, у пациентов с ЧМТ выявлено прогрессирующее увеличение концентрации фибриногена, наиболее вероятно связанное не только с активацией гемостаза тканевым фактором, но и со сверхэкспрессией IL-6.

Как описывалось выше, на 3 сутки после ЧМТ отмечается присоединение инфекционных осложнений, в связи с чем, также отмечается увеличение концентрации IL-6. На 3 и 4 сутки после ЧМТ выявлены достоверные корреляции между уровнем IL-6 и концентрацией фибриногена (3 сутки: $p = 0,03$; 4 сутки: $p = 0,01$), а также уровнями лейкоцитов и фибриногена (3 сутки, $p = 0,01$). Кроме того, выявлена достоверная корреляция между уровнями лейкоцитов и тромбоцитов на 6 сутки: $p = 0,01$, наиболее вероятной причиной корреляции является формирование тромбоцитоза на фоне инфекционных осложнений.

Используя методику ротационной тромбоэластометрии (ROTEM), мы выявили гиперкоагуляцию, которая часто не диагностируется стандартной коагулограммой: начиная с 4 суток у 14,8% пациентов с тяжелой ЧМТ отмечалось появление гиперкоагуляции за счет повышения плотности сгустка (MCF EXTEM более 72 мм) за счет вклада фибриногена (MCF FIBTEM у данных пациентов превышал 25 мм), к 7 суткам данные изменения были характерны для 85,2% пациентов с тяжелой ЧМТ. Начиная с 4 суток у 13,3% пациентов с ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ отмечается появление гиперкоагуляции (так же за счет повышения плотности сгустка за счет вклада фибриногена), достигающей пика к 7 суткам - 53,3% пациентов. Сверхэкспрессия IL-6, в свою очередь, может способствовать дальнейшему увеличению синтеза фибриногена, что вносит значимый вклад в формирование отсроченной гиперкоагуляции у пациентов в остром периоде ЧМТ, что связано с высоким риском ишемических и тромбоэмболических осложнений.

Выводы:

1. В 73% наблюдений в остром периоде ЧМТ развиваются инфекционные осложнения, преобладающим вариантом которых является пневмония, выявляющаяся у 58,7% больных. В течение последних 5 лет, выявлено преобладание грамотрицательной флоры в этиологии инфекционных осложнений, в том числе двукратное увеличение частоты высева *Acinetobacter baumannii* из образцов эндотрахеального аспирата.

2. Выраженные интракраниальные повреждения у пациентов в остром периоде ЧМТ, характеризуемые как 4-8 категория по МРТ классификации А.А. Потапова и Н.Е. Захаровой, достоверно взаимосвязаны с более высокой частотой развития инфекционных осложнений.

3. Инфекционные осложнения у пациентов в остром периоде ЧМТ достоверно увеличивают длительность ИВЛ, сроки пребывания в ОРИТ и в стационаре. Частота неблагоприятных исходов (ШИГ 2-3) у пациентов с инфекционными осложнениями достоверно выше. На фоне проводимой интенсивной терапии, инфекционные осложнения ни в одном из анализируемых наблюдений не являлись независимой причиной летального исхода.

4. Выполнение резекционной трепанации с удалением вдавленного перелома и/или гематомы, а также выполнение односторонней декомпрессии достоверно ассоциировано с развитием инфекции области хирургического вмешательства. Достоверных корреляций с развитием других инфекционных осложнений (в том числе инфекции ЦНС) при этих вариантах хирургического вмешательства не выявлено.

5. Установка НВД достоверно повышает риск развития инфекции ЦНС у пациентов в остром периоде ЧМТ. Не было доказано влияния наличия НВД на сроки пребывания в ОРИТ и госпитализации в стационаре.

6. ЧМТ приводит к повышению концентрации IL-6 и IL-2 в крови с последующим снижением в течение 48 часов. На фоне развития инфекционных осложнений, начиная с 3 суток после ЧМТ, отмечается увеличение концентрации интерлейкинов с достижением пиковых значений на 5 сутки с

момента ЧМТ. У пациентов с неблагоприятным исходом уровни IL-6 и IL-2 достоверно выше.

7. Развитие инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде ЧМТ усугубляет нарушения системной гемодинамики. В этот период выявлена достоверная отрицательная корреляция между концентрацией IL-2 и вариабельностью ударного объема, а также прямая корреляция между концентрацией воспалительных маркеров IL-2, IL-6 и ЧСС. При этом на фоне повышения концентрации IL-2 отмечалось достоверное повышение индекса проницаемости легочных сосудов.

