

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР НЕЙРОХИРУРГИИ  
ИМ. АКАД. Н.Н. БУРДЕНКО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*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

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

академик РАН, профессор Потапов Александр Александрович

доктор медицинских наук Савин Иван Анатольевич

Москва, 2022 год

## Оглавление

Введение.....	4
Глава 1 Инфекционные осложнения в остром периоде ЧМТ (обзор литературы).....	16
1.1 Современные представления о черепно-мозговой травме .....	16
1.2 Инфекционные осложнения в остром периоде ЧМТ .....	20
1.3 Системная воспалительная реакция и цитокины в остром периоде ЧМТ .....	29
1.4 Изменения гемодинамики у пациентов в остром периоде ЧМТ .....	36
1.4.1 Нарушения гемодинамики как фактор вторичного повреждения головного мозга .....	36
1.4.2 Возможности мониторинга системной гемодинамики.....	38
1.4.3 Натрийуретический пептид как прогностический фактор при ЧМТ и его влияние на гемодинамику .....	43
1.5 Нарушения гемостаза в остром периоде ЧМТ.....	44
1.6 Резюме .....	49
Глава 2 Материалы и методы исследования.....	51
2.1 Дизайн и общий объем исследования.....	51
2.2 Оценка структуры инфекционных осложнений .....	52
2.3 Оценка тяжести интракраниальных повреждений при ЧМТ .....	60
2.4 Оценка хирургической тактики.....	62
2.5 Оценка гемодинамического профиля .....	65
2.6 Анализ инотропной и вазопрессорной терапии.....	69
2.7 Оценка концентрации натрийуретического пептида .....	71
2.8 Оценка концентрации воспалительных маркеров.....	72
2.9 Оценка состояния системы гемостаза.....	73
Глава 3 Особенности инфекционных осложнений в остром периоде ЧМТ и их терапия .....	77
3.1 Структура инфекционных осложнений.....	77

3.2 Взаимосвязь инфекционных осложнений и исходов лечения с хирургическими вмешательствами .....	88
3.3 Этиология ранних инфекционных осложнений в остром периоде ЧМТ .....	100
3.4 Анализ резистентности выявленных микроорганизмов .....	112
3.5 Анализ эмпирической антибактериальной терапии.....	127
Глава 4 Оценка концентрации воспалительных цитокинов в остром периоде ЧМТ.....	138
Глава 5 Диагностика и интенсивная терапия нарушений гемодинамики в остром периоде ЧМТ .....	156
5.1 Оценка гемодинамического профиля у пациентов с тяжелой ЧМТ с использованием методики транспульмональной термодилуции .....	156
5.2 Анализ инотропной и вазопрессорной терапии у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ .....	170
5.3 Мозговой натрийуретический пептид как маркер тяжести состояния пациентов с ЧМТ .....	177
Глава 6 Особенности системы гемостаза в остром периоде ЧМТ.....	186
6.1 Взаимосвязь изменений гемостаза и системной воспалительной реакции в условиях ЧМТ .....	187
6.2 Структура изменений системы гемостаза в остром периоде ЧМТ и их динамика.....	190
Заключение .....	194
Выводы.....	206
Практические рекомендации .....	208
Список сокращений и условных обозначений.....	210
Список литературы .....	212

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) характеризуется высоким уровнем смертности и тяжелой инвалидизации по всему миру [112, 208, 219], что представляет собой масштабную социальную, экономическую и медицинскую проблему [143]. 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 [174].

По данным ряда работ, пациенты с ЧМТ входят в группу высокого риска развития инфекционных осложнений. По данным Kourbeti и соавт. [123], исследовавшим 760 пациентов в остром периоде ЧМТ, наиболее распространенной инфекцией являлась пневмония (47% из всех инфекционных осложнений). Инфекция области хирургического вмешательства составляет 17%, мочевыводящих путей - 15,4%, катетер-ассоциированная инфекция кровотока 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 [131].

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% [113]. 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 [206]. В ряде проспективных и ретроспективных исследований [101, 139, 142], так же отмечена связь между установкой наружного вентрикулярного дренажа (НВД) и возникновением менингита.

Инфекции мочевыводящих путей, связанные чаще всего с установкой уретрального катетера более 48 ч, развиваются у 15% пациентов. Однако бактериурия может привести к бактериемии и впоследствии к сепсису в 5% случаев. Пневмонии и инфекции мочевыводящих путей 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 [132], что, в условиях острого периода ЧМТ, влечет снижение церебрального перфузионного давления и может приводить к формированию ишемических очагов 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, такие как пирексия, нейтрофилия, отек, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), по мнению исследователей, частично или

полностью вызваны активностью цитокинов [215]. Цитокины также стимулируют образование и выброс вторичных медиаторов, таких, как свободные радикалы, нейропептиды, производные арахидоновой кислоты; также они регулируют активность молекул адгезии. Экспериментальные и клинические исследования показали, что, три из них - ИЛ-1(3), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и ИЛ-6, продуцируются клетками микроглии и астроцитами [172, 193, 238]. Однако их динамика в условиях острого периода ЧМТ и при развитии инфекционных осложнений изучена недостаточно.

В остром периоде ЧМТ происходит активация системы комплемента и накопление мембраноатакующего комплекса в зонах границы поврежденной и здоровой тканей. Активация системы комплемента связана не только с первичной травмой, но также и вторичными повреждениями, вызванными гипоксией или нарушениями микроциркуляции, с формированием протромботического состояния: система комплемента активирует внешний путь коагуляции, тем самым запуская формирование тромбина из протромбина. В ряде работ показано, что система комплемента увеличивает активность и выраженность агрегации тромбоцитов, активность протромбиназы, а также стимулирует эндотелиальные клетки высвобождать фактор фон Виллебранда [90]. Однако вклад инфекционного процесса в выраженность изменений гемостаза при ЧМТ не изучен.

Таким образом, лечение пациентов с ЧМТ, особенно тяжёлой степени, является одной из наиболее сложных задач интенсивной терапии: помимо повреждений непосредственно головного мозга, экстракраниальные осложнения, возникающие после ЧМТ, такие как инфекция, нарушения системной гемодинамики, а также развитие коагулопатии, могут значительно усугубить первичные повреждения головного мозга.

Степень разработанности темы

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 у пациентов в остром периоде ЧМТ 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 по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Продемонстрировано, что чаще всего инфекционные осложнения наблюдались у пациентов с выраженными интракраниальными повреждениями, характеризующихся как 4-8 категория согласно МРТ-классификации по А.А. Потапову и Н.Е. Захаровой [17].

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 ИЛ-6 и ИЛ-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 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 вариабельностью ударного объема (ВУО), а на фоне повышения концентрации IL-2 отмечалось и достоверное повышение индекса проницаемости легочных сосудов (ИПЛС). Также выявлена прямая корреляция между концентрацией воспалительных маркеров IL-2, IL-6 и частотой сердечных сокращений (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 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.

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 вентонического 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

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 внутричерепного давления (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 отделения реанимации 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, 424 пациента было включено в исследование.

К критериям включения относились: острый период ЧМТ, возраст 18-75 лет. Критерии исключения: 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.
  - 3.1. Данные проспективного эпидемиологического мониторинга
  - 3.2. Результаты микробиологических исследований крови, эндотрахеального аспирата, мочи в первые 72 ч с момента ЧМТ
  - 3.3. Оценка концентрации воспалительных маркеров.
4. Оценка профиля системной гемодинамики методом транспульмональной термодилуции PiCCO.
  - 4.1. Оценка эффективности действия симпатомиметических препаратов или их сочетания
  - 4.2. 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. Отсутствует взаимосвязь наличия НВД и сроков 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.

Результаты выполненной работы представлены в виде устных докладов, тезисов на заседании Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов (Москва, 20 февраля 2018), VII межрегиональной научно-практической конференции - вебинаре «Актуальные вопросы интенсивной терапии пациентов с острой церебральной патологией» (Томск, 14 сентября 2018), European Congress on Thrombosis and Haemostasis (ECTH) (Марсель, Франция, 24-26 октября 2018), Annual meeting controversies and solutions in neurosurgery // EANS (Брюссель, Бельгия, 21-25 октября 2018), конференции "Базовые аспекты нейрохирургии" (Грозный, 16 ноября 2018), "33-я образовательная неделя Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии" (Самара, 1 декабря 2018), курсах С.Е.Е.А. Курс N 5 "Неврология, регионарная анестезия, терапия боли", Ташкент, ГУ "

(Узбекистан, 11-13 апреля 2019), XVIII Всероссийской научно-практической конференции нейрохирургов с международным участием «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 15-17 апреля 2019), Всероссийской конференции с международным участием "Беломорский симпозиум VIII" (Архангельск, 27-28 июня 2019), ICP 2019 - International Symposium on Intracranial Pressure and Neuromonitoring (Лювен, Бельгия, 8-11 сентября 2019), Международной научно-практической конференции "Новые технологии в анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии" (Ташкент, Узбекистан, 27-28 февраля 2020), Форуме анестезиологов и реаниматологов России (Москва, 25-27 октября 2020), V Московском городском Съезде анестезиологов и реаниматологов (Москва, 21-22 ноября 2020), Международном конгрессе «Рунейро 2020» (22-23 декабря 2020).

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 (Протокол №2/22).

#### Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 43 печатные работы, из них 25 статей в научных рецензируемых изданиях, включенных в перечень ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 21 статья, индексируемая в международной базе данных Scopus, а также тезисы в материалах и сборниках российских и международных конференций, съездов и конгрессов.

#### Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 242 страницах машинописного текста и иллюстрирован 120 рисунками и 43 таблицами. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 245 работ (из них 22 – отечественных, 223 – зарубежных).

## **Глава 1 Инфекционные осложнения в остром периоде ЧМТ (обзор литературы)**

### **1.1 Современные представления о черепно-мозговой травме**

Черепно-мозговая травма представляет собой одну из наиболее опасных форм травмы и характеризуется высоким уровнем смертности и тяжелой

инвалидизации по всему миру [112, 208, 219], что представляет собой масштабную социальную, экономическую и медицинскую проблему [143]. Данные по частоте встречаемости ЧМТ различной степени тяжести варьируются в разных странах и регионах, в зависимости от применяемых методов исследования и критериев. По данным авторов, можно утверждать, что повсеместно в год регистрируется от 100 до 600 случаев ЧМТ на 100 000 населения [174].

В настоящее время распространенность ЧМТ постоянно повышается: в развитых странах в последние годы есть тенденция к повышению числа ЧМТ вследствие падений, что связано с общим старением населения и увеличением доли лиц пожилого возраста [143]. В Европе и США проживают более 13 миллионов человек с инвалидизацией различной степени тяжести, возникшей в результате ЧМТ [188]. Число инвалидов вследствие ЧМТ в России составляет 2 млн. чел. [10].

Согласно данным ВОЗ [55], от 70 до 90% всех ЧМТ представляют собой травму легкой степени; в то время как умеренная и тяжелая формы ЧМТ составляют приблизительно по 10% от всех регистрируемых случаев. По данным авторов, приблизительно 23% тяжелых ЧМТ заканчиваются летальным исходом [176]. В последние десятилетия смертность, связанная с ЧМТ значительно снизилась (с почти 50% от всех госпитализированных в 70-е гг. до 25% в начале 21 века), что обусловлено развитием методов диагностики и лечения, в частности, методов визуализации, нейрохирургических техник и стандартов интенсивной терапии [150].

В патогенезе ЧМТ выделяют первичные и вторичные повреждения головного мозга. Первичные повреждения ассоциированы непосредственно с травматической деформацией головного мозга в результате механического воздействия. Сила первичных повреждений головного мозга после ЧМТ может быть снижена с помощью профилактических мер (защитные средства, шлемы и многие другие). Однако, после появления травмы эти изменения необратимы. Хирургическое лечение первичного повреждения головного мозга (особенно субдуральных и эпидуральных гематом) имеет ключевое значение на начальном этапе терапии пациентов с тяжелой ЧМТ. Выявление, профилактика и терапия вторичных



повреждений головного мозга является основным направлением интенсивной терапии для данной категории пациентов.

Вторичные повреждения потенциально могут быть обратимы, следуют за первичными и представляют собой каскад комплексных динамических клеточных, воспалительных, митохондриальных, нейрохимических и метаболических изменений, обуславливающих дальнейшее повреждение ткани мозга. Этот каскад включает деполяризацию нейронов с выделением возбуждающих нейротрансмиттеров, таких как глутамат и аспартат, которые приводят к увеличению внутриклеточного кальция. Внутриклеточный кальций активирует ряд механизмов с активацией ферментов каспаз, кальпаз и свободных радикалов, что приводит к деградации клеток либо напрямую, либо косвенно с апоптотическим процессом. Данная деградация нейрональных клеток связана с воспалительным ответом, что в дальнейшем повреждает нервные клетки и провоцирует нарушения в ГЭБ и дальнейший отек мозга.

### ***Классификация ЧМТ***

ЧМТ классифицируют по тяжести, механизму повреждения, а также на основании нейровизуализационных данных. Для классификации ЧМТ по тяжести используется Шкала Ком Глазго (ШКГ), включающая оценку возможности открывания глаз пациентом, его речевую продукцию и двигательную реакцию. ЧМТ, характеризующаяся показателем от 14 до 15 баллов по ШКГ, классифицируется как «легкая», 9-13 баллов – «умеренная» и менее 8 – «тяжелая» ЧМТ [154].

ШКГ признана универсальной шкалой для оценки тяжести ЧМТ в связи с ее простотой, легкой воспроизводимостью и высокой прогностической ценностью [196]. Однако она не учитывает ряд факторов, таких как проводимая отсутствие контакта с пациентом из-за медикаментозной седации, эндотрахеальной интубации, а также наличие очагового дефицита и др. В связи с чем в 2005 году в Mayo Clinic (США) была разработана альтернативная шкала оценки угнетения сознания Full Outline of UnResponsiveness (FOUR), для которой нет необходимости

в вербальном контакте с пациентом. Данная шкала включает оценку рефлексов уровня ствола мозга и респираторного драйва [109, 228], однако характеризуется сравнительно сложной воспроизводимостью.

Также в настоящее время, для оценки ЧМТ используются ряд шкал, основанных на данных нейровизуализационных исследований.

*Шкалы, основанные на данных компьютерной томографии (КТ): шкала Marshall (Таблица 1.1) и шкала Rotterdam.*

Данные шкалы широко используются в центрах нейротравмы и обладают высокой прогностической ценностью для оценки риска повышения внутричерепного давления и исхода. Однако данные КТ не обладают высокой чувствительностью для диагностики диффузного аксиального повреждения мозга, а также поражений структур задней черепной ямки и ствола.

Таблица 1.1 - Шкала степени тяжести ЧМТ по Marshall

Степень диффузного повреждения	Определение
I	Отсутствие видимой патологии
II	Смещение срединных структур 0 - 5 мм и/или цистерны основания мозга визуализируются; отсутствуют повреждения высокой или смешанной плотности более 25 см <sup>3</sup>
III	Смещение срединных структур 0 - 5 мм; цистерны компримированы или не визуализируются полностью; отсутствуют повреждения высокой или смешанной плотности более 25 см <sup>3</sup>
IV	Смещение срединных структур более 5 мм; отсутствуют повреждения высокой или смешанной плотности более 25 см <sup>3</sup>
V	Любое хирургически удаленное повреждение мозга
VI	Повреждения высокой или смешанной плотности более 25 см <sup>3</sup>

*Шкалы, основанные на данных магнитно-резонансной томографии (МРТ).*

В связи с тем, что КТ исследования характеризуются низкой чувствительностью в диагностике ДАП, выявлении небольших (преимущественно негеморрагических) очагов повреждения головного мозга, а также поражений структур задней черепной ямки и ствола [5], все большее распространение получают МРТ классификации ЧМТ (Таблица 1.2)

Таблица 1.2 - Классификация Фиршинга [79]

Тип	Данные МРТ
Тип 1	Очаги повреждения локализуются только в полушариях большого мозга
Тип 2	Односторонние очаги повреждения в стволе мозга на разных уровнях в сочетании с супратенториальными очагами, либо без них
Тип 3	Двусторонние повреждения на уровне среднего мозга с супратенториальными очагами, либо без них
Тип 4	Двусторонние повреждения на уровне моста с супратенториальными очагами, либо без них

МРТ-классификация травматических повреждений А.А. Потапова и Н.Е. Захаровой [17] продемонстрировала высоко достоверную корреляцию с тяжестью состояния пострадавших и исходами травмы. Шкала предлагает 8 категорий на основании данных о локализации повреждений, при этом каждая последующая категория может включать признаки предыдущих:

1. Отсутствие признаков паренхиматозных повреждений.
2. Очаги повреждений корково-субкортикальной локализации, белое вещество.
3. Повреждение мозолистого тела  $\pm$  2.
4. Повреждение подкорковых образований и/ или таламуса с одной или двух сторон  $\pm$  (2—3).
5. Одностороннее повреждение ствола на любом уровне  $\pm$  (2—4).
6. Двустороннее повреждение ствола на уровне среднего мозга  $\pm$ (2—4).
7. Двустороннее повреждение ствола на уровне моста  $\pm$  (2—6).
8. Двустороннее повреждение продолговатого мозга  $\pm$  (2—7).

Таким образом, ЧМТ представляет собой важную социальную и экономическую проблему и характеризуется комплексом сложных патофизиологических механизмов, включающих как первичные, так и вторичные повреждения головного мозга. Комплексная диагностика пациентов с ЧМТ, основанная как на клинических данных, так и на данных нейровизуализации

непосредственно влияет на своевременность и полноту оказанных лечебных мероприятий.

Лечение пациентов с ЧМТ, особенно тяжёлой степени, является одной из наиболее сложных задач интенсивной терапии: помимо повреждений непосредственно головного мозга, экстракраниальные осложнения, возникающие после ЧМТ, такие как инфекция, нарушения системной гемодинамики, а также развитие коагулопатии, могут значительно усугубить первичные повреждения головного мозга. До настоящего времени задача адекватной оценки гемодинамических, инфекционных и нейроэндокринных нарушений, а также коагулопатии при тяжёлой ЧМТ не решена полностью и остаётся крайне актуальной.

## **1.2 Инфекционные осложнения в остром периоде ЧМТ**

Несмотря на усовершенствование принципов интенсивной терапии, заболеваемость инфекционными осложнениями в отделениях ОРИТ продолжает расти. В международном исследовании J.L. Vincent и соавт., включившим более 14 тысяч пациентов из 1265 отделений интенсивной терапии, на момент опроса более 50% пациентов в ОРИТ считались инфицированными [225].

Инфекционные осложнения представляют серьёзную угрозу для безопасности пациентов, кроме того, представляют собой важную проблему общественного здравоохранения. В США, по данным на 2013 г, общие годовые затраты на лечение основных госпитальных инфекций составили 9,8 млрд долларов США, при этом лечение инфекции кровотока оказалось самым дорогостоящими – 45 814 долларов США, вентилятор-ассоциированной пневмонии – 40 144 долларов США, инфекции в области хирургического вмешательства — 20 785 долларов США, инфекции *Clostridium difficile* — 11 285 долларов США и катетер-ассоциированные инфекций мочевыводящих путей — 896 долларов США [244].

Пациенты, находившиеся в ОРИТ дольше, имели более высокие показатели инфицирования (особенно - резистентными штаммами) [225], чему способствовали следующие факторы: во-первых, пациенты в отделениях ОРИТ имеют более

тяжелые острые физиологические расстройства и относительную иммуносупрессию [107]. Кроме того, необходимость в наличии постоянных инвазивных катетеров обеспечивает ворота для проникновения патогенов. При этом не только момент установки катетеров может предрасполагать к колонизации и заражению внутрибольничными патогенами, но и контакт катетеров с широким кругом медицинского персонала [118].

Инфекционные осложнения у пациентов в реанимации оказывают значительное влияние на исходы, особенно у пациентов с неврологическим дефицитом. По данным исследования Y.B. Abulhasan и соавт., включившего 6 033 эпизодов госпитализации пациентов в отделения нейрореанимации, выявлено, что наиболее распространенными инфекциями у данной категории пациентов являются пневмония и инфекция мочевыводящих путей, которые в значительной степени связаны с увеличением продолжительности пребывания пациента в ОРИТ [24]. По данным K.M. Busl, частота инфекционных осложнений в отделении нейрореанимации достигает до 36 % при госпитализации пациента более чем на 48 ч [50]. У 40% пациентов, перенесших краниотомию, развивается как минимум одна инфекция, среди которых самой распространенной является пневмония (38%), за ней следует инфекции мочевыводящих путей и инфекция области хирургического вмешательства - по 9 % [122].

Пациенты с ЧМТ входят в группу высокого риска развития инфекционных осложнений. По данным Kourbeti и соавт. [123], исследовавшим 760 пациентов в остром периоде ЧМТ, наиболее распространенной инфекцией является пневмония (47% из всех инфекционных осложнений). Инфекция области хирургического вмешательства составляет 17%, мочевыводящих путей - 15,4%, катетер-ассоциированная инфекция кровотока может быть выявлена в 10,7% случаев, менингит - 7,9%.

Традиционно рассматривались три типа факторов риска нозокомиальной пневмонии: связанные с пациентом, связанные с профилактикой инфекций и связанные с процедурами. Связанными с пациентом факторами являются острое или хроническое тяжелое заболевание, кома, длительное пребывание в стационаре,

артериальная гипотензия, метаболический ацидоз, курение и сопутствующие заболевания (особенно со стороны центральной нервной системы, а также хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, алкоголизм), хроническая почечная недостаточность [241]. Пациенты нейрореанимации особенно уязвимы для развития пневмонии из-за высокой частоты дисфагии и риска аспирации на фоне снижения уровня бодрствования [133]. Среди факторов риска, связанных с профилактикой инфекций, следует отметить недостаточную гигиену рук и ненадлежащий уход за аппаратами ИВЛ. Наконец, среди факторов, связанных с процедурами, наиболее известными факторами являются чрезмерная седация пациента, длительные хирургические вмешательства (особенно на торакальном или абдоминальном уровне) и длительное и/или неадекватное лечение антибактериальными препаратами [241]. Кроме того, отмечен повышенный риск развития нозокомиальной пневмонии у пациентов, получающих во время госпитализации препараты, снижающие кислотность желудочного сока [98].

В исследовании Zygun и соавт. [245], у 23% из 209 исследованных пациентов с ЧМТ была выявлена дыхательная недостаточность. По данным Jovanovic и соавт. [113], тяжесть ЧМТ является независимым фактором риска развития пневмонии, особенно у пациентов с сочетанной травмой. 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 [131].

Пневмонии и инфекции мочевыводящих путей являются наиболее частыми инфекциями, связанными с ухудшением исходов лечения пациентов с ЧМТ, более длительным пребыванием пациента в ОРИТ, а также увеличением объема

реабилитационных мероприятий [50]. Пожилые пациенты с ЧМТ с сопутствующей инфекцией имеют более низкий реабилитационный потенциал.

Большинство публикаций по данной теме характеризует пневмонию у пациентов с ЧМТ как «вентилятор-ассоциированную». Как известно, вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) представляет собой внутрибольничную пневмонию у пациентов, находящихся на ИВЛ более 48 часов. Однако, выраженная системная воспалительная реакция, характерная для пациентов с ЧМТ, может предрасполагать к более раннему развитию ВАП. В течение первой недели госпитализации риск развития ВАП составляет 15%, на второй неделе - возрастает на 20% [113]. Пневмония, приобретенная в ОРИТ, приводит к увеличению длительности пребывания пациента в стационаре и длительности ИВЛ при вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) [218].

Факторы, обуславливающие неблагоприятный прогноз пневмонии, включают наличие сопутствующих заболеваний, общее состояние пациента, тяжесть инфекции во время ее развития и ряд других [74]. Однако изучение этих факторов затруднено, поскольку в исследованиях часто не оценивается факт и адекватность выбранной эмпирической антибактериальной терапии.

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 ЦНС. Ликворея может проявляться как ринорея или, реже, как оторрея, и чаще наблюдается при повреждении лобной и клиновидной пазух (30%) с последующими переломами решетчатой кости (15–19%) и решетчатой пластинки (7,7%) [206]. Ликворея может сохраняться в течение нескольких суток после ЧМТ, значимо повышая риск развития менингита [206]. В случае формирования фистулы, частота менингеальной инфекции составляет около 9,1% в первую неделю. По данным Kourbeti и соавт. [122], развитие инфекции ЦНС было связано с выполнением пациенту более двух нейрохирургических вмешательств, включая установку наружного вентрикулярного дренажа и длительное пребывание пациента в отделении реанимации. В ряде проспективных и ретроспективных

исследований [101, 139, 142], так же отмечена связь между установкой НВД и возникновением менингита. Однако, существенное влияние на риск развития менингита оказывает адекватная антибактериальная профилактика перед установкой НВД, уход за дренажом, а также минимизация срока его стояния (длительное стояние НВД (более 3 суток) значительно увеличивает риск формирования менингита [123]).

Также одной из наиболее распространенных инфекций у пациентов нейрохирургического профиля является инфекция мочевыводящих путей. Риск развития инфекции мочевыводящих путей также выше в нейрореанимации из-за необходимости установки уретрального катетера, в том числе на фоне повреждения головного или спинного мозга. Наличие параплегии и цереброваскулярных заболеваний признаны статистически значимыми факторами для развития инфекции мочевыводящих путей [133].

Длительная катетеризации мочевого пузыря является одним из ключевых факторов риска развития инфекции мочевыводящих путей [38, 88]. Наличие уретрального катетера может повредить слизистую оболочку мочевого пузыря, ослабить защитные механизмы, обеспечивая путь проникновения бактерий [60].

В исследовании, проведенном на пациентах нейрореанимации, среднее время от катетеризации мочевого пузыря до формирования катетер-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей составило 6,2 суток, и у большинства пациентов инфекция мочевыводящих путей развилась в течение 10 суток [178].

К другим факторам риска развития катетер-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей относятся женский пол, пожилой возраст, наличие сахарного диабета и длительное пребывание в стационаре и ОРИТ [134]. В ретроспективном когортном исследовании, проведенном на пациентах с субарахноидальным кровоизлиянием, сахарный диабет был единственным значимым независимым фактором риска катетер-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей [23]. В другом ретроспективном исследовании гипергликемия, пожилой возраст и анемия, требующая трансфузии эритроцитарной взвеси, оказались значимыми предикторами катетер-



ассоциированной инфекции мочевыводящих путей у пациентов субарахноидальным кровоизлиянием [88]. Нарушения иммунного статуса, повышенная адгезия патогенов к уротелию и усиленный рост уропатогенов, вторичный по отношению к глюкозурии, делают больных диабетом более восприимчивыми к катетер-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей [100].

В недавнем исследовании, опубликованном Perrin и соавт., [178] включившем 3045 пациентов, поступивших в нейрореанимацию клинической больницы в США. Возраст от 61 до 80 лет, женский пол, продолжительность пребывания в нейрореанимации более 10 суток, диарея были связаны с формированием катетер-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей.

Ряд исследований показал, что развитие катетер-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей связано с неблагоприятными исходами у пациентов нейрореанимации [23, 24], увеличивая продолжительность пребывания пациента в ОРИТ на 8–11 суток и продолжительность пребывания в стационаре на 7–20 суток [24].

При этом диагностика инфекции у пациентов нейрохирургического профиля также представляет особую проблему - возникновение гипертермии в первую неделю госпитализации у данной категории пациентов достигает 87 % [210], но нередко является лихорадкой центрального генеза, характеризующейся не инфекционной этиологией. К неинфекционным причинам лихорадки также относятся трансфузионные реакции, реакции на лекарственные препараты, отмену наркотических анальгетиков и т.д. [168]. В проспективном исследовании S.Commichau и соавт., включившем 387 пациентов, госпитализированных в отделение нейрореанимации, лихорадка выше 38,3°C наблюдалась у 23% пациентов. 52% случаев гипертермии объяснялись инфекцией (преимущественно пневмонией), а 28% не могли быть объяснены, несмотря на проведенный полный диагностический поиск. Длительное пребывание пациента в ОРИТ признано фактором риска развития лихорадки как инфекционного, так и неинфекционного генеза ( $p < 0,004$ ) [61].

С 2008 года аббревиатура «ESKAPE» присвоена группе патогенов (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) и видам *Enterobacter*), которые представляют высокую угрозу для безопасности пациентов [46]. У пациентов в критическом состоянии важность грамотрицательных микроорганизмов в качестве возбудителей в отделении интенсивной терапии была отмечена несколькими эпидемиологическими исследованиями как в Европе [225], так и в США [231]. Кроме того, Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) определили рост устойчивости к антибактериальным препаратам как одну из наиболее серьезных угроз для здоровья человека во всем мире.

*K. pneumoniae* является установленным нозокомиальным патогеном, способным собирать плазмиды, придающие устойчивость ко многим противомикробным препаратам. Иллюстрирующим примером их способности являются плазмиды, кодирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия, делающие их устойчивыми к более новым цефалоспорином. Позже был добавлен еще один основной механизм резистентности *K. pneumoniae* - приобретение карбапенемаз. Обычно встречающиеся карбапенемазы представляют собой варианты карбапенемазы *K. pneumoniae* (KPC) и металло-бета-лактамазы (Mbls).

KPC представляют собой бета-лактамазы, способные гидролизовать пенициллины, все цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы и даже ингибиторы β-лактамаз. Впервые они были выделены в 1996 году в Северной Каролине, США, затем в городских больницах Нью-Йорка, а затем и во многих штатах [159]. С тех пор бактерии, продуцирующие KPC, были выделены в большинстве мест по всему миру, включая Европу, Азию и Южную Америку. Инфекции, вызванные KPC, включают опасные для жизни инфекции, такие как бактериемия и пневмония у пациентов в критическом состоянии.

Три семейства металло-бета-лактамаз (VIM, IMP и NDM) распространились по всему миру, но со значительными локальными различиями. *K. pneumoniae*, продуцирующие VIM, выделены в основном в Европе, где они являются

эпидемическими в некоторых странах Южной Европы. Напротив, IMP изолированы в странах Азии, а также в Австралии [155, 177]. Металло-бета-лактамаза Нью-Дели является относительно недавно выделенным типом металло-бета-лактамазы. Хотя эпидемия началась в Индии, она распространилась по всему миру [167].

*P. aeruginosa* является частой причиной внутрибольничных инфекций, часто связанных с более высокой смертностью по сравнению с другими бактериальными патогенами [92, 170]. Эти аэробные грамотрицательные палочки, особенно в условиях отделения ОРИТ, вызывают тяжелые инфекции. *P. aeruginosa* является причиной высокого процента внутрибольничных инфекций у пациентов в критическом состоянии. В исследовании EPIC II виды *Pseudomonas* вызывали 19,9% инфекций в отделении интенсивной терапии [225], в то время как другое многоцентровое исследование инфекций кровотока из 9 стран показало, что *P. aeruginosa* была причиной бактериемии в 5,3% случаев [29]. В развитии резистентности штаммов *P. aeruginosa* участвуют несколько механизмов. Одним из основных механизмов является устойчивость к карбапенемам – одним из наиболее важных препаратов для лечения инфекций, связанных с *P. aeruginosa*. Резистентность часто вызывается карбапенемазами, главным образом металло-β-лактамазами Ambler класса B и, в последнее время, серинкарбапенемазами KPC. Обычно присутствует комбинация механизмов резистентности [224]. В недавнем исследовании M. Castanheira и соавт. [56] изучили 529 нечувствительных к карбапенему изолятов *P. aeruginosa* из 14 стран Европы и Средиземноморья, выявив повышенную распространенность Mbls и повышенную устойчивость к имипенему и меропенему, в то время как 99,3% изолятов были чувствительны к колистину.

*Acinetobacter baumannii* представляют собой грамотрицательные, каталазоположительные, оксидазоотрицательные, неподвижные, неферментирующие коккобациллы. Они сконцентрировали широкий спектр механизмов устойчивости к противомикробным препаратам, которые включают ферментативную деградацию бета-лактамазами (включая TEM, SHV, CTX-M,

ОХА, VIM, IMP и другие). Кроме того, несколько неферментативных механизмов способствуют возникновению резистентности к различным противомикробным препаратам, включая хинолоны, аминогликозиды, тетрациклины и полимиксины [177]. Одним из наиболее важных механизмов является появление резистентности к карбапенемам, которая встречается в большем проценте, чем у других грамотрицательных штаммов [203]. В таких случаях полимиксины являются единственным вариантом антибактериальной терапии. К сожалению, количество устойчивых к колистину и устойчивых к карбапенемам *A. baumannii* растет [181]. *A. baumannii* вызывает широкий спектр внутрибольничных инфекций, включая инфекции кровотока, пневмонию, катетер-ассоциированные инфекции и т. д.

Патогены с множественной лекарственной устойчивостью, такие как устойчивые к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA), устойчивые к ванкомицину энтерококки (VRE), *Acinetobacter baumannii*, Enterobacteriaceae, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия и/или карбапенемазы (ESBL и CRE соответственно), и устойчивые к карбапенемам *Pseudomonas aeruginosa* все чаще выделяют в отделениях ОПИТ [99]. Инфекции, вызванные этими данными штаммами, трудно поддаются лечению и связаны с повышенной заболеваемостью и затратами [199].

Проведение анализа эпидемиологического профиля инфекции у пациентов в остром периоде ЧМТ крайне актуально поскольку это позволит рационализировать подходы к ранней эмпирической антибактериальной терапии у данной категории пациентов. Однако, исследования, посвященные данной проблеме, в настоящее время носят единичный характер (зарубежные публикации), в России - отсутствуют.

### **1.3 Системная воспалительная реакция и цитокины в остром периоде ЧМТ**

Синдром системной воспалительной реакции (SIRS) — это усиленная защитная реакция организма на повреждающий фактор (инфекция, травма, операция и т.д.), включающая в себя высвобождение белков острой фазы. Несмотря на то, что SIRS представляет собой защитную реакцию, формирующийся

цитокиновый шторм может вызвать массивный воспалительный каскад, ведущий к дисфункции органов-мишеней и летальному исходу.

Критерии SIRS (наличие двух признаков из нижеперечисленных):

- Температура тела выше 38°C или ниже 36°C
- Частота сердечных сокращений более 90 ударов в минуту
- Частота дыхания более 20 вдохов в минуту или парциальное давление CO<sub>2</sub> менее 32
- Лейкоцитоз более  $12 \times 10^9$  /л или лейкопения менее  $4 \times 10^9$  /л или число незрелых форм более 10%.

Сепсис - развитие SIRS в результате инфекции, при этом подтверждение инфекционного агента с помощью положительных культур не является обязательным, по крайней мере, на ранних стадиях [44].

В исследовании «The Global Burden of Disease Study», опубликованном в 2020 г. сообщается, что в 2017 г. было зарегистрировано примерно 48,9 миллиона случаев сепсиса [194]. Сообщается также о примерно 11 миллионах летальных исходов, что составляет 19,7% всех летальных исходов в мире. Хотя заболеваемость и смертность варьировались по регионам, общая смертность снизилась почти на 53% в период с 1990 по 2017 год. Более того, это исследование подчеркивает необходимость более широкой профилактики и лечения сепсиса.

Причины возможного увеличения частоты сепсиса включают иммуносупрессию, инфекцию с множественной резистентностью к антибактериальным препаратам, а также пожилой возраст [42, 76, 117]. На пожилых людей старше 65 лет приходится 60-85% всех зарегистрированных эпизодов сепсиса; что говорит о возможном будущем росте заболеваемости в связи с увеличением старения населения [32, 33, 117]. Однако неясно, отражает ли рост заболеваемости сепсисом и септическим шоком общее увеличение заболеваемости сепсисом или изменение определений сепсиса с течением времени.

Воспаление, вызванное инфекционными или неинфекционными стимулами, представляет собой сложное взаимодействие гуморального и клеточного иммунного ответа, цитокинов и пути комплемента - в конечном итоге SIRS

возникает, когда баланс между провоспалительным и противовоспалительным каскадами нарушается [45].

Инфекция и бактериемия могут быть ранними формами инфекции, которая может прогрессировать до сепсиса. Наблюдение за данной категорией пациентов имеет решающее значение для предотвращения развития септических нарушений. Однако, в исследовании, сообщается, что результатом широкой просветительской кампании в отношении раннего выявления сепсиса стало излишнее использование антибиотиков и рост инфекции *Clostridioides difficile*, при этом 30-дневная смертность от сепсиса осталась прежней [200].

Показатели SIRS используются прогностически для различных групп пациентов и могут позволить прогнозировать продолжительность пребывания пациента в стационаре, а также риск летального исхода. Однако у пациентов с ЧМТ исследование особенностей SIRS носит ограниченный характер. По данным Chaikittisilpa и соавт. [58] признаки SIRS были выявлены у 21% исследованных пациентов в остром периоде ЧМТ, однако авторы не оценивали вклад инфекционного агента в формирование SIRS.

Раннее считалось, что головной мозг относительно защищен от иммунологических и воспалительных процессов, инициирующихся в тканях и органах в связи с травмой, но в последнее время данное утверждение было пересмотрено. Нейровоспалительная реакция, формирующаяся в ответ на ЧМТ, представляет собой результат взаимодействия между клетками врожденной и адаптивной иммунной системы [6].

Вследствие травмы, и вероятно сопровождающих ее кровотечениях или ишемических повреждениях, происходит выброс медиаторов, в частности, цитокинов, активирующих процессы нейровоспаления. Немаловажным является повышение проницаемости ГЭБ в результате активации матриксной металлопротеиназы-9, разрушающей межклеточные контакты, в результате чего происходит проникновение в очаг травмы нейтрофилов, лейкоцитов и моноцитов крови, усугубляющих отек головного мозга [78, 164, 197]. Немаловажно, что в результате ЧМТ происходит выделение DAMP (damage associated molecular pattern;

молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением), что ведет к активации микроглии [164, 165, 239].

Множество явлений, которые можно наблюдать в головном мозге после ЧМТ (например, пирексия, нейтрофилия, отек, нарушение проницаемости ГЭБ), по мнению исследователей, частично или полностью вызваны активностью цитокинов [215]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что, как минимум, три из цитокинов продуцируются клетками микроглии и астроцитами: IL-1 $\beta$ , IL-6 и ФНО- $\alpha$  [172, 193, 238]. Эти цитокины функционируют как медиаторы межклеточных коммуникаций и стимулируют репаративные процессы, такие, как глиоз. Однако глиоз, в свою очередь, вызывает дальнейшее выделение цитокинов гипертрофированными астроцитами и клетками глиии, в дополнение к медиаторам, секретируемым клетками периферической иммунной системы: полиморфноядерными лейкоцитами (ПМЯЛ), которые проникают через ослабленный ГЭБ, что может приводить к дальнейшему повреждению мозга.

#### ***Интерлейкин-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )***

IL-1 $\beta$  является противовоспалительным цитокином, секретируемым активированной микроглией и макрофагами; стимулирует апоптоз и фагоцитоз клеток, индуцирует лихорадку [54]. После ЧМТ активная секреция IL-1 $\beta$  способствует повышению возбудимости и эксайтотоксичности через глутамат-эргический и ГАМК-эргический механизмы и изменению концентрации ионов кальция, что потенциально может привести к развитию эпилепсии [6]. По данным Diamond и соавт., повышенное соотношение ИЛ-1 $\beta$  в ликворе и сыворотке крови во время острой фазы ЧМТ связано с повышенным риском развития посттравматической эпилепсии [71]. Таким образом, IL-1 $\beta$  играет значимую роль в воспалительных процессах при ЧМТ и может являться маркером тяжести ЧМТ и риска развития посттравматической эпилепсии [71].

#### ***Интерлейкин-2 (IL-2)***

IL-2 является центральным регуляторным цитокином иммунного ответа [226]. Проявляет активность после связывания со специфическим клеточным

рецептором - sIL-2R (soluble interleukin-2 receptor, растворимым рецептором IL-2) [18], уровень которого повышается при активации иммунной системы [171].

В ряде исследований выявлено, что IL-2 обладает способностью активировать процессы регенерации тканей. Также выявлено участие IL-2 в различных нейроиммунных взаимодействиях. С одной стороны, IL-2 усиливает проницаемость ГЭБ и влияет на структурную целостность эндотелия мозговых сосудов. С другой стороны, IL-2 способствует регенерации нейронов после их повреждения [37, 47, 186]. Посттравматический иммунодефицит при тяжелой ЧМТ возникает в момент травмы на фоне крайне высокой антигенемии и в дальнейшем усугубляется вследствие развивающейся эндотоксемии.

### ***Интерлейкин-6 (IL-6)***

IL-6 обладает как провоспалительными, так и противовоспалительными свойствами [190]. Его продукция реализуется активированными микроглией и астроцитами. В целом, IL-6 считается основным регулятором воспалительных реакций, который обеспечивает краткосрочную защиту от инфекционного процесса и повреждения тканей [212]. В экспериментальных моделях ЧМТ продемонстрировано, что IL-6 обладает нейропротективной функцией [187].

Роль IL-6 при ЧМТ изучалась в ряде клинических исследованиях. В ранних работах, в том числе исследовании Kossman, отмечалось повышение IL-6 в ликворе желудочков пациентов с ЧМТ, а также связь между IL-6 и продукцией фактора роста нейронов [120]. Это позволило предположить значительную интракраниальную продукцию IL-6 после ЧМТ. Группа McKeating измеряла концентрации IL-6 в артериях и венах у 32 пациентов с ЧМТ и спонтанными субарахноидальными кровоизлияниями, и обнаружила общее повышение уровня IL-6 вместе со значительной артерио-венозной разницей показателей [153].

В исследовании Ferreira и соавт. [78], было показано, что повышение уровня IL-6 в крови в течение 48 часов после тяжелой ЧМТ связано с плохими отдаленными клиническими исходами. Анализ сывороточных уровней IL-6 у пациентов с тяжелой ЧМТ показал, что самые высокие концентрации IL-6 были обнаружены в первый день госпитализации и были ассоциированы с



формированием полиорганной недостаточности, сепсиса и неблагоприятного неврологического исхода [141]. В других исследованиях отмечалось, что уровни IL-6 в ликворе и крови достигали своего пика через 24–28 часов после ЧМТ [237], что также было связано с неблагоприятными исходами. Исследование Amado продемонстрировало, что концентрация IL-6 в плазме крови повышается к моменту установления диагноза смерти мозга [27]. Таким образом, высокие уровни IL-6, измеренные в крови и ликворе, ассоциированы с плохими исходами травмы и повышенным риском летального исхода. В исследовании Rodney и соавт. [187], уровень IL-6 рассматривался как возможный предиктор внутричерепной гипертензии после изолированной ЧМТ.

#### ***Интерлейкин-8 (IL-8)***

IL-8 может работать как хемоаттрактант для нейтрофилов (хемокин) после ЧМТ, таким образом опосредуя воспалительный процесс [6]. У пациентов, перенесших ЧМТ, отмечалось повышение концентрации IL-8 в ликворе, что было связано с продукцией фактора роста нейронов [120]. По данным ряда работ, продемонстрирована корреляция уровня IL-8 с высокими значениями ВЧД и церебральной гипоперфузии у пациентов в остром периоде ЧМТ [43]. Пиковая концентрация IL-8 достигается через 6 ч после ЧМТ и может превышать нормальные значения в 3,5 раза. По данным аутопсийных исследований пациентов с ЧМТ, в крови исследованных пациентов концентрация IL-8 была более чем в 2 раза выше нормы [70]. Повышенная концентрация IL-8 в течение суток с момента получения тяжелой ЧМТ коррелирует с высокой летальностью [187].

#### ***Интерлейкин-10 (IL-10)***

IL-10 представляет собой противовоспалительный цитокин, выполняющий множество иммуномодулирующих функций во время воспалительной реакции и особенно важен во время фазы разрешения [84].

В ранних исследованиях было обнаружено, что пик уровня IL-10 в плазме крови приходится на первые 3 часа после ЧМТ [96], тогда как более позднее исследование показало, что пик приходится на 5-6 сутки после травмы [95]. Уровни

IL-10 могут оставаться повышенными до 22 суток [146] или даже до 6 месяцев [127], а в некоторых случаях наблюдается второй пик концентрации [96].

Экспрессия IL-10 в головном мозге способствует выживанию нейронов и глиальных клеток, подавляя воспалительные реакции через ряд сигнальных путей [212]. Кроме того, IL-10 оказывает сильное воздействие практически на все гематопоетические клетки, которые проникают в мозг после травмы. Например, IL-10 снижает активацию и эффекторные функции Т-клеток, моноцитов и макрофагов, в конечном итоге прекращая воспалительный ответ на повреждение [158].

### ***Фактор некроза опухоли- $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ )***

ФНО- $\alpha$  вовлечен в патофизиологические процессы при многих заболеваниях и состояниях, в частности, синдрома общего воспалительного ответа (SIRS), сочетанной травмы, массивных ожогов и ревматоидного артрита [51, 187]. Экспериментальные исследования показали, что активность ФНО- $\alpha$  повышается в первые часы после ЧМТ и не обнаруживается в сыворотке крови пациентов после ЧМТ на 3-7 сутки после травмы [70].

Несколько исследований продемонстрировали также токсические эффекты ФНО- $\alpha$ , хотя, следует отметить, что часть исследователей использовала концентрации цитокинов, превышающие физиологические. IL-1 стимулирует продукцию других цитокинов астроцитами и микроглией, включая ФНО- $\alpha$  и IL-6, и ФНО- $\alpha$ , в свою очередь, также стимулирует продукцию IL-6 [26].

Исследований, освещающих роль ФНО- $\alpha$  в патогенезе ЧМТ, немного. Концентрации ФНО- $\alpha$  достигают пика в первые часы после ЧМТ [39] и коррелируют с высокой летальностью [77] и формированием полиорганной недостаточности [6, 39, 54]. В работе Vanoei и соавт, продемонстрирована корреляция уровня ФНО- $\alpha$  и развития внутричерепной гипертензии [39].

### ***Прокальцитонин***

В предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что уровень прокальцитонина повышается у пациентов с бактериальным сепсисом, синдромом системного воспалительного ответа (SIRS), а также после травматического повреждения [36, 68, 223]. Уровни прокальцитонина могут быть лучшим

индикатором для ранней диагностики септических осложнений у пациентов с множественной травмой [36]. Прокальцитонин считается хорошим прогностическим маркером у пациентов с множественными травмами, но его роль не оценивалась у пациентов с ЧМТ [68, 223].

### ***С-реактивный белок***

С-реактивный белок широко используется в качестве маркера сепсиса или инфекции. Однако он также может повышаться вне связи с инфекцией (например, при кардиогенном шоке, хирургическом вмешательстве или ЧМТ). Повышенный уровень С-реактивного белка в плазме крови может свидетельствовать о недостаточности кровообращения, необходимости введения больших доз катехоламинов, переливаний крови и др.

Причины повышения С-реактивного белка после ЧМТ до конца не изучены. Экспериментальные данные *in vivo* и *in vitro* свидетельствуют о том, что за его повышение ответственны не только бактериальные эндотоксины (липополисахариды), но и разнообразные другие медиаторы, такие, как  $\alpha$ -ФНО, IL-2, IL-6, фитогемагглютинин и другие. Индукция С-реактивного белка – это мультифакторный процесс, с вовлечением различных межклеточных взаимодействий.

У пациентов с тяжелой ЧМТ уровень С-реактивного белка повышается сразу после травмы и не снижается длительное время [235]. Однако, этот показатель вряд ли может использоваться для прогнозирования течения и исхода ЧМТ [30], поскольку повышение происходит практически у всех пациентов без связи с тяжестью ЧМТ, и кинетика весьма медленная.

## **1.4 Изменения гемодинамики у пациентов с ЧМТ**

### **1.4.1 Нарушения гемодинамики как фактор вторичного повреждения головного мозга**

Тяжесть повреждения головного мозга зависит не только от структурных повреждений, собственно, вследствие травмы, но и от комплекса

патофизиологических процессов, в том числе гемодинамических нарушений, инициирующихся в первые часы после ЧМТ.

Артериальная гипотензия у пациентов в остром периоде ЧМТ связана со снижением церебрального перфузионного давления (ЦПД) и усилением ишемии головного мозга. Корреляция между ЦПД в остром периоде ЧМТ и снижением объемного мозгового кровотока определяется степенью сохранности ауторегуляции мозгового кровотока [89, 189]. Механизмы ауторегуляции обеспечивают постоянство мозгового кровотока при ЦПД выше 70 мм.рт.ст., снижение данного показателя приводит к развитию ишемии головного мозга [48].

У пациентов, находящихся в ОРИТ, к ключевым причинам, снижающим АД и, как следствие, ЦПД, относятся гиповолемия, септические нарушения, полиурия (в том числе на фоне диуретиков), седация с использованием препаратов с периферическим сосудорасширяющим действием, а также использование барбитуратов с кардиодепрессивным эффектом.

Гиповолемия в условиях ЧМТ может привести к спазму пре- и посткапиллярных сфинктеров, формированию "сладжей" эритроцитов, нарушениям микроциркуляции и развитию ишемии внутренних органов. Одной из частых причин гиповолемии у пациентов с ЧМТ является недостаточное поступление жидкости из-за нарушений сознания и отсутствия чувства жажды. Кроме того, гиповолемию могут провоцировать избыточные потери жидкости при гипертермии, диарее, рвоте, центральном и нефрогенном несахарном диабете, обострении сахарного диабета. При наличии сочетанных повреждений – переломов костей, повреждений внутренних органов, забрюшинных и межтканевых гематом гиповолемия может быть связана с кровопотерей. Кроме того, гипотензия может наблюдаться у пациентов с ЧМТ при развитии септических осложнений.

Гиповолемия также вызывает цепь негативных последствий. Для поддержания кровотока в церебральных и коронарных сосудах ограничивается кровоток в мышцах и внутренних органах, так называемая централизация кровообращения. Ограничение кровотока достигается за счет спазма преартериол и шунтирования кровотока мимо органов и тканей. В результате возникает стаз

крови в капиллярах этих органов. Все это в совокупности приводит к накоплению лактата и органной дисфункции. Накапливающийся лактат блокирует спазм преартериол, что снимает централизацию кровотока, в результате чего нарастает гиповолемия и появляются нарушения функций мозга и сердца.

Для пациентов в остром периоде ЧМТ, особенно молодого возраста, характерно развитие гиперкинетических реакций кровообращения, сопровождающихся артериальной гипертензией, тахикардией и увеличением сердечного выброса, что может быть обусловлено и резким повышением концентрации адреналина в крови. В ряде случаев, повышение ВЧД индуцирует артериальную гипертензию с развитием выраженной брадикардии. Нарушение доставки кислорода к головному мозгу приводит к его большей подверженности действию дополнительных повреждающих факторов, таких как колебание системного давления, гипоксия, гиповолемия. У более чем 90% пациентов с ЧМТ с летальным исходом, на догоспитальном или госпитальном этапах было сочетание гипотонии и гипоксии [202].

#### **1.4.2 Возможности мониторинга системной гемодинамики**

Мониторинг гемодинамики является одной из важнейших составных частей современного мониторинга при оказании помощи пациентам с ЧМТ [1].

Ключевыми принципами мониторинга гемодинамики являются точность, надежность, возможность динамического наблюдения за пациентом, комплексность, наличие минимального количества осложнений, практичность и дешевизна, а также доступность получаемой информации. На этапах мониторинга становится возможной ранняя диагностика нарушений со стороны системы кровообращения, принятие решения и своевременная коррекция выявленных нарушений [8].

В минимальный объем мониторинга гемодинамики входит: пульсоксиметрия, неинвазивный мониторинг АД и ЭКГ. Однако, пациентам с тяжелой ЧМТ необходим расширенный мониторинг гемодинамики. Инвазивный мониторинг АД осуществляется при помощи катетеризации артерии, что позволяет получать достоверную информацию в режиме реального времени и, кроме того,

оценить гемодинамический эффект аритмии. Основной целью терапии является поддержание среднего АД, отражающего перфузионное давление различных органов, на уровне 70-90 мм рт. ст.

У пациентов с выраженными гемодинамическими нарушениями целесообразно применять дополнительные объективные методы оценки сердечного выброса (СВ) и определяющих его факторов: преднагрузки, сократимости миокарда, постнагрузки, ЧСС и состояния клапанного аппарата сердца. В большинстве случаев для этого осуществляют препульмональную (с использованием катетеризации легочной артерии) и транспульмональную (катетеризация бедренной артерии) термодиллюцию.

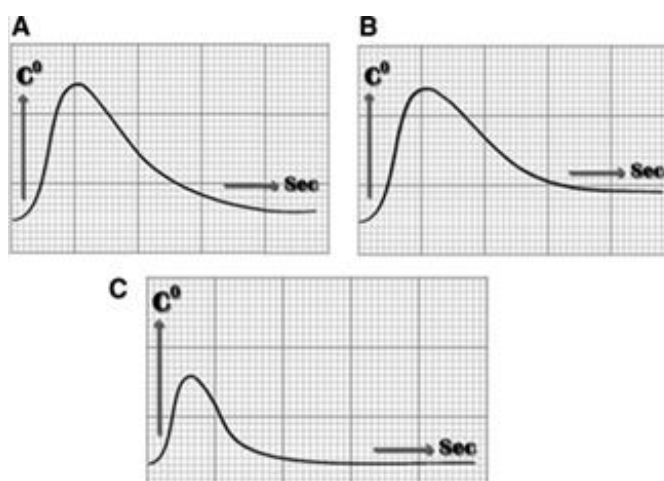
Препульмональная термодиллюция основана на установке в малом круге кровообращения специального катетера Сван-Ганца. Эту манипуляцию осуществляют под контролем показателей давлений в полостях сердца [3]. У пациентов нейрохирургического профиля данный мониторинг имеет важное значение для поддержания церебральной перфузии на фоне острых, в том числе шоковых, состояний [130]. В 2003-2005 г. в Центре нейрохирургии было проведено исследование системной гемодинамики с установкой катетера Свана-Ганца у пациентов с опухолями ХСО при осложненном течении послеоперационного периода. Выявлено, что у данной категории пациентов артериальная гипотензия связана преимущественно со снижением периферического сосудистого сопротивления и относительной гиповолемией, реже - с надпочечниковой недостаточностью [15].

К осложнениям, связанным с катетеризацией легочной артерии, относятся аритмия, узлообразование катетера, инфекционные осложнения и повреждение легочной артерии [148, 157].

Методика транспульмональной термодиллюции включает введение пациенту "холодового" индикатора (0,9% NaCl температуры от 0 до 10°C), проникающего сквозь просвет сосудов во внесосудистый сектор. В отличие от катетера Сван-Ганца, диллюция носит транспульмональный характер (раствор проходит через все

отделы сердца, легкие и аорту, а не только через правые отделы сердца, как при катетеризации легочной артерии).

Техника транспульмонального разведения индикатора основана на положении, что введенный в центральную вену термоиндикатор пройдет с кровотоком путь от правого предсердия до термодатчика фиброоптического катетера, расположенного в бедренной или лучевой артерии, что позволяет построить кривую термодилуции и рассчитать СВ [7, 11]. Основываясь на анализе формы кривой, рассчитывается целый комплекс параметров гемодинамики (Рисунок 1.1).



**Рисунок 1.1 - Кривая термодилуции** (А – норма - резкий начальный ход вверх, за которым следует возвращение к базовой линии; В - кривая низкого СВ, которая требует больше времени для достижения базовой линии и имеет большую площадь под кривой по сравнению с нормой; С - высокий СВ с его небольшой кривой и, соответственно, меньшей площадью под кривой) [35].

Технология PiCCO сочетает в себе два метода: транспульмональной термодилуции и анализа формы пульсовой волны, дающих двухкомпонентный мониторинг [4]:

1. Периодический волнометрический мониторинг осуществляется при выполнении транспульмональной термодилуции и определяет следующие показатели: сердечный выброс (СВ), индекс внутригрудного объема крови (ИВГОК), индекс глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО), индекс

внесосудистой воды легких (ИВСЛВ), ИПЛС, глобальная фракция изгнания (ГФИ), индекс функции сердца.

2. Непрерывный мониторинг осуществляется при помощи математического анализа формы пульсовой волны. Основные определяемые параметры: сердечный выброс – форму пульсовой волны, систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление, ударный объем (УО), системное сосудистое сопротивление, индекс сократимости левого желудочка, а также вариабельность ударного объема (ВУО) и вариабельность пульсового давления.

Применение их в комплексе делает возможным оценку объемной преднагрузки, непрерывное измерение сократительной способности миокарда, управление постнагрузкой, наблюдение за реакцией сердца на волемическую нагрузку и за количеством жидкости в интерстиции легких [9].

Мониторинг гемодинамики с помощью технологии PiCCO имеет ряд неоспоримых преимуществ (Таблица 1.3) [12]. Кроме того, меньшая инвазивность методики позволяет избежать катетеризации правых отделов сердца и связанных с этим осложнений.

Однако у пациентов в остром периоде ЧМТ проведены единичные исследования, посвященные мониторингу системной гемодинамики. Так, в 1975-1980 гг. несколько исследователей изучали изменения в системной гемодинамике на небольшой группе пациентов с тяжелой ЧМТ, включая артериальное давление, центральное венозное давление, давление заклинивания в легочных капиллярах [198, 236]. Частоту сердечных сокращений измеряли с помощью ЭКГ, а СВ - с помощью техники гемодилюции. Во взятых образцах крови замерялся рН, РСО<sub>2</sub>, РО<sub>2</sub> и насыщение кислородом. Позднее подобную работу провели Тамаки и соавт., используя для мониторинга катетеризацию легочной артерии [217]. Однако, в исследовании Velmahos и др., авторы демонстрируют, что, хотя установка катетера в легочную артерию и является удобным методом мониторинга системной гемодинамики, но ее реализация не всегда возможна, в том числе из-за низкой доступности данной методики [220]. Более того, инвазивные методы требуют



хороших навыков персонала отделения, времени на установку и уход, чувствительны к осложнениям и ухудшениям в состоянии пациентов.

Несмотря на то, что внедрение в практику отделения реанимации алгоритмов лечения, основанных на показателях гемодинамики, облегчает ведение пациентов и может улучшить клинический исход, единые подходы к терапии нарушений системной гемодинамики, также как и единые рекомендации о ее мониторинге, отсутствуют.

**Таблица 1.3 - Влияние внешних факторов и артефактов при измерении сердечного выброса методами транспульмональной (ТПТД) и препульмональной термодилуции (ПТД)**

Фактор	Техника термодилуции		Комментарий
	ТПТД	ПТД	
Недостаточность клапанов сердца	+	+++	Наличие клапанных нарушений меньше влияет на качество определения СВ методов ТПТД
Наличие шунта «слева-направо»	+	+++	Шунтирование меньше влияет на качество определения СВ методом ТПТД. Наблюдается изменение нисходящей части кривой
Нестабильность температуры крови	+++	+	Кривая при ТПТД меньше по амплитуде: точность ее анализа может значительно искажаться при дрейфе базальной температуры
«Утечка» индикатора (неучтенные потери отрицательного тепла)	++	+	В роли потенциальной точки «утечки» индикатора может выступать плевральный или перикардальный выпот
Интра- или экстракардиальный шунт	+++	+	Интракардиальный шунт справа-налево встречается при открытии овального окна и феномене Эйзенменгера на фоне тяжелой легочной гипертензии. Основная причина шунтирования в ОРИТ – острый респираторный дистресс-синдром (19% пациентов)

Рециркуляция индикатора	++	+	Маловероятна при ПТД, поскольку протяженность кривой невелика. В связи с высокой чувствительностью к стабильности базальной температуры и большой протяженности кривой ТПТД может быть более чувствительна к этому фактору.
Объем и температура индикатора	++	+	Чувствительность ТПТД к базальному термальному дрейфу выше. Для ТПТД необходим больший объем и меньшая температура индикатора.

*Примечания: ТПТД – транспульмональная термодиллюция, ПТД – препульмональная термодиллюция, «+» - оказывает влияние, «-» - не оказывает значимого влияния.*

### **1.4.3 Натрийуретический пептид как прогностический фактор при ЧМТ и его влияние на гемодинамику**

Семейство натрийуретических пептидов (НП) включает восемь похожих по структуре аминокислотных пептидов, которые существуют в виде трех различных прогормонов: 126-амино-натрийуретический пептид (ANP), 108 аминокислотного мозгового натрийуретического пептида (BNP), и 126 аминокислотного натрийуретического пептида С-типа (CNP) [221]. ANP синтезируется в основном миоцитами предсердия и другими тканями [85]. К его свойствам относятся: снижение давления, натрийуретический, диуретический и калийуретический эффект [222].

BNP (brain natriuretic peptide), или мозговой натрийуретический пептид, названный так вследствие того, что был впервые получен из свиного мозга, в 10 раз чаще встречается в сердце, чем в мозге, является сильным натрийуретическим и вазодилатирующим фактором, и по своим системным эффектам может снижать центральный мозговой кровоток [195]. Согласно многим исследованиям, концентрации BNP в плазме крови связаны с уровнем гипонатриемии и могут быть повышены у пациентов, находящихся в группе риска по развитию ишемии головного мозга вследствие формирования вазоспазма.

Отдельно от снижения давления, натрийуретических, диуретических и калийуретических свойств, берущих начало от прогормонов ANP и BNP, ингибирование ренин-ангиотензиновой системы, симпатический выброс,

гладкомышечная мускулатура сосудов и эндотелиальных клеток напрямую относится к НП [163]. Более того, были предположены иммуномодулирующие свойства ANP и рецептор-опосредованная модуляция функции макрофагов и нейтрофилов [227].

Роль натрийуретических пептидов при тяжелой ЧМТ до сих пор не была изучена, было лишь несколько исследований гипонатриемии при ЧМТ, что исследователи связывали с повышенными концентрациями ANP в плазме крови [73, 240]. В основном, абсолютная концентрация этого пептида в крови пациентов с тяжелой ЧМТ может отражать величину индивидуального кардиоваскулярного риска.

Высокие концентрации BNP, обнаруживаемые у пациентов после ЧМТ, позволяют предположить, что повреждение мозга вызывает значительное повышение BNP в желудочках сердца, как результат симпатического выброса. Fukui и соавт. сообщают, что средние уровни ANP и BNP в плазме крови у пациентов с ЧМТ и отеком мозга на 4-14 сутки были выше, чем у пациентов без отека [83]. В целом у NP есть эффект регуляции жидкости в головном мозге, полученный на экспериментальных моделях, что снижает мозговую перфузию и отек [191].

Результаты Wu и соавт., Lu и соавт. предполагают, что концентрация BNP в плазме увеличивается вскоре после ЧМТ; у некоторых пациентов цифры концентрации BNP остаются высокими до 8 суток после травмы, что может быть прогностически неблагоприятным признаком исхода ЧМТ [140, 234].

Однако, нормы BNP для различных патологий до сих пор четко не определены. В исследовании Kirchhoff, уровень NT-pro BNP в сыворотке крови у большинства пациентов с ЧМТ в первые 24-72 часа после тяжелой ЧМТ был выше 800 $\pm$ 150 пг/мл [119].

Таким образом, значение определения концентрации мозгового НП при тяжелой ЧМТ остается неясным, и его влияние на гипонатриемию – спорно.

В данной работе будет определяться NT-pro BNP (физиологически неактивный терминальный участок гормона BNP), характеризующийся большей

продолжительностью периода полувыведения, высокой стабильностью в образцах сыворотки крови, отсутствием зависимости от циркадных ритмов или положения пациента при взятии пробы.

### **1.5 Нарушения гемостаза в остром периоде ЧМТ**

ЧМТ часто сопровождается нарушениями системы гемостаза [114], связанными с повышенным риском прогрессии как очагов кровоизлияний, так и ишемических, в связи с чем понимание механизмов данных нарушений гемостаза может помочь осуществлению адекватной профилактики формирования вторичных повреждений головного мозга.

В ранних исследованиях, изменения свертывающей системы связывали с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдромом) [169]. В настоящее время единое мнение относительно точной природы нарушений гемостаза после ЧМТ отсутствует; существуют доказательства наличия как состояния гиперкоагуляции, так и состояния гипокоагуляции [145]. Несмотря на то, что первичное повреждение головного мозга в результате травмы часто приводит к формированию геморрагических поражений [97, 145], ЧМТ также независимо ассоциирована с повышенным риском развития тромбоэмболических нарушений [205, 213] и возникновения ишемических очагов [25, 124]. По данным аутопсии, у большинства пациентов, умерших в результате ЧМТ, выявлено формирование микротромбов [209].

Исследования показали, что ЧМТ запускает активацию гемостаза, что приводит к начальному образованию тромба и более позднему потреблению факторов свертывания крови [145]. Одной из основных движущих сил активации гемостаза является воздействие тканевого фактора. В результате иммуногистохимических исследований показано, что основным источником тканевого фактора в ЦНС являются астроциты, принимающие участие в формировании ГЭБ. В экспериментальных моделях показано, что поврежденная в результате травмы ткань головного мозга высвобождает тканевой фактор в системный кровоток, что играет ключевую роль в активации гемостаза.

Кроме того, в остром периоде ЧМТ происходит активация системы комплемента, которая способна активировать каскад свертывания на нескольких уровнях. Основными факторами, стоящими за этим, по-видимому, являются C5a-опосредованная активация внутреннего пути коагуляции и MASP-опосредованная продукция тромбина. В ряде работ было показано, что C5a, анафилатоксин системы комплемента, увеличивает активность тканевого фактора как в циркулирующих формах [185], так и на эндотелиальных клетках [108]. Маннан-связывающие лектин-сериновые протеазы (MASP) представляют собой группу сериновых протеаз, которые инициируют лектиновый путь активации системы комплемента. Kraus и его коллеги продемонстрировали, что и MASP-1, и MASP-2 могут напрямую расщеплять протромбин с образованием активированного тромбина, который затем может образовывать фибрин [126]. Таким образом, система комплемента способна генерировать конечный продукт каскада свертывания крови независимо от факторов свертывания. Более поздние исследования *in vitro* дополнительно показали, что MASP-1, который имеет много общих структурных особенностей с тромбином [72], может автономно активировать фибриноген и фактор XIII (фактор стабилизации фибрина).

Ингибиторы системы комплемента также, по-видимому, способны ингибировать каскад свертывания крови [64]. Ингибитор C1-эстеразы (C1-INH), основная функция которого заключается в предотвращении спонтанной активации системы комплемента, ингибирует фактор XII внутреннего пути свертывания крови [65], а также непосредственно тромбин [62]. C4b-связывающий белок (C4BP), который обычно действует как регулятор активации системы комплемента, также может ингибировать протеин S, кофактор активированного пути протеина C [182].

Данные показывают, ЧМТ ассоциирована с развитием тромбоцитопатии [57, 136] и тромбоцитопении [128], что увеличивает риск формирования геморрагических осложнений [57]. В результате активации системы комплемента происходит накопление мембраноатакующего комплекса (MAC) в зонах границы поврежденной и здоровой тканей. Исследования молекулярного взаимодействия

между системой комплемента и гемостазом показали, что МАС способен активировать тромбоциты и усиливать их агрегацию [180] за счет высвобождения микровезикул. В работе Nekludov и соавт. [166] продемонстрировано значимое увеличение прокоагулянтных микровезикул у пациентов с тяжелой ЧМТ.

Регуляторы системы комплемента, такие как фактор Н, С1-ингибитор и С4ВР, также хранятся в альфа-гранулах, которые могут секретироваться тромбоцитами, т.о. активировать альтернативный и классический путь системы комплемента при активации посредством секреторной передачи сигналов [69]. Тромбоциты также обладают сайтами связывания для С1q, которые вместе с С1r и С1s образуют комплекс С1, который запускает классический путь активации системы комплемента. Также было показано, что активированные тромбоциты и фибрин активируют МASP во время свертывания крови как *in vitro*, так и *in vivo* [125].

В ряде работ предполагается, что одной из возможных причин геморрагических проявлений в остром периоде ЧМТ может являться процесс гиперфибринолиза [94]. В исследовании Brown и соавт., было обнаружено, что С1-INH в его нативном состоянии ингибирует плазмин [49], что предположительно может приводить к снижению фибринолиза и, таким образом, к усиленному тромбообразованию. Таким же образом факторы системы комплемента могут индуцировать экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1) тучными клетками, дополнительно ингибируя фибринолиз и, тем самым, способствуя протромботическому состоянию [233]. Исследования *in vitro* также показали, что МASP-1 может автономно воздействовать на активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАFI), активируя его [72]. Подобно каскаду коагуляции и тромбоцитам, факторы фибринолиза, по-видимому, также способны изменять активность системы комплемента. Наиболее важным открытием, вероятно, является то, что плазмин может активировать С3 и С5 независимо от конвертазы С3 [28].

Активация эндотелия также играет роль в нарушениях гемостаза, связанных с ЧМТ [145]. МАС воздействует на эндотелиальные клетки, реализующие фактор

фон Виллебранда, который играет важную роль в коагуляции. Однако точный механизм этого остается неясным [93]. Было также обнаружено, что C5a индуцирует дозозависимую экспрессию эндотелиального Р-селектина, аналогичную экспрессии тромбина [82]. Р-селектин, в свою очередь, важен для агрегации тромбоцитов в области повреждения сосудов посредством связывания тромбоцитов с фибрином и агглютинации.

Таким образом, система комплемента взаимодействует с каскадом свертывания крови (Таблица 1.4), активируя внутренний путь свертывания крови и усиливая его, а также непосредственно продуцируя тромбин.

Кроме того, ряд воспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-1, реализация которых повышается в ответ на ЧМТ [243], играют роль в синтезе фибриногена [106]. Гиперфибриногенемия (уровень фибриногена более 4 г/л) считается не только важным маркером воспаления [192] и фактором высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний [63], но также обуславливает воспалительную реакцию [138, 161, 162].

**Таблица 1.4 - Молекулярные взаимодействия между системой комплемента и гемостазом [81].**

Звено	Эффект на гемостаз	Предполагаемый физиологический эффект
C3a	Активация тромбоцитов	↑ Агрегация тромбоцитов
C5a	Повышение активности тканевого фактора. Повышение экспрессии эндотелиального Р-селектина. Экспрессия PAI-1 на тучных клетках.	↑ Образование фибрина  ↑ Агрегация тромбоцитов  ↓ Фибринолиз

MAC (C5b-9)	Активация тромбоцитов. Высвобождение фактора V из альфа-гранул тромбоцитов.  Увеличение связывания факторов свертывания Va и Ха. Секреция эндотелиальными клетками фактора Виллебранда	↑ Агрегация тромбоцитов ↑ Агрегация тромбоцитов  ↑ Образование фибрина  ↑ Агрегация тромбоцитов ↑ Образование фибрина
MASP 1	Активированная тромбина Активированная фибриногена Активированная фактора XII Активированная TAFI ↑	↑ Образование фибрина ↑ Образование фибрина ↑ Образование фибрина ↓ Фибринолиз
MASP 2	Активированная тромбина	↑ Образование фибрина
C1-INH	Ингибирование фактор XII Ингибирование тромбина  Ингибирование плазмина	↓ Образование фибрина ↓ Формирование фибрина ↓ Фибринолиз
C4BP	Ингибирование протеина S	↑ Образование фибрина

Фибриноген является крупным (340 кДа) макромолекулярным белком крови, который, в нормальных условиях, остается в кровотоке и удерживается от паренхимы головного мозга структурой ГЭБ [175]. При различных патологических состояниях, таких как травма или воспаление, концентрация фибриногена повышается. Как упоминалось ранее, во время ЧМТ наблюдается немедленная и отсроченная дисфункция ГЭБ [104]. Нарушение структуры плотных соединений и целостности базальной мембраны приводит к увеличению проницаемости ГЭБ [160, 162], что приводит к экстравазации фибриногена. По данным аутопсии, отложения фибриногена и фибрина были обнаружены в головном мозге пациентов с ЧМТ [110]. Депонированный фибриноген активирует астроциты частично через транскрипционный фактор NF-κB. Активированные астроциты сверхэкспрессируют клеточный прионный белок (PrP<sup>C</sup>) и ICAM-1, высвобождают IL-6 и C-X-C-мотив хемокина 10, способствуя воспалительному каскаду и генерируя активные формы кислорода. Фибриноген связывается с ICAM-1



астроцитов и PrP<sup>C</sup>, дополнительно активируя астроциты и образуя комплекс фибриноген-PrP<sup>C</sup>, что ведет к усугублению нейродегенерации [214].

Хотя активацию гемостаза чаще всего связывают с вызванным травмой высвобождением тканевого фактора паренхимой головного мозга [145], некоторые особенности активации гемостаза могут быть объяснены воспалительными процессами, а также чрезмерной активацией СК, которая наблюдается в течение нескольких минут после ЧМТ [81, 204].

## 1.6 Резюме

Исход лечения пациентов с ЧМТ зависит не только от структурных повреждений, полученных вследствие травмы, но и от комплекса патофизиологических процессов, инициирующихся в первые часы после ЧМТ.

Несмотря на достижения современной медицины и интенсивной терапии, заболеваемость инфекционными осложнениями у пациентов с ЧМТ продолжает расти. Наблюдение за данной категорией пациентов имеет решающее значение для предотвращения развития септических нарушений. Проведение анализа эпидемиологического профиля у пациентов в остром периоде ЧМТ крайне актуально поскольку это позволит рационализировать подходы к ранней эмпирической антибактериальной терапии.

Артериальная гипотензия у пациентов в остром периоде ЧМТ встречается достаточно часто и связаны со значительной инвалидизацией пациентов, а также с высоким риском формирования летального исхода. К ключевым причинам относятся такие экстракраниальные факторы, как: развитие инфекционных осложнений, гиповолемии, полиурия (в том числе на фоне применения диуретиков), седация с использованием препаратов с периферическим сосудорасширяющим действием, а также использование барбитуратов с кардиодепрессивным эффектом. Однако у пациентов в остром периоде ЧМТ проведены единичные исследования, посвященные мониторингу системной гемодинамики, а единые подходы к терапии нарушений системной гемодинамики отсутствуют.

Таким образом, лечение пациентов с ЧМТ, особенно тяжёлой степени, является одной из наиболее сложных задач интенсивной терапии: помимо повреждений непосредственно головного мозга, экстракраниальные осложнения, возникающие после ЧМТ, такие как инфекция, нарушения системной гемодинамики, а также развитие коагулопатии, могут значительно усугубить первичные повреждения головного мозга. До настоящего времени задача адекватной оценки гемодинамических, инфекционных и нейроэндокринных нарушений, а также коагулопатии при тяжёлой ЧМТ не решена полностью и остаётся крайне актуальной.

## **Глава 2 Материалы и методы исследования**

### **2.1 Дизайн и общий объем исследования**

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.

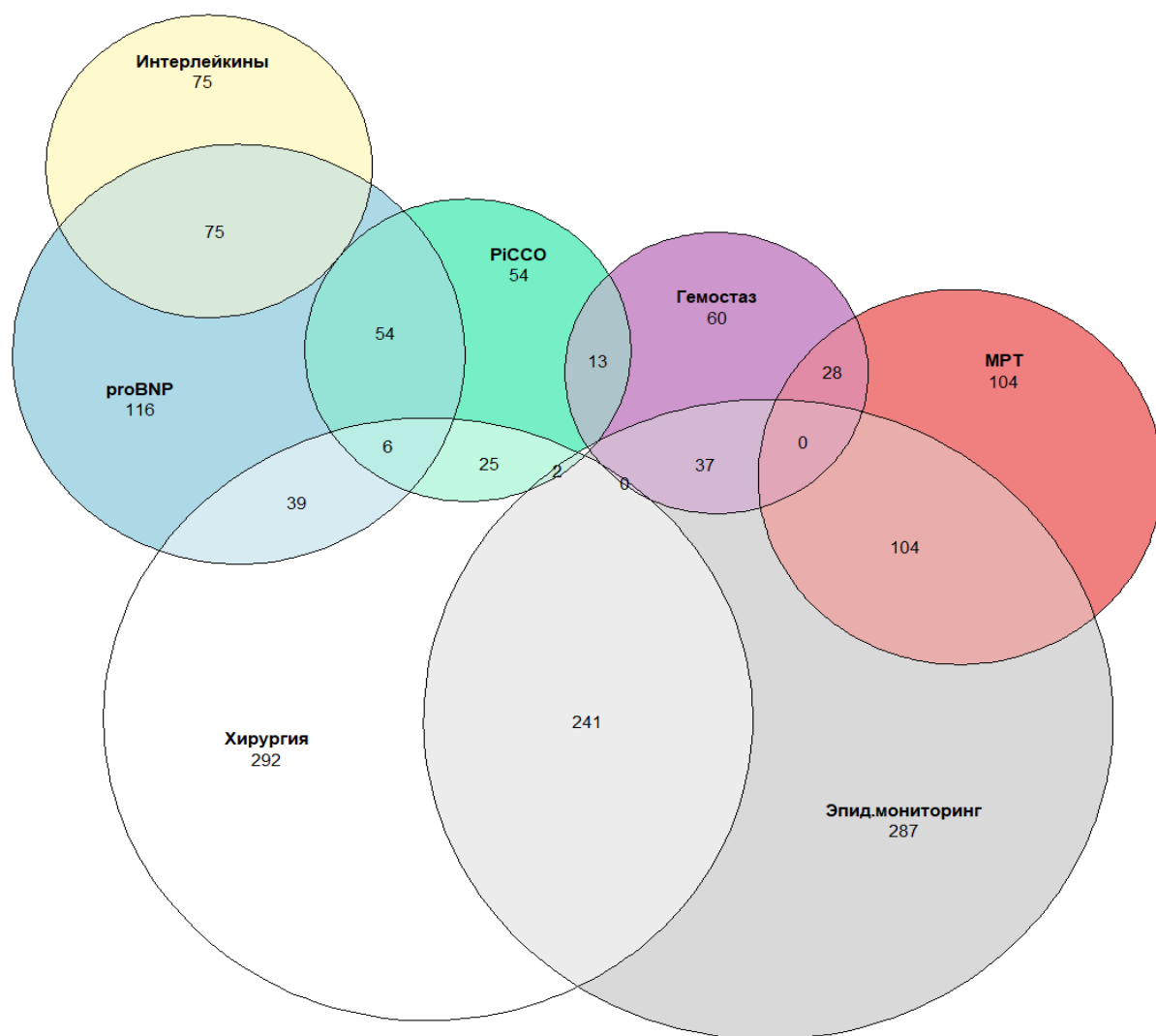
Поскольку исследование состояло из 5 частей (оценки инфекционных осложнений, хирургической тактики, воспалительных маркеров, гемодинамического профиля, параметров гемостаза), в каждом из них

существовали дополнительные критерии включения и исключения, представленные далее в главе.

Схема исследования представлена на Рисунке 2.1.

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 [14].

Все исследуемые пациенты получали лечение согласно международным и российским рекомендациям по терапии острого периода ЧМТ [16, 52]; у пациентов с тяжелой и умеренной ЧМТ проводился инвазивный мониторинг внутричерепного давления и гемодинамики, ИВЛ, седация и анальгезия, осуществлялась профилактика вторичных повреждений головного мозга, при необходимости выполнялась ранняя декомпрессивная трепанация черепа.



**Рисунок 2.1 - Схема исследования пациентов в остром периоде ЧМТ ( $n = 424$ )**

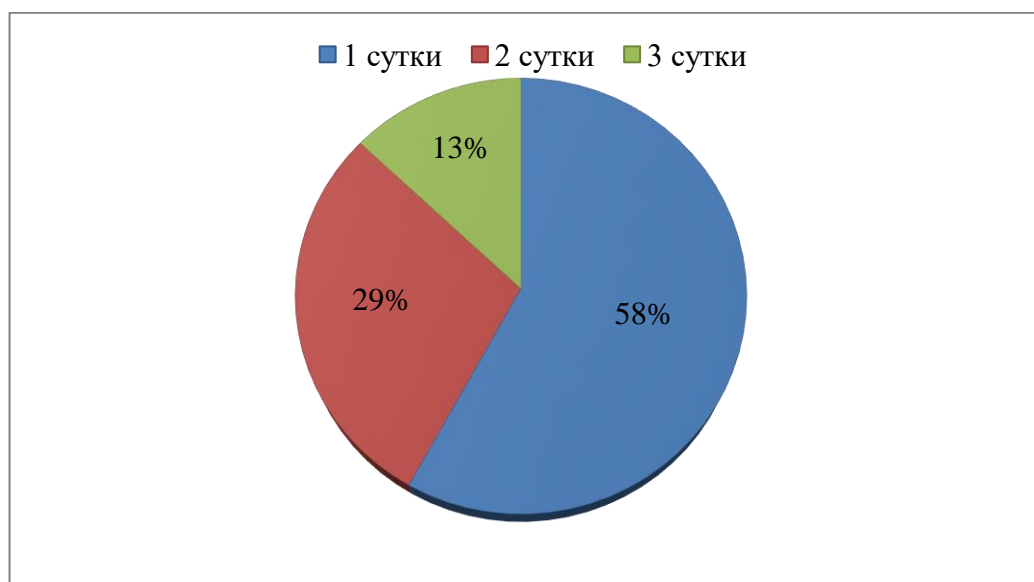
## 2.2 Оценка структуры инфекционных осложнений

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.

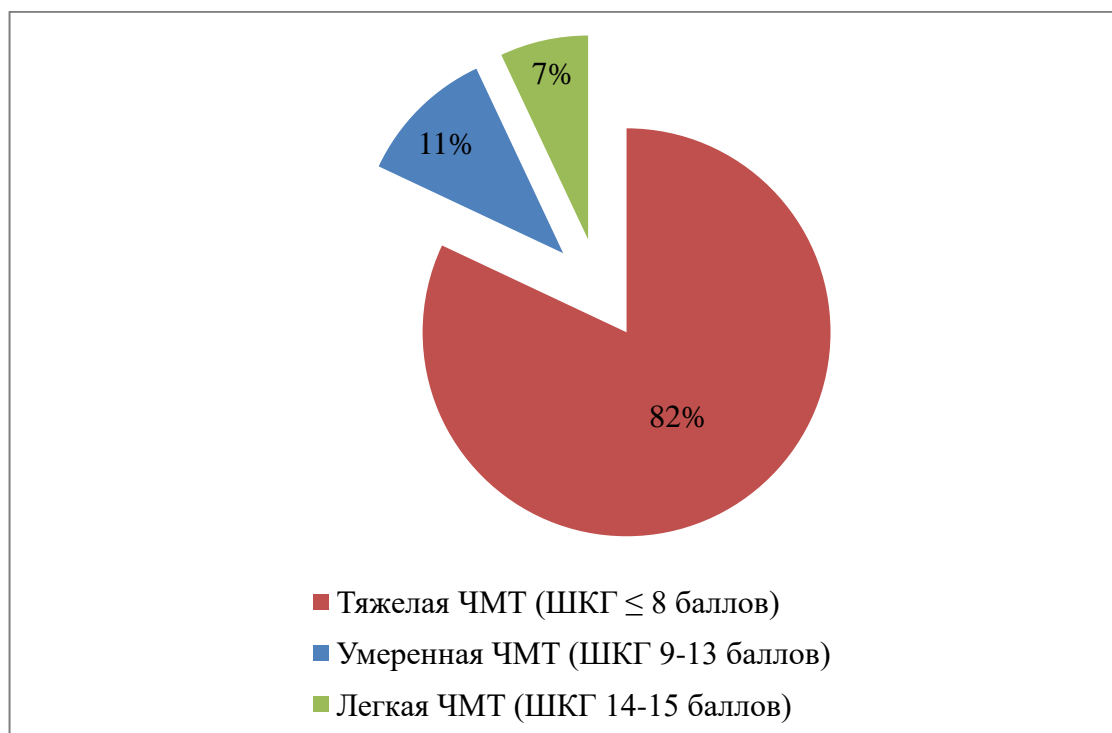
Все пациенты, включенные в исследование, соответствовали следующим критериям включения:

1. поступление в ОРИТ в первые 72 часа с момента травмы;
2. длительность пребывания в ОРИТ более 48 ч;
3. наличие данных МРТ головного мозга.

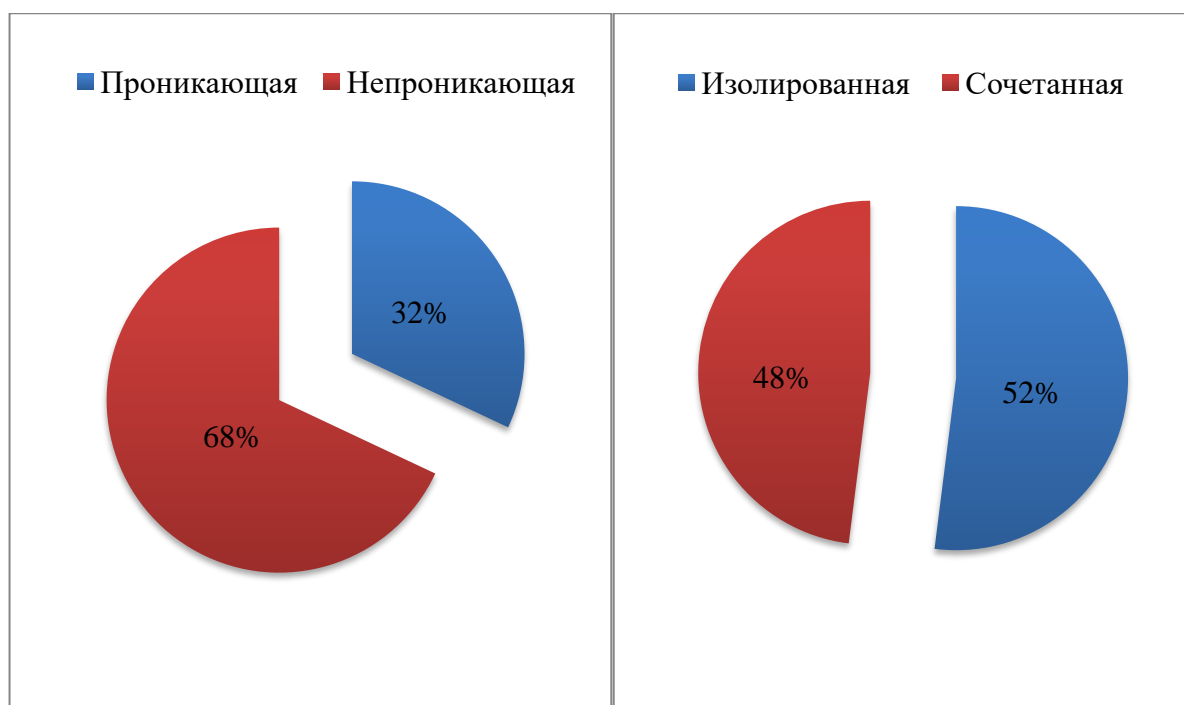
58% пациентов поступили в ОРИТ в течение первых 24 ч с момента получения травмы (Рисунок 2.2). 63% пациентов имели закрытую ЧМТ. У 82% пациентов диагностирована тяжелая ЧМТ (Рисунок № 2.3). ИВЛ проводилась у 91,3% пациентов, в среднем 20 [12; 30] суток. Некоторые особенности характера травмы представлены на Рисунке 2.4. Средняя продолжительность пребывания пациента в ОРИТ составляла 22,5 [12;35] суток.



**Рисунок 2.2 - Сутки, прошедшие с момента получения ЧМТ, при поступлении в Центр нейрохирургии**



**Рисунок 2.3 - Тяжесть исследованных пациентов, оцениваемая по ШКГ**



**Рисунок 2.4 - Характеристики травмы**

В базу данных мониторинга (Рисунок 2.5) 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 (оротрахеальная интубация или трахеостомическая трубка, фракция кислорода, сатурация) и т.д.

При поступлении пациента выполнялись микробиологические исследования крови, эндотрахеального аспирата, мочи с дальнейшим внесением в базу данных информации об имеющихся патогенах.

ФИО пациента \_\_\_\_\_ Сутки в реанимации: 6

---

ИВЛ  Число санаций  
ТБД  ЦВК  Назогастральный зонд  Инвазивный датчик АД  Вид интубации  O2 (%)  PEEP

Трахеостомическая трубка  Наружный вентрикулярный дренаж  Датчик внутричерепного давления  Мочевой катетер

---

Ликворея  раневая

Гипотермия  Гемодиализ

---

**Соматический статус**

Тотальное парентеральное питание  Температура тела  .