8. У пациентов в остром периоде ЧМТ наиболее типичными нарушениями системной гемодинамики являются: снижение индекса системного сосудистого сопротивления и повышение индекса внесосудистой воды легких на фоне возросшей проницаемости сосудов. Учет этих параметров, в сочетании с динамическими показателями системного кровообращения, в 96,3% наблюдений, позволяет поддерживать целевые значения АД, индивидуализируя темп и объем инфузионной терапии, дозу симпатомиметика.

9. У пациентов с ЧМТ, при развитии ранних инфекционных осложнений, с 4 суток появляется отчетливая тенденция к гиперкоагуляционным изменениям в системе гемостаза, что требует расширения мониторинга и коррекции интенсивной терапии.

Практические рекомендации:

1. С учетом увеличения удельного веса грамотрицательной (в том числе полирезистентной) флоры, у пациентов с ЧМТ, при развитии клинических проявлений инфекционных осложнений, в качестве эмпирической антибактериальной терапии рекомендуется комбинация карбапенемов и ванкомицина / линезолида. У пациентов без выраженного воспалительного ответа и отсутствием факторов риска полирезистентных штаммов, в качестве эмпирической антибактериальной терапии показана монотерапия амоксициллин клавуланатом. При наличии жизнеугрожающих инфекционных осложнений, а

также при высоких показателях резистентности целесообразно использовать комбинацию препаратов, направленных на штаммы с широкой лекарственной устойчивостью (тигециклин + колистин).

2. Результаты МРТ данных о локализации и уровне повреждения мозга в остром периоде ЧМТ являются предикторами развития инфекционных осложнений, а, следовательно, объема необходимой терапии, длительности пребывания в ОРИТ и в стационаре, что может быть актуальным в планировании и эффективном использовании коечного фонда ОРИТ и материальных ресурсов.

3. Осуществление эпидемиологического мониторинга в ОРИТ позволяет прогнозировать вероятность развития инфекционных осложнений, вызванных полирезистентными грамотрицательными штаммами, у пациентов с ЧМТ, формируя оптимальные схемы эмпирической антибактериальной терапии, что может снизить длительность проведения ИВЛ, пребывания пациента в ОРИТ и в стационаре.

4. Выполнение нейрохирургического вмешательства у пациентов в остром периоде ЧМТ требует интенсификации лабораторного и микробиологического мониторинга.

5. Оценка уровня интерлейкинов способствует проведению ранней дифференциальной диагностики между инфекционным и неинфекционным системным воспалительным ответом. Кроме того, измерения концентрации интерлейкинов в течение первых суток после ЧМТ позволяют выявить пациентов с высоким риском развития внутричерепной гипертензии.

6. На фоне инфекционных осложнений и нестабильной гемодинамики у пациентов с ЧМТ оправдан расширенный мониторинг системной гемодинамики методом транспульмональной термодилуции.

7. С целью поддержания целевых значений АД и ЦПД у пациентов в остром периоде ЧМТ показано использование симпатомиметиков, даже на фоне относительной гиповолемии с ее одновременной коррекцией. Дозировки симпатомиметиков и безопасный объем и темп инфузионной терапии должны проводиться с учетом индивидуальных особенностей гемодинамического

профиля. При равных условиях, норэпинефрин является препаратом выбора из-за более сбалансированного гемодинамического эффекта и наличия выраженного вентонического действия, повышающего преднагрузку, что особенно актуально на фоне инфекционных осложнений.

8. Учитывая формирование с 4 суток после ЧМТ гиперкоагуляционных изменений, связанных с высоким риском формирования ишемических и тромбоэмболических осложнений, необходим мониторинг системы гемостаза с помощью интегральных методик.

1. Анализ инотропной и вазопрессорной терапии у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы / **А. А. Сычев**, И. А. Савин, А. И. Баранич и др. // Анестезиология и реаниматология. — 2022. — № 3. — С. 63–67.
2. Антикоагулянтная профилактика венозно-тромбоэмболических осложнений в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы / А. И. Баранич, **А. А. Сычев**, И. А. Савин и др. // Анестезиология и реаниматология. — 2021. — № 6. — С. 62–68.
3. Влияние церебральной гипертермии на внутричерепное давление и ауторегуляцию мозгового кровотока у пациентов с острой церебральной патологией / А. В. Ошоров, А. А. Полупан, **А. А. Сычев** и др. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. — 2021. — Т. 85, № 1. — С. 68–77.
4. Использование левосимендана при лечении нейрогенной стрессорной кардиомиопатии у пациентки с субарахноидальным кровоизлиянием / А.А. Полупан, Т.Ф. Табасаранский, А.С. Хейреддин, И.А. Савин, О.М. Зеленкова, Я.В. Савченко, Т.М. Бирг, А.А. Пашин, **А.А. Сычев** и др. // Общая реаниматология. — 2021. — Т. 17, № 4. — С. 22–28.
5. Клинические и магнитно-резонансные томографические предикторы длительности комы, объема интенсивной терапии и исходов при черепно-мозговой травме / А. А. Потапов, Г. В. Данилов, **А. А. Сычев** и др. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. — 2020. — Т. 84, № 4. — С. 5–16.
6. Коагулопатия, ассоциированная с острым периодом черепно-мозговой травмы / А. И. Баранич, **А. А. Сычев**, И. А. Савин и др. // Общая реаниматология. — 2020. — Т. 16, № 1. — С. 27–34.
7. Савченко Я. В., **Сычев А. А.**, Савин И. А. Принципы интенсивной терапии // Медуллобластомы у детей. Авторы: Горелышев С.К., Медведева О.А. — ГЭОТАР-Медиа Москва, 2020. — С. 103–109.
8. Трансфузия свежезамороженной плазмы у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы / А. И. Баранич, **А. А.**

Сычев, Н. Е. Захарова и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2020. — Т. 17, № 5. — С. 40–46.

9. Роль интегральных методик оценки гемостаза в терапии пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы / А. И. Баранич, **А. А. Сычев, Н. Е. Захарова и др.** // Материалы XXII Всероссийской конференции с международным участием Жизнеобеспечение при критических состояниях. — ФГБНУ ФНКЦ РР Москва, 2020. — С. 16–17.

10. Прогностическое значение МРТ-классификации уровней и локализации травматического повреждения мозга в зависимости от сроков обследования пациентов / Н. Е. Захарова, Г. В. Данилов, А. А. Потапов, И. Н. Пронин, Е. В. Александрова, А. Д. Кравчук, А. В. Ошоров, **А. А. Сычев** и др. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. — 2019. — Т. 83, № 4. — С. 45–55.

11. Изменения гемостаза в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы / А. И. Баранич, **А. А. Сычев**, И. А. Савин и др. // Материалы XXI Всероссийской конференции с международным участием Жизнеобеспечение при критических состояниях; Москва 15-16 ноября 2019 г., ISBN 978-5-9500921-6-9. — ФГБНУ ФНКЦ РР Москва, 2019. — С. 22–23.

12. Оценка факторов, влияющих на прогноз неблагоприятных исходов у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в зависимости от ведущей интракраниальной патологии в разных возрастных группах / Д. М. Чёлушкин, А. Г. Гаврилов, А. А. Потапов, А. Д. Кравчук, В. А. Охлопков, А. В. Ошоров, Я. А. Латышев, С. А. Чобулов, А. А. Полупан, **А. А. Сычев** и др. // XVIII Всероссийская научно-практическая конференция нейрохирургов с международным участием Поленовские чтения, 15-18 апреля 2019 года, Санкт-Петербург, Санкт-Петербург, Россия, 15-18 апреля 2019. — 2019.

13. Ауторегуляция мозгового кровотока при тяжелом диффузном аксональном повреждении головного мозга: роль нейроанатомических факторов / Е. В. Александрова, А. В. Ошоров, **А. А. Сычев** и др. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. — 2018. — № 3. — С. 5–14.

14. Савин И. А., **Сычев А. А.**, Полупан А. А. История и современные технологии исследований внутричерепного и церебрального перфузионного давления, мозгового кровотока и его ауторегуляции // Внутричерепное давление, ауторегуляция и картирование мозгового кровотока при тяжелой травме мозга. — ООО АЛИНА Москва, 2018. — С. 13–23.

15. Савин А. А., **Сычев А. А.**, Полупан А. А. Клиническое и прогностическое значение мониторинга внутричерепного и церебрального перфузионного давления, мозгового кровотока и его ауторегуляции // Внутричерепное давление, ауторегуляция и картирование мозгового кровотока при тяжелой травме мозга. — ООО АЛИНА Москва, 2018. — С. 70–134.