Гнойная мокрота  Инфильтрация на R-грамме  Плевральный дренаж  Кишечная дисфункция  Жидкий стул  Сброс по зонду

CHARLSON  [Справка](#) Вазопрессоры

**Рисунок 2.5 - Форма сбора данных инфекционного мониторинга**

**Неврологический статус**

Судороги

Медикаментозная седация  Анксиолитики  RASS

**При отсутствии седации** Уровень сознания  Глубина комы  Афазия

Мутизм  Вегетативный статус  PBSS  [Справка](#)

---

**Лечение инфекционных осложнений**

Инtrateкальное введение антибиотика

Антибиотик 1  сут. доза (г)

Антибиотик 2  сут. доза (г)

Антибиотик 3  сут. доза (г)

Антибиотик 4  сут. доза (г)

**Инфекционные осложнения - оценка врача**

ЦНС  Дыхательная система  Система кровообращения  Мочевыделительная система  ИОХВ  Другие системы

**Рисунок 2.5 (продолжение) - Форма сбора данных инфекционного мониторинга**



Мониторинг инфекции осуществляли в соответствии с определениями Centers for Disease Control/National Healthcare Safety Network (CDC/NHSN) [103].

Пневмония диагностировалась при наличии сочетания не менее 2х признаков из локальных или 1 признака из локальных + 1 признака из системных маркеров, не менее 2х дней подряд (Таблица 2.1).

**Таблица 2.1 - Признаки пневмонии**

Локальные признаки	Системные признаки
Гнойная мокрота и (или) изменение характера мокроты; Наличие инфильтрации при рентгенографии грудной клетки; Выделение патогена из пробы эндотрахеального аспирата.	Температура тела > 37,5°C; Лейкоцитоза ( $\geq 12000$ лейкоцитов/мм <sup>3</sup> ) или Лейкопения (<4000 лейкоцитов/мм <sup>3</sup> ); Доля незрелых форм более 10 %; Роста CRP в динамике.

Учитывая специфические особенности данной группы пациентов, как правило, переведенных из первичных стационаров и имеющих аспирацию на фоне угнетения уровня бодрствования, что требовало протекции дыхательных путей и перевода пациента на ИВЛ, в нашем исследовании, для характеристики инфекции дыхательных путей, использовался термин «пневмония», не выделяя отдельно вентилятор-ассоциированную пневмонию.

Инфекция ЦНС была диагностирована при сочетании одного признака из локальных + один признак из системных не менее 2х дней подряд (Таблица 2.2).

**Таблица 2.2 - Признаки инфекции ЦНС**

Локальные признаки	Системные признаки
Выделение патогена из ликвора; Увеличение количества лейкоцитов 150/3 повышение нейтрофилов свыше 50% снижение глюкозы ликвора < 2,2 ммоль/л (< 50% от уровня глюкозы крови) увеличение лактата более 4 ммоль/л	Ригидность затылочных мышц; Температура тела > 37,5°C; Лейкоцитоза ( $\geq 12000$ лейкоцитов/мм <sup>3</sup> ) или Лейкопения (<4000 лейкоцитов/мм <sup>3</sup> ); Доля незрелых форм более 10 %; Роста CRP в динамике.

Важно отметить, что на фоне внутричерепной гипертензии в остром периоде ЧМТ и невозможности выполнения люмбальной пункции с целью выполнения лабораторных исследований, возможный диагноз инфекции ЦНС основывался на клинических данных пациента: наличии выраженной менингеальной симптоматики и лихорадки более 37,5 °С.

Инфекция области хирургического вмешательства определялась при наличии гноя из области разреза; наличии патогенов, выделенных из посева среды, выполненного в асептических условиях.

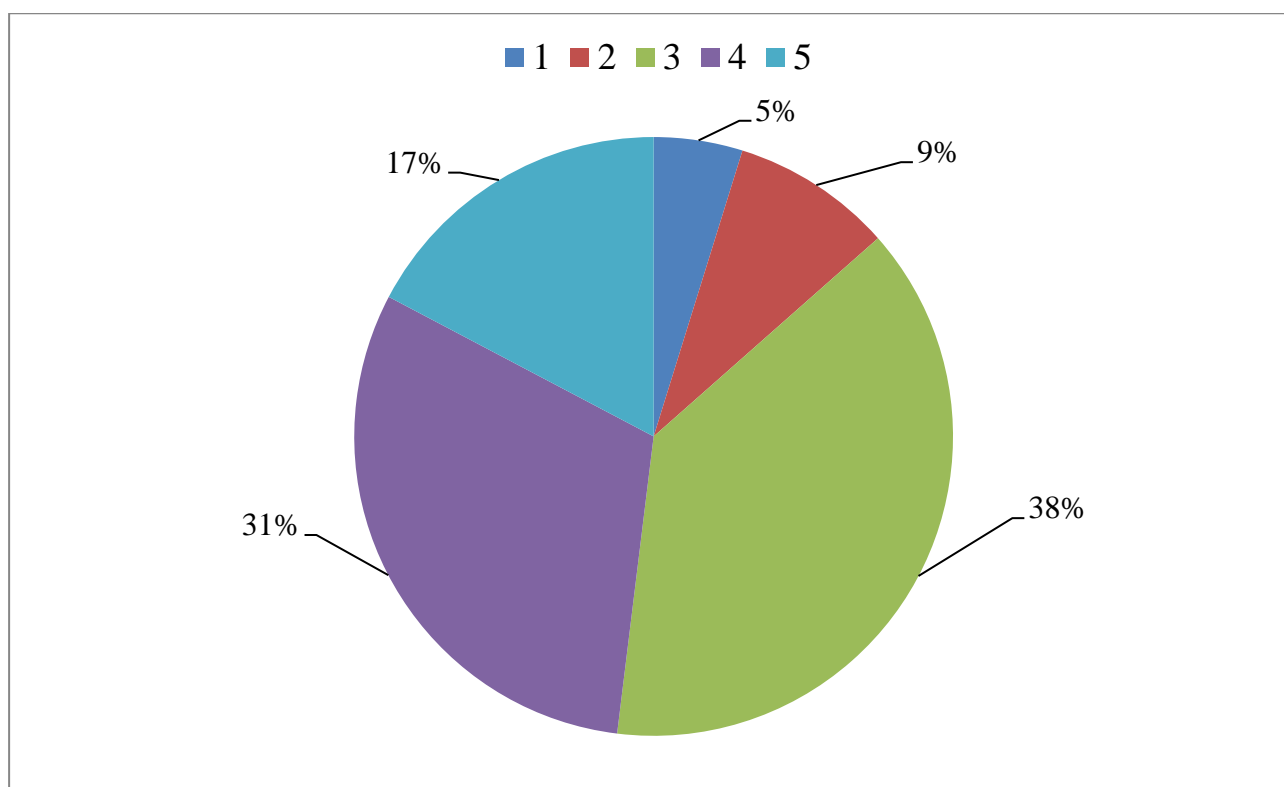
Диагноз инфекции мочевыводящих путей поставлен при выделении патогена из мочи (КОЕ ( $\geq 10^5$  микроорганизмов на см<sup>2</sup> мочи), при отсутствии выделения возбудителя – при сочетании увеличения количества лейкоцитов в моче с повышением температуры тела не менее 2х дней подряд (Таблица 2.3).

**Таблица 2.3 - Признаки инфекции мочевыводящих путей**

Локальные признаки	Системные признаки
Увеличение количества лейкоцитов в моче (10 лейкоцитов на см <sup>2</sup> мочи), характер мочи (мутная), выделение патогена из мочи.	Температура тела > 37,5°С; Роста CRP в динамике.

Первичная инфекция кровотока при выделении патогена из крови пациента с центральным венозным катетером (ЦВК); увеличение прокальцитонина > 2 нг/мл и не менее двух признаков из системных маркеров: температура тела > 37,5°С; лейкоцитоза ( $\geq 15000$  лейкоцитов/мм<sup>3</sup>) или лейкопении (<4000 лейкоцитов/мм<sup>3</sup>); доли незрелых форм более 10 %; роста CRP в динамике.

Характеристика пациентов по ШИГ представлена на Рисунке 2.6.



**Рисунок 2.6 - Характеристика исследованных пациентов по ШИГ ( $n = 104$ )**

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. Различие в распределениях категориальных переменных тестировали с помощью критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Нулевую гипотезу в статистических тестах отклоняли при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### 2.3 Оценка тяжести интракраниальных повреждений при ЧМТ

Одной из задач исследования являлась оценка структуры комплекса инфекционных осложнений у больных в остром периоде ЧМТ при различных вариантах повреждения головного мозга. В связи с тем, что КТ исследования характеризуются низкой чувствительностью в диагностике ДАП, выявлении небольших (преимущественно негеморрагических) очагов повреждения головного мозга, а также поражений структур задней черепной ямки и ствола [5], в дополнение к КТ исследованию, 104 вышеописанным пациентам было выполнено МРТ исследование головного мозга, данные сопоставлены с МРТ классификацией Фиршинга (Таблица 2.4) и МРТ-классификация травматических повреждений А.А. Потапова и Н.Е. Захаровой.

**Таблица 2.4 - Классификация Фиршинга [79].**

Тип	Данные МРТ
Тип 1	Очаги повреждения локализуются только в полушариях большого мозга
Тип 2	Односторонние очаги повреждения в стволе мозга на разных уровнях в сочетании с супратенториальными очагами, либо без них
Тип 3	Двусторонние повреждения на уровне среднего мозга с супратенториальными очагами, либо без них
Тип 4	Двусторонние повреждения на уровне моста с супратенториальными очагами, либо без них

МРТ-классификация травматических повреждений А.А. Потапова и Н.Е. Захаровой [17] предлагает 8 категорий на основании данных о локализации повреждений, при этом каждая последующая категория может включать признаки предыдущих:

1. Отсутствие признаков паренхиматозных повреждений.
2. Очаги повреждений корково-субкортикальной локализации, белое вещество.
3. Повреждение мозолистого тела  $\pm$  2.
4. Повреждение подкорковых образований и/ или таламуса с одной или двух сторон  $\pm$  (2—3).
5. Одностороннее повреждение ствола на любом уровне  $\pm$  (2—4).

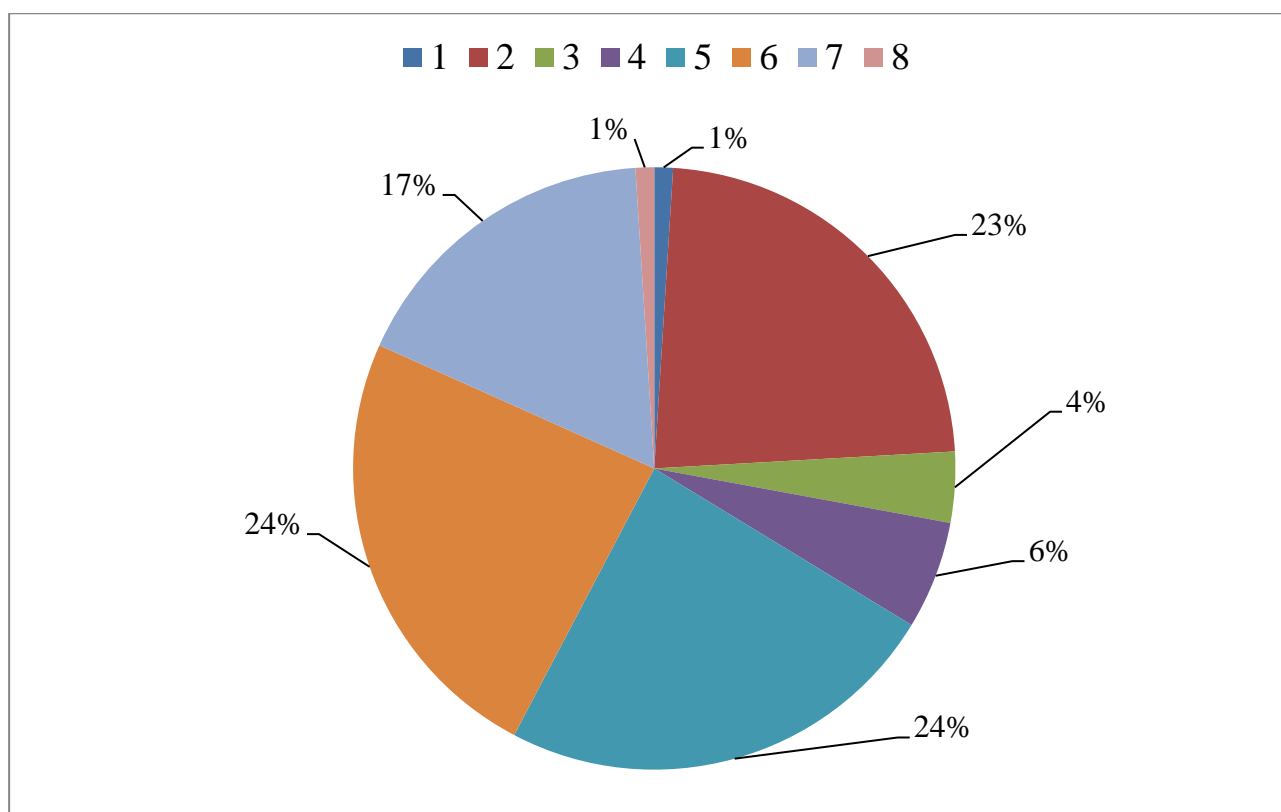
6. Двустороннее повреждение ствола на уровне среднего мозга  $\pm(2—4)$ .
7. Двустороннее повреждение ствола на уровне моста  $\pm(2—6)$ .
8. Двустороннее повреждение продолговатого мозга  $\pm(2—7)$ .

МРТ исследование головного мозга проводилось с использованием высокочувствительных режимов: DWI, DTI, T2-FLAIR и SWAN.

Характеристика ЧМТ исследованных пациентов согласно МРТ-классификации Фиршинга представлена на Рисунке 2.7., МРТ-классификации травматических повреждений А.А. Потапова и Н.Е. Захаровой - на Рисунке 2.8.



**Рисунок 2.7 - Характеристика ЧМТ исследованных пациентов ( $n = 104$ ) (согласно МРТ-классификации Фиршинга)**



**Рисунок 2.8 - Характеристика ЧМТ исследованных пациентов ( $n = 104$ ) (согласно МРТ-классификации травматических повреждений А.А. Потапова)**

#### **2.4 Оценка хирургической тактики**

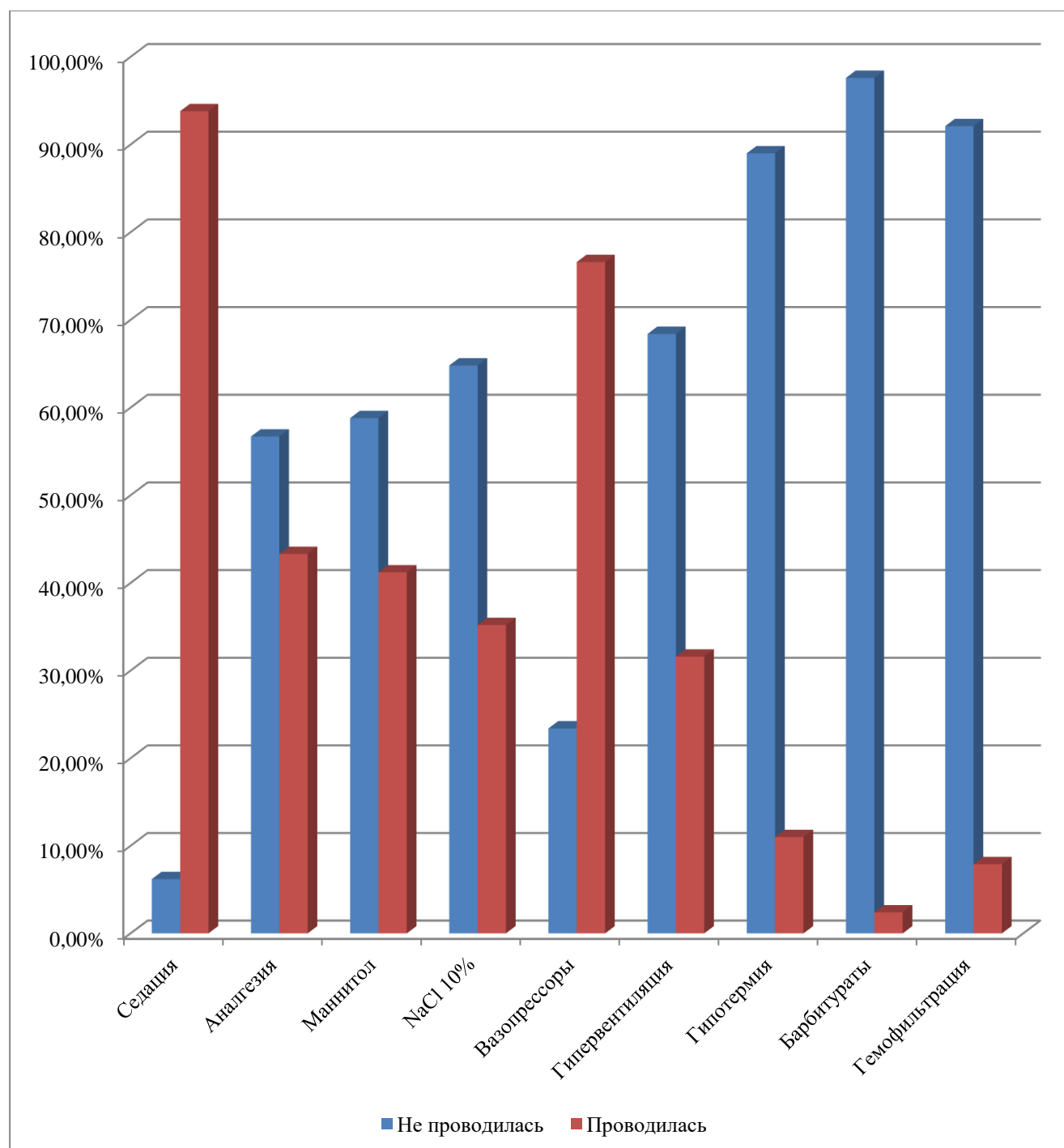
Одной из задач исследования являлась оценка влияния хирургических вмешательств на частоту инфекционных осложнений и исходы лечения пациентов с ЧМТ. В данную часть исследования включены 291 пациент с тяжелой ЧМТ, 55 из них – женщины. Средний возраст составил  $35.7 \pm 14.5$  лет. Длительность ИВЛ составляла 18 [11; 28.7] суток. Средняя продолжительность пребывания пациента в ОРИТ составляла 22 [14; 34] суток. У 270 из них проводился эпидемиологический мониторинг.

У 39 пациентов датчик ВЧД не устанавливался: у некоторых из них, после выполнения КТ головного мозга и отключения медикаментозной седации, не требовался мониторинг ВЧД на фоне относительно высокого уровня бодрствования, а также у пациентов, поступивших в атонической коме.

НВД установлен у 24 (8,2%) пациентов, у 28 (9,6%) выполнялась костно-пластическая трепанация с удалением гематомы, у 38 пациентов (13,1%) выполнялась резекционная трепанация с удалением вдавленного перелома и/или

гематомы, у 108 пациентов (37,1%) выполнялась декомпрессивная трепанация черепа – односторонняя, двусторонняя или бифронтотемпоральная.

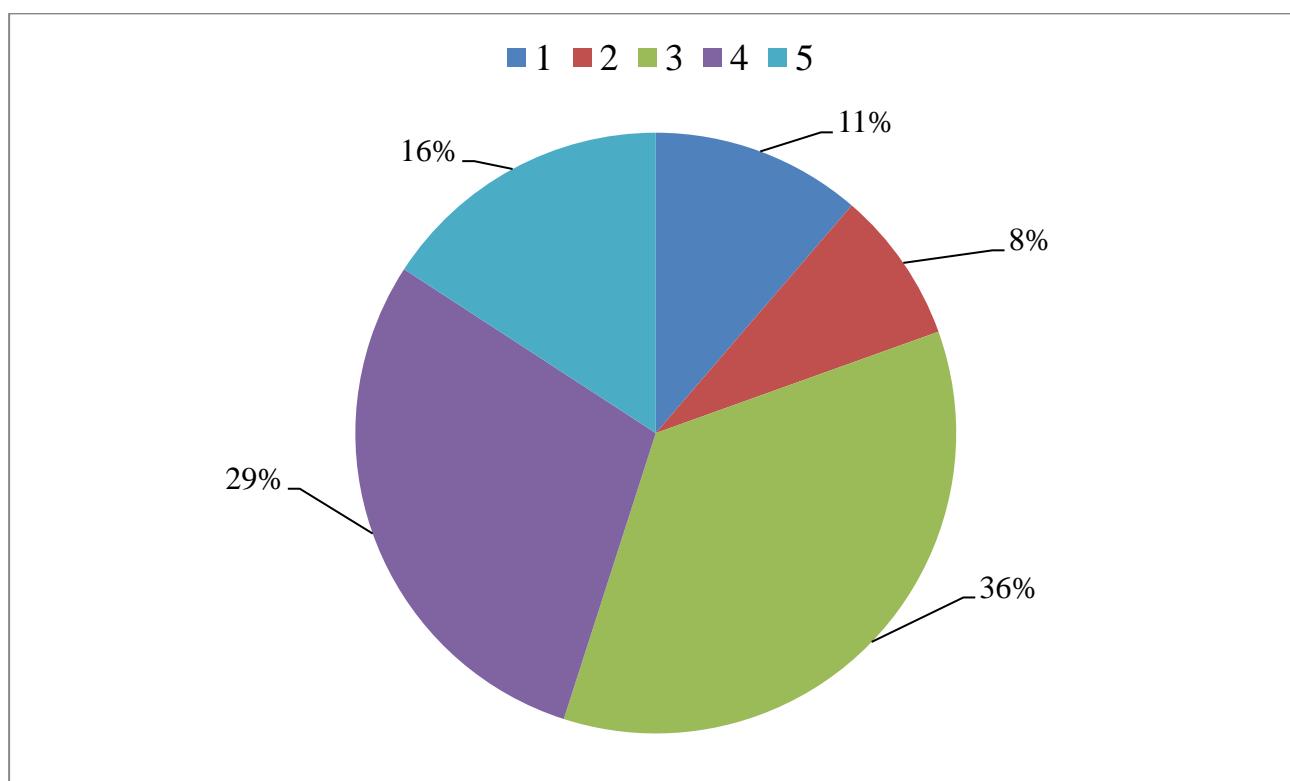
Объем интенсивной терапии исследованных пациентов представлен на Рисунке 2.9. Характеристика исходов представлена на Рисунках 2.10 и 2.11.



**Рисунок 2.9 - Объем интенсивной терапии исследованных пациентов ( $n = 291$ )**



**Рисунок 2.10 - Частота летальных случаев у исследованных пациентов ( $n = 291$ )**



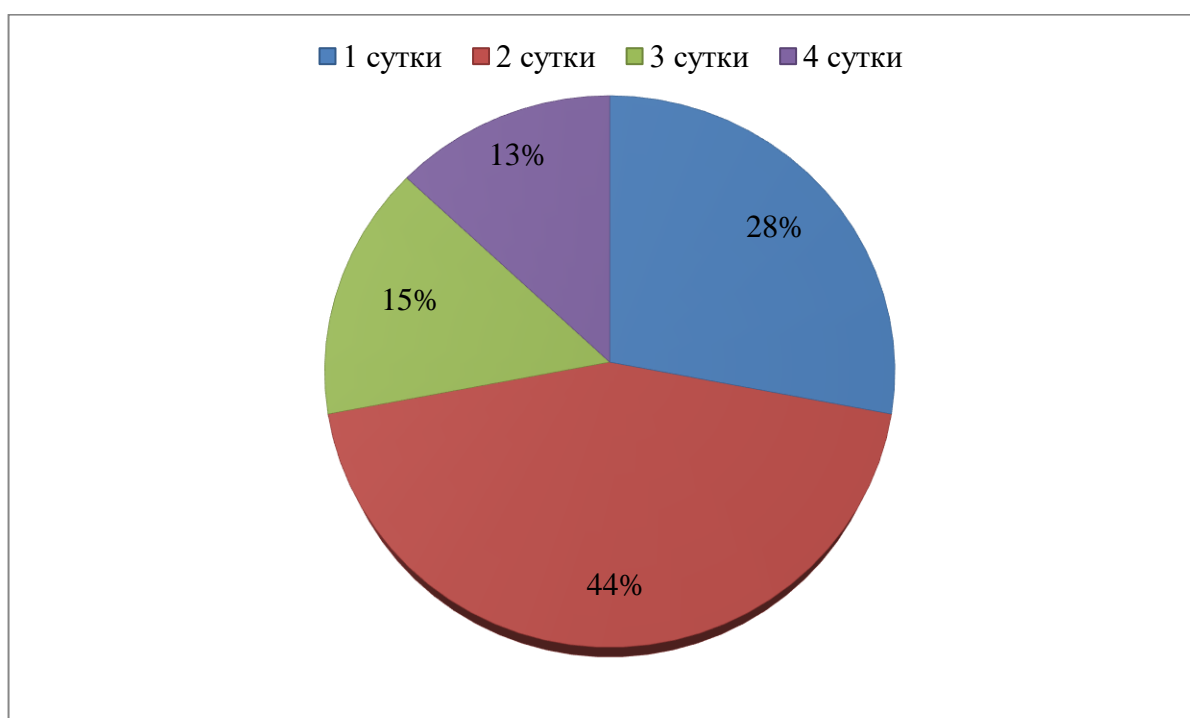
**Рисунок 2.11 - Характеристика исследованных пациентов по ШИГ ( $n = 291$ )**

Влияние хирургического вмешательства на исходы были оценены у 252 пациентов с тяжелой ЧМТ и мультимодальным мониторингом.



## 2.5 Оценка гемодинамического профиля

Мониторинг гемодинамики методом транспульмональной термодилуции PiCCO был проведен у 54 пациентов (из них 39 - мужчины) с тяжелой ЧМТ (ШКГ  $\leq 8$  баллов), поступивших в ОРИТ Центра нейрохирургии в первые 4 суток с момента травмы (Рисунок 2.12). Средний возраст исследованных пациентов составлял  $32 \pm 16$  года. Летальный исход зарегистрирован у 7 пациентов в течение первых 7 суток в результате диффузного отека головного мозга.



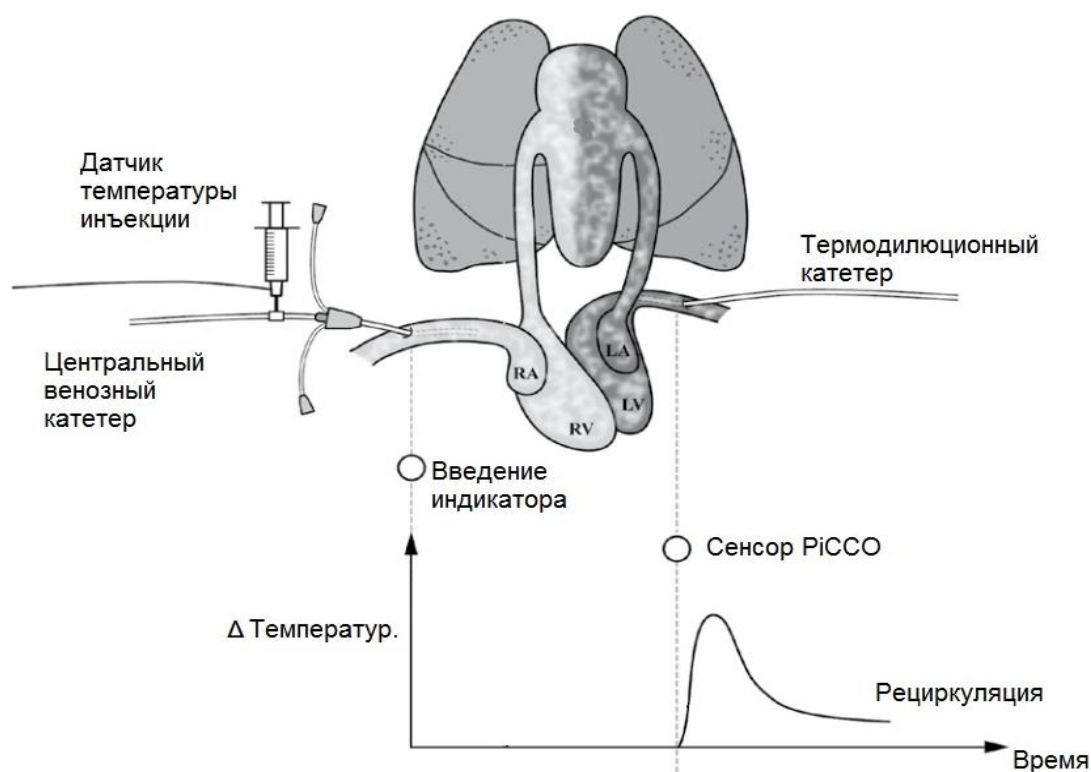
**Рисунок 2.12 - Сутки поступления пациентов с момента ЧМТ**

Учитывая необходимость катетеризации бедренной артерии, критерием невключения в исследование являлось наличие противопоказаний к катетеризации [12]: тромбоцитопения менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ , АЧТВ более 145 сек, концентрация фибриногена 0,7-1 г/л, МНО более 1,5.

Все пациенты находились на ИВЛ, им проводился инвазивный мониторинг внутричерепного давления и гемодинамики, медикаментозная седация. Наблюдение за витальными показателями проводилось с помощью мониторов Philips IntelliVue MP30/ MP40/ MP60, в которые интегрированы блоки и программы

для мониторинга гемодинамики методом PiCCO (Pulsion Medical Systems, Мюнхен, Германия).

Метод PiCCO представляет собой технику транспульмонального разведения индикатора, основанного на положении, что введенный в центральную вену термоиндикатор пройдет с кровотоком путь от правого предсердия до термодатчика фиброоптического катетера, расположенного в бедренной или лучевой артерии, что позволит построить кривую термодилуции [7, 11] (Рисунок 2.13).



**Рисунок 2.13 - Методика транспульмональной термодилуции [137]**

Мониторинг гемодинамики методом PiCCO выполнялся в соответствии с инструкциями производителя. У всех пациентов проводилась катетеризация центральной вены (как правило, подключичной), в бедренную артерию устанавливался катетер PiCCO (5 Fr) (Рисунок 2.14). Все полученные данные отображались на экране монитора в режиме реального времени.

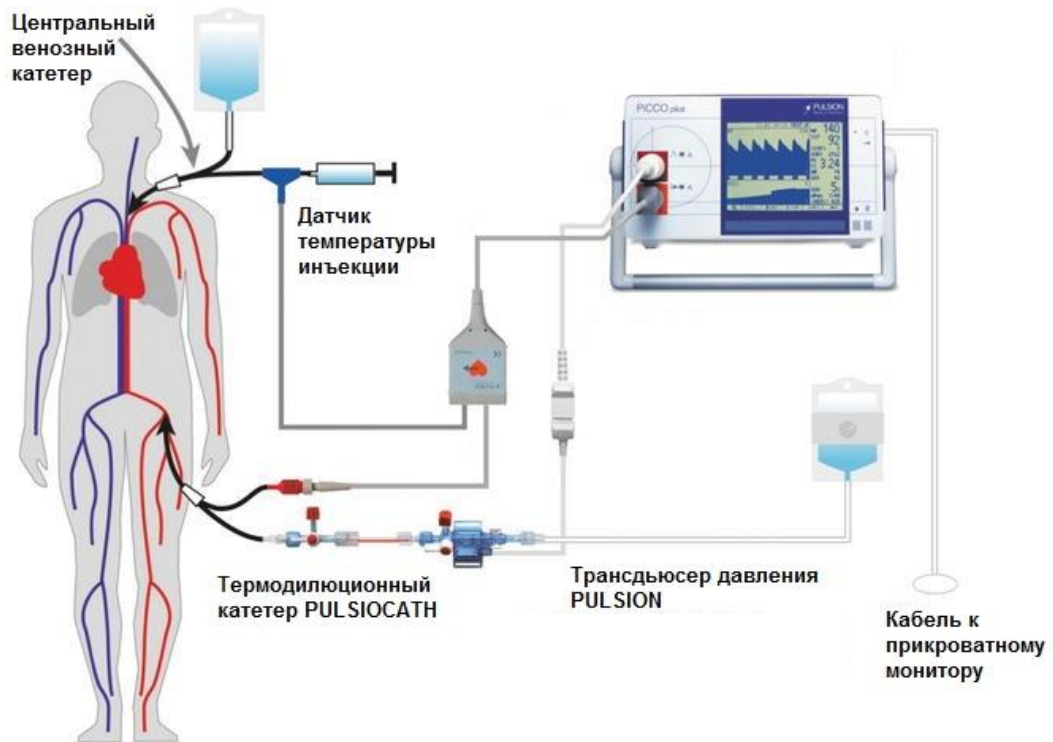


Рисунок 2.14 - Схематическое изображение системы PiCCO [135]

Поскольку PiCCO требует калибровки путем определения термодилуции, калибровка проводилась введением 20 мл изотонического раствора охлажденного до  $8^{\circ}\text{C}$  и ниже. На начальных этапах мониторинга калибровка проводилась каждый час. Далее, при относительно стабильном состоянии пациента, калибровка повторялась каждые 6-8 часов. После калибровки проводился анализ кривой термодилуции (Рисунок 2.15).

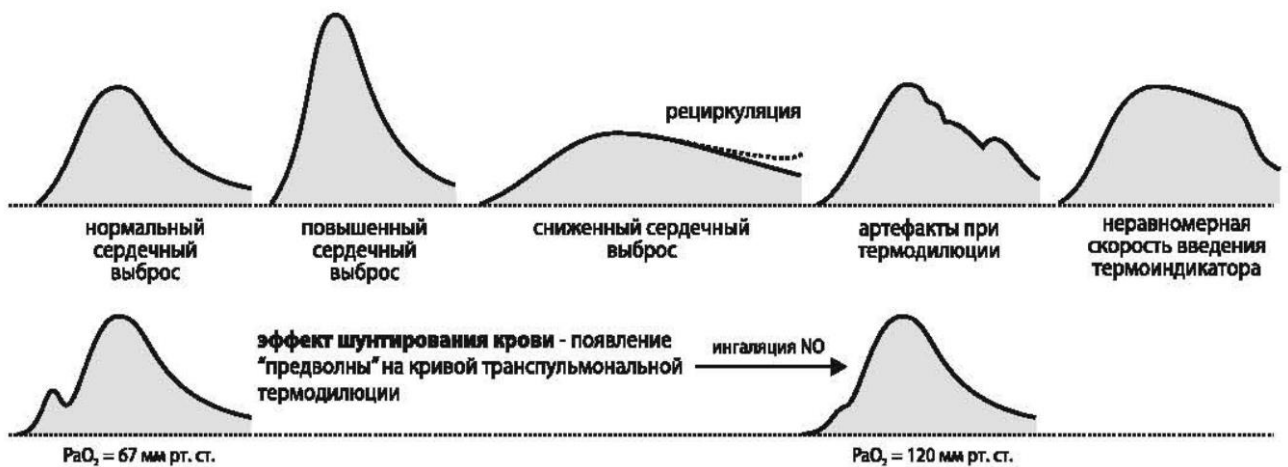


Рисунок 2.15 - Изменения формы кривой дилуции термоиндикатора [12]

Оценивались следующие показатели работы сердца (Таблица 2.5) - ударный объем (УО), СВ, сердечный индекс, глобальная фракция изгнания (ГФИ); преднагрузка –ИССС; волюметрические показатели – ИГКДО, ИВГОК, индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ), индекс проницаемости легочных сосудов (ИПЛС), а также ВУО – как динамический показатель эффективности инфузионной терапии.

**Таблица 2.5 - Показатели гемодинамики, оцениваемые методом PiCCO**

Показатель	Сокращение	Единица измерения	Нормальный диапазон
Ударный объем	УО	мл (мл/сокр.)	55-100
Сердечный выброс	СВ	л/мин	4,0-8,0
Сердечный индекс	СИ	л/мин/м <sup>3</sup>	3-5
Глобальная фракция изгнания	ГФИ	%	25-35
Индекс системного сосудистого сопротивления	ИССС	дин*с*см <sup>-2</sup> /м <sup>2</sup>	1200-2000
Индекс глобального конечно-диастолического объема	ИГКДО	мл/м <sup>2</sup>	680-800
Индекс внутригрудного объема крови	ИВГОК	мл/м <sup>2</sup>	850-1000
Индекс внесосудистой воды легких	ИВСВЛ	мл/кг	3-7
Индекс проницаемости легочных сосудов	ИПЛС		1-3
Вариабельность ударного объема	ВУО	%	≤ 10

Средняя продолжительность PiCCO мониторинга составляла 7 суток (5; 10), показанием для прекращения PiCCO мониторинга были: стабилизация

гемодинамики, отсутствие в необходимости интенсивной инфузионной, вазопрессорной или инотропной терапии.

При статистической обработке данных нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова–Смирнова. Данные представлялись как медиана (25-й и 75-й процентиля). Для сравнения двух групп использовали критерий Манна–Уитни, при этом различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **2.6 Анализ инотропной и вазопрессорной терапии**

Целью данной части исследования являлась оценка эффективности действия симпатомиметических препаратов или их сочетания у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (тЧМТ) на основе мониторинга сердечного выброса методом транспульмональной термодилуции (PiCCO).

В период с 2008 по 2016 годы проведено проспективное обсервационное исследование, в котором выполнено 325 исследований состояния системной гемодинамики у 54 пациентов с тЧМТ (ШКГ  $\leq 8$  баллов), поступивших с 1 по 4 сутки с момента травмы в отделение реанимации Центра нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

Средний возраст пациентов составил  $31,4 \pm 14,5$  года, среди обследованных - 16 женщин. Семеро из наблюдаемых умерли в течение первых 7 суток в результате диффузного отека головного мозга.

Из исследования исключены пациенты с патологией сердечно-сосудистой системы в анамнезе (на основании представленных медицинских документов, а также со слов близких родственников).

Всем пациентам проводили инвазивный мониторинг ВЧД, искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), медикаментозную седацию и анальгезию, необходимость в которых определялась нарастанием ВЧД, десинхронизацией с аппаратом ИВЛ. Мониторинг гемодинамики методом PiCCO осуществляли интегрированными в мониторы Philips IntelliVue MP30/MP40/MP60 блоками и программами.

При поступлении пациента, для достижения целевых значений ЦПД, использовали симпатомиметики (норэпинефрин или фенилэфрин) в сочетании с инфузионной терапией, ориентируясь на показания инвазивного мониторинга АД, соответственно потребностям гемодинамики. Параллельно с этим начинали мониторинг гемодинамики методом транспульмональной термодилуции (PiCCO), на основании полученных данных о системной гемодинамике оценивали необходимость в альфа - или/и бета-адренэргических эффектах препаратов, после чего была возможна коррекция дозировки или переход на другой симпатомиметик.

Производили регистрацию состояния гемодинамики (ГД): показателей работы сердца - УО, СВ, СИ, ГФИ; преднагрузки – ИССС; волюметрические показатели - ИГКДО, ИВГОК, ИВСВЛ, ИПЛС, а также ВУО – как динамический показатель ответа миокарда на увеличение инфузионной терапии. Объем инфузионной терапии рассчитывался исходя из данных PiCCO (оценка ИГКДО, ИВГОК, ИВСВЛ, ИПЛС). В соответствии с международными рекомендациями по ведению пациентов с тяжелой ЧМТ целью коррекции гемодинамики было поддержание церебрального перфузионного давления (ЦПД) более 60 мм рт. ст. Инфузионную терапию проводили кристаллоидными и коллоидными растворами, объем которых рассчитывали исходя из данных PiCCO (оценка ИГКДО, ИВГОК, ИВСВЛ, ИПЛС). Для обеспечения адекватного ЦПД проводили инотропную и вазопрессорную поддержку норэпинефрином, допамином, фенилэфрином или их сочетанием в терапевтических дозировках соответственно потребностям ГД в альфа- или/и бета-адренэргических эффектах препаратов, необходимость в которых также определяли на основании данных транспульмонарной термодилуции (анализировали АД, ЧСС, СВ, СИ, ГФИ, ИССС).

Изменения терапии производили с учетом полученного профиля системной гемодинамики пациента по результатам мониторинга. Мы не проводили слепую рандомизацию, результатом которой бы стало разделение пациентов на группы в зависимости от применяемого препарата. Решение о выборе того или иного симпатомиметика, принималось по результатам изменения гемодинамики (crossover).

При статистической обработке данных нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова-Смирнова. Данные представлялись как  $M \pm SD$  ( $M$ - средняя,  $SD$ - стандартное отклонение) при нормальном распределении и как медиана (25 и 75 процентиля) – при ненормальном распределении. Для сравнения групп, выделенных в результате исследования системной гемодинамики и анализе применяемых при этом симпатомиметиков, использовался критерий Манна-Уитни, при этом различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **2.7 Оценка концентрации натрийуретического пептида**

В данную часть исследования включено 118 пациентов с тяжелой ЧМТ (ШКГ  $< 8$  баллов), поступивших с 1 по 4 сутки с момента травмы в отделение реанимации НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. Средний возраст пациентов составил  $32 \pm 16$  года, среди обследованных - 28 женщин и 90 мужчин. Двенадцать из наблюдаемых пациентов умерли в течение первых 10 суток.

Критериями исключения из исследования служили:

1. Возраст более 75 лет, т.к. у пациентов старше этого возраста физиологический уровень NT-proBNP - более высокий [147].
2. Почечная недостаточность, при которой нарушается клиренс NT-proBNP, в норме же он выводится почками в неизменном виде [66].
3. Пациенты с патологией сердечно-сосудистой системы в анамнезе (со слов близких родственников и основываясь на данных предоставленной медицинской документации).

Концентрацию NT-proBNP определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Иммулайт 2000 (Siemens). Исследования проводились на образцах венозной крови ежедневно утром, на протяжении острого периода ЧМТ, в среднем 7 суток (от 5 до 10) от момента получения травмы. Уровень NT-proBNP определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе “Иммулайт 2000” (Siemens). При данной методике физиологически нормальный уровень NT-proBNP в возрастной группе до 75 лет составлял 12,9 ммоль/л.

Одновременно с помощью методики PiCCO регистрировали состояние гемодинамики (ГД): показатели работы сердца - УО, СВ, СИ, ГФИ; преднагрузки – ИССС; волюметрические показатели - ИГКДО, ИВГОК, ИВСВЛ, ИПЛС, а также ВУО – как динамический показатель ответа миокарда на увеличение инфузионной терапии.

В соответствии с международными рекомендациями по ведению пациентов с тяжелой ЧМТ целью коррекции гемодинамики, было поддержание ЦПД более 60 мм рт ст. Инфузионную терапию проводили кристаллоидными и коллоидными растворами, объем которых рассчитывали исходя из данных PiCCO (оценка ИГКДО, ИВГОК, ИВСВЛ, ИПЛС). Для обеспечения адекватного ЦПД проводили инотропную и вазопрессорную поддержку норэпинефрином, допамином, фенилэфрином или их сочетаниями в терапевтических дозировках соответственно потребностям ГД в альфа- или/и бета-адренэргических эффектах препаратов, необходимость в которых, также определяли на основании данных транспульмональной термодилуции (анализировали: АД, ЧСС, СВ, СИ, ГФИ, ИССС).

При статистической обработке данных нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова-Смирнова. Данные представлялись как медиана (25 и 75 процентиля). Для сравнения двух групп использовался критерий Манна-Уитни, при этом различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **2.8 Оценка концентрации воспалительных маркеров**

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

Выполнялась оценка следующих маркеров:

- 1 Интерлейкин-2 (IL-2);
- 2 Интерлейкин-6 (IL-6);



- 3 С-реактивный белок;
- 4 Прокальцитонин.