16. Нарушения системы гемостаза у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы / А. И. Баранич, **А. А. Сычев**, И. А. Савин и др. // Общая реаниматология. — 2018. — Т. 14, № 5. — С. 85–95.

17. Нарушения системы гемостаза у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием / А. И. Баранич, И. А. Савин, Т. Ф. Табасаранский, А. А. Полупан, **А. А. Сычев** и др. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. — 2018. — Т. 4, № 82. — С. 109–116.

18. Пронин И. Н., **Сычев А. А.**, Полупан А. А. Регионарный мозговой кровоток при тяжелой черепно-мозговой травме // Внутричерепное давление, ауторегуляция и картирование мозгового кровотока при тяжелой травме мозга. — ООО АЛИНА Москва, 2018. — С. 134–201.

19. Клинико-нейровизуализационная оценка ствола в прогнозировании восстановления сознания / Е. В. Александрова, А. И. Баталов, Э. Л. Погосбекян, Л. М. Фадеева, А. Н. Кормилицина, И. А. Нагорская, Н. Е. Захарова, И. Н. Пронин, А. В. Ошоров, **А. А. Сычев** и др. // VI Международная конференция Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления сознания после травмы мозга: междисциплинарный подход: материалы конференции/ под ред. Зайцева О.С., Максаковой О.А. - Москва: 2018. - 112 с. — Москва, 2018. — С. 30–31.

20. Взаимосвязь кровотока в стволе мозга и клинических проявлений черепно-мозговой травмы / Г. В. Данилов, Н. Е. Захарова, А. А. Потапов, И. Н. Пронин, А. Г. Гаврилов, Е. В. Александрова, Л. А. Сергеева, А. В. Ошоров, **А. А. Сычев** и др. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. — 2017. — Т. 9. — С. 62–62.

21. Использование режима Intellivent-ASV для поддержания целевого диапазона EtCO₂ у пациентов с тяжелой ЧМТ / Е. П. Ананьев, А. А. Полупан, И. В. Мацковский, А. В. Ошоров, А. С. Горячев, И. А. Савин, **А. А. Сычев** и др. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. — 2017. — Т. 81, № 5. — С. 63–68.

22. Активность симпато-адреналовой системы в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы: значение нейроанатомических факторов / Е. В. Александрова, А. С. Тоноян, **А. А. Сычев**, К. К. Крюкова // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. — 2016. — Т. 90, № 2. — С. 39–46.

23. Внутрибольничная транспортировка пациентов в остром периоде тяжелой изолированной черепно-мозговой травмы в условиях мультимодального мониторинга / И. В. Мацковский, А. А. Полупан, И. А. Савин, А. С. Горячев, А. В. Ошоров, **А. А. Сычев** и др. // Анестезиология и реаниматология. — 2016. — Т. 61, № 2. — С. 100–104.

24. Кровоток в стволе головного мозга у пациентов с черепно-мозговой травмой / Г. В. Данилов, Н. Е. Захарова, А. А. Потапов, В. Н. Корниенко, И. Н. Пронин, А. Г. Гаврилов, Е. В. Александрова, А. В. Ошоров, **А. А. Сычев** и др. // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. — 2016. — Т. 90, № 2. — С. 33–40.

25. Мозговой натрийуретический пептид как маркер тяжести состояния у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / **А. А. Сычев**, И. А. Савин, А. С. Горячев и др. // Анестезиология и реаниматология. — 2016. — Т. 61, № 2. — С. 108–112.

26. Новая классификация травматических поражений головного мозга, основанная на данных магнитно-резонансной томографии / Н. Е. Захарова, А. А. Потапов, В. Н. Корниенко, И. Н. Пронин, Е. В. Александрова, Г. В. Данилов, А. Г. Гаврилов, О. С. Зайцев, А. Д. Кравчук, **А. А. Сычев** // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. — 2016. — Т. 90, № 2. — С. 12–19.

27. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг / Н. Е. Захарова, А. А. Потапов, В. Н. Корниенко, И. Н. Пронин, Е. В. Александрова, Г. В. Данилов, А. Г. Гаврилов, О. С. Зайцев, А. Д. Кравчук, **А. А. Сычев** // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. — 2016. — Т. 80. — С. 98–106.

28. ВЧД и мозговой кровотока при тяжелой ЧМТ / А. В. Ошоров, И. А. Савин, **А. А. Сычев** и др. // International neurosurgical forum. — Сочи, Россия, 2016. — С. 68.