Для оценки концентрации воспалительных маркеров анализировались образцы венозной крови, полученные утром путем прямой венепункции с помощью вакуумной системы и пробирок с необходимым содержанием SAT serum ser clot activator. После получения пробирки центрифугировали в течение 10 минут при 3000 оборотов в минуту, во время чего разделяющий гель, находящийся в пробирках, мигрировал до границы раздела между сывороткой и сгустком, где образовывал стабильный барьер между сывороткой и фибрином, клетками. Образцы были немедленно проанализированы, и результаты использовались в качестве базовых значений для цитокинов. В случае невозможности немедленного анализа интерлейкинов - после центрифугирования, сыворотку аликвотировали, после чего замораживали до  $-80^{\circ}\text{C}$  до анализа. Концентрацию воспалительных маркеров сравнивали с исходными значениями и заносили в базу данных.

При статистической обработке данных нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова–Смирнова. Данные представлялись как медиана (25-й и 75-й процентиля). Для сравнения двух групп использовали критерий Манна–Уитни, при этом различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **2.9 Оценка состояния системы гемостаза**

Оценка свертывающей системы крови проводилась у 60 пациентов с изолированной ЧМТ в возрасте 18-59 лет, поступивших в первые 48 ч с момента получения ЧМТ.

К критериям невключения относились: данные о наличии коагулопатии в анамнезе, массивная кровопотеря, нарушения функции печени, гипотермия, наличие ацидоза крови, беременность, а также применение препаратов, влияющих на систему гемостаза в течение 7 дней до текущей госпитализации (со слов близких родственников).

У всех пациентов в течение первых 7 суток после ЧМТ ежедневно оценивались следующие показатели: АЧТВ, ПТИ, концентрация фибриногена, число тромбоцитов и ротационная тромбоэластометрия.

Средний возраст пациентов составил  $32,8 \pm 10,3$ . Их эпидемиологические данные представлены в Таблице 2.6.

**Таблица 2.6 - Эпидемиологические данные пациентов.**

Показатель	ШКГ $\leq 8$ баллов ( $n=27$ )	ШКГ $\geq 9$ баллов ( $n=15$ )	Итого ( $n=42$ )
Пол (мужчины/ женщины)	24 (88,9%)/ 3 (11,1%)	10 (66,7%)/ 5 (33,3%)	34 (81,0%)/ 8 (19,0%)
Возраст (среднее $\pm$ SD (мин-макс))	$33,1 \pm 10,4$ (18-56)	$32,4 \pm 10,4$ (18-53)	$32,8 \pm 10,3$ (18-56)

Для оценки системы гемостаза пациента исследованы образцы венозной крови, полученные путем прямой венопункции с помощью вакуумной системы и пробирок с необходимым содержанием цитрата или этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), согласно стандартному протоколу выполнения теста.

Выполнение тестов АЧТВ, ПТИ, определения уровня фибриногена по Клауссу производилось на анализаторе «ACL TOP 300 CTS» («Instrumentation laboratory», США). Определение уровней тромбоцитов, гемоглобина и гематокрита (общий анализ крови) выполнен на автоматическом гематологическом анализаторе «Sysmex XT 4000i» («Sysmex», США) в клиничко-диагностической лаборатории Центра. Ротационная тромбоэластометрия выполнялась на анализаторе «ROTEM Delta» («Pentapharm GmbH», Германия) непосредственно в ОРИТ.

**Выполнены следующие тесты:** INTEM (характеризует внутренний путь коагуляции); EXTEM (характеризует внешний путь коагуляции); FIBTEM (позволяет оценить изолированный вклад фибриногена, полностью исключает влияние тромбоцитов).

В зависимости от лабораторных данных и согласно референсным границам тестов, диагностировались три состояния свертывающей системы крови:

1. Гипокоагуляционное состояние - при наличии одного из показателей:

1.1. Данные стандартных тестов: АЧТВ > 35 с / ПТИ < 80% / концентрация фибриногена < 1,7 г/л / уровень тромбоцитов < 150 тыс x10<sup>9</sup>/л;

1.2. ROTEM: CT INTEM > 240 с, CT EXTEM > 79 с, CFT INTEM > 110 с, CFT EXTEM > 159 с, A10 INTEM < 44 мм, A10 EXTEM < 43 мм, A10 FIBTEM < 8 мм, MCF INTEM < 50 мм, MCF EXTEM < 50 мм, MCF FIBTEM < 9 мм;

2. Состояние гемостаза, соответствующее норме

2.1. Данные стандартных тестов: АЧТВ 25-35 с, ПТИ 80-120%, концентрация фибриногена 1,7-4,4 г/л и уровень тромбоцитов 150-410 тыс x10<sup>9</sup>/л;

2.2. CT INTEM 100-240 с, CT EXTEM 38-79 с, CFT INTEM 30-110 с, CFT EXTEM 34-159 с, A10 INTEM 44-66 мм, A10 EXTEM 43-65 мм, A10 FIBTEM 8-24 мм, MCF INTEM 50-72 мм, MCF EXTEM 50-72 мм, MCF FIBTEM 9-25 мм; ML < 15%

3. Гиперкоагуляционное состояние - при наличии одного из показателей:

3.1. ROTEM: CT INTEM < 100 с, CT EXTEM < 38 с, CFT INTEM < 30 с, CFT EXTEM < 34 с, A10 INTEM > 66 мм, A10 EXTEM > 65 мм, A10 FIBTEM > 24 мм, MCF INTEM > 72 мм, MCF EXTEM > 72 мм, MCF FIBTEM > 25 мм.

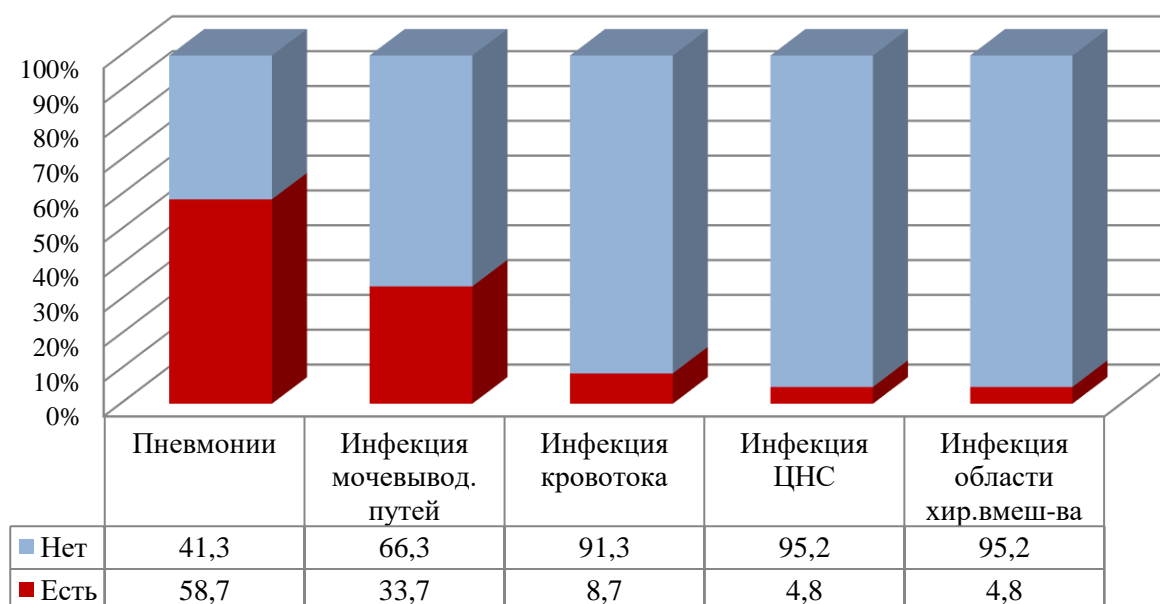
Для статистической обработки результатов применяли программу «STATISTICA 6.0». При статистической обработке данных нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова-Смирнова. Данные представлялись как  $M \pm SD$  (M - средняя, SD - стандартное отклонение) при нормальном распределении и как медиана (25 и 75 процентиля) – при ненормальном распределении. Для сравнения двух групп использовался критерий Манна-Уитни, при этом различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для проверки достоверности различия частот в двух независимых группах использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. С целью определения взаимосвязи исходов по ШИГ с показателями гемостаза был проведен корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмана ( $\leq 0,2$  – очень слабая корреляция; 0,2-0,5 слабая корреляция; 0,5 – 0,7 – средняя корреляция; 0,7-0,9 – высокая корреляция; более 0,9 - очень высокая корреляция).

## **Глава 3 Особенности инфекционных осложнений в остром периоде ЧМТ и их терапия**

### **3.1 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% исследованных пациентов (76 из 104) выявлены признаки инфекционных осложнений (Рисунок 3.1). Наиболее частым очагом инфекции у исследованных пациентов являлась дыхательная система (58,7 %).



**Рисунок 3.1 - 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 осложнениями необходимость в продлении ИВЛ была достоверно выше ( $p < 0.001$ ), чем у пациентов без инфекции (Таблица 3.1).

**Таблица 3.1 - Характеристики случаев в зависимости от факта инфекции**

Параметр	Значения	Инфекционные осложнения ( $n=76$ )	Без инфекционных осложнений ( $n=28$ )	$p$
Пол (%)	жен	19 (25.0%)	5 (17.9%)	0.614
	муж	57 (75.0%)	23 (82.1%)	

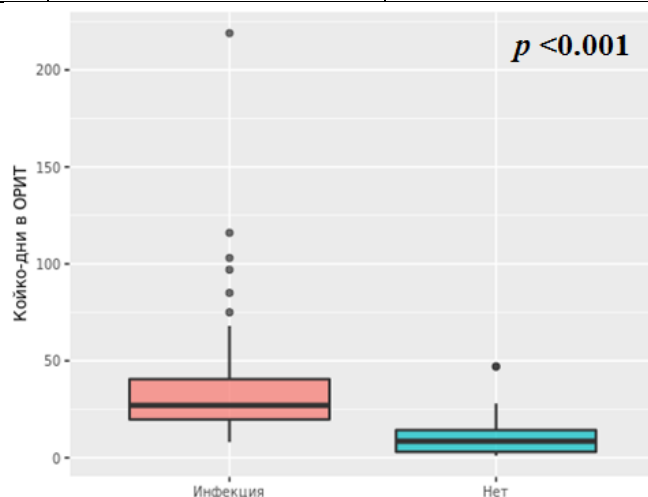
Параметр	Значения	Инфекционные осложнения (n=76)	Без инфекционных осложнений (n=28)	p
Возраст, лет (медиана [МКР]*)		31.50 [22.75, 43.00]	29.00 [21.75, 35.00]	0.435
Длительность ИВЛ (медиана [МКР])		22.50 [15.75, 35.00]	10.00 [6.00, 12.00]	<0.001
Исход (%)	выздоровление	1 (1.3%)	7 (25.0%)	0.001
	улучшение	67 (88.2%)	20 (71.4%)	
	без изменения	4 (5.3%)	0 (0.0%)	
	смерть	4 (5.3%)	1 (3.6%)	

\* МКР – межквартильный размах

Кроме того, на фоне инфекции наблюдалось трехкратное увеличение длительности пребывания пациента в ОРИТ (Таблица 3.2; Рисунок 3.2), двукратное увеличение числа койко-дней, проведенных в стационаре (Таблица 3.3; Рисунок 3.3). Благоприятный исход у данных пациентов наблюдался достоверно реже.

**Таблица 3.2 - 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]

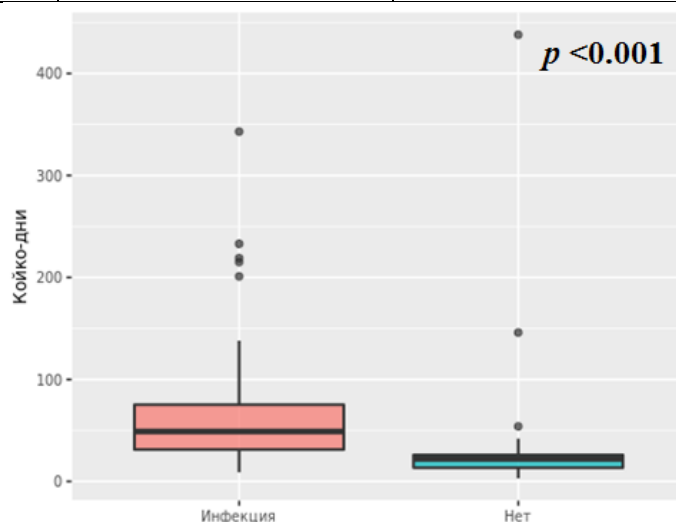


**Рисунок 3.2 - Корреляция между фактом инфекции и числом койко-дней в ОРИТ**

**Таблица 3.3 - Число койко-дней в стационаре в зависимости от факта инфекции**

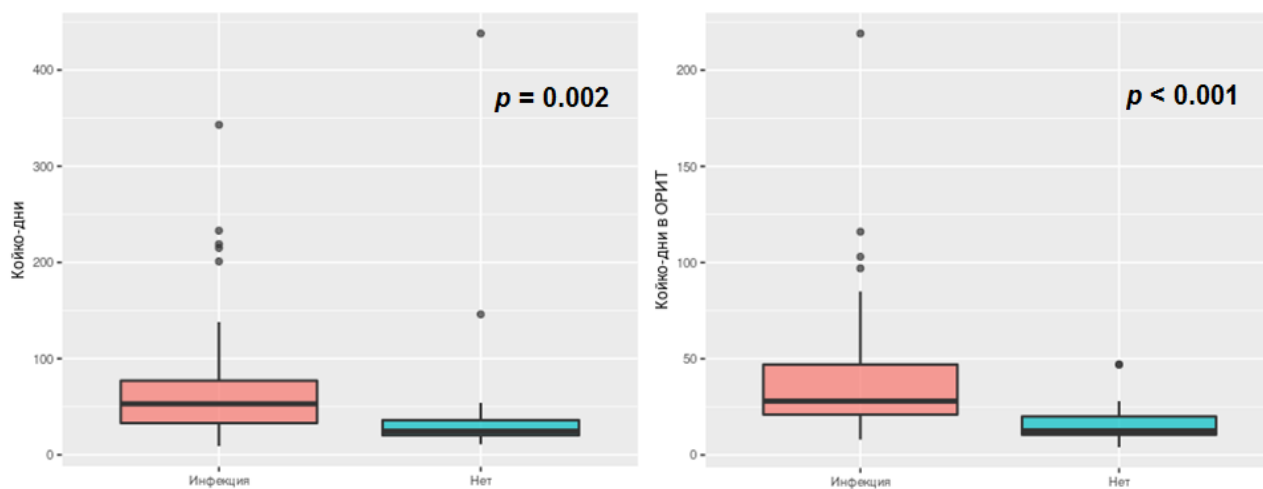
Факт инфекции	Число пациентов	Среднее	Медиана
Инфекция	76	65.57 ± 56.9	49[31.25;75.25]

Нет инфекции	28	$39.89 \pm 82.2$	22[13.5;26]
--------------	----	------------------	-------------



**Рисунок 3.3 - 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 3.4).

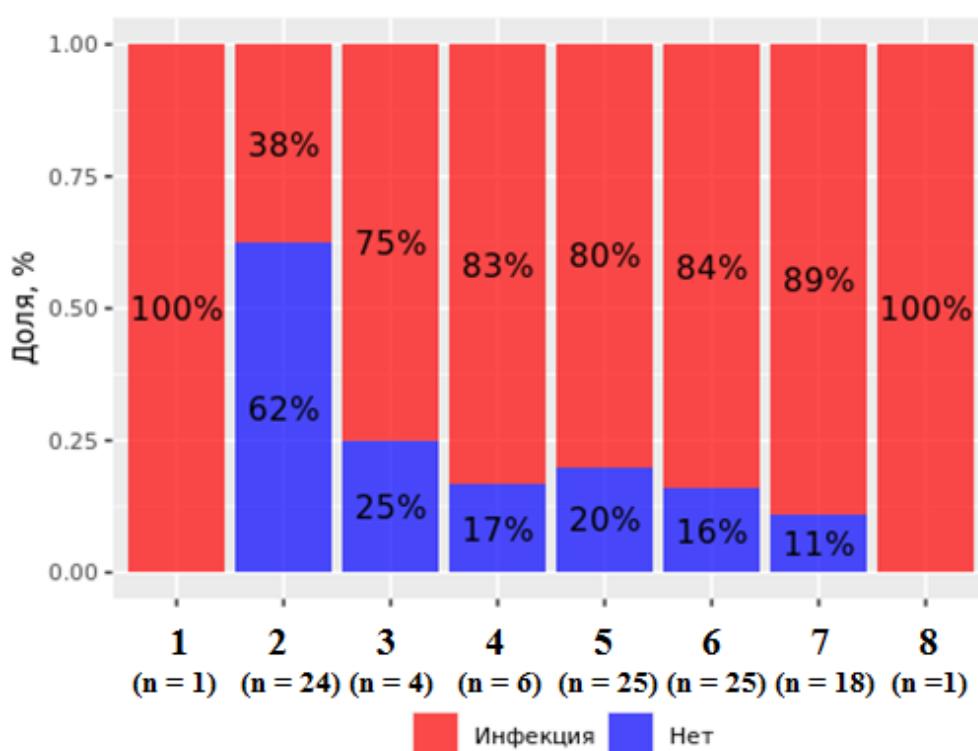


**Рисунок 3.4 - Корреляция между фактом инфекции и числом койко-дней в стационаре и в ОРИТ**

Для оценки связи между выраженностью внутричерепных повреждений и развитием инфекционных осложнений, всем исследованным пациентам выполнено МРТ исследование головного мозга. Данные сопоставлены с классификацией ЧМТ по Фиршингу, а также МРТ-классификации уровней и локализации очаговых и многоуровневых повреждений головного мозга по А.А. Потапову (2016).

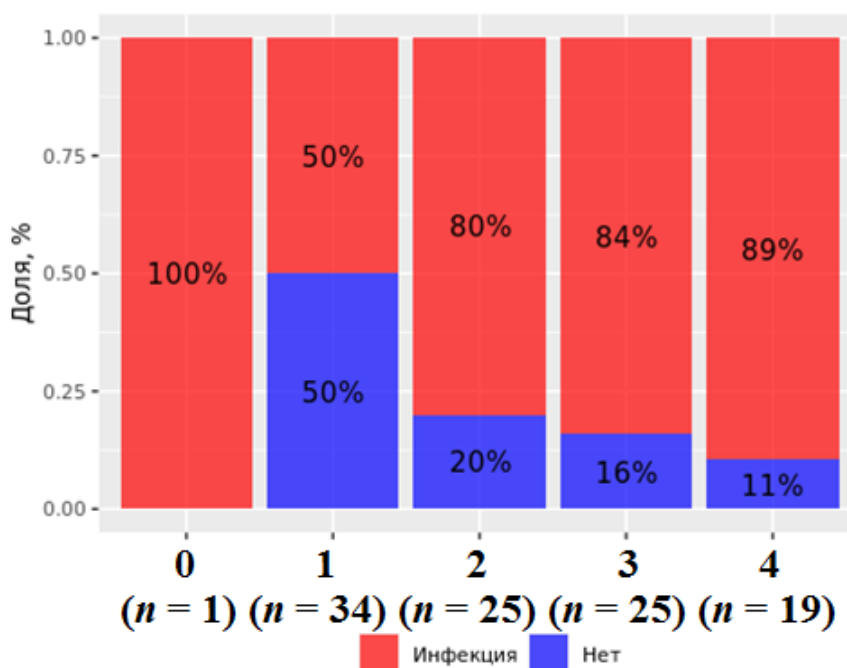
Выявлена достоверная корреляция между частотой развития инфекции и выраженностью интракраниальных повреждений по МРТ классификации А.А. Потапова и Н.Е. Захаровой ( $p = 0.004$ ) (Рисунок 3.5), а также между частотой развития инфекционных осложнений и выраженностью интракраниальных повреждений по Фиршингу ( $p = 0.006$ ) (Рисунок 3.6).

Чаще всего инфекционные осложнения наблюдались у пациентов с выраженными интракраниальными повреждениями, характеризующихся как 4-8 категория согласно МРТ-классификации по А.А. Потапову, и тип 3 и 4 по шкале Фиршинга.



**Рисунок 3.5 - Корреляция между частотой развития инфекционных осложнений и выраженностью интракраниальных повреждений по МРТ классификации А.А. Потапова и Н.Е. Захаровой ( $p = 0.004$ )**





**Рисунок 3.6 - Корреляция между частотой развития инфекционных осложнений и выраженностью интракраниальных повреждений по МРТ классификации Фиршинга ( $p = 0.006$ ) (0 – отсутствие повреждений)**

Вероятно, это можно объяснить угнетением уровня бодрствования с последующей аспирацией, необходимостью в быстром переводе пациента на ИВЛ, вероятно, выраженной нестабильностью гемодинамики, потребовавшей экстренной установки ЦВК, что могло стать триггерным механизмом к началу инфекционных осложнений.

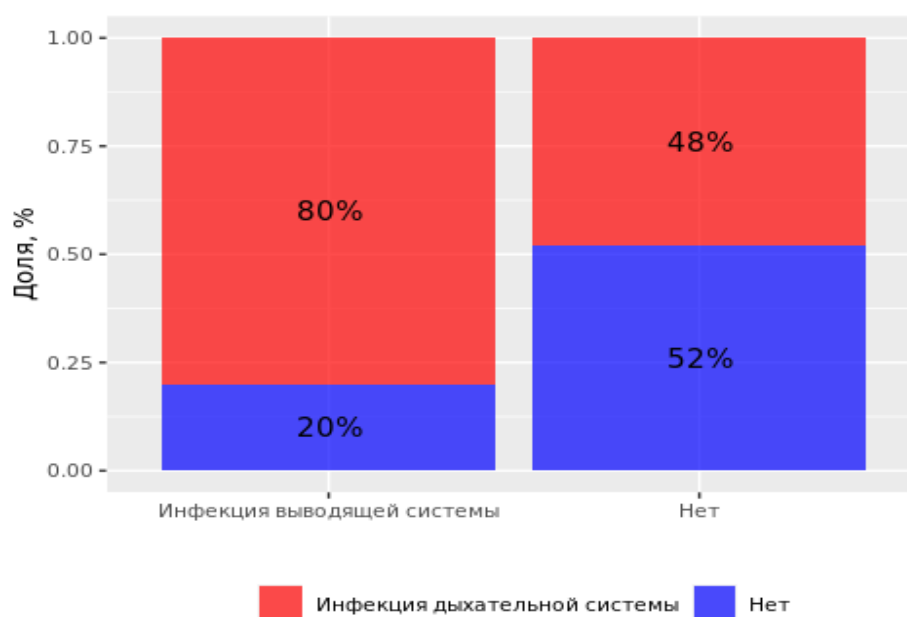
### ***Пневмонии у пациентов в остром периоде ЧМТ***

Пневмония является наиболее распространенным (58,7 %) инфекционным осложнением у больных в остром периоде ЧМТ. При этом у пациентов с пневмонией (Таблица 3.4) 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 у данных пациентов также наблюдался достоверно реже ( $p < 0.001$ ).

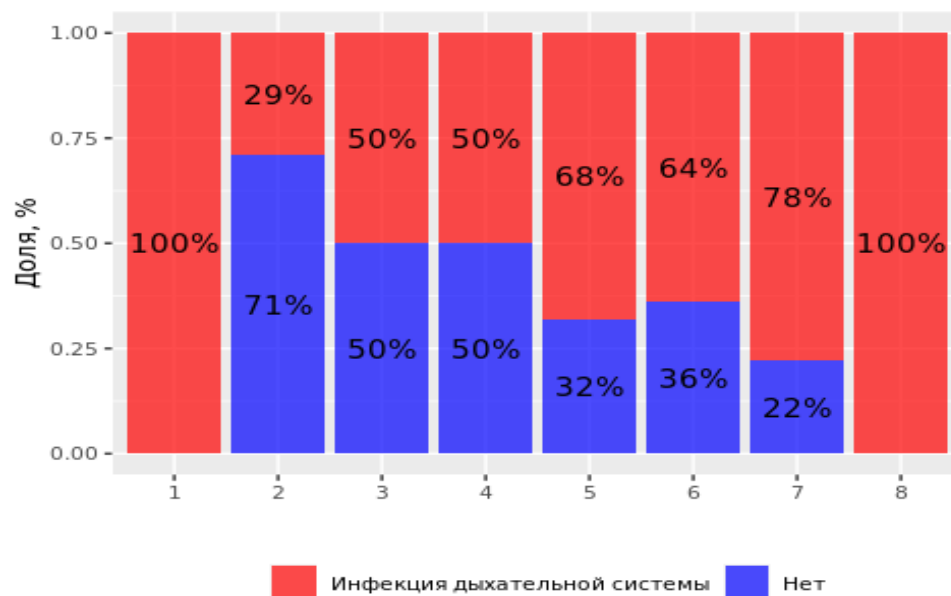
**Таблица 3.4 - Характеристики случаев в зависимости от факта пневмонии.**

Параметр	Значения	Пневмония (n=61)	Нет (n=43)	p
Пол (%)	жен	16 (26.2%)	8 (18.6%)	0.614
	муж	45 (73.8%)	35 (81.4%)	
Возраст, лет (медиана [МКР])		31.00 [23.00, 44.00]	30.00 [21.50, 37.50]	0.435
Длительность ИВЛ (медиана [МКР])		23.00 [16.00, 32.00]	12.00 [8.25, 25.50]	<0.001
Число койко-дней (медиана [МКР])		47.00 [29.00, 76.00]	23.00 [16.50, 57.00]	<0.001
Длительность пребывания в ОРИТ (медиана [МКР])		27.00 [21.00, 39.00]	12.00 [4.50, 26.50]	<0.001
Исход (%)	выздоровление	0 (0.0%)	8 (18.6%)	<0.001
	улучшение	54 (88.5%)	33 (76.7%)	
	без изменения	4 (6.6%)	0 (0.0%)	
	смерть	3 (4.9%)	2 (4.7%)	

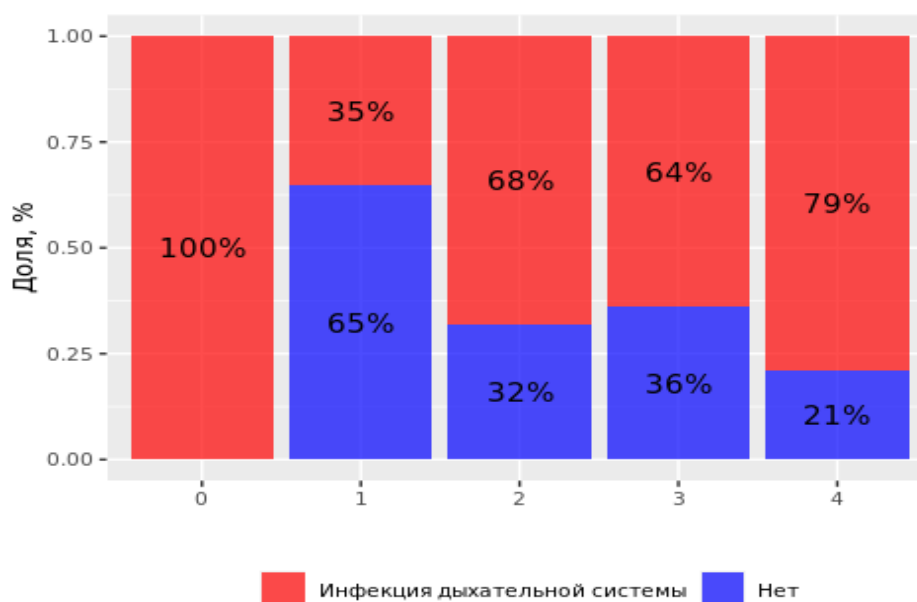
Кроме того, у данных пациентов достоверно чаще выявлялась инфекция мочевыводящих путей ( $p < 0.003$ ) (Рисунок 3.7), что свидетельствует о присоединении инфекций на фоне длительной катетеризации мочевого пузыря, а также длительного пребывания пациента в ОРИТ и, в целом, в стационаре.

**Рисунок 3.7 - Распределение данных о наличии уроинфекции на фоне пневмонии**

Выявлена достоверная корреляция между частотой развития пневмонии и выраженностью интракраниальных повреждений по МРТ классификации А.А. Потапова и Н.Е. Захаровой ( $p = 0.026$ ) (Рисунок 3.8), по Фиршингу ( $p = 0.009$ ) (Рисунок 3.9).



**Рисунок 3.8 - Корреляция между частотой развития пневмонии и выраженностью интракраниальных повреждений по МРТ классификации А.А. Потапова и Н.Е. Захаровой ( $p = 0.026$ )**



**Рисунок 3.9 - Корреляция между частотой развития пневмонии и выраженностью интракраниальных повреждений по МРТ классификации Фиршинга ( $p = 0.009$ ) (0 – отсутствие повреждений)**

### ***Инфекция мочевыделительной системы***

Инфекция мочевыделительных путей выявлена у 33,7% исследованных пациентов. Часто ее развитие было ассоциировано с инфекцией дыхательной системы ( $p = 0.003$ ): у 80% с инфекцией мочевыводящих путей диагностирована пневмония (Таблица 3.5). Также выявлена достоверная корреляция инфекции мочевыводящих путей с инфекцией системы кровотока ( $p = 0.058$ ) и области хирургического вмешательства ( $p = 0.043$ ).

**Таблица 3.5 - Характеристики случаев в зависимости от факта инфекции мочевыводящей системы**

Параметр	Значения	Инфекция мочевыводящей системы ( $n=35$ )	Нет ( $n=69$ )	$p$
Инфекция системы кровотока	Есть	6 (17.1%)	3 (4.3%)	0.058
	Нет	29 (82.9%)	66 (95.7%)	
Инфекция области хирургического вмешательства	Есть	4 (11.4%)	1 (1.4%)	0.043
	Нет	31 (88.6%)	68 (98.6%)	
Инфекция дыхательной системы	Есть	28 (80.0%)	33 (47.8%)	0.003
	Нет	7 (20.0%)	36 (52.2%)	

Выявлена достоверная корреляция между увеличением длительности пребывания пациента в ОРИТ и в стационаре и развитием инфекции мочевыводящих путей ( $p < 0.001$ ) (Таблица 3.6).

**Таблица 3.6 - Характеристики случаев в зависимости от факта инфекции мочевыводящих путей.**

Параметр	Значения	Инфекция мочевыводящих путей (n=35)	Нет (n=69)	p
Пол (%)	жен	10 (28.6%)	14 (20.3%)	0.483
	муж	25 (71.4%)	55 (79.7%)	
Возраст, лет (медиана [МКР])		29.00 [21.50, 49.50]	30.00 [22.00, 37.00]	0.700
Длительность ИВЛ (медиана [МКР])		35.00 [21.00, 49.50]	15.50 [9.75, 23.00]	<0.001
Число койко-дней (медиана [МКР])		75.00 [47.50, 115.50]	28.00 [21.00, 46.00]	<0.001
Длительность пребывания в ОРИТ (медиана [МКР])		47.00 [26.00, 58.00]	18.00 [9.00, 27.00]	<0.001
Исход (%)	выздоровление	0 (0.0%)	8 (11.6%)	0.141
	улучшение	32 (91.4%)	55 (79.7%)	
	без изменения	1 (2.9%)	3 (4.3%)	
	смерть	2 (5.7%)	3 (4.3%)	

### *Инфекция кровотока*

Инфекция системы кровотока выявлена лишь у 8,7% из всех исследованных пациентов (Таблица 3.7), при этом благоприятный исход у них наблюдался достоверно реже ( $p = 0,045$ ).

**Таблица 3.7 - Характеристики случаев в зависимости от факта инфекции кровотока.**

Параметр	Значения	Инфекция системы кровотока (n=9)	Нет (n=95)	p
Пол (%)	жен	3 (33.3%)	21 (22.1%)	0.428
	муж	6 (66.7%)	55 (77.9%)	
Возраст, лет (медиана [МКР])		31.00 [25.00, 54.00]	30.00 [21.00, 39.00]	0.306
Длительность ИВЛ (медиана [МКР])		50.00 [27.00, 72.00]	17.50 [11.25, 29.50]	0.001
Число койко-дней (медиана [МКР])		83.00 [75.00, 215.50]	35.00 [22.50, 59.00]	0.002

Параметр	Значения	Инфекция системы кровотока ( $n=9$ )	Нет ( $n=95$ )	$p$
Длительность пребывания в ОРИТ (медиана [МКР])		54.00 [28.00, 97.00]	21.00 [11.50, 32.50]	0.002
Исход (%)	выздоровление	0 (0.0%)	8 (8.4%)	0.045
	улучшение	6 (66.7%)	81 (85.3%)	
	без изменения	1 (11.1%)	3 (3.2%)	
	смерть	2 (22.2%)	3 (3.2%)	

Достоверных корреляций между развитием инфекции системы кровотока и другими инфекциями не выявлено (Таблица 3.8). Это можно объяснить как небольшим числом пациентов с инфекцией кровотока, так и причиной ее развития – установкой ЦВК (замена ЦВК проводилась при поступлении пациента в ОРИТ Центра, а также при нарастании клинических и лабораторных признаков инфекции, что способствовало элиминации источника инфекции).

**Таблица 3.8 - Характеристики случаев в зависимости от факта инфекции кровотока.**

Параметр	Значения	Инфекция кровотока ( $n=9$ )	Нет ( $n=95$ )	$p$
Инфекция области хирургического вмешательства (%)	Есть	2 (22.2%)	3 (3.2%)	0.058
	Нет	7 (77.8%)	92 (96.8%)	
Инфекция мочевыводящей системы (%)	Есть	6 (66.7%)	29 (30.5%)	0.058
	Нет	3 (33.3%)	66 (69.5%)	
Пневмонии (%)	Есть	8 (88.9%)	53 (55.8%)	0.077
	Нет	1 (11.1%)	42 (44.2%)	
Инфекция ЦНС (%)	Есть	2 (22.2%)	3 (3.2%)	0.058
	Нет	7 (77.8%)	92 (96.8%)	

Достоверные корреляции между частотой развития инфекции кровотока и выраженностью интракраниальных повреждений по МРТ классификации А.А. Потапова ( $p = 0.312$ ), по Фиршингу ( $p = 0.064$ ) не выявлены.

### **Инфекция ЦНС и области хирургического вмешательства**

Проведен анализ данных пациентов с инфекцией ЦНС и области хирургического вмешательства, данные представлены в Таблицах 3.9-3.10. Получены сходные данные: наблюдалось достоверное увеличение длительности ИВЛ, увеличение числа койко-дней, проведенных в ОРИТ и в стационаре.

**Таблица 3.9 - Характеристики случаев в зависимости от факта инфекции ЦНС**

Параметр	Значения	Инфекция ЦНС (n=5)	Нет (n=99)	p
Пол (%)	жен	1 (20.0%)	23 (23.2%)	1.000
	муж	4 (80.0%)	76 (76.8%)	
Возраст, лет (медиана [МКР])		32.00 [23.00, 54.00]	30.00 [22.00, 39.00]	0.621
Длительность ИВЛ (медиана [МКР])		39.00 [35.00, 50.00]	18.50 [12.00, 29.50]	0.026
Число койко-дней (медиана [МКР])		85.00 [42.00, 219.00]	35.00 [23.00, 65.00]	0.032
Длительность пребывания в ОРИТ (медиана [МКР])		54.00 [38.00, 85.00]	22.00 [12.00, 33.00]	0.015
Исход.х (%)	выздоровление	1 (20.0%)	7 (7.1%)	0.187
	улучшение	3 (60.0%)	84 (84.8%)	
	без изменения	0 (0.0%)	4 (4.0%)	
	смерть	1 (20.0%)	4 (4.0%)	

**Таблица 3.10 - Характеристики случаев в зависимости от факта инфекции области хирургического вмешательства.**

Параметр	Значения	Инфекция области хирургического вмешательства (n=5)	Нет (n=99)	p
Пол (%)	жен	2 (40.0%)	22 (22.2%)	0.326
	муж	3 (60.0%)	77 (77.8%)	
Возраст, лет		32.00 [23.00, 54.00]	30.00 [22.00, 39.00]	0.773
Длительность ИВЛ (медиана [МКР])		50.00 [25.00, 62.00]	18.00 [12.00, 30.00]	0.014
Число койко-дней (медиана [МКР])		219.00 [76.00, 233.00]	35.00 [23.00, 61.50]	0.006

Параметр	Значения	Инфекция области хирургического вмешательства (n=5)	Нет (n=99)	p
Длительность пребывания в ОРИТ (медиана [МКР])		54.00 [33.00, 65.00]	21.00 [12.00, 33.50]	0.012
Исход.х (%)	выздоровление	0 (0.0%)	8 (8.1%)	0.405
	улучшение	4 (80.0%)	83 (83.8%)	
	без изменения	0 (0.0%)	4 (4.0%)	
	смерть	1 (20.0%)	4 (4.0%)	

Получена достоверная корреляция между развитием инфекции ЦНС и выраженностью интракраниальных повреждений по МРТ классификации А.А. Потапова и Н.Е. Захаровой ( $p = 0.05$ ), по Фиршингу - не выявлена ( $p = 0.486$ ).

Также выявлена достоверная корреляция между развитием инфекции области хирургического вмешательства и выраженностью интракраниальных повреждений по Фиршингу ( $p = 0.05$ ), по МРТ классификации А.А. Потапова и Н.Е. Захаровой - не выявлена ( $p = 0.20$ ).

### **3.2 Взаимосвязь инфекционных осложнений и исходов лечения с хирургическими вмешательствами**

С целью оценки влияния хирургического вмешательства на частоту инфекционных осложнений, были проанализированы данные эпидемиологического мониторинга 270 пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ (ШКГ  $\leq 8$  баллам).

У 22 из них (8,1% исследованных пациентов) проводилась установка НВД, у 26 пациентов (9,6%) выполнялась костно-пластическая трепанация с удалением гематомы, у 35 пациентов (12,9%) выполнялась резекционная трепанация с удалением вдавленного перелома и/или гематомы, у 98 пациентов (36,3%)



выполнялась декомпрессивная трепанация черепа – односторонняя, двусторонняя или бифронтотемпоральная.

При оценке влияния хирургического вмешательства на исходы, из анализа исключены пациенты без мониторинга ВЧД - 18 пациентов, которые, после выполнения КТ головного мозга при поступлении и отключения медикаментозной седации, не потребовали мультимодального мониторинга. Таким образом, влияние хирургического вмешательства на исходы были оценены у 252 пациентов с тяжелой ЧМТ и мультимодальным мониторингом.

При анализе влияния установки НВД (Таблица 3.11), выявлена достоверная корреляция с развитием инфекции ЦНС ( $p = 0.002$ ), при этом корреляции с инфекциями каких-либо других локализаций (в том числе, инфекции области хирургического вмешательства) не выявлено. Установка НВД не приводила к увеличению длительности пребывания пациента в ОРИТ и в стационаре, в целом (Таблица 3.12). Влияние на исход по ШИГ также не выявлено.

**Таблица 3.11 - Характеристики случаев в зависимости от установки НВД**

Параметр	Значения	Нет ( $n=248$ )	Установка НВД ( $n=22$ )	$p$
Пол (%)	жен	46 (18,5%)	4 (18.2%)	1.000
	муж	202 (81.5%)	18 (81.8%)	
Возраст, лет (медиана [МКР])		32.00 [25.00, 45.00]	26.50 [23.00, 42.50]	0.417
Факт инфекции	Да	216 (87.1%)	22 (100%)	0.087
	Нет	32 (12.9%)	0 (0.0%)	
Инфекция области хирургического вмешательства (%)	Есть	20 (11.3%)	3 (15.8%)	0.473
	Нет	157 (88.7%)	16 (84.2%)	
Инфекция ЦНС (%)	Есть	27 (10.9%)	8 (36.4%)	0.002
	Нет	221 (89.1%)	14 (63.6%)	
Инфекция мочевыводящей системы (%)	Есть	100 (40.3%)	9 (40.9%)	1.000
	Нет	148 (59.7%)	13 (59.1%)	
Инфекция кровотока(%)	Есть	27 (10.9%)	3 (13.6%)	0.721
	Нет	221 (89.1%)	19 (86.4%)	
Пневмонии (%)	Есть	175 (70.6%)	18 (81.8%)	0.330
	Нет	73 (29.4%)	4 (18.2%)	

Параметр	Значения	Нет ( <i>n</i> =248)	Установка НВД ( <i>n</i> =22)	<i>p</i>
Другие инфекции (%)	Есть	74 (29.8%)	8 (36.4%)	0.692
	Нет	174 (70.2%)	14 (63.6%)	

**Таблица 3.12 - Характеристики случаев в зависимости от установки НВД**

Параметр	Значения	Нет ( <i>n</i> =231)	Установка НВД ( <i>n</i> =21)	<i>p</i>
Пол (%)	жен	43 (18.6%)	4 (19.0%)	1.000
	муж	188 (81.4%)	17 (81.0%)	
Возраст, лет (медиана [МКР])		32.00 [24.50, 44.50]	31.00 [23.00, 41.00]	0.515
Факт инфекции	Да	195 (89.9%)	19 (100.0%)	0.230
	Нет	22 (10.1%)	0 (0.0%)	
Длительность ИВЛ (медиана [МКР])		19.00 [12.00, 30.00]	19.00 [15.00, 30.00]	0.264
Число койко-дней (медиана [МКР])		40.00 [25.00, 70.00]	40.00 [28.00, 49.00]	0.841
Длительность пребывания в ОРИТ (медиана [МКР])		22.00 [15.00, 37.00]	24.00 [18.00, 41.00]	0.355
Исход по ШИГ (%)	1	5 (23.8%)	7 (4.6%)	0.319
	2	3 (14.3%)	10 (6.6%)	
	3	7 (33.3%)	61 (40.1%)	
	4	5 (23.8%)	52 (34.2%)	
	5	1 (4.8%)	22 (14.5%)	

При анализе влияния выполнения костно-пластической трепанации с удалением гематомы, достоверные корреляции с развитием инфекции не выявлены (Таблица 3.13). Выполнение костно-пластической трепанации с удалением гематомы не приводило к увеличению частоты инфекции области хирургического вмешательства, длительности пребывания пациента в ОРИТ и в стационаре, в целом (Таблица 3.14). Влияние на исход по ШИГ также не выявлено.

**Таблица 3.13 - Характеристики случаев в зависимости от факта выполнения костно-пластической трепанации с удалением гематомы**

Параметр	Значения	Факт выполнения костно-пластической трепанации с удалением гематомы (n=23)	Нет (n=244)	<i>p</i>
Пол (%)	жен	6 (23.1%)	44 (18.0%)	0.716
	муж	20 (76.9%)	200 (82.0%)	
Возраст, лет (медиана [МКР])		36.00 [28.25, 53.50]	32.00 [24.00, 44.00]	0.224
Факт инфекции	Да	22 (84.6%)	216 (88.5%)	0.527
	Нет	4 (15.4%)	28 (11.5%)	
Инфекция области хирургического вмешательства (%)	Есть	4 (26.7%)	19 (10.5%)	0.082
	Нет	11 (73.3%)	162 (89.5%)	
Инфекция ЦНС (%)	Есть	5 (19.2%)	30 (12.3%)	0.488
	Нет	21 (80.8%)	214 (87.7%)	
Инфекция мочевыводящей системы (%)	Есть	15 (57.7%)	94 (38.5%)	0.092
	Нет	11 (42.3%)	150 (61.5%)	
Инфекция кровотока(%)	Есть	3 (11.5%)	27 (11.1%)	1.000
	Нет	23 (88.5%)	217 (88.9%)	
Пневмонии (%)	Есть	19 (73.1%)	174 (71.3%)	1.000
	Нет	7 (26.9%)	70 (28.7%)	
Другие инфекции (%)	Есть	5 (19.2%)	77 (31.6%)	0.282
	Нет	21 (80.8%)	167 (68.4%)	

**Таблица 3.14 - Характеристики случаев в зависимости от факта выполнения костно-пластической трепанации с удалением гематомы**

Параметр	Значения	Факт выполнения костно-пластической трепанации с удалением гематомы (n=23)	Нет (n=229)	<i>p</i>
Пол (%)	жен	4 (17.4%)	43 (18.8%)	1.000
	муж	19 (82.6%)	186 (81.2%)	
Возраст, лет (медиана [МКР])		37.00 [27.00, 48.00]	32.00 [24.00, 43.00]	0.301

Параметр	Значения	Факт выполнения костно-пластической трепанации с удалением гематомы ( $n=23$ )	Нет ( $n=229$ )	$p$
Факт инфекции	Да	18 (85.7%)	196 (91.2%)	0.425
	Нет	3 (14.3%)	19 (8.8%)	
Длительность ИВЛ (медиана [МКР])		20.00 [13.50, 26.00]	18.00 [12.00, 30.00]	0.567
Число койко-дней (медиана [МКР])		49.00 [30.00, 90.00]	39.00 [24.00, 69.00]	0.236
Длительность пребывания в ОРИТ (медиана [МКР])		27.00 [20.00, 32.00]	22.00 [16.00, 38.00]	0.384
Исход по ШИГ (%)	1	1 (4.3%)	30 (13.1%)	0.732
	2	2 (8.7%)	21 (9.2%)	
	3	8 (34.8%)	86 (37.6%)	
	4	8 (34.8%)	62 (27.1%)	
	5	4 (17.4%)	30 (13.1%)	

При анализе влияния выполнения резекционной трепанации с удалением вдавленного перелома и/или гематомы, выявлена достоверная корреляция с развитием инфекции области хирургического вмешательства ( $p = 0.024$ ) (Таблица 3.15). Выполнение резекционной трепанации с удалением вдавленного перелома и/или гематомы не приводило к увеличению длительности пребывания пациента в ОРИТ и в стационаре (Таблица 3.16). Влияние на исход по ШИГ также не выявлено.

**Таблица 3.15 - Характеристики случаев в зависимости от факта выполнения резекционной трепанации (РТ) с удалением вдавленного перелома и/или гематомы**

Параметр	Значения	Нет ( $n=235$ )	Факт РТ с удалением перелома/ гематомы ( $n=35$ )	$p$
Пол (%)	жен	44 (18.7%)	6 (17.1%)	1.000
	муж	191 (81.3%)	29 (82.9%)	
Возраст, лет (медиана [МКР])		32.00 [24.00, 46.00]	32.00 [26.50, 41.50]	0.861
Факт инфекции	Да	203 (86.4%)	35 (100.0%)	0.020
	Нет	32 (13.6%)	0 (0.0%)	
Инфекция области хирургического вмешательства (%)	Есть	16 (9.4%)	7 (26.9%)	0.024
	Нет	154 (90.6%)	19 (73.1%)	
Инфекция ЦНС (%)	Есть	31 (13.2%)	4 (11.4%)	1.000
	Нет	204 (86.8%)	31 (88.6%)	
Инфекция мочевыводящей системы (%)	Есть	93 (39.6%)	16 (45.7%)	0.613
	Нет	142 (60.4%)	19 (54.3%)	
Инфекция кровотока(%)	Есть	26 (11.1%)	4 (11.4%)	1.000
	Нет	209 (88.9%)	31 (88.6%)	
Пневмонии (%)	Есть	163 (69.4%)	30 (85.7%)	0.072
	Нет	72 (30.6%)	5 (14.3%)	
Другие инфекции (%)	Есть	69 (29.4%)	13 (37.1%)	0.461
	Нет	166 (70.6%)	22 (62.9%)	

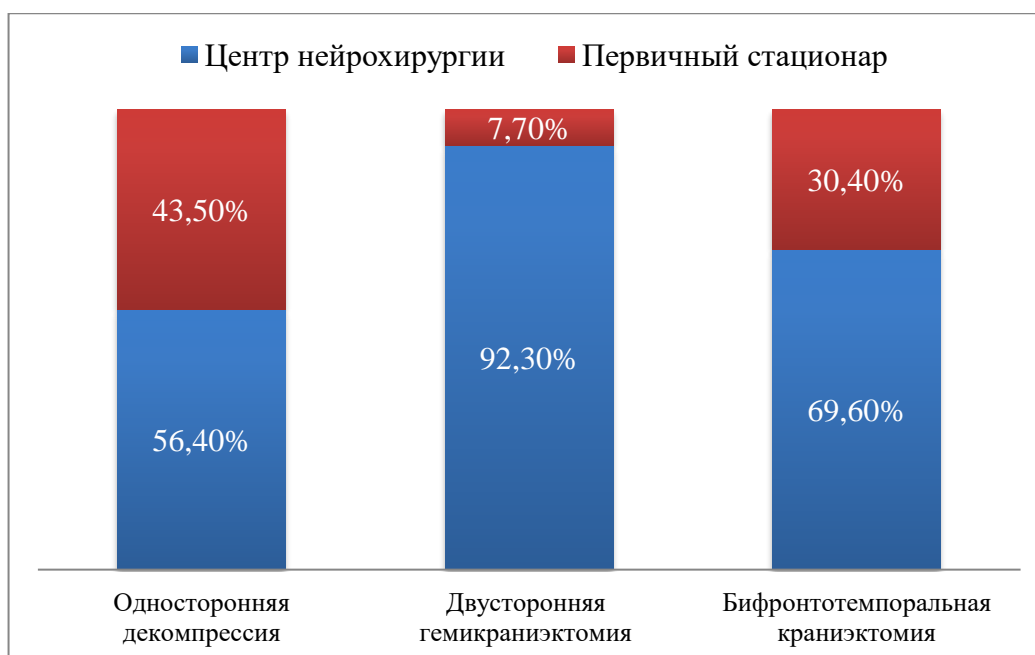
**Таблица 3.16 Характеристики случаев в зависимости от факта выполнения резекционной трепанации (РТ) с удалением вдавленного перелома и/или гематомы**

Параметр	Значения	Нет ( $n=217$ )	Факт РТ с удалением перелома/ гематомы ( $n=35$ )	$p$
Пол (%)	жен	41 (18.9%)	6 (17.1%)	0.990
	муж	176 (81.1%)	29 (82.9%)	
Возраст, лет (медиана [МКР])		32.00 [23.00, 45.00]	32.00 [25.50, 40.00]	0.637
Факт инфекции	Да	181 (89.2%)	33 (100.0%)	0.051
	Нет	22 (10.8%)	0 (0.0%)	

Параметр	Значения	Нет ( $n=217$ )	Факт РТ с удалением перелома/ гематомы ( $n=35$ )	$p$
Длительность ИВЛ (медиана [МКР])		19.00 [11.00, 30.00]	19.00 [14.00, 29.00]	0.482
Число койко-дней (медиана [МКР])		39.00 [25.00, 70.00]	42.00 [27.00, 57.50]	0.942
Длительность пребывания в ОРИТ (медиана [МКР])		23.00 [14.00, 38.00]	22.00 [16.00, 33.50]	0.812
Исход по ШИГ (%)	1	28 (12.9%)	3 (8.6%)	0.847
	2	21 (9.7%)	2 (5.7%)	
	3	80 (36.9%)	14 (40.0%)	
	4	58 (26.7%)	12 (34.3%)	
	5	30 (13.8%)	4 (11.4%)	

При анализе влияния односторонней декомпрессии, выявлены достоверные корреляции с развитием инфекции области хирургического вмешательства ( $p = 0.005$ ) (Таблица 3.17). При анализе влияния выполнения двусторонней гемикраниэктомии и бифронтотемпоральной краниэктомии, достоверные корреляции с развитием инфекции (в том числе инфекции области хирургического вмешательства) не выявлены (Таблицы 3.18 и 3.19).

Почти у половины (43,6%) исследованных пациентов с односторонней декомпрессией, нейрохирургическое вмешательство выполнялось в стационаре первичной госпитализации (Рисунок 3.10), что также могло существенно увеличить риски формирования инфекции области хирургического вмешательства. 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.



**Рисунок 3.10 - Распределение пациентов с односторонней декомпрессией в зависимости от места выполнения нейрохирургического вмешательства**

Достоверные корреляции между выполнением декомпрессии и развитием других инфекционных осложнений (в том числе инфекцией ЦНС) не выявлены.

**Таблица 3.17 - Характеристики случаев в зависимости от факта выполнения односторонней лобно-височно-теменной декомпрессии**

Параметр	Значения	Нет (n=208)	Факт односторонней декомпрессии (n=62)	p
Пол (%)	жен	39 (18.8%)	11 (17.7%)	1.000
	муж	169 (81.2%)	51 (82.3%)	
Возраст, лет (медиана [МКР])		31.50 [23.00, 43.00]	39.50 [29.25, 49.25]	0.006
Факт инфекции	Да	181 (87.0%)	57 (91.9%)	0.408
	Нет	27 (13.0%)	5 (8.1%)	
Инфекция области хирургического вмешательства (%)	Есть	12 (7.9%)	11 (25.0%)	0.005
	Нет	140 (92.1%)	33 (75.0%)	
Инфекция ЦНС (%)	Есть	22 (10.6%)	13 (21.0%)	0.055
	Нет	186 (89.4%)	49 (79.0%)	
Инфекция мочевыводящей системы (%)	Есть	79 (38.0%)	30 (48.4%)	0.187
	Нет	129 (62.0%)	32 (51.6%)	

Параметр	Значения	Нет (n=208)	Факт односторонней декомпрессии (n=62)	p
Инфекция кровотока(%)	Есть	21 (10.1%)	9 (14.5%)	0.458
	Нет	187 (89.9%)	53 (85.5%)	
Пневмонии (%)	Есть	148 (71.2%)	45 (72.6%)	0.954
	Нет	60 (28.8%)	17 (27.4%)	
Другие инфекции (%)	Есть	66 (31.7%)	16 (25.8%)	0.464
	Нет	142 (68.3%)	46 (74.2%)	

**Таблица 3.18 - Характеристики случаев в зависимости от факта выполнения двусторонней гемикраниэктомии**

Параметр	Значения	Факт двусторонней гемикраниэктомии (n=13)	Нет (n=257)	p
Пол (%)	жен	0 (0.0%)	50 (19.5%)	0.163
	муж	13 (100.0%)	207 (80.5%)	
Возраст, лет (медиана [МКР])		40.00 [32.00, 55.00]	32.00 [24.00, 44.00]	0.107
Факт инфекции	Да	11 (84.6%)	227 (88.3%)	0.605
	Нет	2 (15.4%)	30 (11.7%)	
Инфекция области хирургического вмешательства (%)	Есть	1 (12.5%)	22 (11.7%)	1.000
	Нет	7 (87.5%)	166 (88.3%)	
Инфекция ЦНС (%)	Есть	3 (23.1%)	32 (12.5%)	0.229
	Нет	10 (76.9%)	225 (87.5%)	
Инфекция мочевыводящей системы (%)	Есть	7 (53.8%)	102 (39.7%)	0.468
	Нет	6 (46.2%)	155 (60.3%)	
Инфекция кровотока(%)	Есть	7 (7.7%)	29 (11.3%)	1.000
	Нет	12 (92.3%)	228 (88.7%)	
Пневмонии (%)	Есть	9 (69.2%)	184 (71.6%)	1.000
	Нет	4 (30.8%)	73 (28.4%)	
Другие инфекции (%)	Есть	4 (30.8%)	78 (30.4%)	1.000
	Нет	9 (69.2%)	179 (69.6%)	



**Таблица 3.19 - Характеристики случаев в зависимости от факта выполнения бифронтотемпоральной краниэктомии**

Параметр	Значения	Факт бифронтотемпоральной краниэктомии (n=23)	Нет (n=247)	<i>p</i>
Пол (%)	жен	5 (21.7%)	45 (18.2%)	0.893
	муж	18 (78.3%)	202 (81.8%)	
Возраст, лет (медиана [МКР])		33.00 [26.50, 47.00]	32.00 [24.00, 44.50]	0.296
Факт инфекции	Да	20 (87.0%)	218 (88.3%)	0.743
	Нет	3 (13.0%)	29 (11.7%)	
Инфекция области хирургического вмешательства (%)	Есть	4 (26.7%)	19 (10.5%)	0.082
	Нет	11 (73.3%)	162 (89.5%)	
Инфекция ЦНС (%)	Есть	6 (26.1%)	29 (11.7%)	0.102
	Нет	17 (73.9%)	218 (88.3%)	
Инфекция мочевыводящей системы (%)	Есть	11 (47.8%)	98 (39.7%)	0.589
	Нет	12 (52.2%)	149 (60.3%)	
Инфекция кровотока(%)	Есть	4 (17.4%)	26 (10.5%)	0.301
	Нет	19 (82.6%)	221 (89.5%)	
Пневмонии (%)	Есть	15 (65.2%)	178 (72.1%)	0.650
	Нет	8 (34.8%)	69 (27.9%)	
Другие инфекции (%)	Есть	10 (43.5%)	72 (29.1%)	0.233
	Нет	13 (56.5%)	175 (70.9%)	

Выполнение односторонней декомпрессии не приводило к увеличению длительности пребывания пациента в ОРИТ, однако длительность их пребывания в стационаре была достоверно дольше ( $p = 0.007$ ) (Таблица 3.20).

**Таблица 3.20 - Характеристики случаев в зависимости от факта выполнения односторонней лобно-височно-теменной декомпрессии**

Параметр	Значения	Нет ( <i>n</i> =178)	Факт односторонней декомпрессии ( <i>n</i> =58)	<i>p</i>
Пол (%)	жен	32 (18.0%)	11 (19.0%)	1.000
	муж	146 (82.0%)	47 (81.0%)	
Возраст, лет (медиана [МКР])		31.50 [23.00, 43.00]	39.50 [29.25, 49.25]	0.015
Факт инфекции	Да	161 (90.4%)	53 (91.4%)	1.000
	Нет	17 (9.6%)	5 (8.6%)	
Длительность ИВЛ (медиана [МКР])		18.00 [12.00, 28.75]	20.00 [12.00, 30.75]	0.234
Число койко-дней (медиана [МКР])		35.00 [24.00, 61.75]	54.50 [29.25, 89.50]	0.007
Длительность пребывания в ОРИТ (медиана [МКР])		22.00 [14.25, 35.50]	26.50 [17.00, 41.50]	0.085
Исход по ШИГ (%)	1	19 (10.7%)	9 (15.5%)	0.618
	2	15 (8.4%)	7 (12.1%)	
	3	69 (38.0%)	22 (37.9%)	
	4	50 (28.1%)	15 (25.9%)	
	5	25 (14.0%)	5 (8.6%)	

Выявлена корреляция между неблагоприятными исходами по ШИГ и выполнением двусторонней гемикраниэктомии ( $p = 0.033$ ), бифронтотемпоральной краниэктомии ( $p = 0.002$ ) (Таблицы 3.21 и 3.22), при этом, данные нейрохирургические вмешательства требовалось пациентам с крайне тяжелой ЧМТ, при которой внутричерепная гипертензия, не купировалась консервативными методами.

**Таблица 3.21 - Характеристики случаев в зависимости от факта выполнения двусторонней гемикраниэктомии**

Параметр	Значения	Факт двусторонней гемикраниэктомии (n=13)	Нет (n=223)	p
Пол (%)	жен	0 (0.0%)	43 (19.3%)	0.167
	муж	13 (100.0%)	180 (80.7%)	
Возраст, лет (медиана [МКР])		40.00 [32.00, 55.00]	32.00 [24.00, 44.00]	0.109
Факт инфекции	Да	11 (84.6%)	203 (91.0%)	0.346
	Нет	2 (15.4%)	20 (9.0%)	
Длительность ИВЛ (медиана [МКР])		18.00 [8.00, 32.00]	19.00 [12.00, 30.00]	0.874
Число койко-дней (медиана [МКР])		36.00 [8.00, 66.00]	38.00 [25.00, 70.00]	0.407
Длительность пребывания в ОРИТ (медиана [МКР])		22.00 [8.00, 60.00]	23.00 [16.00, 37.00]	0.933
Исход по ШИГ (%)	1	5 (38.5%)	23 (10.3%)	0.033
	2	2 (15.4%)	20 (9.0%)	
	3	4 (30.8%)	87 (39.0%)	
	4	2 (15.4%)	63 (28.3%)	
	5	0 (0.0%)	30 (13.5%)	

**Таблица 3.22 - Характеристики случаев в зависимости от факта выполнения бифронтотемпоральной краниэктомии**

Параметр	Значения	Факт бифронтотемпоральной краниэктомии (n=23)	Нет (n=213)	p
Пол (%)	жен	5 (21.7%)	38 (17.8%)	0.860
	муж	18 (78.3%)	175 (82.2%)	
Возраст, лет (медиана [МКР])		33.00 [26.50, 47.00]	32.00 [24.00, 45.00]	0.291
Факт инфекции	Да	20 (87.0%)	194 (91.1%)	0.458
	Нет	3 (13.0%)	19 (8.9%)	
Длительность ИВЛ (медиана [МКР])		21.00 [11.00, 37.00]	18.00 [12.00, 29.00]	0.443
Число койко-дней (медиана [МКР])		45.00 [18.00, 83.00]	37.00 [25.00, 68.00]	0.792

Параметр	Значения	Факт бифронтотемпо- ральной краниэктомии (n=23)	Нет (n=213)	<i>p</i>
Длительность пребывания в ОРИТ (медиана [МКР])		37.00 [12.50, 47.00]	22.00 [16.00, 34.00]	0.333
Исход по ШИГ (%)	1	7 (30.4%)	21 (9.9%)	0.002
	2	4 (17.4%)	18 (8.5%)	
	3	7 (30.4%)	84 (39.4%)	
	4	1 (4.3%)	64 (30.0%)	
	5	4 (17.4%)	26 (12.2%)	

Выполнение двусторонней гемикраниэктомии и бифронтотемпоральной краниэктомии не приводило к увеличению длительности пребывания пациента в ОРИТ и в стационаре.

### 3.3 Этиология ранних инфекционных осложнений в остром периоде ЧМТ

Для оценки этиологии ранних (первые 72 ч с момента травмы) инфекционных осложнений в остром периоде ЧМТ проанализированы результаты микробиологических исследований, взятых при поступлении в ОРИТ Центра, у 145 больных в остром периоде ЧМТ. Из них 104 пациента, описанных в первой части главы, поступило в период с 2010 по 2019 г, а также дополнительно исследован 41 пациент, соответствующий тем же критериям включения в исследование и госпитализированный с 2020 по 2021 г.

Были проанализированы данные 294 микробиологических исследований – крови, мочи, эндотрахеального аспирата. Важно отметить, что микробиологические исследования ликвора носили единичный характер, в том числе в связи с невозможностью выполнения люмбальной пункции на фоне внутричерепной гипертензии в остром периоде ЧМТ.

Распределение патогенов, выявленных в эндотрахеальном аспирате представлено в Таблице 3.23.

**Таблица 3.23 - Распределение по частоте выявленных изолятов в эндотрахеальном аспирате**

Изолят	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

Ряд изолятов также могут колонизировать дыхательные пути; например, некоторые микроорганизмы, такие как Candida spp, CoNS и энтерококки, не являются патогенами, обуславливающими пневмонию.

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%.

Рост крови выявлен у 4 пациентов, в большинстве случаев (75%) выявлен коагулазонегативный стафилококк (CoNS), грамотрицательная флора – у 1 пациента.

С целью оценки динамики данных о преобладающих возбудителях инфекции, выделены четыре временных промежутка, соответствующих году госпитализации пациентов:

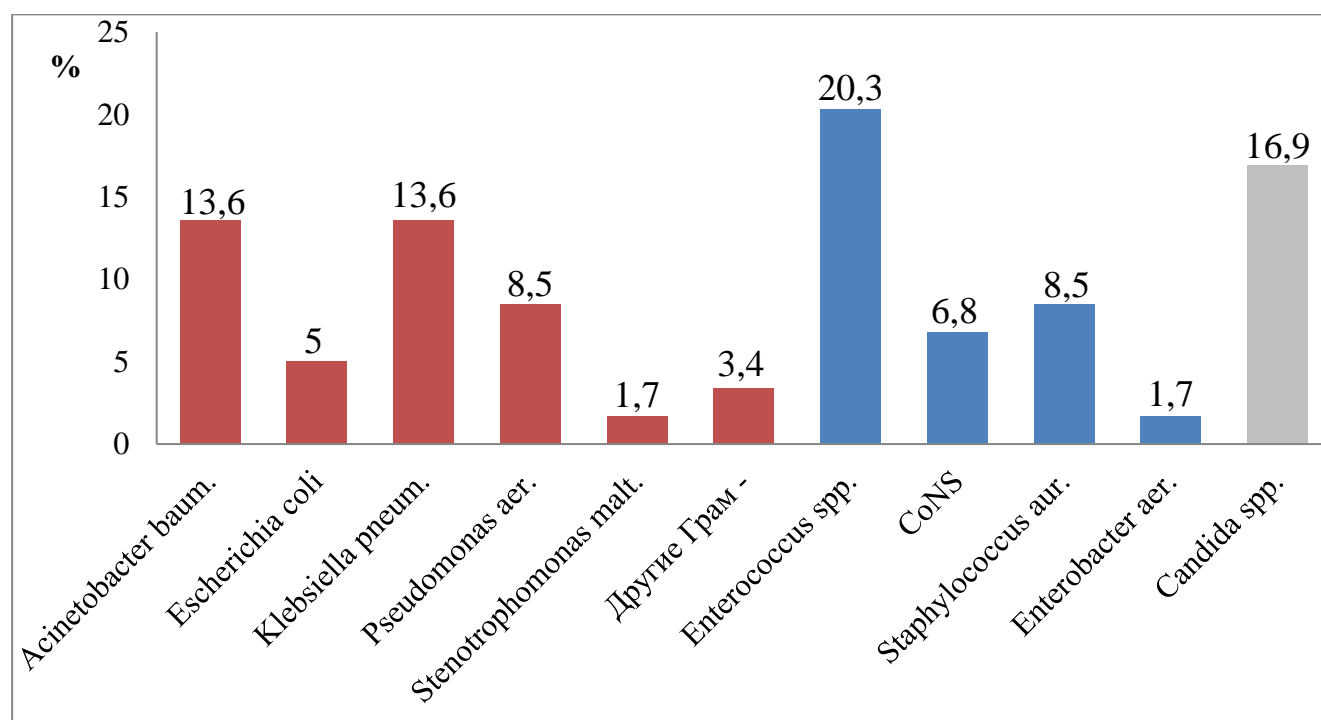
1. 2010-2013 г – 31 пациент
2. 2014-2016 г – 41 пациент
3. 2017-2019 г – 32 пациента
4. 2020-2021 г – 41 пациент

### *Анализ данных пациентов, госпитализированных с 2010 по 2013 г.*

Во временной промежуток с 2010 по 2013г. включен в исследование 31 пациент, госпитализированный в первые 72 ч с момента ЧМТ. При поступлении у всех пациентов были взяты микробиологические исследования крови, мочи, эндотрахеального аспирата. У двух пациентов дополнительно исследовались образцы ликвора (у обоих пациентов был факт выполнения нейрохирургического вмешательства в первичном стационаре). У одного пациента выполнено микробиологическое исследование раны мягких тканей головы.

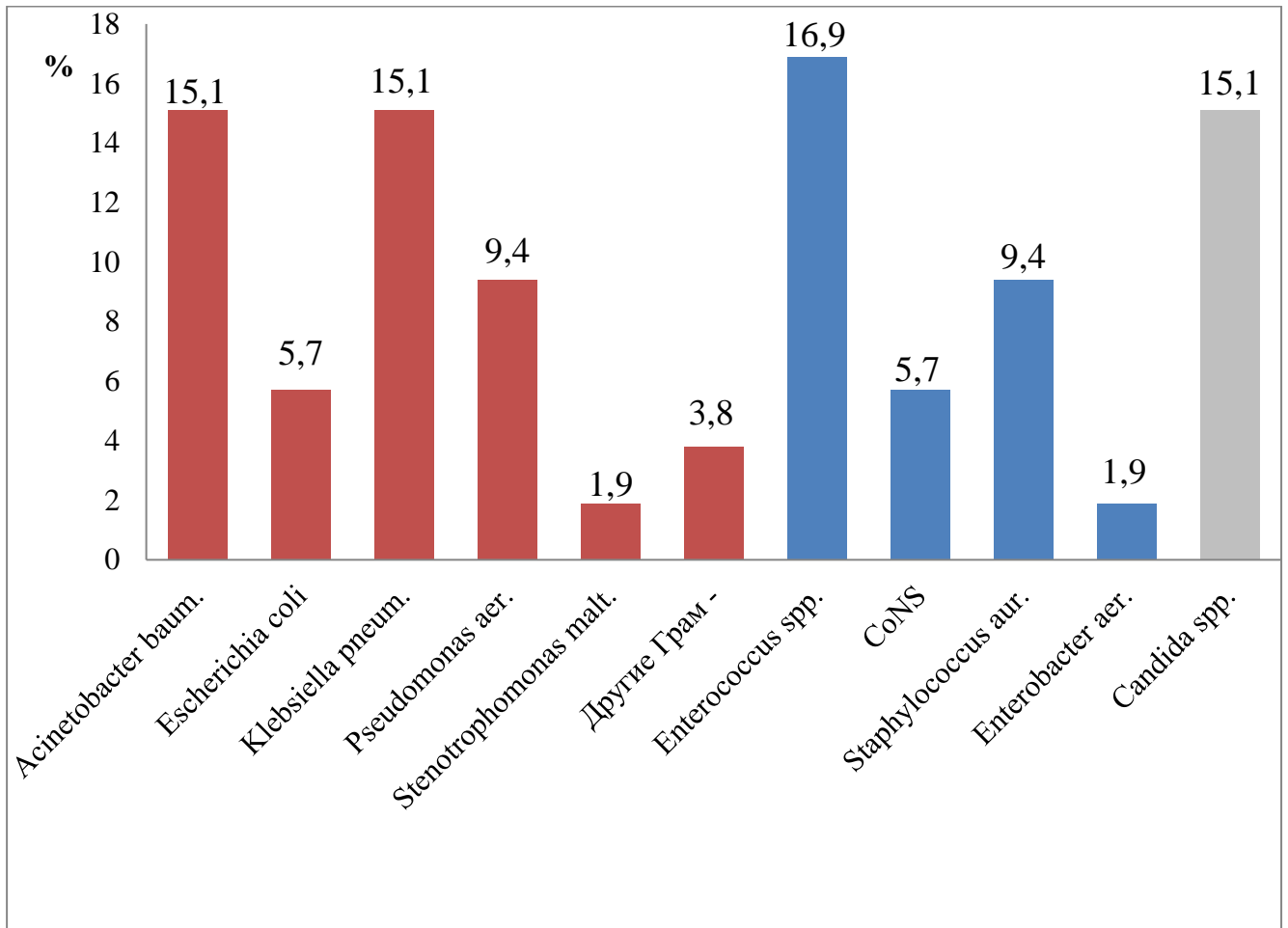
Таким образом, проанализированы данные 96 микробиологических проб, из них в 34 случаях (35%) выявлен рост флоры. Чаще всего (88%) выявлен рост эндотрахеального аспирата, 9% - мочи, 3% крови. Взятые образцы ликвора и раневой поверхности были стерильны.

Чаще всего (Рисунок 3.11), в 20,3% случаев, выявлен рост энтерококка (*Enterococcus spp.*). У 16,9% исследованных пациентов выявлен рост *Candida spp.* У 15,3% - рост стафилококка: 8,5% - *Staphylococcus aureus* и 6,8% - CoNS (коагулозонегативный). На 4 и 5 месте по частоте встречаемости (по 13,6%) стояли *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*.



**Рисунок 3.11 - Результаты 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 (Рисунок 3.12), отмечено, что наиболее часто выявлен рост *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* (по 15,1%).



**Рисунок 3.12 - Структура данных микробиологических исследований аспирата (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2010 по 2013 г (красным обозначена грамотрицательная флора, синим – грамположительная)**

В структуре данных микробиологических исследований мочи, выявлено два микроорганизма - *Enterococcus spp.* (60%) и *Candida spp.* – (40%).

Из исследованных пациентов у одного была выявлена инфекция кровотока, по данным микробиологического исследования обусловленная CoNS.

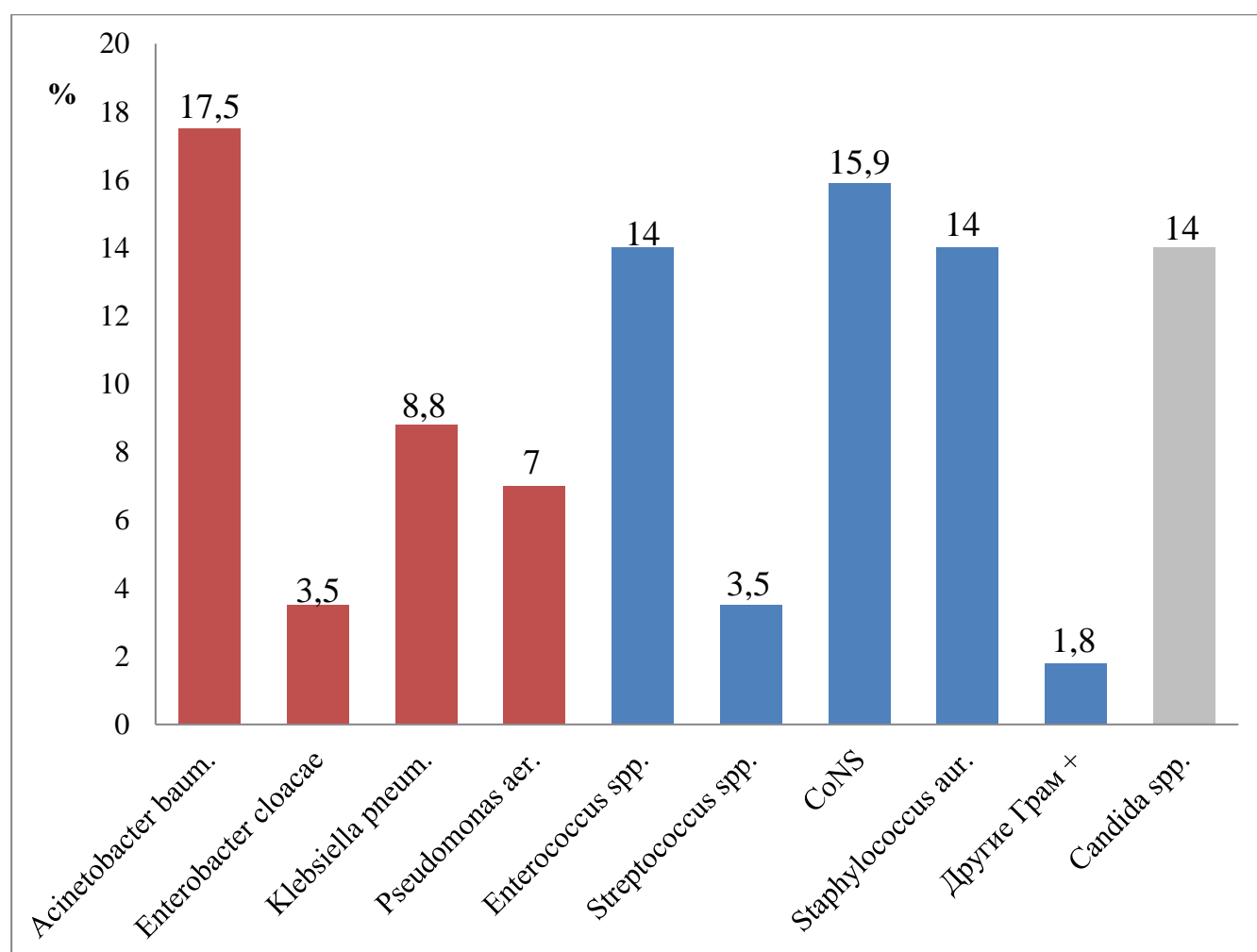
#### ***Анализ данных пациентов, госпитализированных с 2014 по 2016 г.***

Во временной промежуток с 2014 по 2016г. включены в исследование 41 пациент, госпитализированный в первые 72 ч с момента ЧМТ. При поступлении у 39 пациентов были взяты микробиологические исследования крови, мочи,

эндотрахеального аспирата. У двух пациентов посевы не брались – оба характеризовались ШКГ 14-15 баллов, самостоятельным дыханием, на следующие сутки они были переведены в клиническое отделение. У одного пациента дополнительно исследовался образец ликвора (был факт выполнения нейрохирургического вмешательства в первичном стационаре).

Таким образом, проанализированы данные 126 микробиологических проб, из них в 41 случае (32%) выявлен рост флоры. Чаще всего (77%) выявлен рост образца эндотрахеального аспирата, 17% - мочи, по 6% - крови.

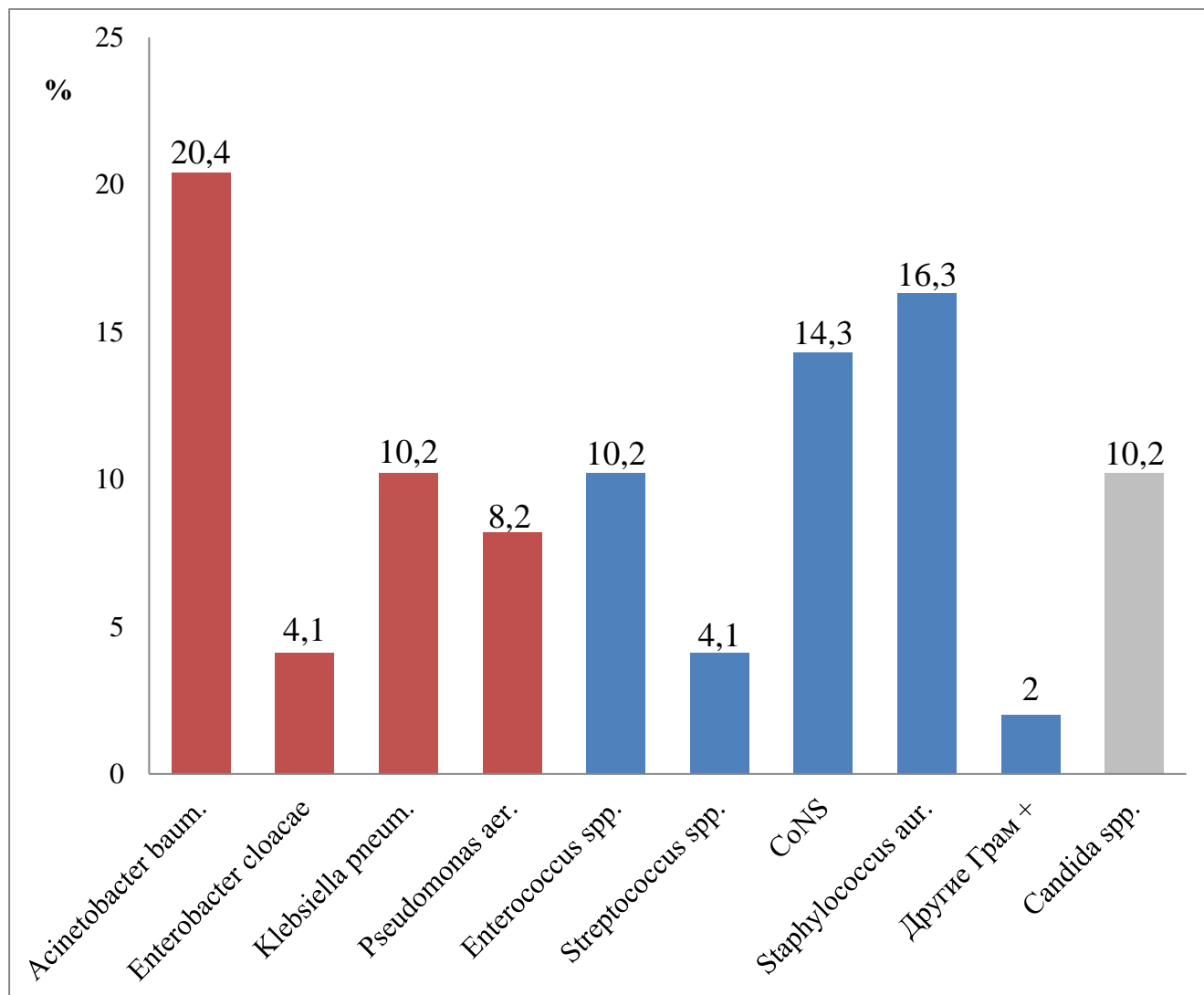
У исследованных пациентов выполнена оценка структуры результатов микробиологических исследований (Рисунок 3.13). У 17,5% исследованных пациентов выявлен рост *Acinetobacter baumannii*.



**Рисунок 3.13 - Результаты микробиологических исследований (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2014 по 2016 г (красным обозначена грамотрицательная флора, синим – грамположительная)**



Исследуя структуру данных микробиологических исследований аспирата (Рисунок 3.14), отмечено, что наиболее часто может быть выявлен рост *Acinetobacter baumannii* (20,4%), *Staphylococcus aur.* (16,3%), *Klebsiella pneumoniae* (10,2%).



**Рисунок 3.14 - Структура данных микробиологических исследований аспирата (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2014 по 2016 г (красным обозначена грамотрицательная флора, синим – грамположительная)**

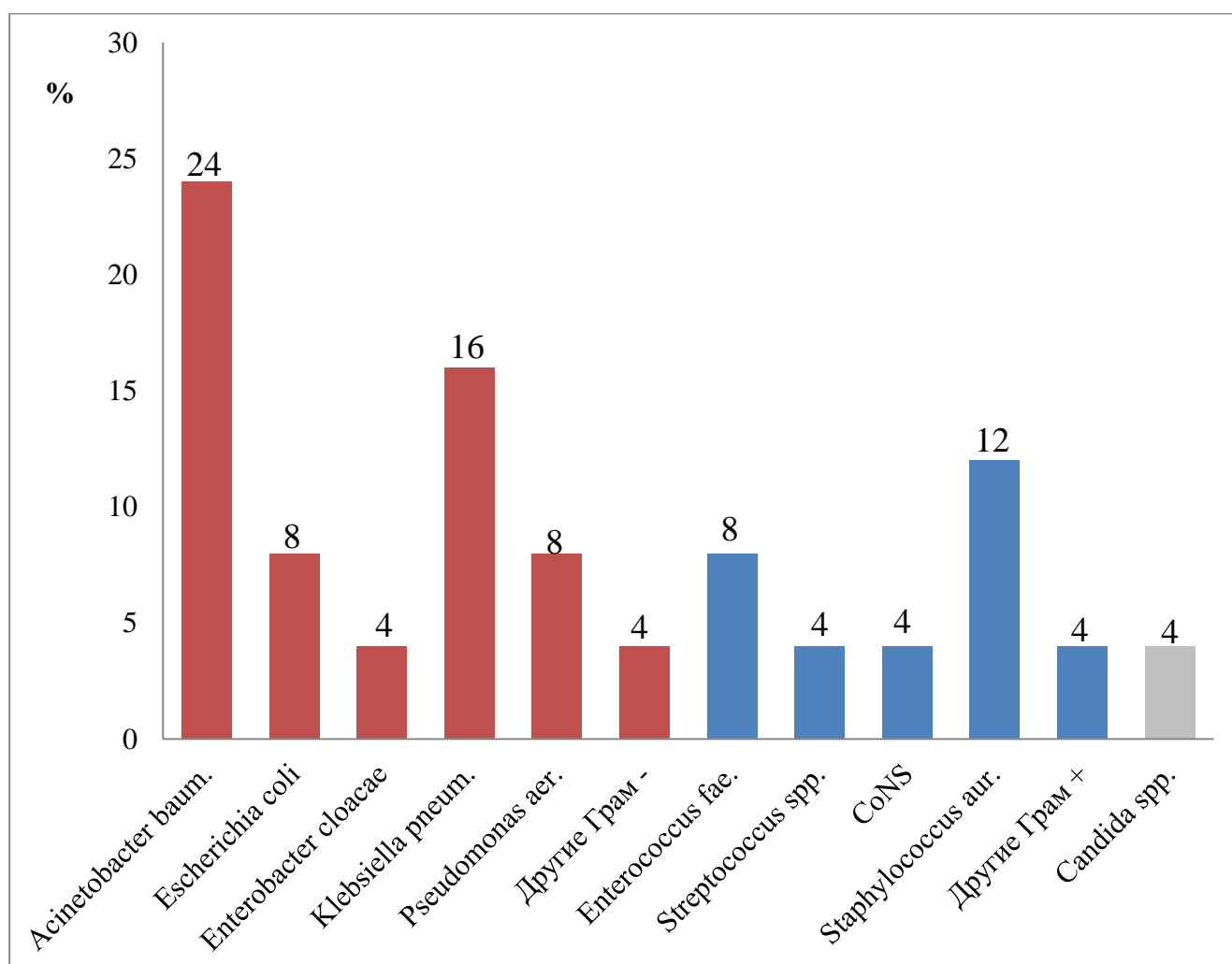
Структура данных микробиологических исследований мочи осталась прежней: выявлено два микроорганизма - *Enterococcus spp.* (50% случаев) и *Candida spp.*

Из исследованных пациентов у двух была выявлена инфекция кровотока, по данным микробиологического исследования, обусловленная CoNS.

### *Анализ данных пациентов, госпитализированных с 2017 по 2019 г.*

Во временной промежуток с 2017 по 2019г. включены в исследование 32 пациента, госпитализированные в первые 72 ч с момента ЧМТ. При поступлении у 26 пациентов были взяты микробиологические исследования крови и мочи, 24 - эндотрахеального аспирата. У 5 пациентов образцы не брались – они характеризовались высоким уровнем бодрствования, самостоятельным дыханием, на следующие сутки они были переведены в клиническое отделение.

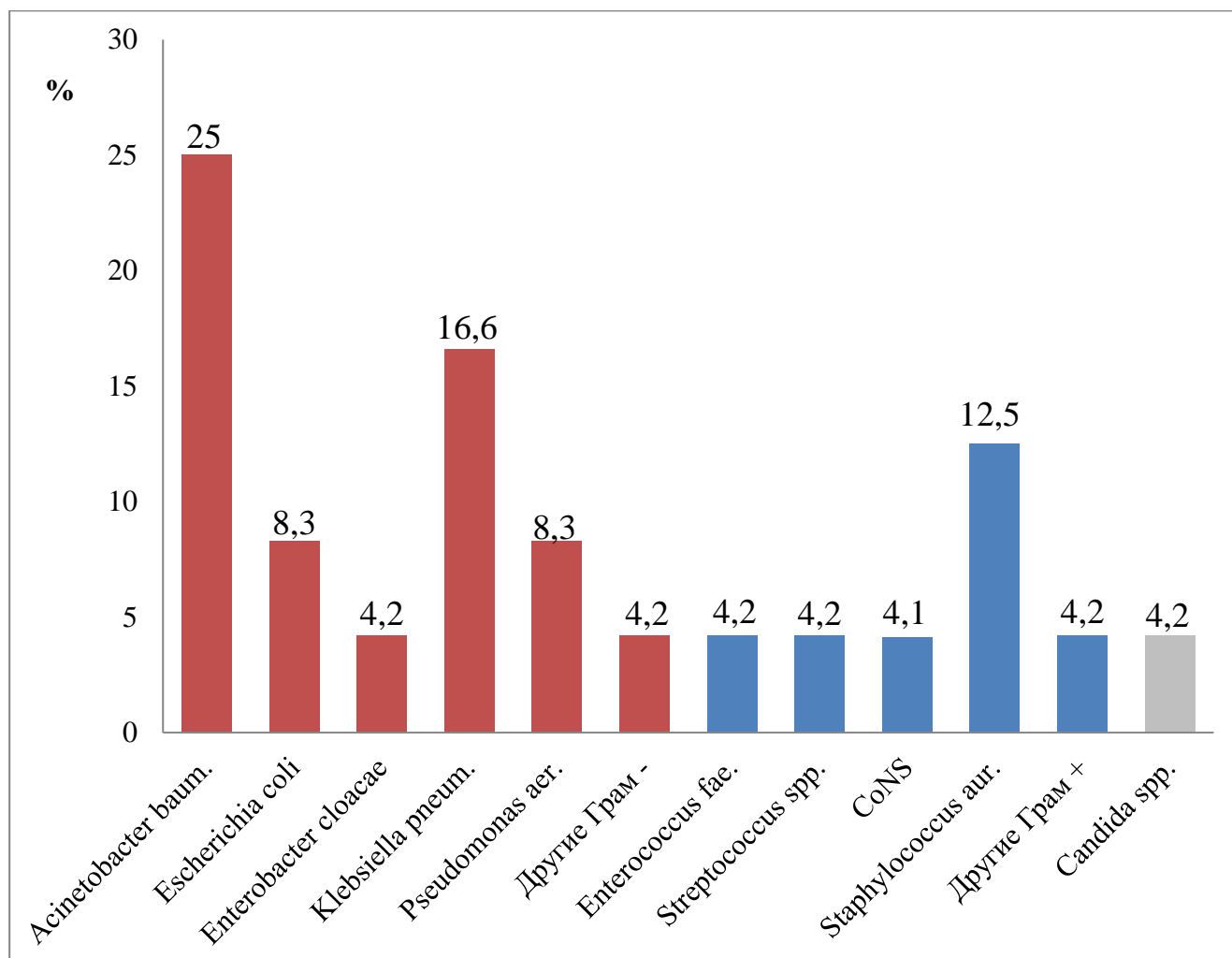
Таким образом, проанализированы данные 93 микробиологических проб (Рисунок 3.15), из них в 18 случаях (18,8%) выявлен рост флоры. Чаще всего (92%) выявлен рост образцов эндотрахеального аспирата, 8% - мочи.