29. Септический шок у пациента с тяжелой черепно-мозговой травмой / **А. А. Сычев**, Т. Ф. Табасаранский, И. А. Савин и др. // Анестезиология и реаниматология. — 2015. — Т. 60, № 4. — С. 65–69.

30. Хирургическое лечение пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой / А. Г. Гаврилов, А. А. Потапов, А. Д. Кравчук, В. А. Охлопков, Н. Е. Захарова, А. В. Ошоров, **А. А. Сычев** // Сборник научных материалов. VI I Всероссийский съезд нейрохирургов. — г.Казань, 2015. — С. 333–333.

31. Нейроанатомические основы травматической комы: клинические и магнитно-резонансные корреляты / А. А. Потапов, Н. Е. Захарова, В. Н. Корниенко, И. Н. Пронин, Е. В. Александрова, О. С. Зайцев, Л. Б. Лихтерман, А. Г. Гаврилов, Г. В. Данилов, А. В. Ошоров, **А. А. Сычев** и др. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. — 2014. — Т. 78, № 1. — С. 4–13.

32. Плато волны внутричерепного давления у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой / А. В. Ошоров, И. А. Савин, А. С. Горячев, К. А. Попугаев, А. А. Полупан, **А. А. Сычев** и др. // Анестезиология и реаниматология. — 2013. — № 4. — С. 44–50.

33. Белковая недостаточность у больных в раннем послеоперационном периоде после неосложненного удаления опухолей головного мозга / В. К. Емельянов, А. В. Ошоров, А. А. Полупан, **А. А. Сычев** и др. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. — 2012. — Т. 76, № 4. — С. 32–36.

34. Количественная и качественная оценка состояния проводящих путей головного мозга с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии в норме и при диффузных аксональных повреждениях / Н. Е. Захарова, И. Н. Пронин, А. А. Потапов, В. Н. Корниенко, О. С. Зайцев, А. Г. Гаврилов, А. Д. Кравчук, А. В. Ошоров, **А. А. Сычев** и др. // Лучевая диагностика и терапия. — 2012. — № 3. — С. 92–108.

35. Особенности регионарного мозгового кровотока показателей внутричерепного и церебрального перфузионного давления при тяжелой травме мозга / Н. Е. Захарова, А. А. Потапов, В. Н. Корниенко, И. Н. Пронин, О. С. Зайцев, А. Г. Гаврилов, А. Д. Кравчук, А. В. Ошоров, **А. А. Сычев** и др. // Лучевая диагностика и терапия. — 2012. — № 3. — С. 79–91.

36. Черепно-мозговая травма: фундаментальные проблемы и клинические решения / А. А. Потапов, А. Н. Коновалов, А. Д. Кравчук, В. Н. Корниенко, Л. Б. Лихтерман, О. С. Зайцев, И. Н. Пронин, Г. А. Щекутьев, Ю. В. Воробьев, А. Г. Гаврилов, С. А. Еолчиян, Н. Е. Захарова, В. П. Непомнящий, В. А. Охлопков, А. В. Ошоров, **А. А. Сычев** и др. // Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии. / Под ред. акад. А.Н.Коновалова / Под ред. А. Н. Коновалов. — Т. 1. — ИП Т.А.Алексеева Москва, 2012. — С. 159–265.

37. Effects of hyperthermia on intracranial pressure and cerebral autoregulation in patients with an acute brain injury / A. Oshorov, A. Baranich, A. Polupan, **A. Sychev**, I. Savin, A. Potapov // Acta Neurochirurgica, Supplement. — 2021. — Vol. 131. — P. 71–74.

38. Thromboelastometry as a comprehensive assessment of hypercoagulation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A case report and literature review / A. I. Baranich, A. A. Polupan, **A. A. Sychev** et al. // Subarachnoid Hemorrhage:

Neurological Care and Protection. — Vol. 127 of Acta Neurochirurgica Supplement. — Springer Nature Switzerland, 2020. — P. 165–169.

39. The update on MRI classification of traumatic brain lesions / N. Zakharova, A. Potapov, I. Pronin, E. Alexandrova, G. Danilov, A. Gavrilov, V. Kornienko, O. Zaytsev, A. Kravchuk, **A. Sychev**, A. Oshorov // *Neuroradiology*. — 2018. — Vol. 60, no. Supplement 2. — P. S443–S443.