**Рисунок 3.15 - Результаты микробиологических исследований (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2017 по 2019 г (красным обозначена грамотрицательная флора, синим – грамположительная)**

Чаще всего (График №18), в 24% случаев, выявлен рост *Acinetobacter baumannii*, у 16% пациентов - *Klebsiella pneumoniae*, у 12% - *Staphylococcus aureus*.

Исследуя структуру данных микробиологических исследований аспирата (Рисунок 3.16), выявлено, что наиболее распространенными являются *Acinetobacter baumannii* (25%), *Klebsiella pneumoniae* (16,6%) и *Staphylococcus aureus* (12,5%).



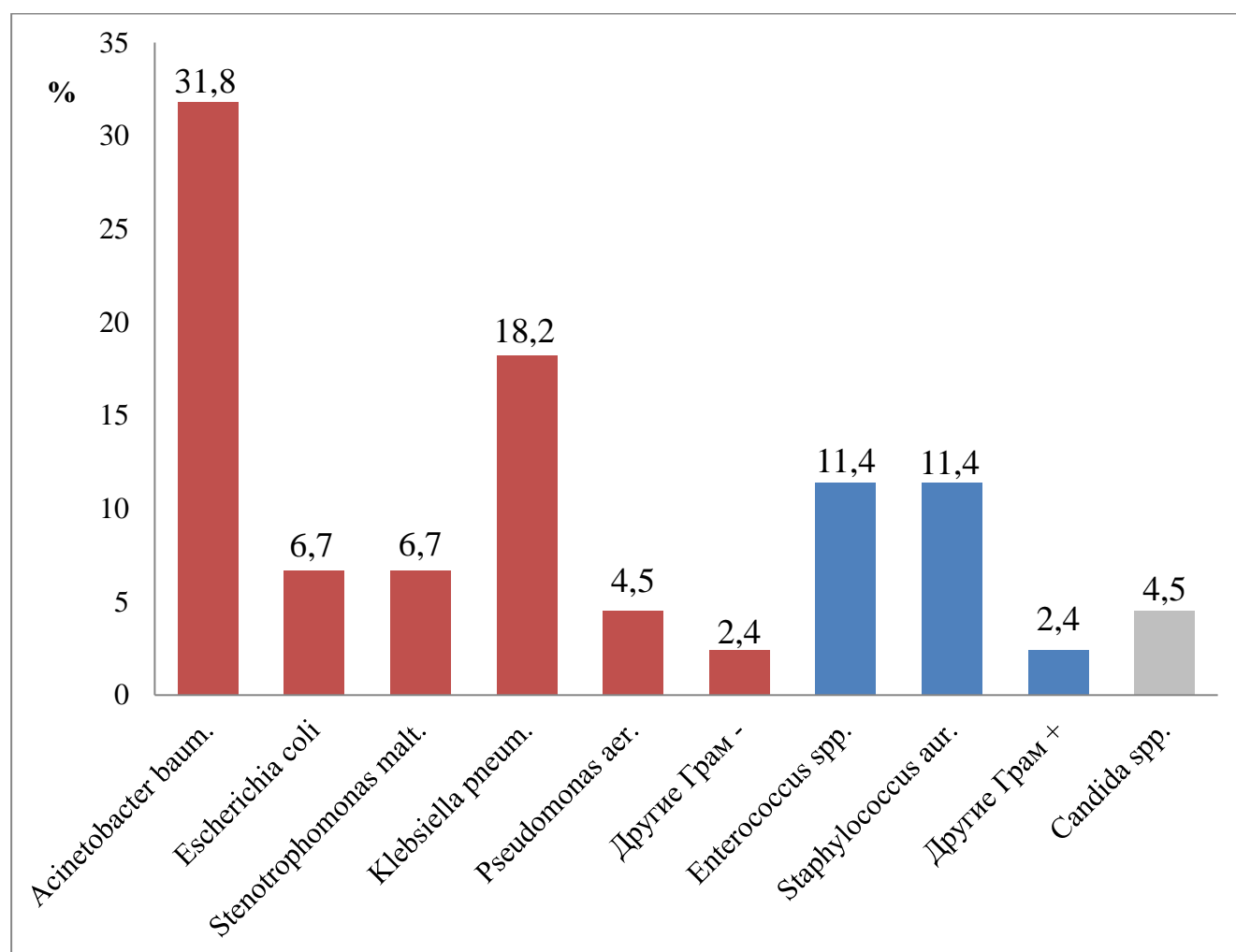
**Рисунок 3.16 - Структура данных микробиологических исследований аспирата (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2017 по 2019 г (красным обозначена грамотрицательная флора, синим – грамположительная)**

Из исследованных пациентов, у одного выявлен рост образца мочи *Enterococcus faecalis*. Микробиологического высева из образцов крови не обнаружено.

*Анализ данных пациентов, госпитализированных с 2020 по 2021 г.*

Во временной промежуток с 2020 по 2021г. включены в исследование 41 пациент, госпитализированный в первые 72 ч с момента ЧМТ. При поступлении у 36 пациентов были взяты микробиологические исследования мочи, 34 - крови и 30 - эндотрахеального аспирата. У 5 пациентов посевы не брались – они характеризовались высоким уровнем бодрствования, самостоятельным дыханием, на следующие сутки они были переведены в клиническое отделение.

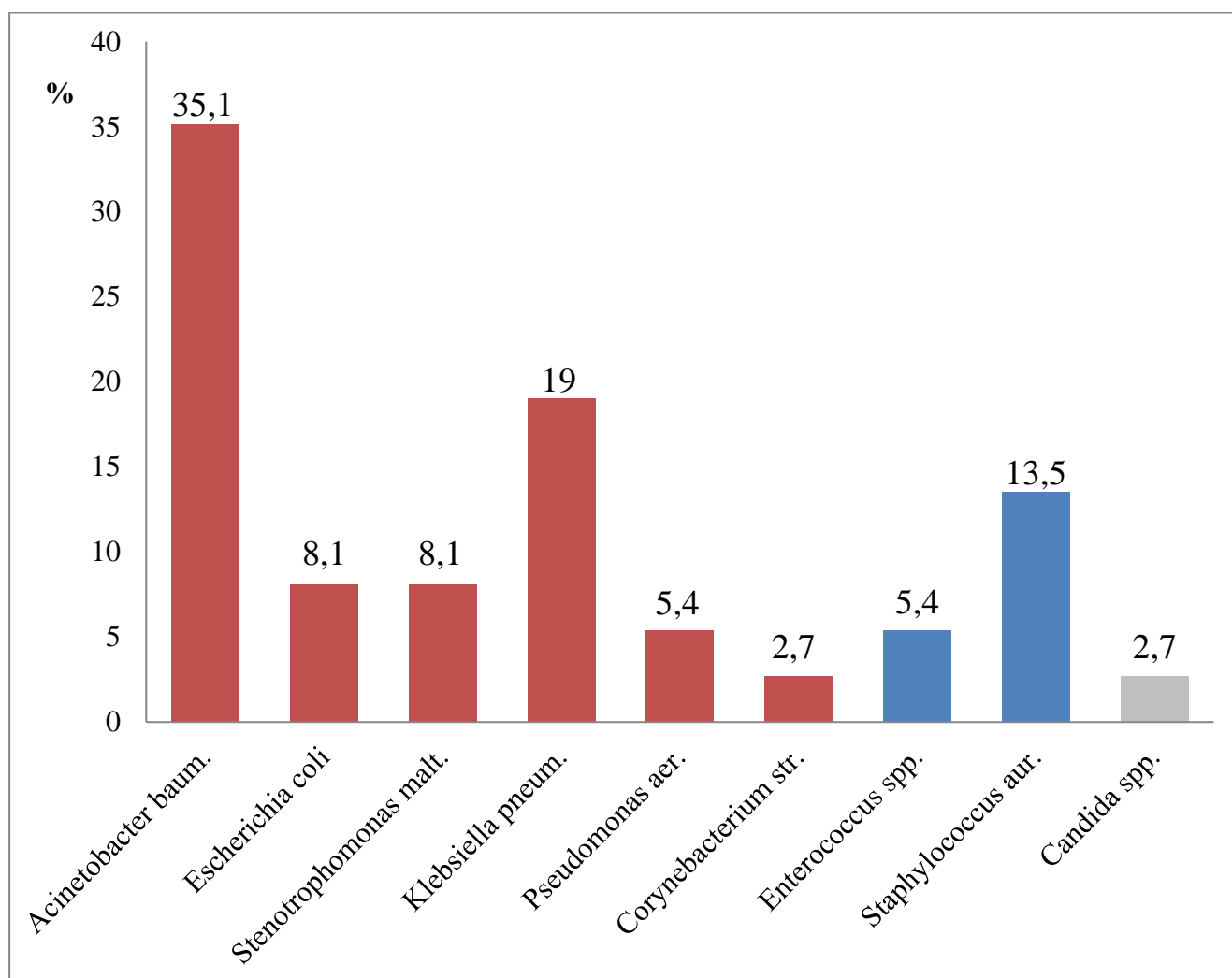
Таким образом, проанализированы данные 100 микробиологических проб, из них в 32 (26%) выявлен рост флоры. Чаще всего (56%) выявлен рост образца эндотрахеального аспирата. Рост мочи - 19%, крови - 3,1%. У 15 пациентов микробиологические исследования не выявили патогенов.



**Рисунок 3.17 - Результаты микробиологических исследований (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2020 по 2021 г (красным обозначена грамотрицательная флора, синим – грамположительная)**

Чаще всего (Рисунок 3.17), в 31,8% случаев, выявлен рост *Acinetobacter baumannii*. У 18,2% исследованных пациентов выявлен рост *Klebsiella pneumoniae*.

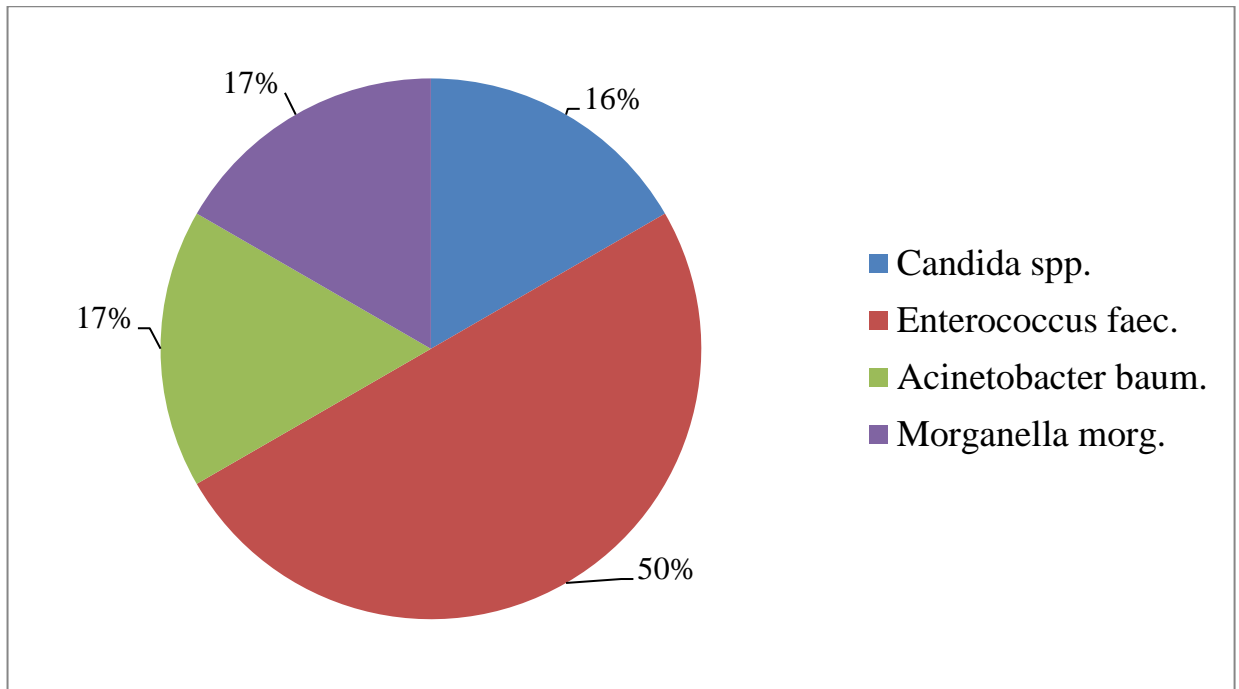
Исследуя структуру данных микробиологических исследований аспирата (Рисунок 3.18), выявлено, что наиболее распространенными являются *Acinetobacter baumannii* (35,1%), *Klebsiella pneumoniae* (19%) и *Staphylococcus aureus* (13,5%).



**Рисунок 3.18 - Структура данных микробиологических исследований аспирата (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2020 по 2021 г (красным обозначена грамотрицательная флора, синим – грамположительная)**

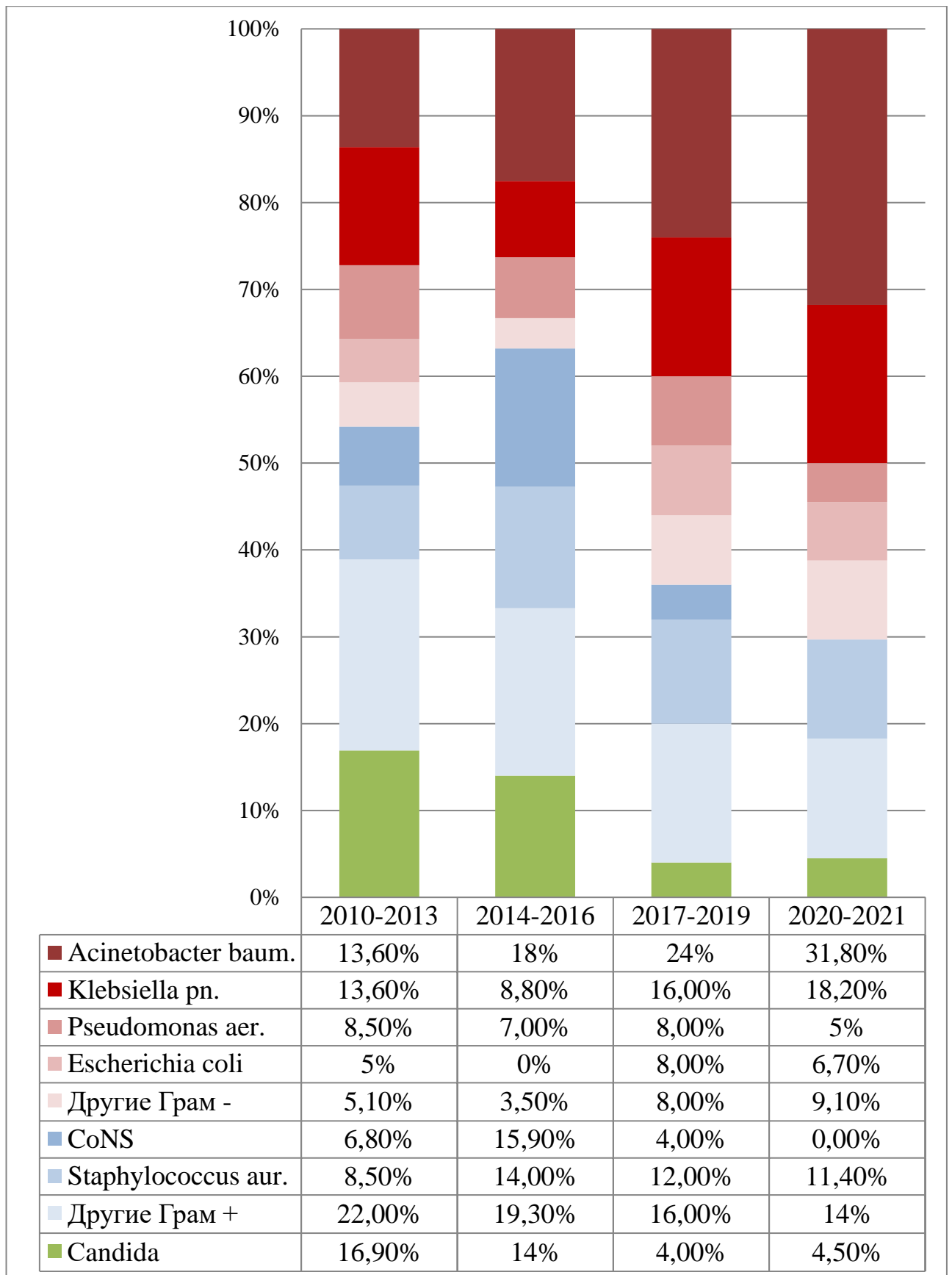
Из исследованных пациентов, у 1 пациента был выявлен рост полирезистентной *Klebsiella pneumoniae* из образца крови.

У 6 пациентов выявлен рост образца мочи (Рисунок 3.19): в половине случаев рост был обусловлен *Enterococcus spp.*



**Рисунок 3.19 - Структура данных микробиологических исследований мочи (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2020 по 2021 г.**

Таким образом, анализируя данные микробиологических исследований сред пациентов в остром периоде ЧМТ в первые 72 ч с момента травмы, можно заметить преобладание Грам отрицательной флоры (выделено красным) над Грам положительной (выделено голубым) (Рисунок 3.20).



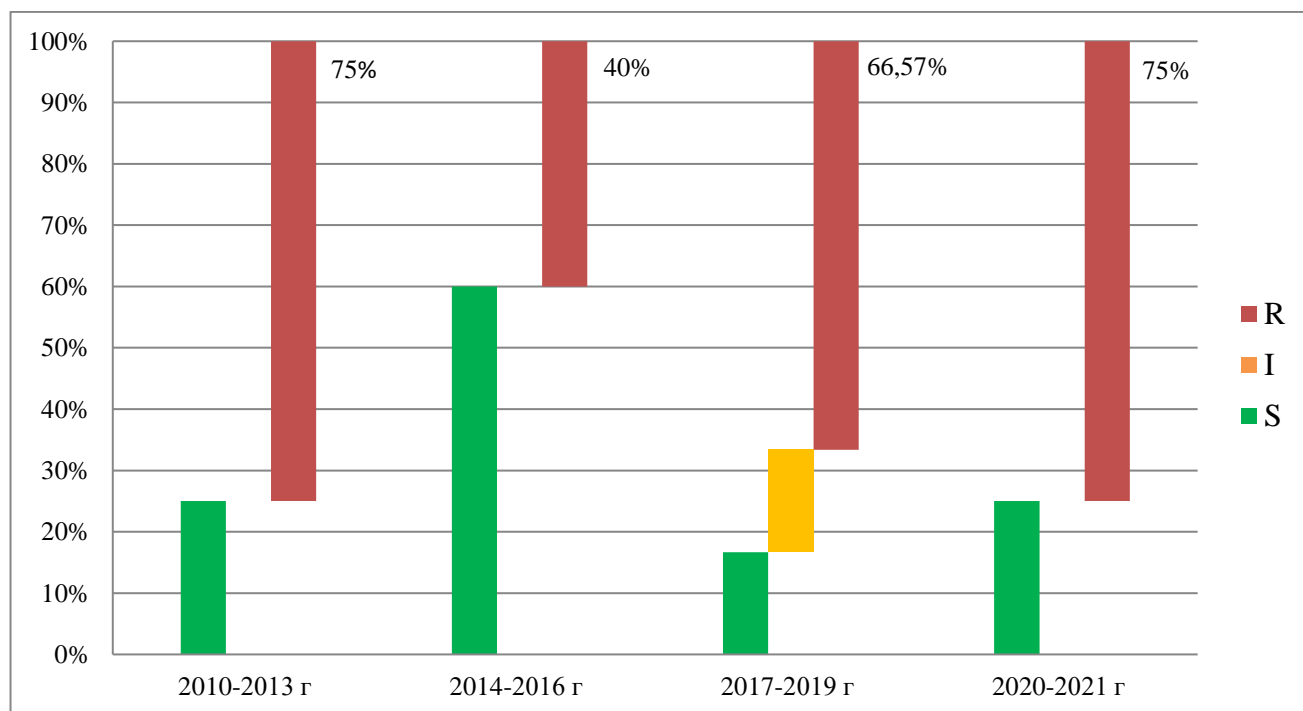
**Рисунок 3.20 - Динамика данных микробиологических исследований (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ за 10 лет**

### 3.4 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*

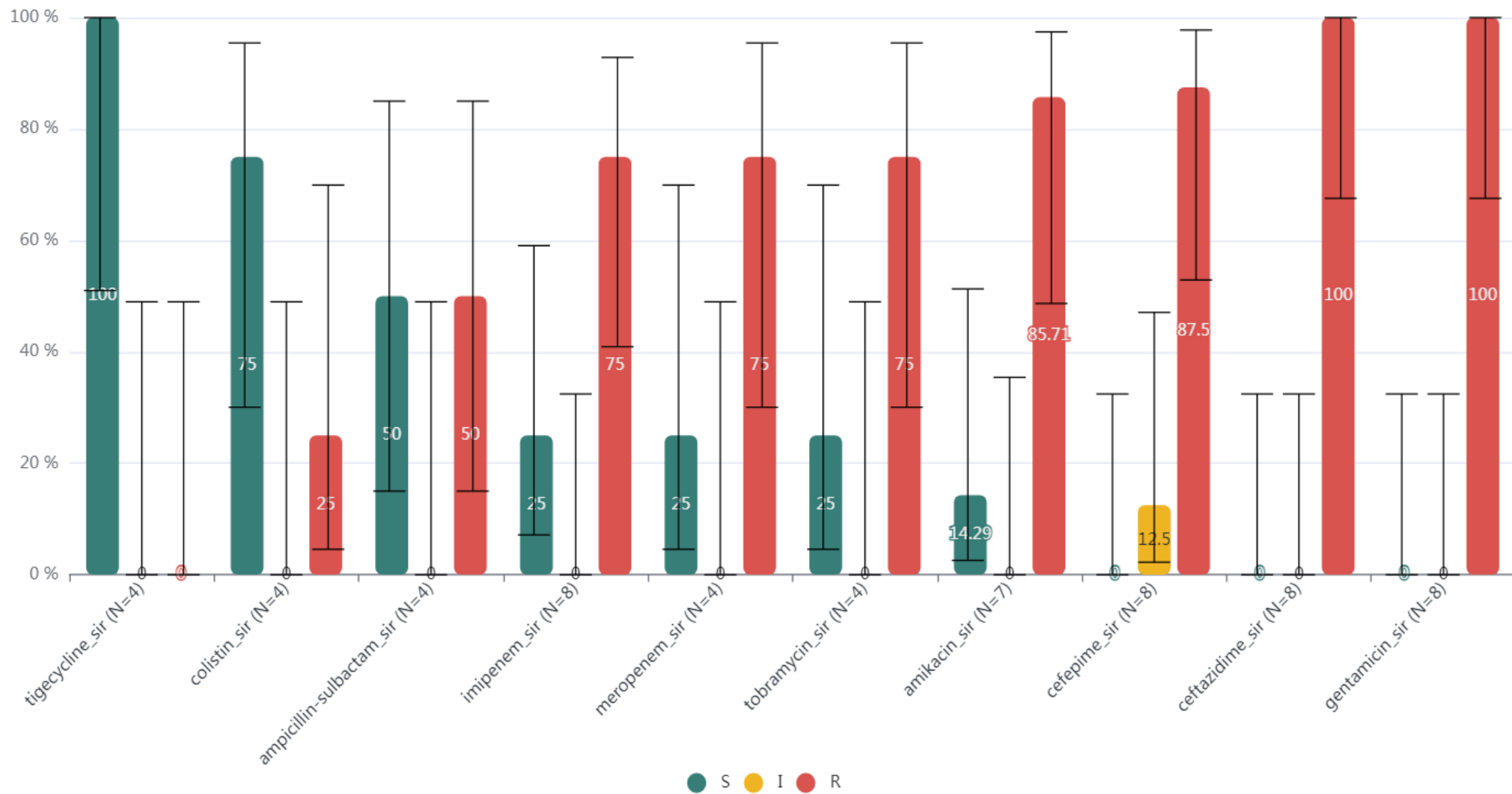
В последние годы, *Acinetobacter baumannii* является самым частым возбудителем ранней инфекции (первые 72 ч) у пациентов с ЧМТ (31,8%). За последние годы отмечается увеличение числа изолятов *Acinetobacter baumannii* устойчивых к карбапенемам (имипенему, меропенему) (Рисунок 3.21).



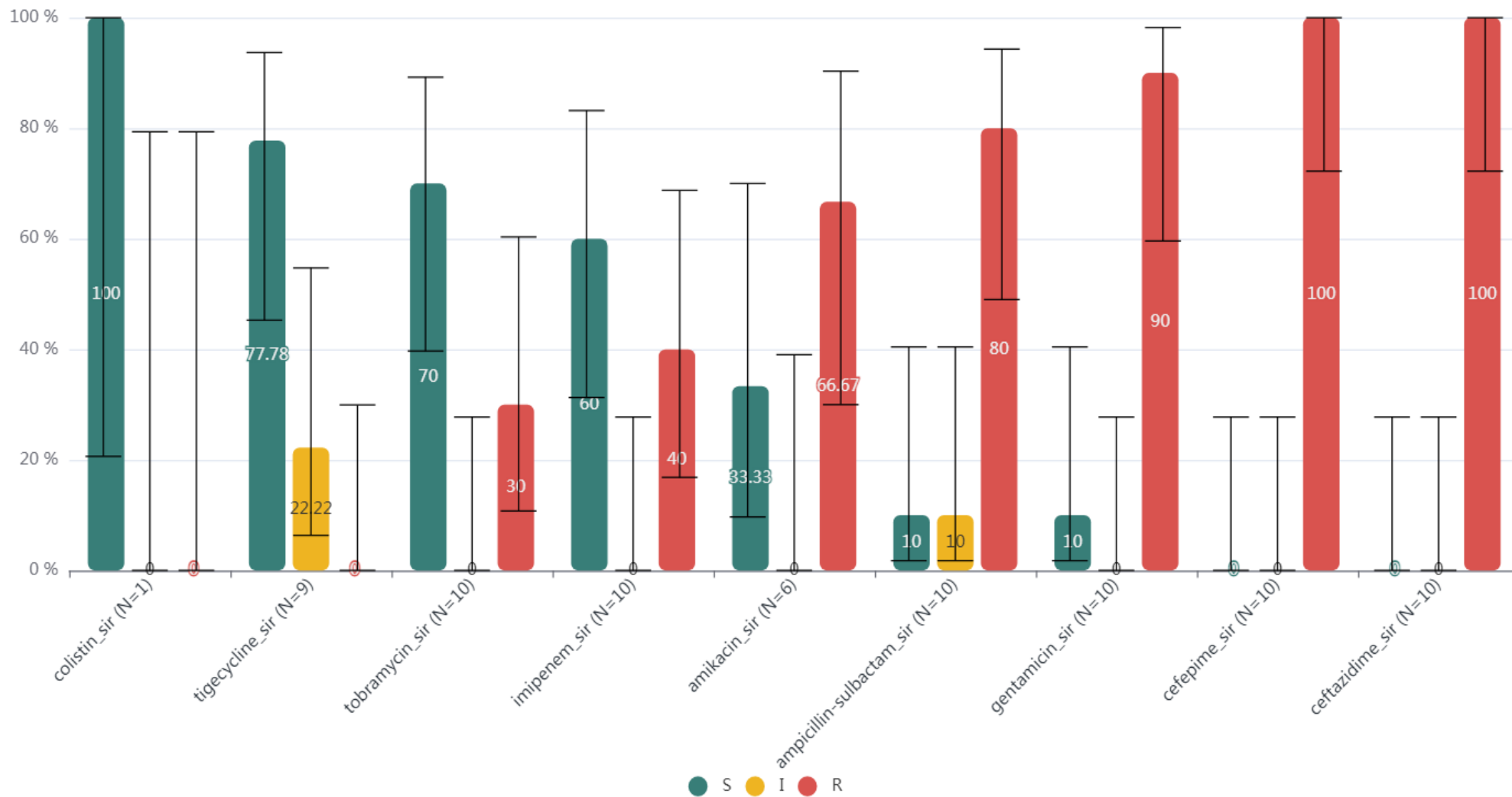
**Рисунок 3.21 - Динамика резистентности *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам (с 2010 по 2021 г) (R-резистентная, I-промежуточная чувствительность, S-чувствительная)**

Большинство изолятов *A. baumannii* характеризуются резистентностью к цефалоспоринам (до 100%), гентамицину (до 100%), амикацину (66,6-85,7%) и тобрамицину (30-75%) (Рисунки 3.22 - 3.25). Сохраняется высокая чувствительность *A.baumannii* к колистину (100%).

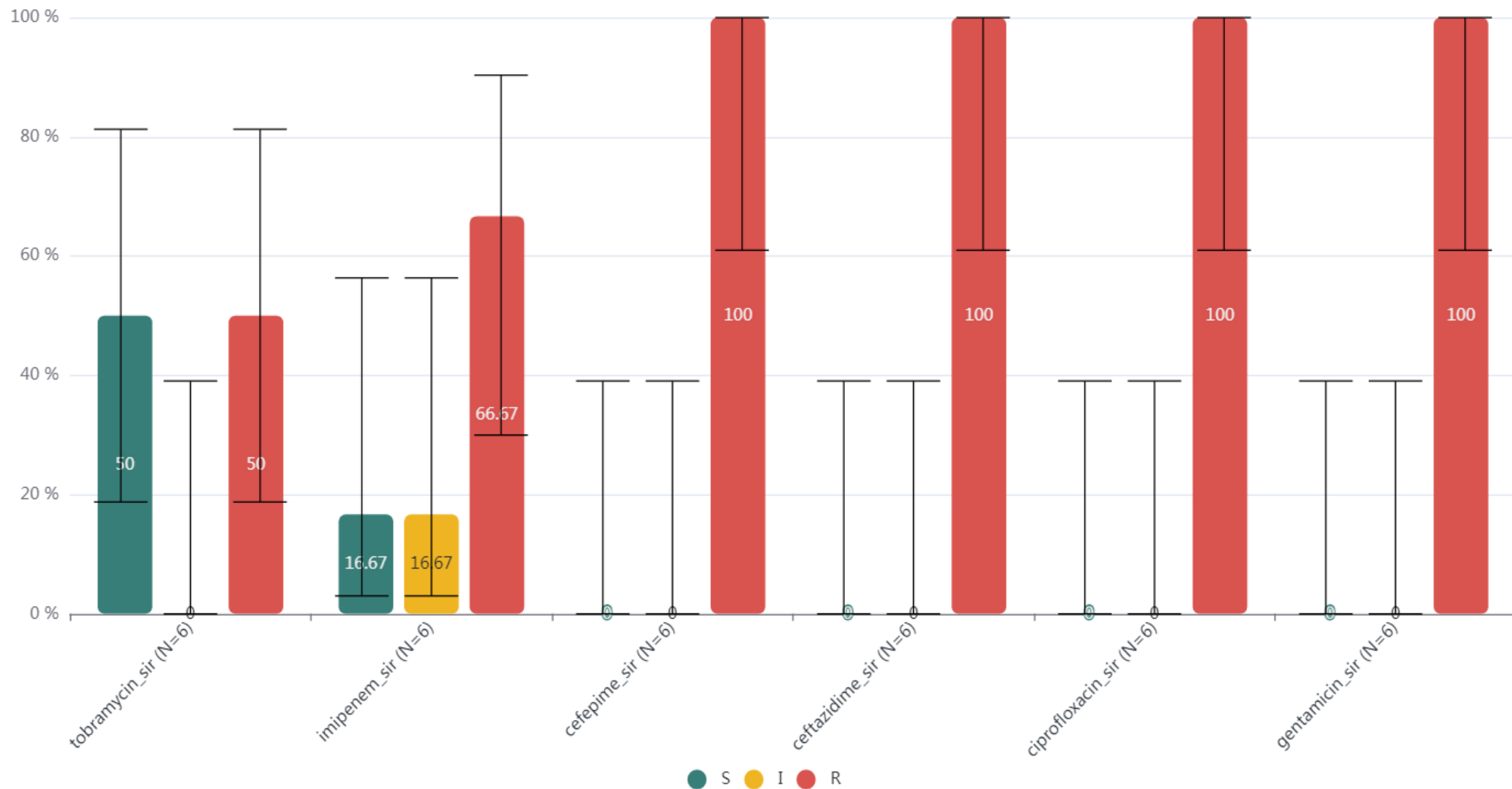




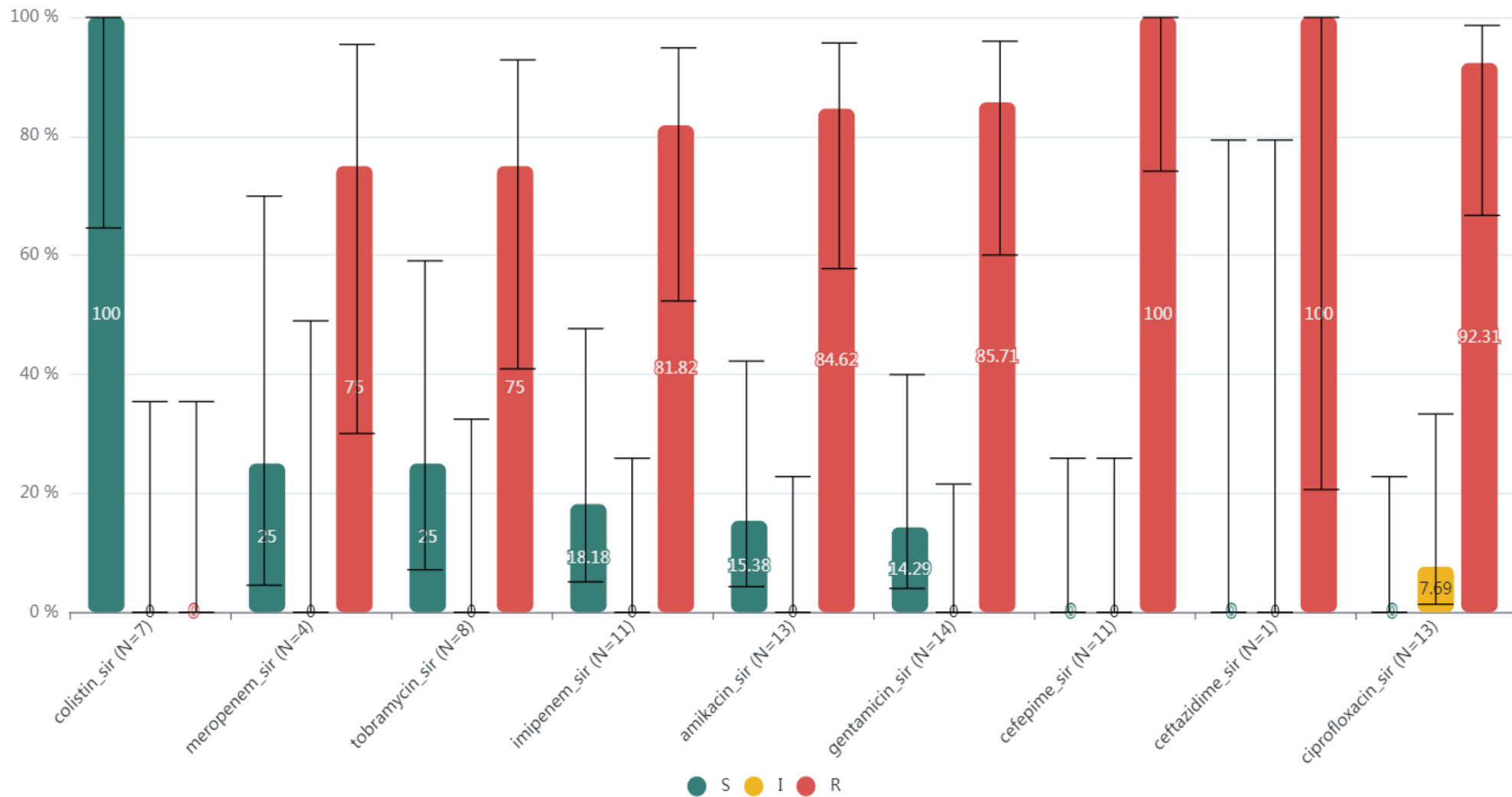
**Рисунок 3.22 - Данные антибиотикограммы *Acinetobacter baumannii* у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2010 по 2013 г.**



**Рисунок 3.23 - Данные антибиотикограммы *Acinetobacter baumannii* у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2014 по 2016 г.**



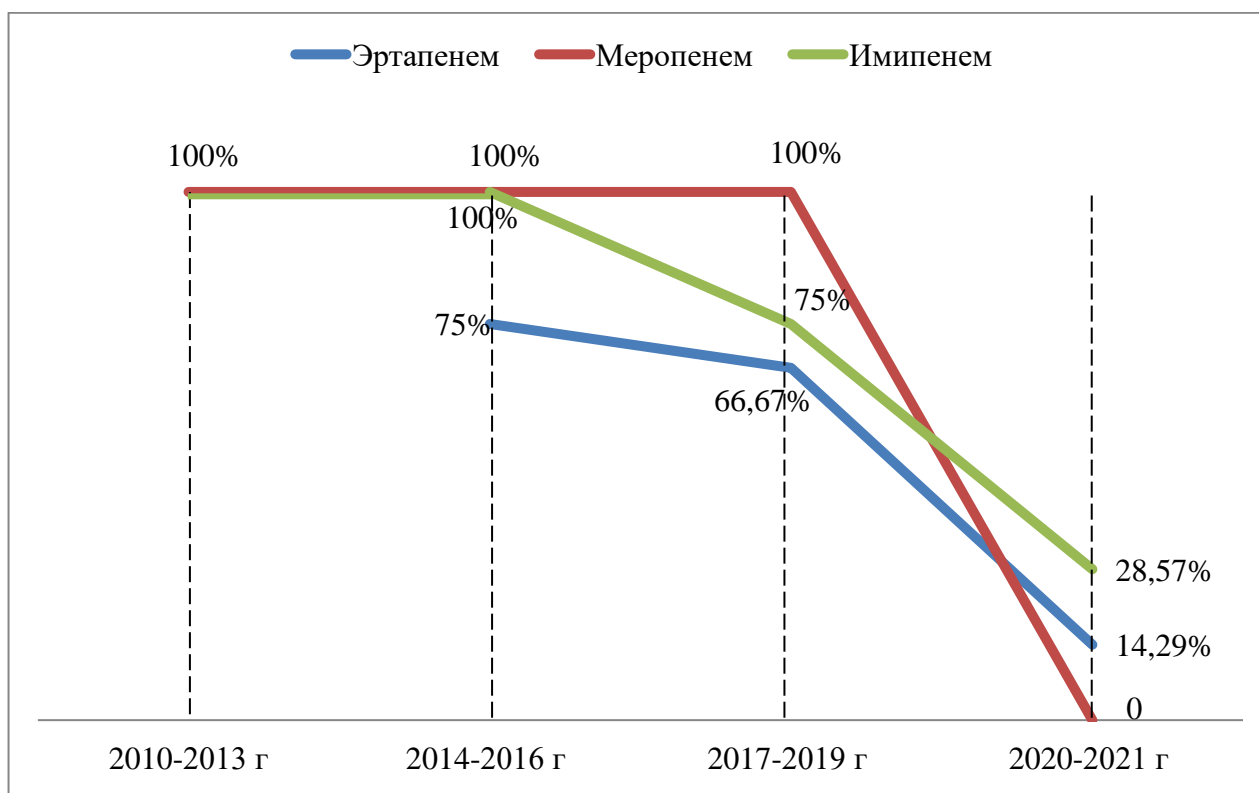
**Рисунок 3.24 - Данные антибиотикограммы *Acinetobacter baumannii* у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2017 по 2019 г.**



**Рисунок 3.25 - Данные антибиотикограммы *Acinetobacter baumannii* у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2020 по 2021 г.**

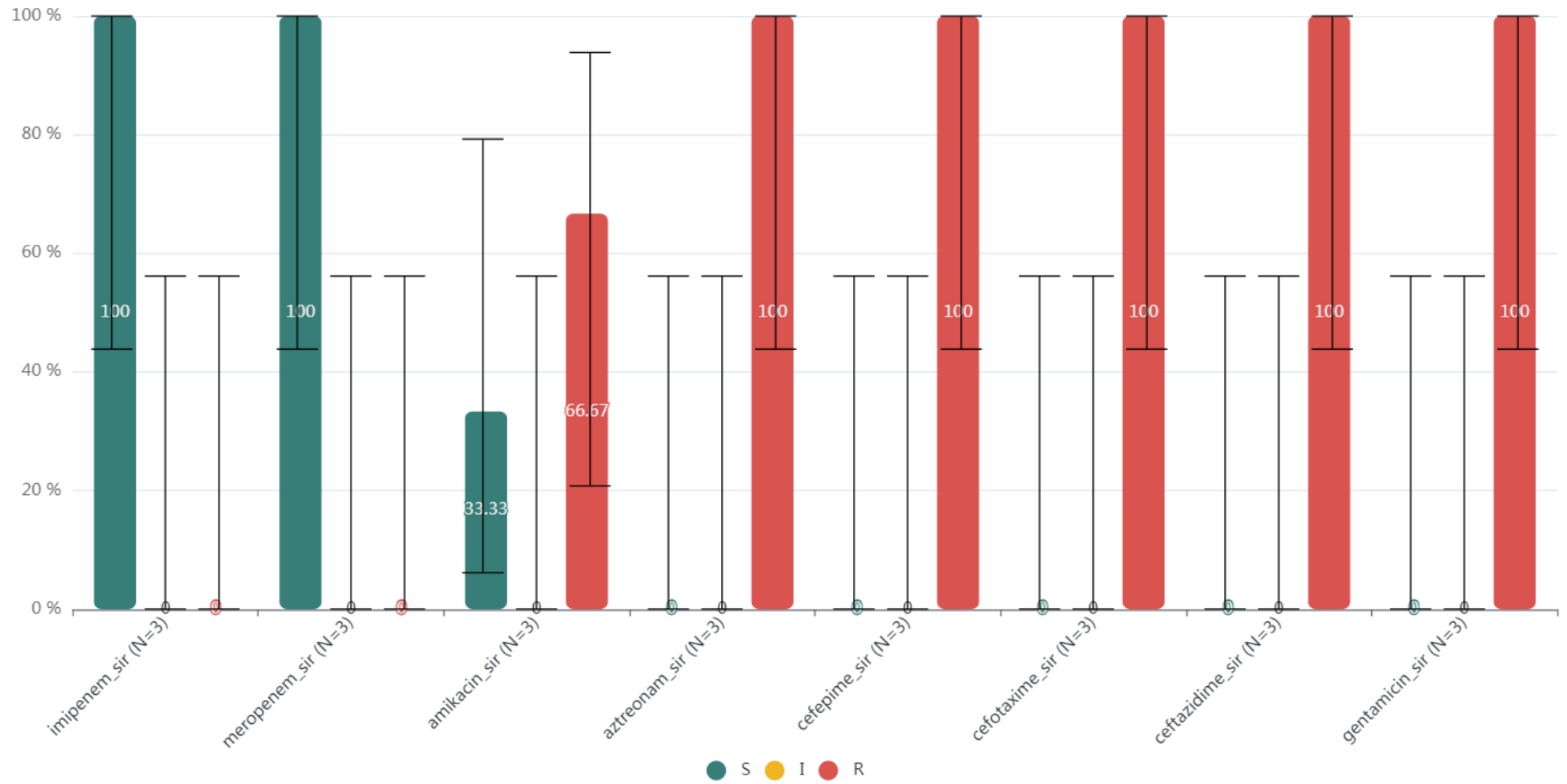
### *Klebsiella pneumoniae*

В период с 2020 по 2021 г *Klebsiella pneumoniae* обуславливала 18,2% инфекционных осложнений у больных в остром периоде ЧМТ. Выявлен рост резистентности *Klebsiella pneumoniae* к карбапенемам – меропенему, эртапенему и имипенему (Рисунок 3.26).

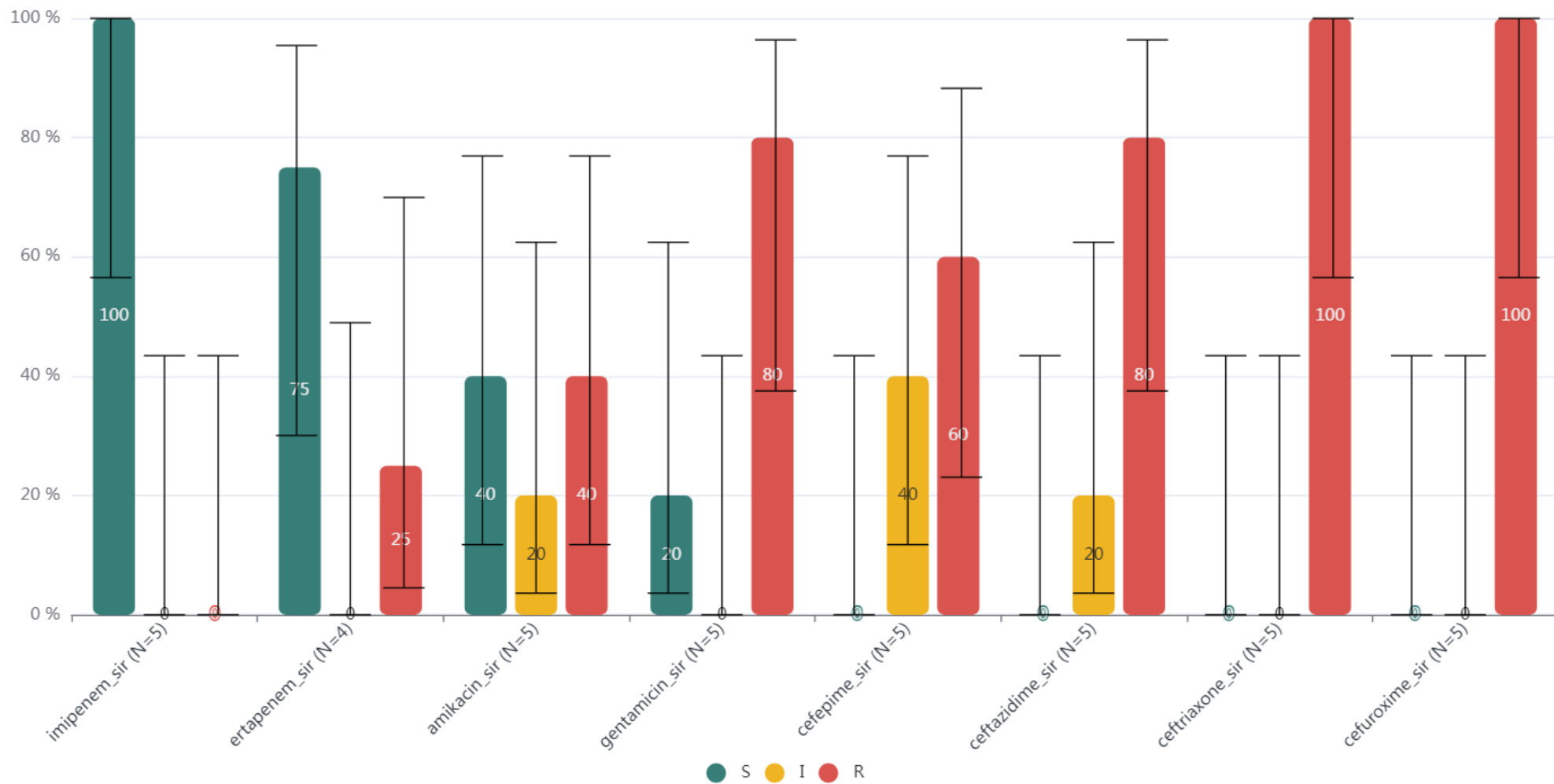


**Рисунок 3.26 - Динамика чувствительности *Klebsiella pneumoniae* к карбапенемам (с 2010 по 2021 г).**

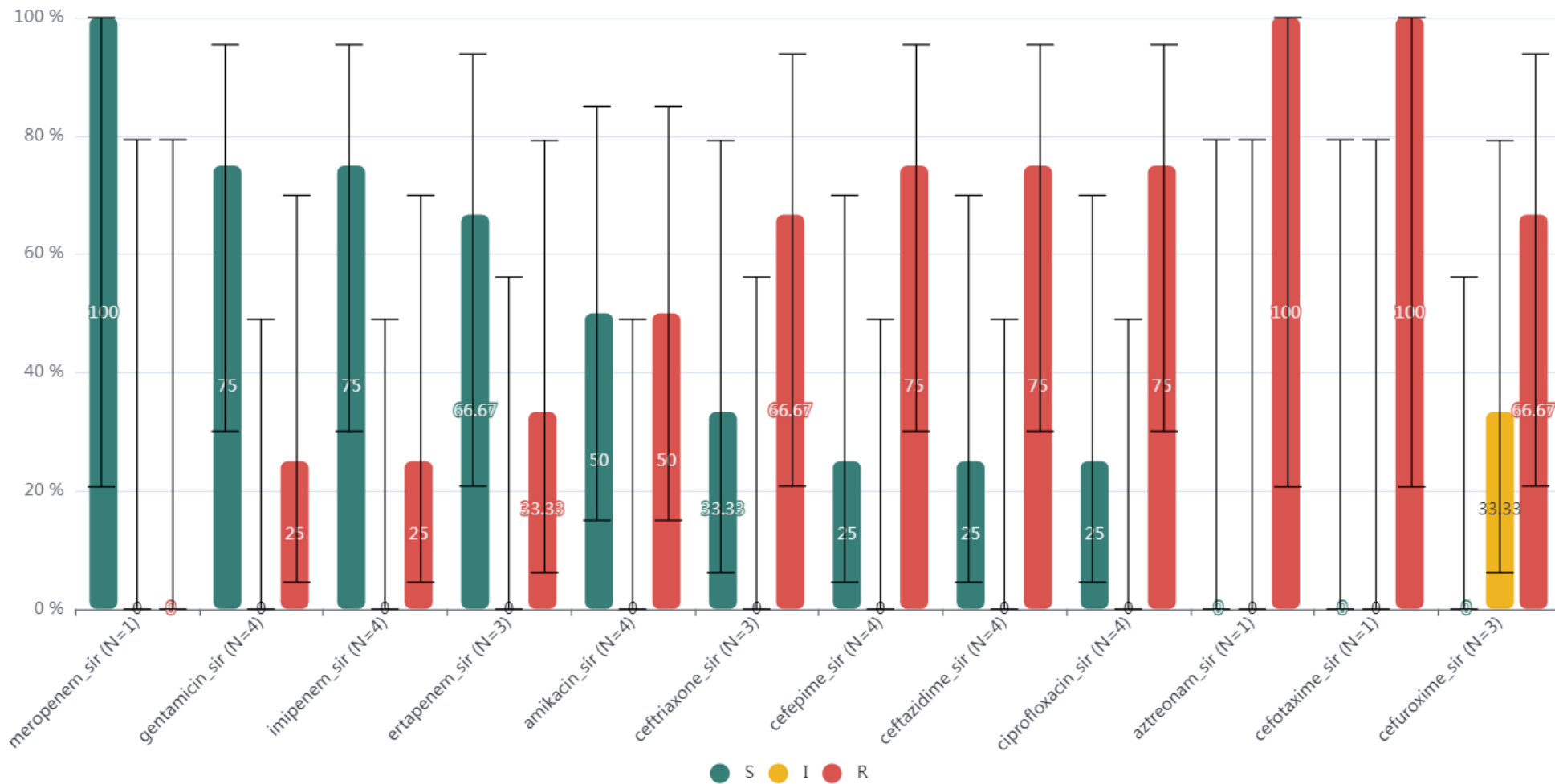
Большинство изолятов *Klebsiella pneumoniae* характеризовались продукцией ESBL и высокой резистентностью к цефалоспорином (цефтазидиму, цефотаксиму, цефепиму) и азтреонаму, достигающей 100% (Рисунки 3.27 - 3.30).



**Рисунок 3.27 - Данные антибиотикограммы *Klebsiella pneumoniae* у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2010 по 2013 г.**

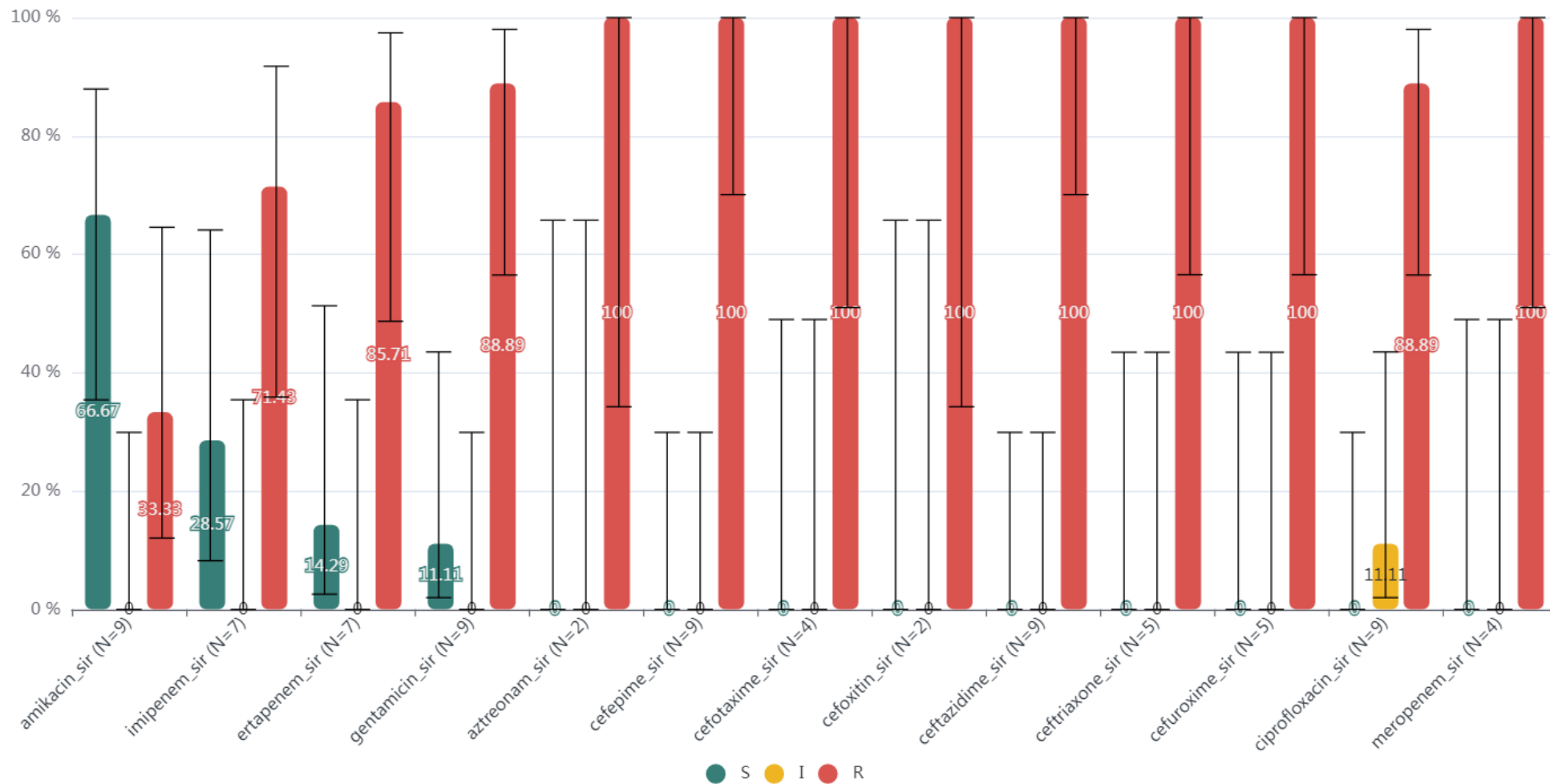


**Рисунок 3.28 - Данные антибиотикограммы *Klebsiella pneumoniae* у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2014 по 2016 г.**



**Рисунок 3.29 - Данные антибиотикограммы *Klebsiella pneumoniae* у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2017 по 2019 г.**

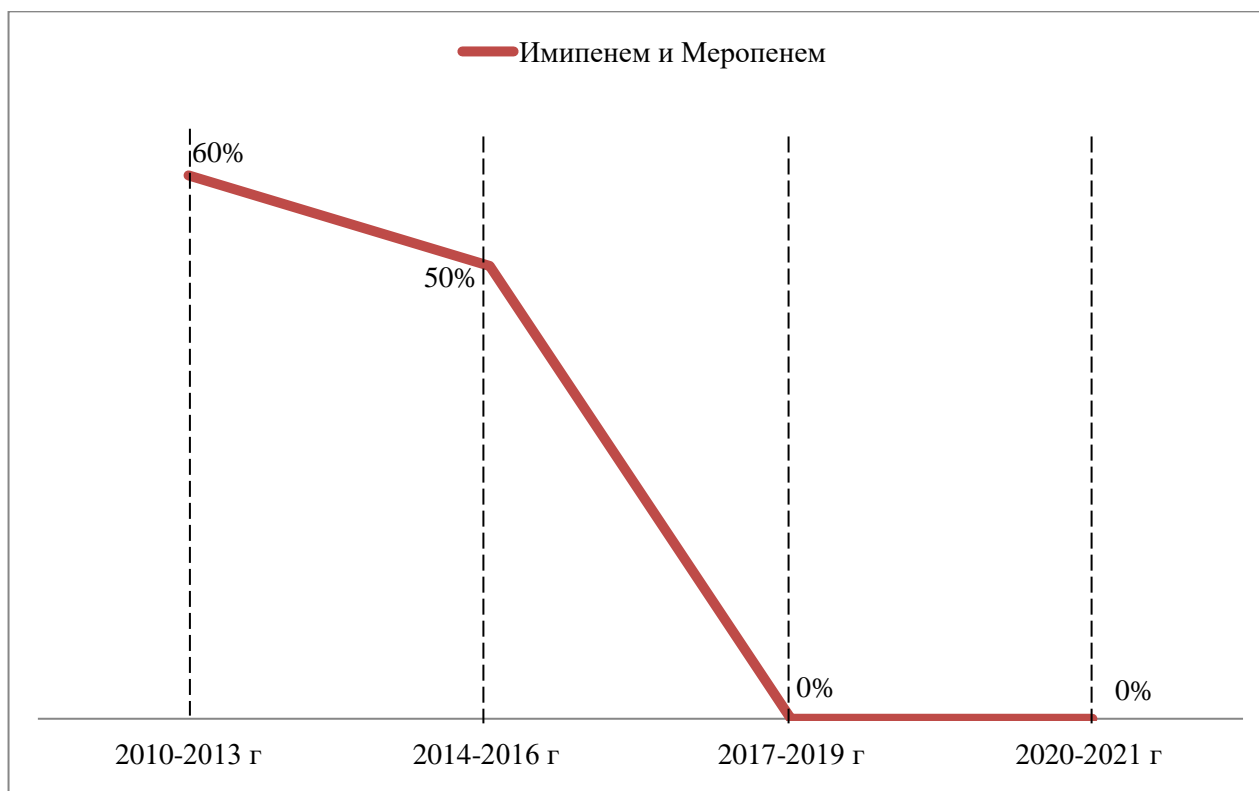




**Рисунок 3.30 - Данные антибиотикограммы *Klebsiella pneumoniae* у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2020 по 2021 г.**

### *Pseudomonas aeruginosa*

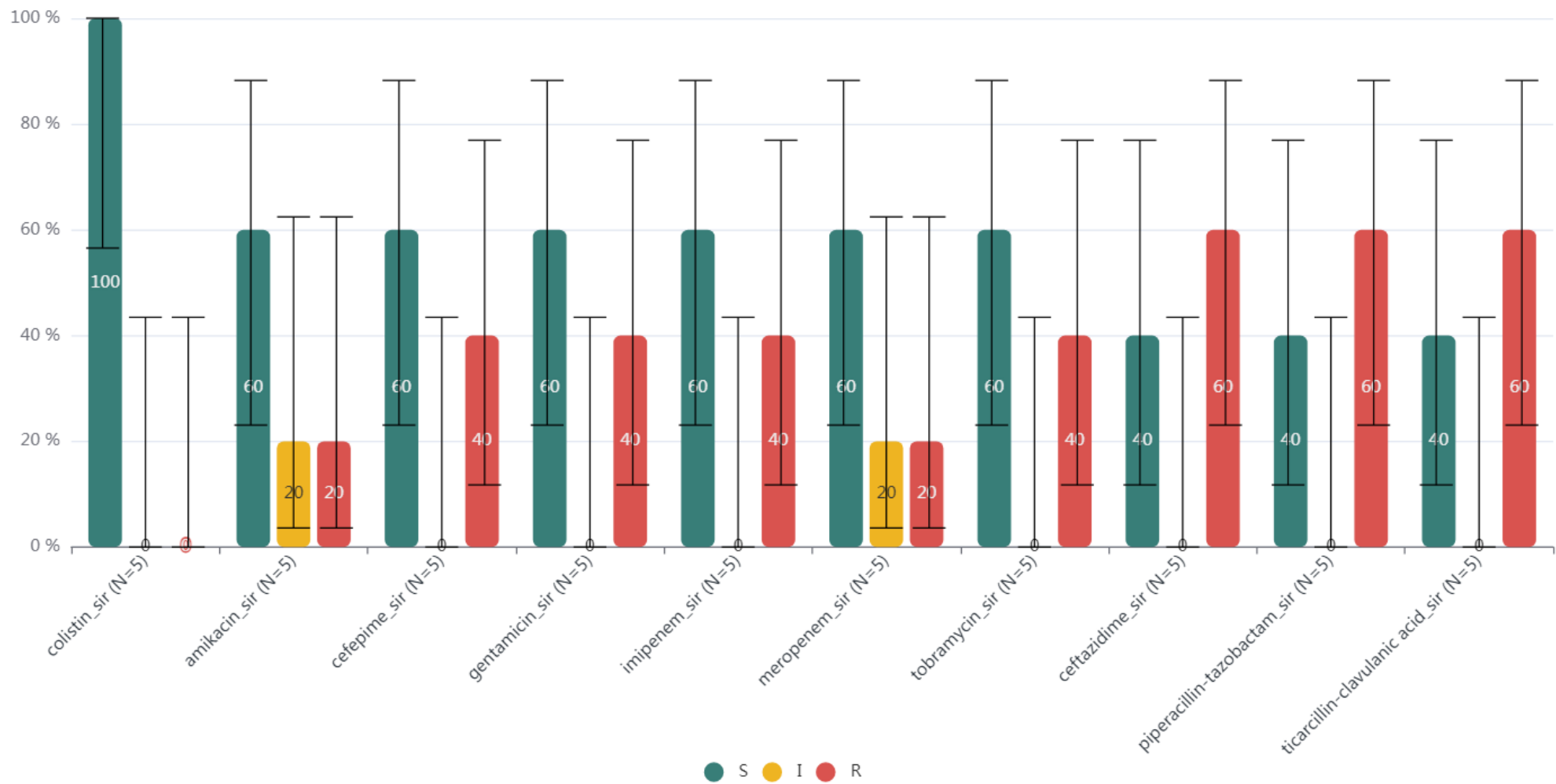
В период с 2020 по 2021 г *Pseudomonas aeruginosa* обуславливала 5% инфекционных осложнений у больных в остром периоде ЧМТ. Выявлен рост резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к карбапенемам (Рисунок 3.31).



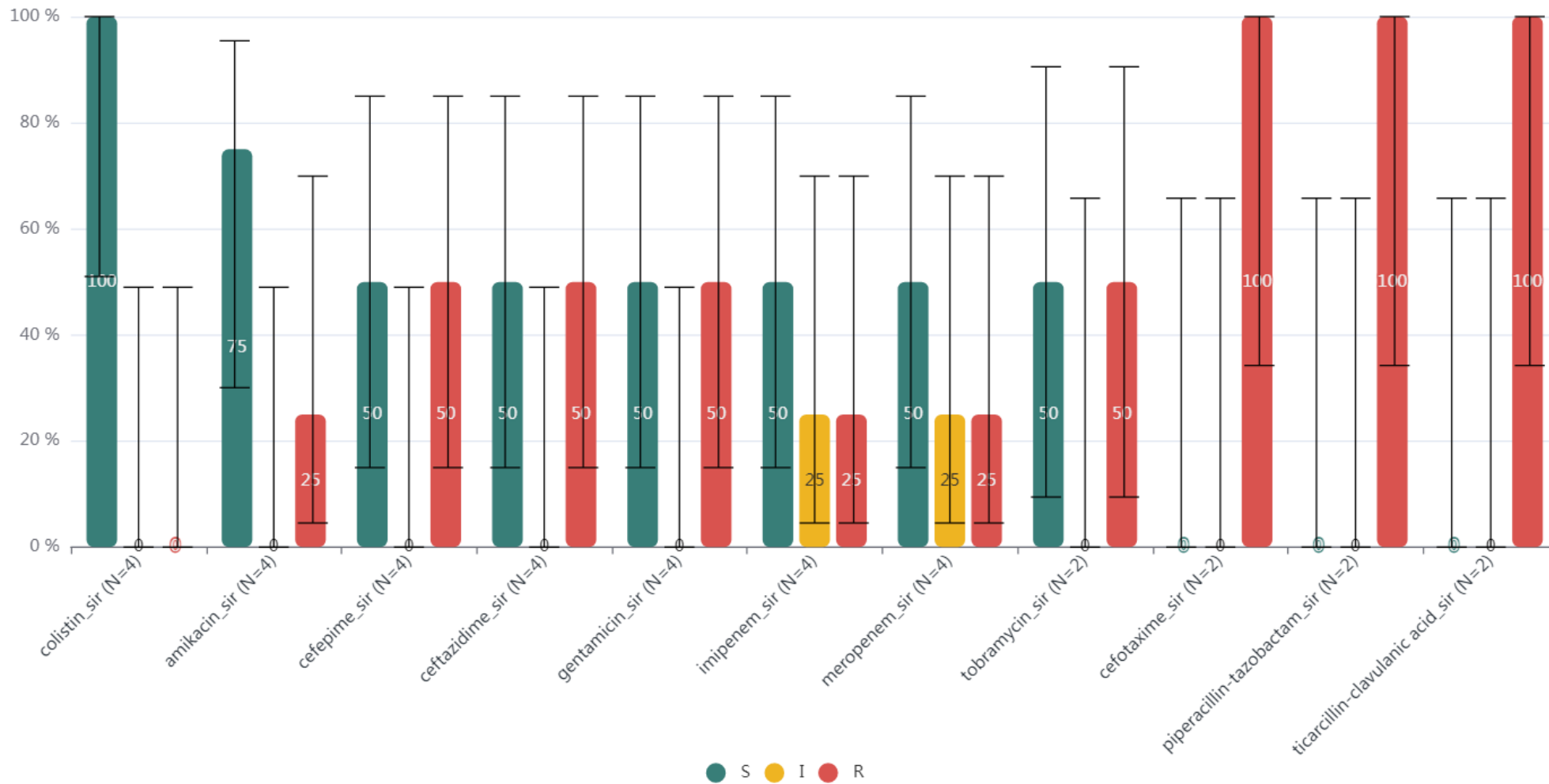
**Рисунок 3.31 - Динамика чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к карбапенемам (с 2010 по 2021 г).**

Большинство изолятов характеризовались невысокой чувствительностью к цефалоспорином и монобактамам (50%), резистентностью к фторхинолонам, достигающей 100% (Рисунки 3.32 - 3.35).

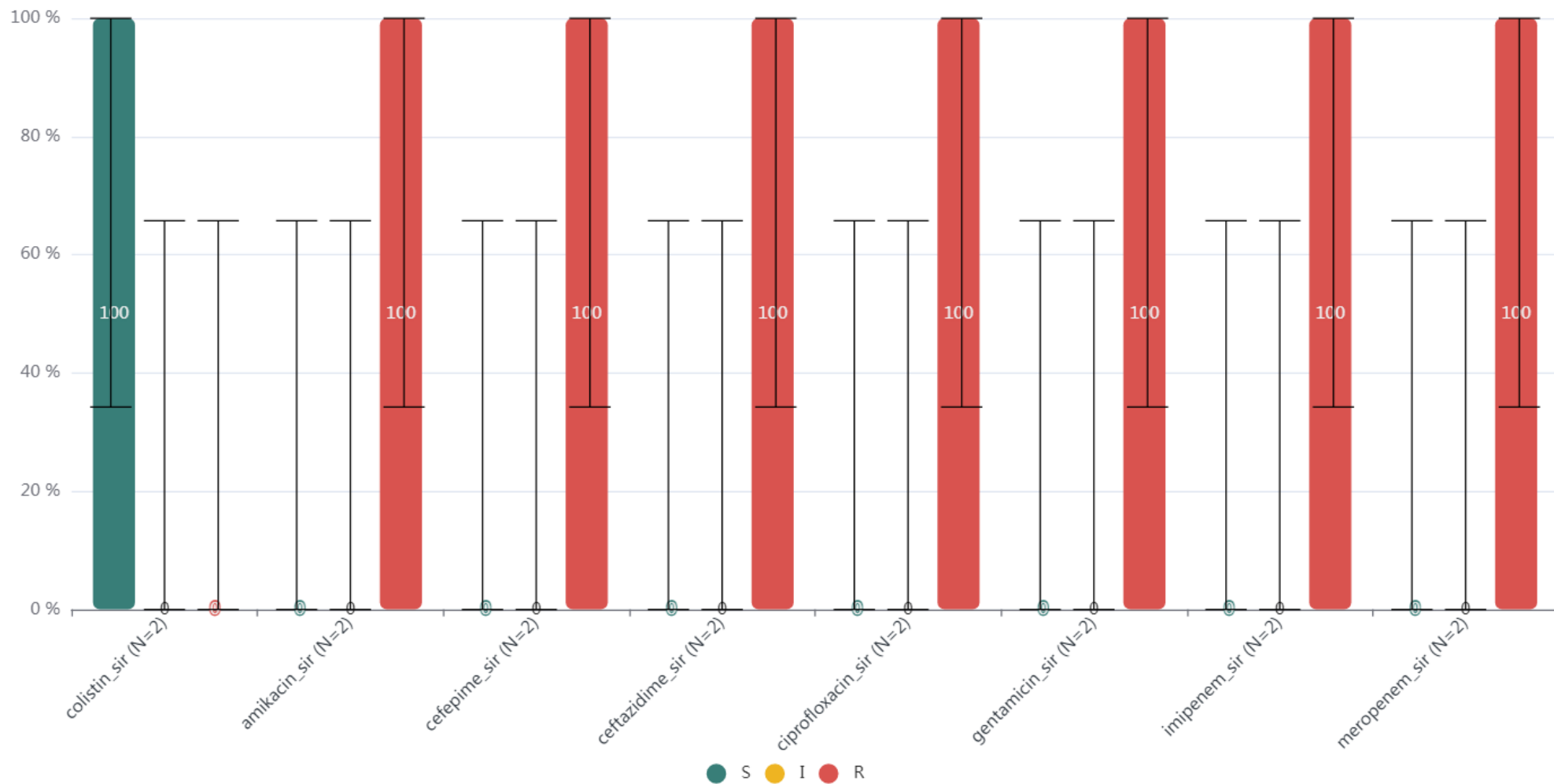
При этом сохраняется высокая чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* колистину (100% за весь период наблюдения).



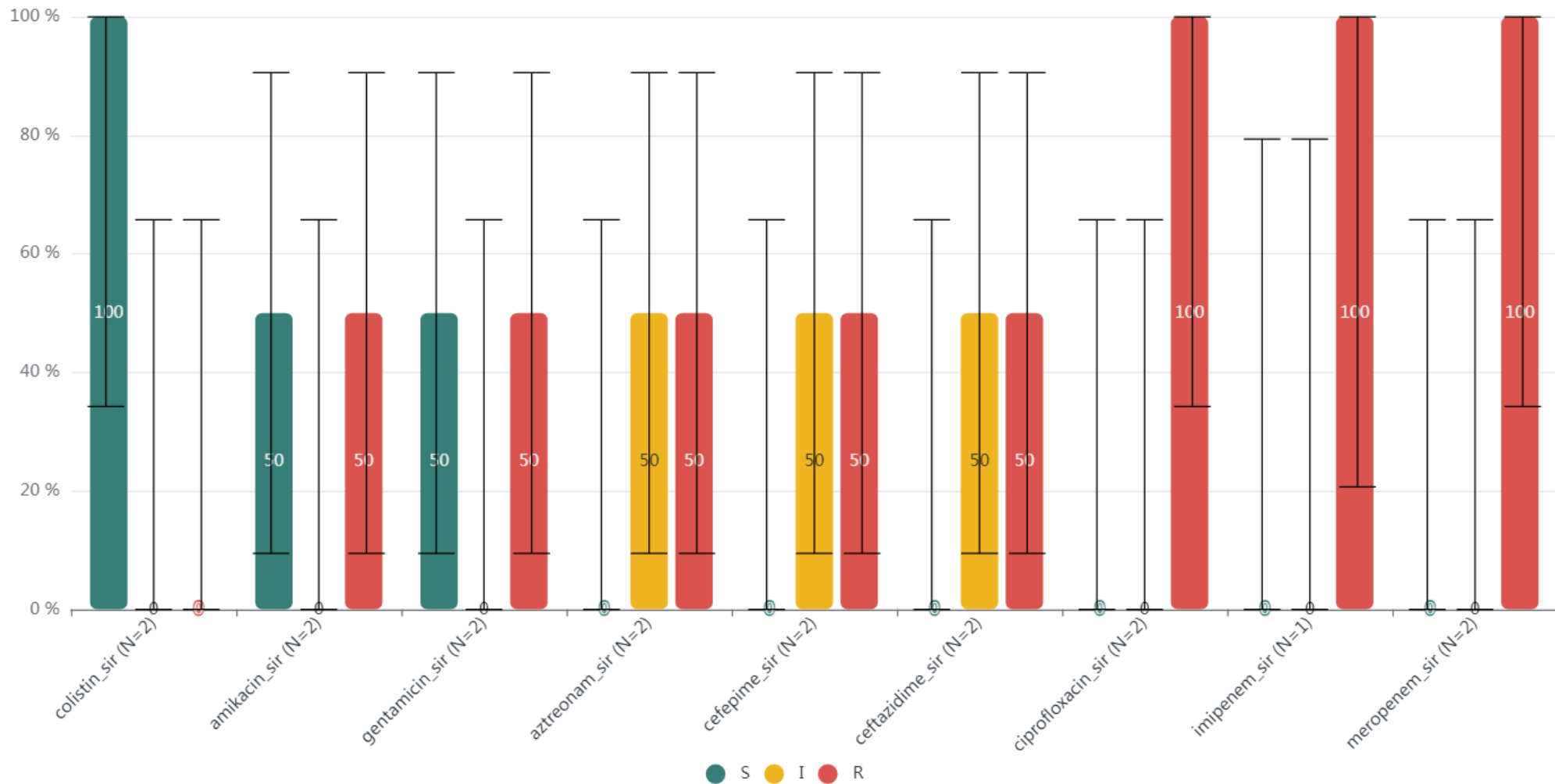
**Рисунок 3.32 - Данные антибиотикограммы *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2010 по 2013 г.**



**Рисунок 3.33 - Данные антибиотикограммы *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2014 по 2016 г.**



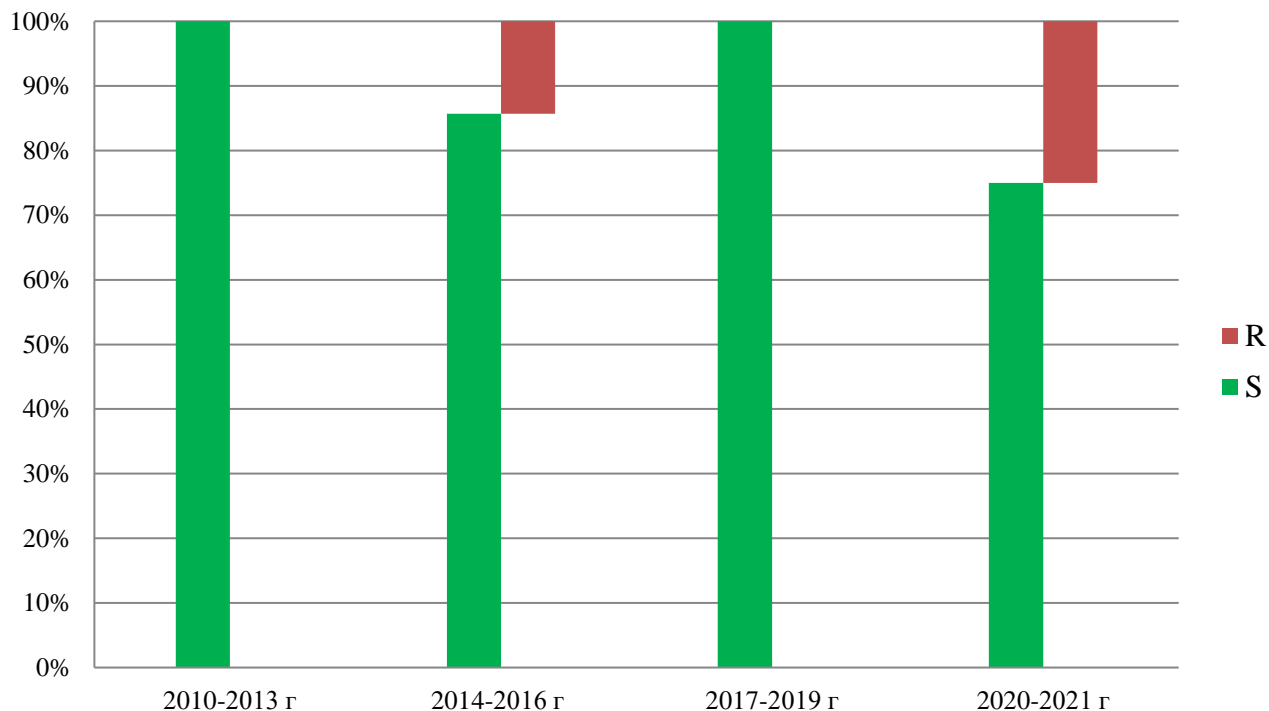
**Рисунок 3.34 - Данные антибиотикограммы *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2017 по 2019 г.**



**Рисунок 3.35 - Данные антибиотикограммы *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2020 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 3.36.



**Рисунок 3.36 - 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.

### **3.5 Анализ эмпирической антибактериальной терапии**

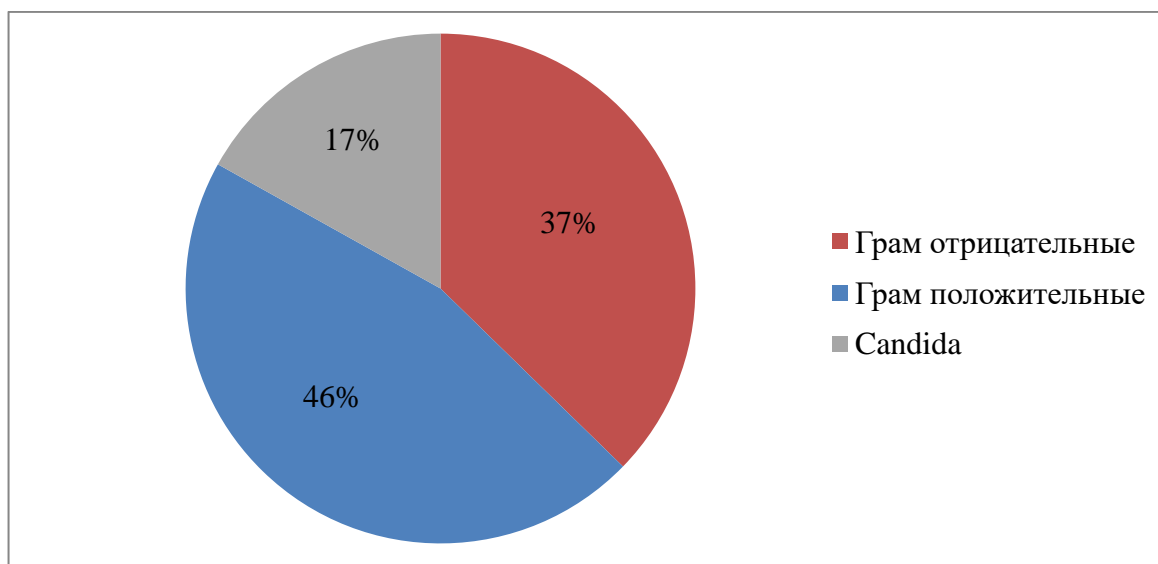
В ряде случаев, при наличии признаков инфекционных осложнений, у пациентов в остром периоде ЧМТ используется эмпирическая антибактериальная терапия до момента верификации патогена и определения его чувствительности к антибиотикам. Для оценки структуры эмпирической антибактериальной терапии в остром периоде ЧМТ проанализированы данные 145 пациентов в остром периоде ЧМТ, микробиологические данные которых взяты в первые 72 ч с момента ЧМТ (были описаны в предыдущей части исследования).

Выделены те же четыре временных промежутка, соответствующих году госпитализации пациентов:

1. 2010-2013 г – 31 пациент
2. 2014-2016 г – 41 пациент
3. 2017-2019 г – 32 пациента
4. 2020-2021 г – 41 пациент

***Анализ данных пациентов с ЧМТ, госпитализированных в 2010 - 2013 г.***

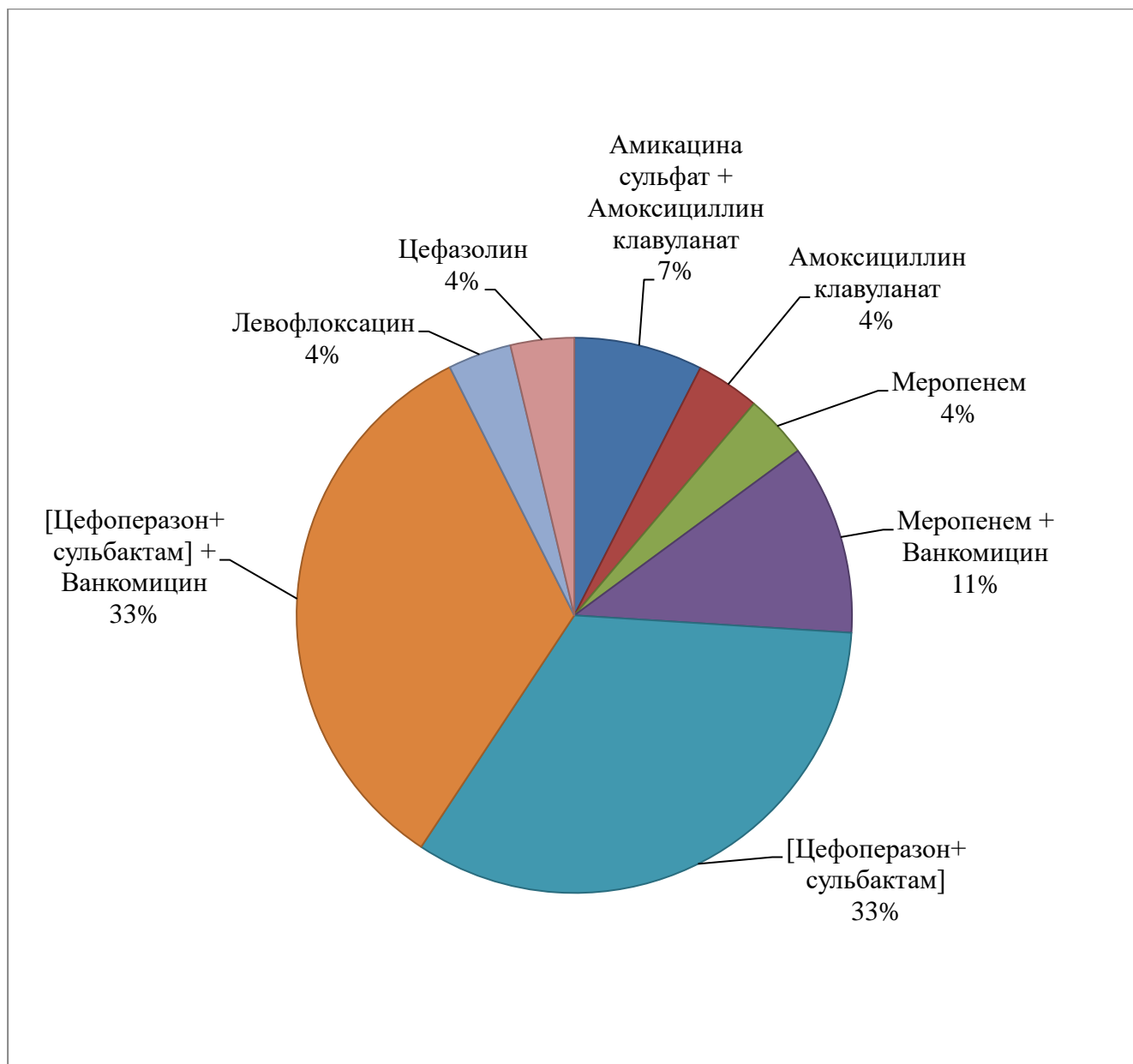
Оценивая данные микробиологических исследований пациентов, госпитализированных в 2010-2013 г., можно говорить о примерно равном распределении грам отрицательной и грам положительной флоры (Рисунок 3.37).



**Рисунок 3.37 - Данные результатов микробиологических исследований, взятых в первые 72 ч с момента ЧМТ (2010 - 2013 г)**

На фоне признаков инфекции, эмпирическая антибактериальная терапия проводилась у 87% пациентов; ее структура представлена на Рисунке 3.38. Чаще всего использовались цефоперазон+сульбактам или его комбинация с ванкомицином (по 33%). У 13% исследованных пациентов эмпирическая антибактериальная терапия не проводилась.