40. Coagulopathy associated with isolated traumatic brain injury / A. I. Baranich, **A. A. Sychev**, I. A. Savin et al. // *European Congress on Thrombosis and Haemostasis (ECTH) 2018*. — 2018. — P. 304.

41. Extracranial complications of acute traumatic brain injury / **A. A. Sychev**, I. A. Savin, A. I. Baranich et al. // *The Third International Anesthesiology and Intensive Care Conference*. — ISBN 978-9941-462-78-8. — Batumi Shota Rustaveli State University Publishing Batumi, 2018. — P. 42–43.

42. Prevention and treatment of cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage / I. A. Savin, **A. A. Sychev**, A. I. Baranich et al. // *The Third International Anesthesiology and Intensive Care Conference Geoanesthesia 2018*. — ISBN 978-9941-462-78-8. — Batumi Shota Rustaveli State University Publishing Batumi, 2018. — P. 40–41.

43. A new concept of the surgical management of the severe head injury / A. Gavrilov, A. Potapov, A. Kravchuk, V. Okhlopkov, N. Zakharova, A. Oshorov, **A. Sychev** // *In: Materials of Congress EANS 2016*. Athens, Greece. — Athens, Greece, 2016. — P. 113.

44. Surgical management of patients with severe traumatic brain injury / A. Gavrilov, A. Potapov, A. Kravtchuk, V. Okhlopkov, N. Zakharova, **A. Sychev** et al. // *15th WFNS Interim Meeting, Rome Italy 12-15 September 2015*. — Rome Italy, 2015. — P. ID P0656.

45. Neurological syndromes associated with glutamatergic, cholinergic and dopaminergic systems dysfunction after severe brain trauma / E. Alexandrova, O. Zaitsev, V. Tenedieva, Y. Vorobiov, **A. Sychev** et al. // *Brain Injury*. — 2014. — Vol. 28, no. 5-6. — P. 718–719.

46. Consciousness recovery after severe traumatic brain injury: neuromediator and neuroanatomical correlates / E. Alexandrova, O. Zaitsev, V. Tenedieva, Yu. Vorobiev, **A. Sychev** et al. // *Brain Injury*. — 2012. — Vol. 26, no. 4-5. — P. 682–682.

47. Neuromediator structures damaging in clinical evaluation of severe traumatic brain injury / E. Alexandrova, N. Zakharova, O. Zaitsev, V. Tenedieva, Yu. Vorobiov, E. Sokolova, **A. Sychev** et al. // *Journal of Neurotrauma*. — 2012. — Vol. 29, no. 10. — P. 182–183.

48. Perfusion CT study of brain stem blood flow in patients with traumatic brain injuries / N. Zakharova, A. Potapov, V. Kornienko, I. Pronin, O. Zaytsev, A. Gavrilov, A. Kravchuk, A. Oshorov, **A. Sychev** et al. // *Journal of Neuroradiology*. — 2012. — Vol. 54, no. 1 suppl. — P. 136–136.

Список сокращений

CoNS	- Коагулазонегативный стафилококк
IL-2	- Интерлейкин-2
IL-6	- Интерлейкин -6

MCF	- Maximum Clot Firmness, Максимальная плотность сгустка
MPT	- Магнитно-резонансная томография
NT-proBNP	- Натрийуретический пептид
sIL-2R	- Soluble interleukin-2 receptor, растворимый рецептор IL-2
ВУО	- Вариабельность ударного объема
ВЧД	- Внутрочерепное давление
ИВГОК	- Индекс внутригрудного объема крови
ИВСВЛ	- Индекс внесосудистой воды легких
ИМП	- Инфекция мочевыводящих путей
ИОХВ	- Инфекция области хирургического вмешательства
ИПЛС	- Индекс проницаемости легочных сосудов
ИССС	- Индекс системного сосудистого сопротивления
КАИК	- Катетер-ассоциированная инфекция кровотока
КПТ	- Костно-пластическая трепанация
НВД	- Наружный вентрикулярный дренаж
РОТЕМ	- Ротационная тромбоэластометрия
РТ	- Резекционная трепанация
СВ	- Сердечный выброс
СИ	- Сердечный индекс
СК	- Система комплемента
ЦВД	- Центральное венозное давление
ЦНС	- Центральная нервная система
ЧМТ	- Черепно-мозговая травма
ШИГ	- Шкала исходов Глазго
ШКГ	- Шкала комы Глазго