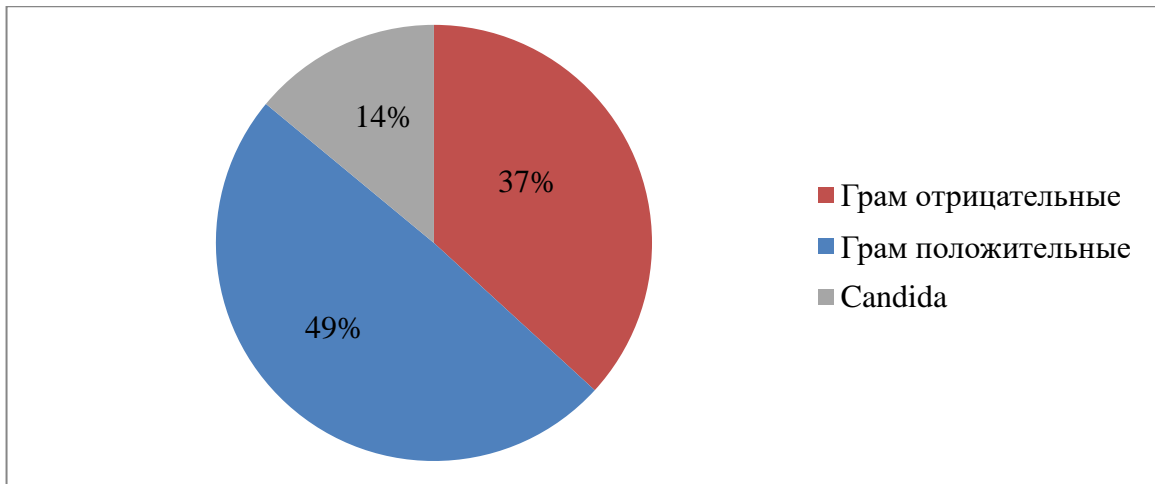




**Рисунок 3.38 - Структура эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с ЧМТ ( $n = 31$ ) с 2010 по 2013 год**

*Анализ данных пациентов с ЧМТ, госпитализированных в 2014 - 2016 г.*

Оценивая данные микробиологических исследований пациентов, госпитализированных в 2014-2016 г., можно говорить о небольшом преобладании грам положительной флоры (Рисунок 3.39).



**Рисунок 3.39 - Данные результатов микробиологических исследований, взятых в первые 72 ч с момента ЧМТ (2014 - 2016 г)**

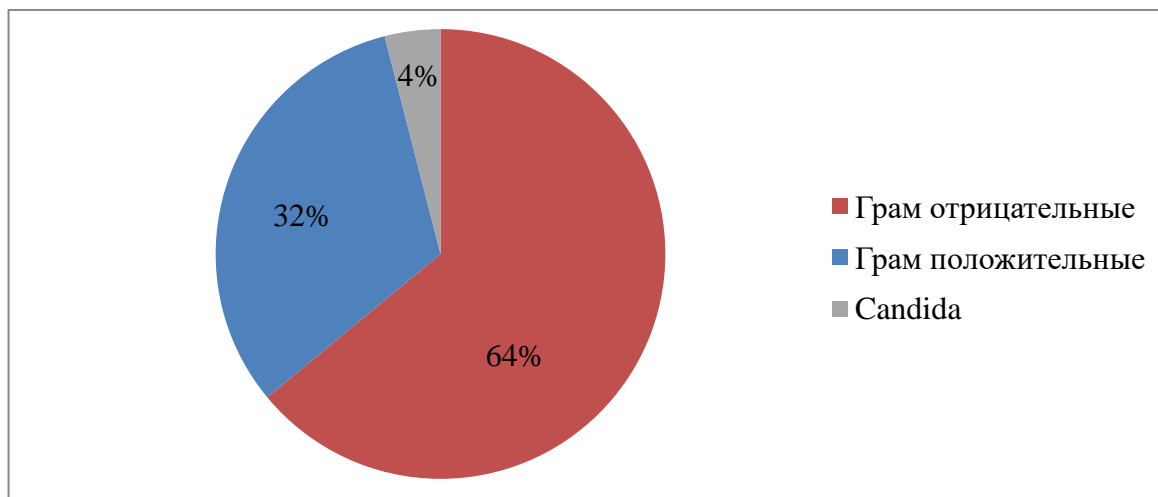
На фоне признаков инфекции, эмпирическая антибактериальная терапия проводилась у 88% пациентов; она представлена на Рисунке 3.40. Чаще всего применялась комбинация цефоперазон+сульбактам с ванкомицином (39%). У 12% исследованных пациентов эмпирическая антибактериальная терапия не проводилась.



**Рисунок 3.40 - Структура эмпирической антибактериальной терапии пациентов с ЧМТ ( $n = 41$ ) с 2014 по 2016 год**

*Анализ данных пациентов с ЧМТ, госпитализированных в 2017 - 2019 г.*

По данным микробиологических исследований пациентов, госпитализированных с 2017 по 2019 г., выявлено преобладание грам отрицательной флоры (Рисунок 3.41).



**Рисунок 3.41 - Данные результатов микробиологических исследований, взятых в первые 72 ч с момента ЧМТ (2017 по 2019 г)**

Структура антибактериальной терапии у 93% пациентов представлена на Рисунке 3.42.

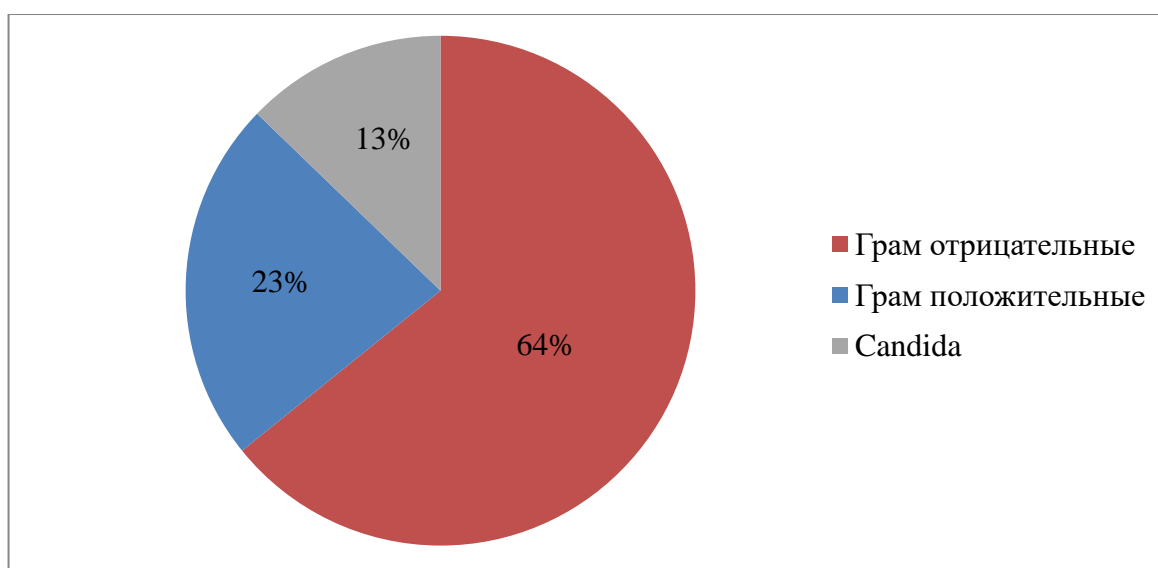


**Рисунок 3.42 - Структура эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с ЧМТ (n = 32) с 2017 по 2019 год**

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.

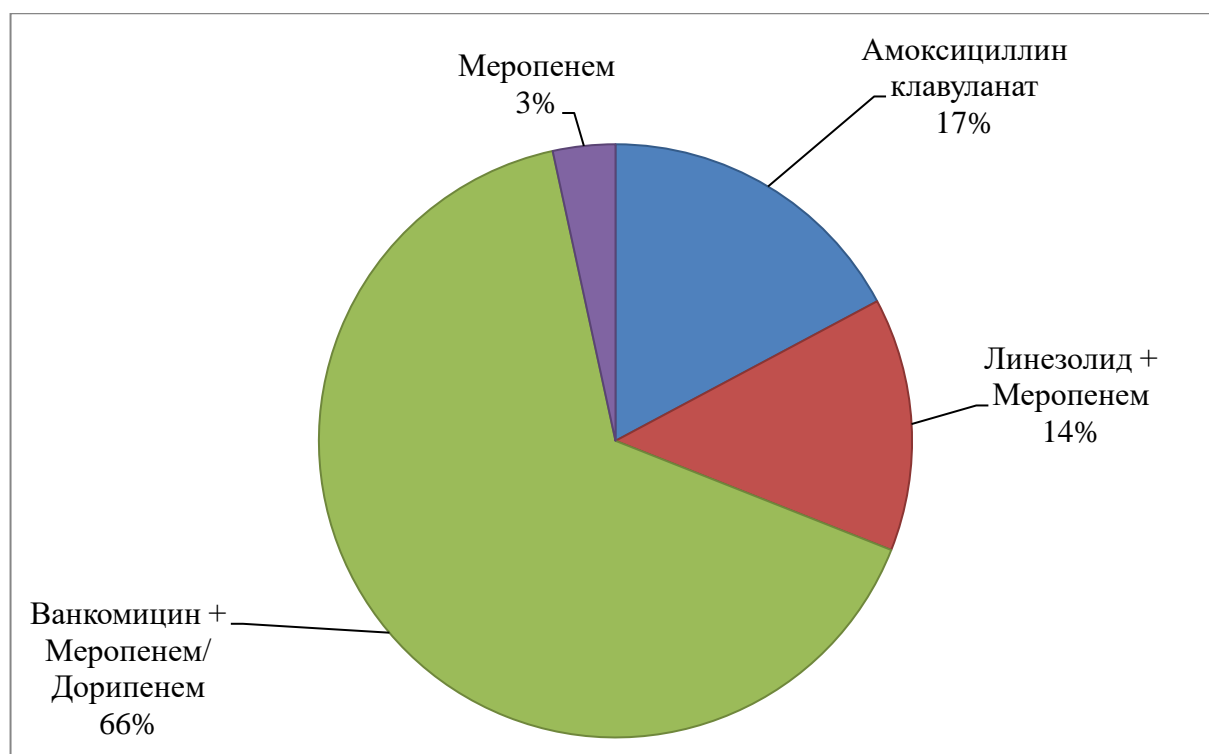
***Анализ данных пациентов с ЧМТ, госпитализированных в 2020 - 2021 г.***

Оценивая данные микробиологических исследований пациентов, госпитализированных в 2020-2021 г, можно говорить о продолжении роста числа грам отрицательной флоры (Рисунок 3.43).



**Рисунок 3.43 - Данные результатов микробиологических исследований, взятых в первые 72 ч с момента ЧМТ (2020 - 2021 г)**

С учетом увеличения грамотрицательной (в том числе полирезистентной) флоры, применяемые антибактериальные препараты характеризовались широким спектром действия (Рисунок 3.44). 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.

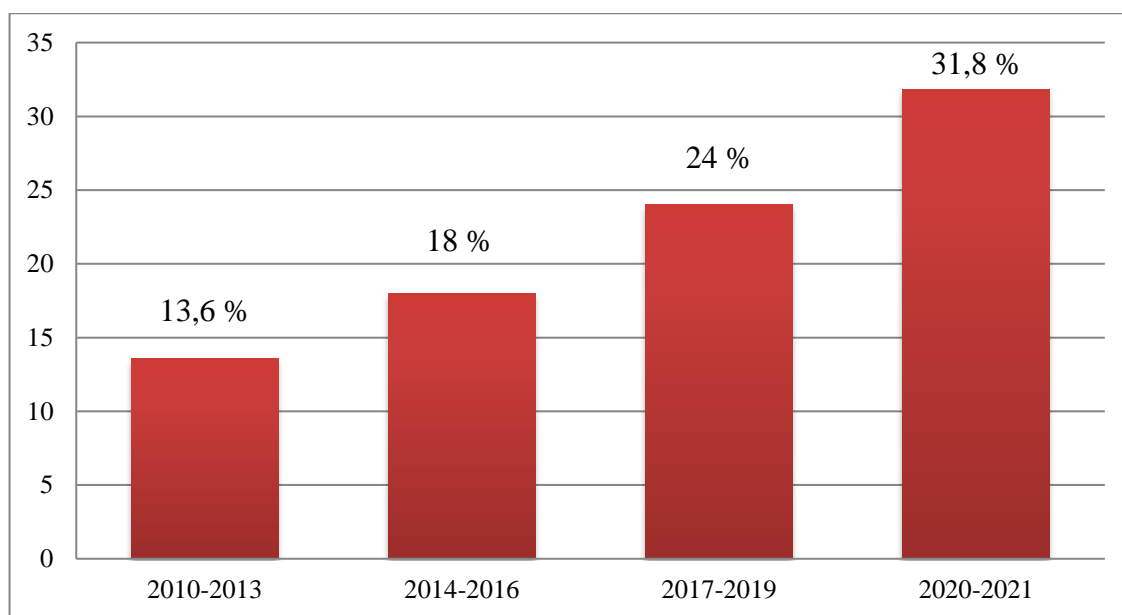


**Рисунок 3.44 - Структура эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с ЧМТ ( $n = 41$ ) с 2020 по 2021 год**

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 выраженного системно-воспалительного процесса, при легком течении пневмонии 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 (2010-2021), за последние годы выявлено двукратное увеличение частоты высева *Acinetobacter baumannii* из образцов эндотрахеального аспирата (Рисунок 3.45).



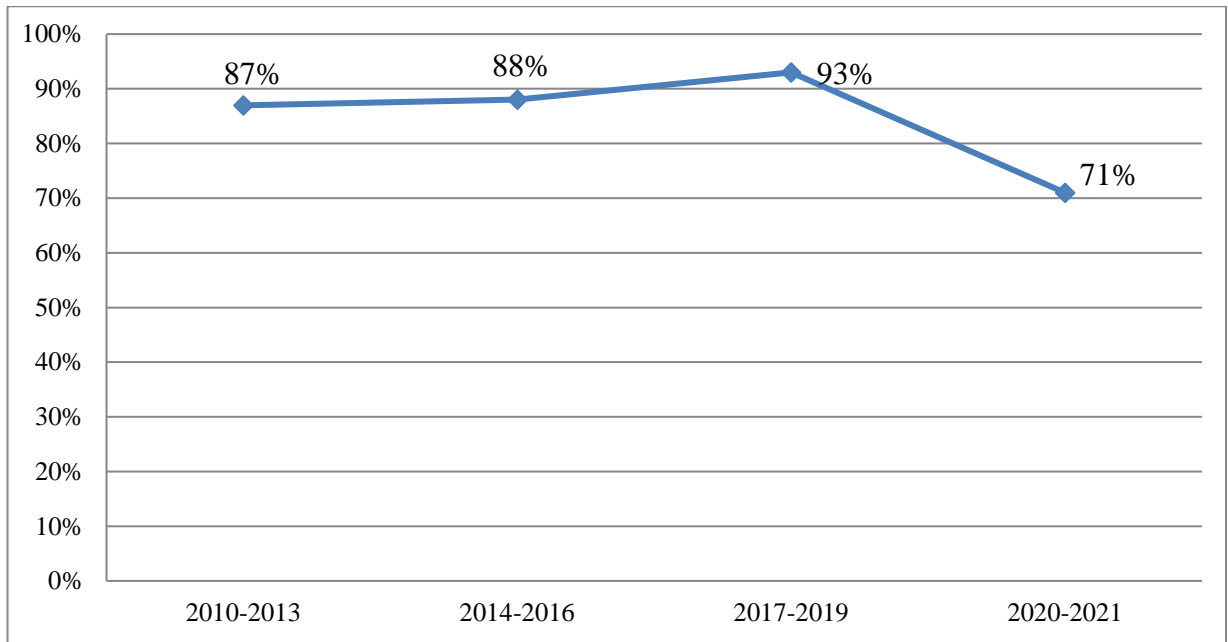
**Рисунок 3.45 - Частота выявления *Acinetobacter baumannii* в образцах аспирата**

Таким образом, *Acinetobacter 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.

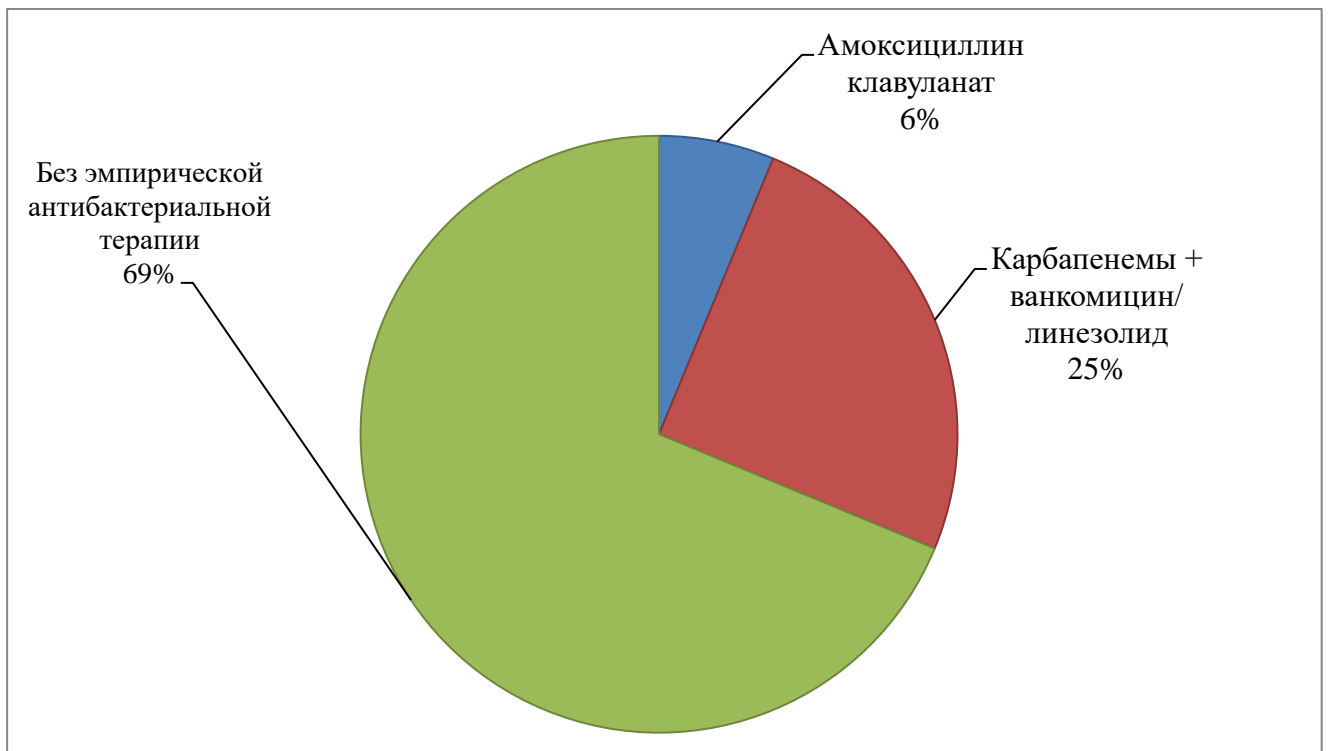
По данным нашего исследования, у 17,6% пациентов с ЧМТ выявлен рост стафилококка, в связи с чем в эмпирическую антибактериальную терапию вошли препараты, направленные на метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA) – ванкомицин, линезолид – у пациентов, получавших антибиотики в предшествующие 90 дней, или у пациентов, госпитализированных в отделения с высокой (> 20%) или неизвестная распространенность MRSA среди пациентов [116].

При анализе полученных нами данных выявлено снижение частоты применения эмпирической антибактериальной терапии, осуществляемой только при наличии признаков инфекции (Рисунок 3.46).



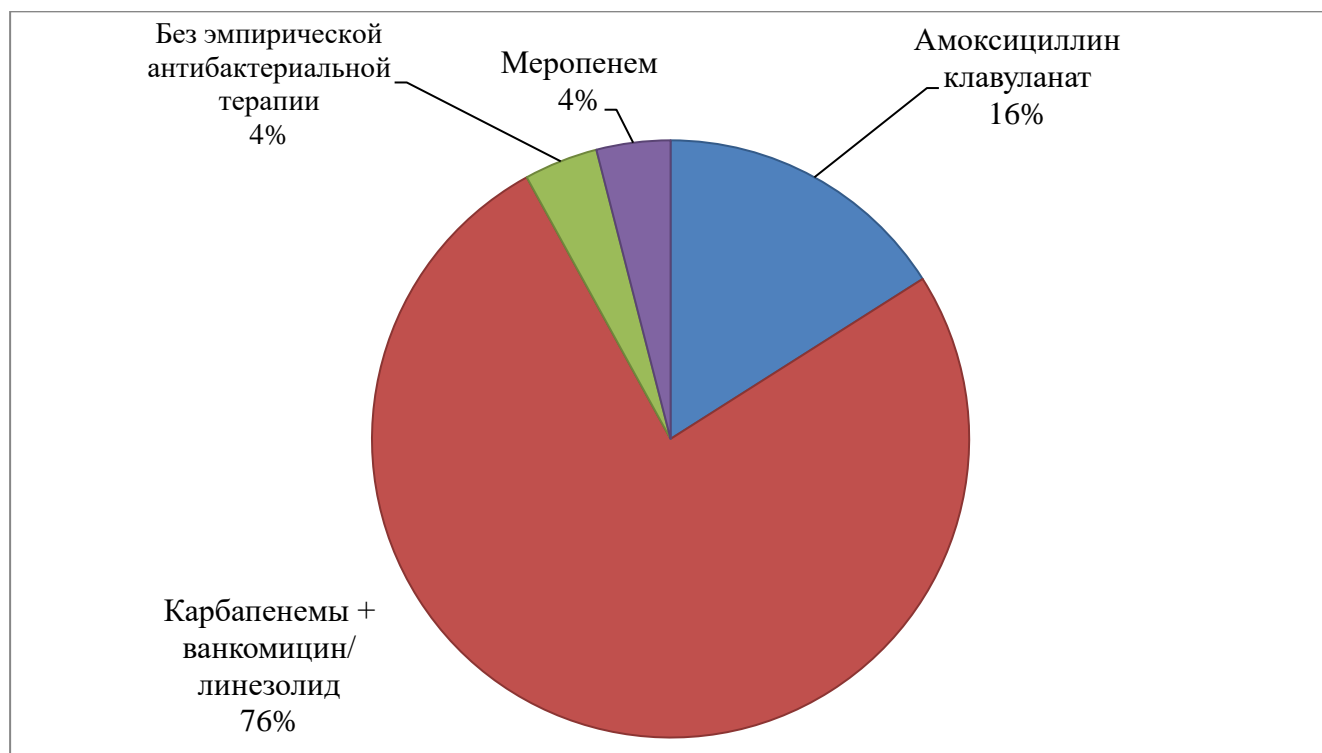
**Рисунок 3.46 - Применение эмпирической антибактериальной терапии**

По данным нашего исследования, у большинства (69%) пациентов с легкой ЧМТ не проводилась эмпирическая антибактериальная терапия, комбинация карбапенемов и ванкомицина/линезолида применялась у 25%, амоксициллин клавуланат использовался у 6% пациентов (Рисунок 3.47).



**Рисунок 3.47 - Применение эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с легкой ЧМТ, не требующей мультимодального мониторинга**

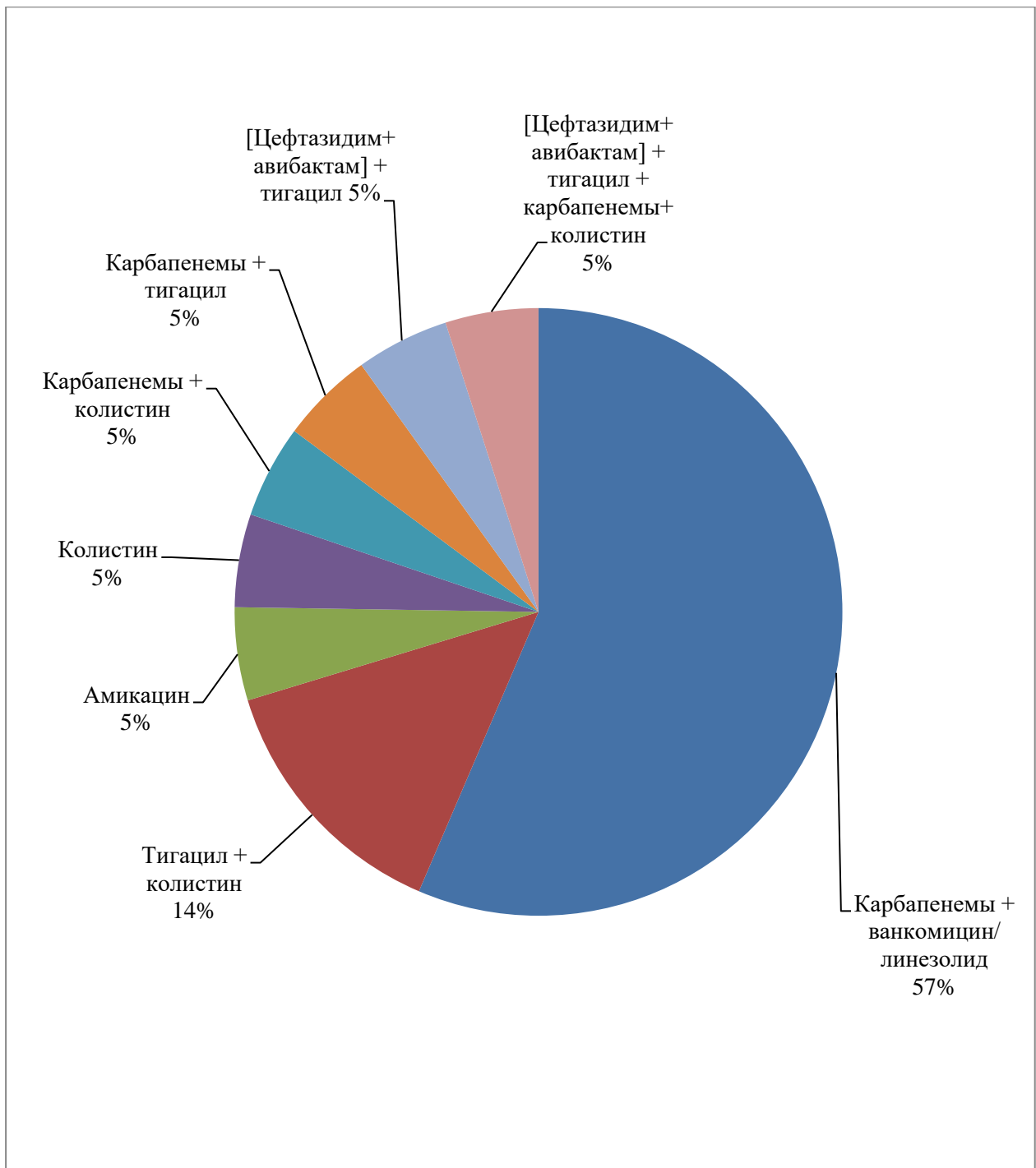
У пациентов с ЧМТ с мультимодальным мониторингом эмпирическая антибактериальная терапия проводилась в 96% случаев: комбинация карбапенемов и ванкомицина/линезолида применялась у 76%, амоксициллин клавуланат использовался у 16% пациентов, меропенем – у 4% (Рисунок 3.48).



**Рисунок 3.48 - Применение эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с ЧМТ с мультимодальным мониторингом.**

Важно отметить, что у 39% пациентов, получивших карбапенемы в комбинации с ванкомицином/линезолидом в качестве эмпирической терапии, требовалось расширение антибактериальной терапии по результатам антибиотикограммы (Рисунок 3.49).



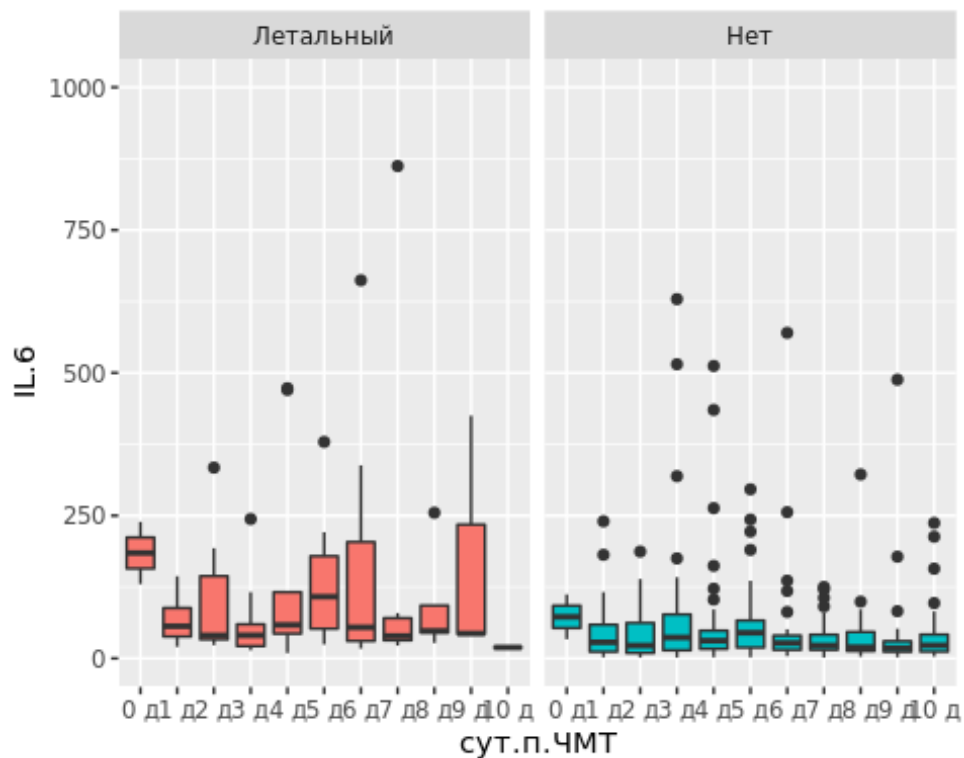


**Рисунок 3.49 - Антибактериальная терапия против установленного возбудителя инфекции у пациентов с ЧМТ через 72 ч после начала эмпирической антибактериальной терапии карбапенемами в комбинации с ванкомицином/линезолидом**

## Глава 4 Оценка концентрации воспалительных цитокинов в остром периоде ЧМТ

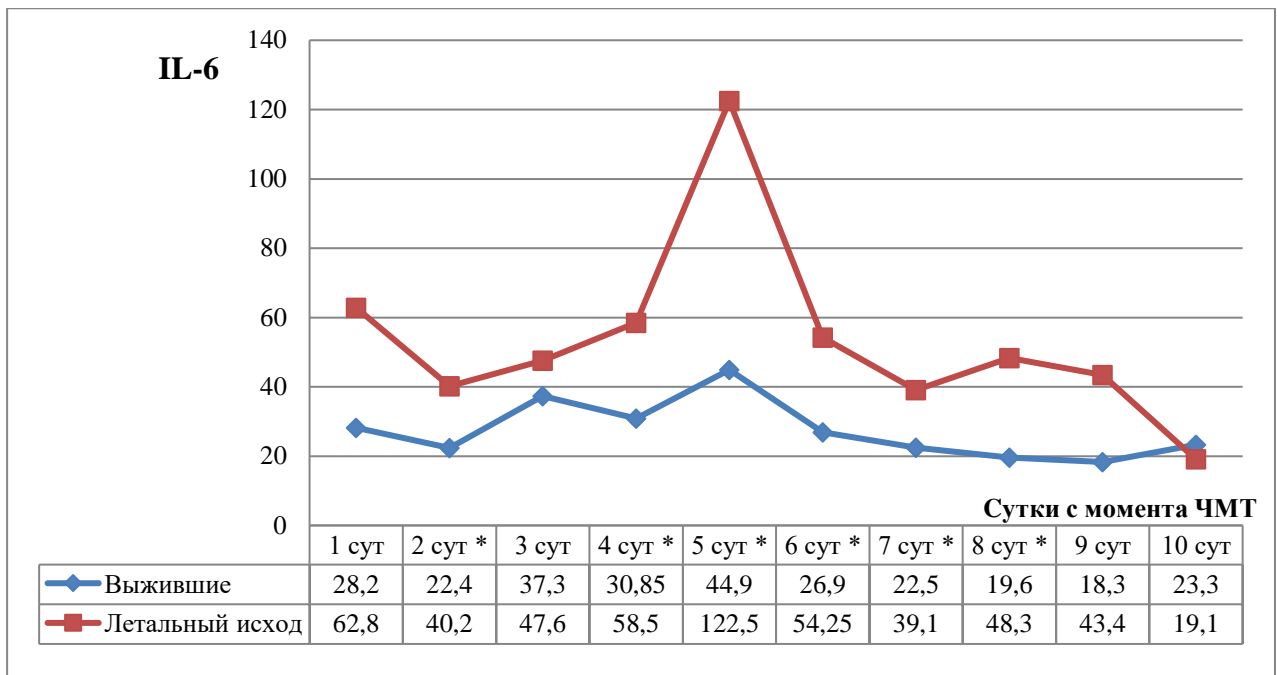
Исследование концентраций воспалительных маркеров проводилось у 74 пациентов с тяжелой ЧМТ, поступивших в ОРИТ Центра нейрохирургии в первые 24 ч с момента получения травмы. Анализ проводился ежедневно в течение первых 10 суток с момента ЧМТ.

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 4.1.



**Рисунок 4.1 - Распределение IL-6 у выживших пациентов и пациентов с летальным исходом**

Анализируя медианы концентрации IL-6 (Рисунок 4.2), выявлены достоверные различия концентраций IL-6 у выживших и умерших пациентов на 2,4,5,6,8 сутки после ЧМТ.

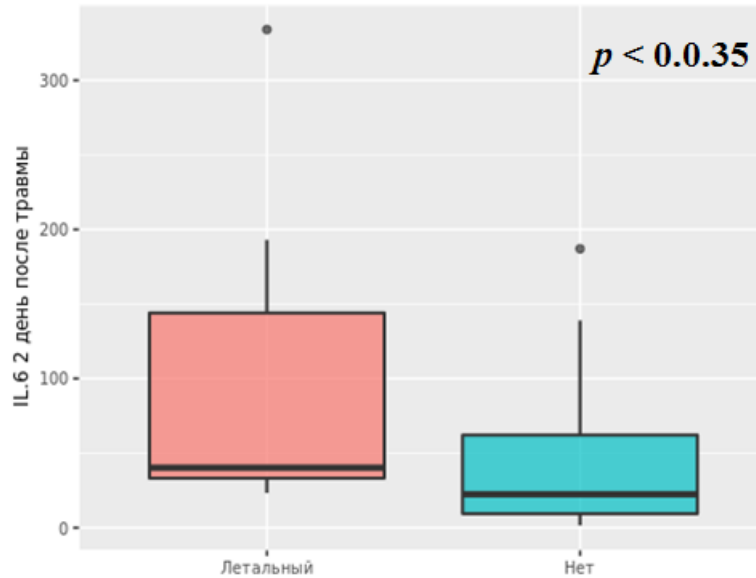


**Рисунок 4.2 - Распределение медиан IL-6 у выживших пациентов и пациентов с летальным исходом (\* -  $p < 0.05$ )**

На 1 сутки после ЧМТ наблюдалось отсутствие статистически значимых различий концентраций IL-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 IL-6 (Рисунок 4.3) у выживших и умерших пациентов, что вероятно, связано с выраженным цитокиновым штормом на фоне крайне тяжелой ЧМТ с выраженными интракраниальными повреждениями поскольку основным источником IL-6 в условиях ЧМТ являются клетки ЦНС (включая микроглию, астроциты и нейроны) [129].

Исход	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум
Летальный ( $n = 9$ )	$98.96 \pm 106.2$	40.2[33.2;144]	23.3	334
Нет ( $n = 42$ )	$40.76 \pm 42$	22.4[9.3925;62.125]	1.5	187

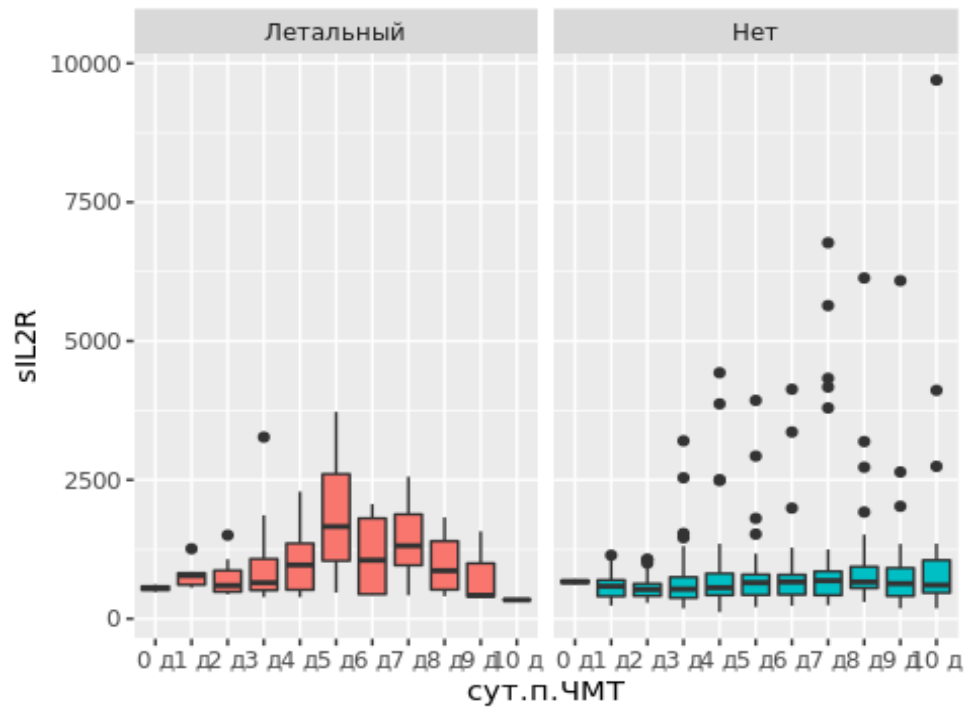


**Рисунок 4.3 - Распределение IL-6 у выживших пациентов и пациентов с летальным исходом на 2 сутки после ЧМТ**

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

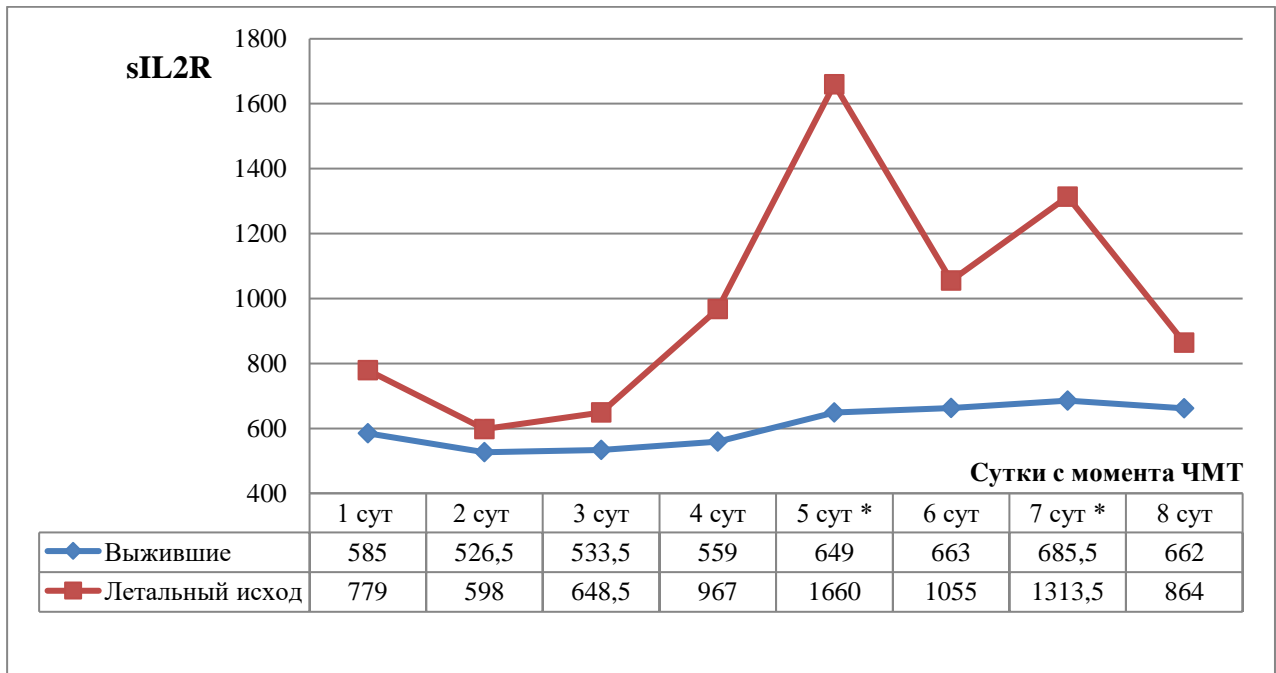
У пациентов с летальным исходом начиная с 4 суток отмечаются статистически значимые различия концентраций IL-6, что связано как с цитокиновым штормом на фоне развития полиорганной недостаточности и выраженных интракраниальных повреждений, так и присоединением инфекционных осложнений.

В данной части исследование также проанализировано распределение sIL2R у пациентов с ЧМТ (Рисунок 4.4).



**Рисунок 4.4 - Распределение интерлейкинов sIL2R у выживших пациентов и пациентов с летальным исходом**

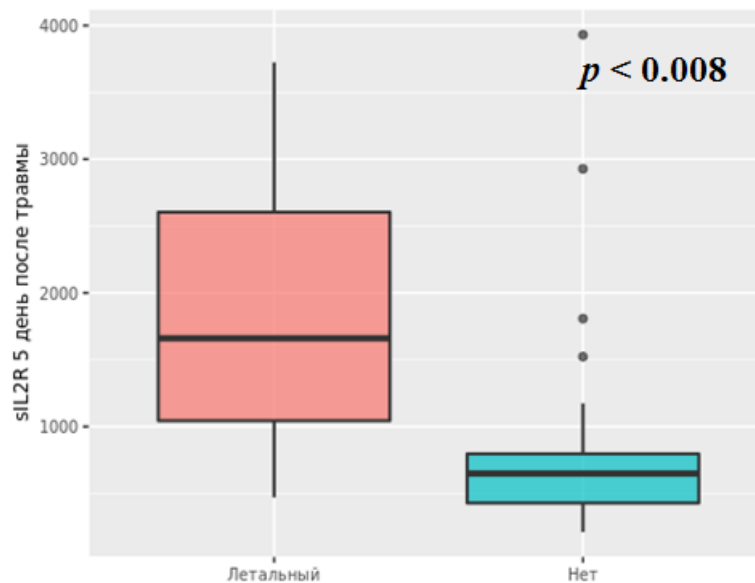
Анализируя медианы концентрации sIL2R (Рисунок 4.5), выявлены достоверные различия концентраций sIL2R на 5 и 7 сутки после ЧМТ у выживших и умерших пациентов.



**Рисунок 4.5 - Распределение медиан sIL2R у выживших пациентов и пациентов с летальным исходом (\* -  $p < 0.05$ )**

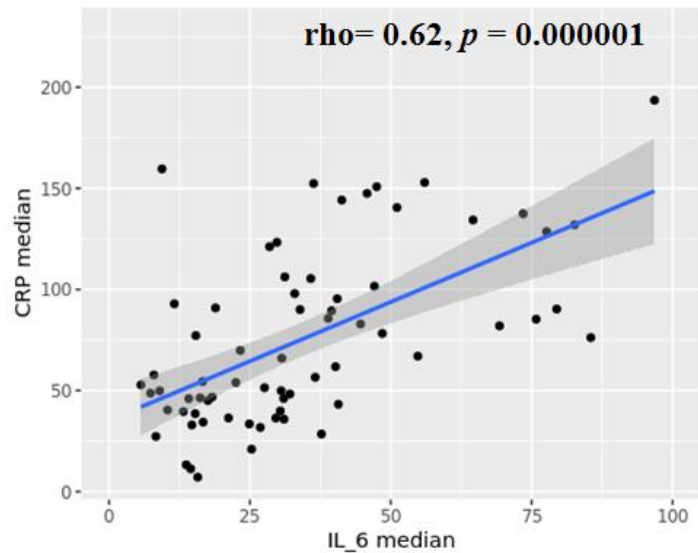
Динамика IL-2 в остром периоде ЧМТ сходна с IL-6: концентрация повышается в ответ на ЧМТ [111]. На 2 сутки происходит снижение значений. С 3 суток после ЧМТ отмечается присоединение инфекционных осложнений, в связи с чем отмечается увеличение концентрации IL-2 (Рисунок 4.6). Пиковой точкой концентрации 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].

Исход	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум
Летальный (n = 8)	1811.12 ± 1143.4	1660 [1043.5;2604]	471	3,724
Нет (n = 53)	754.04 ± 619.1	649 [428;796]	211	3,931



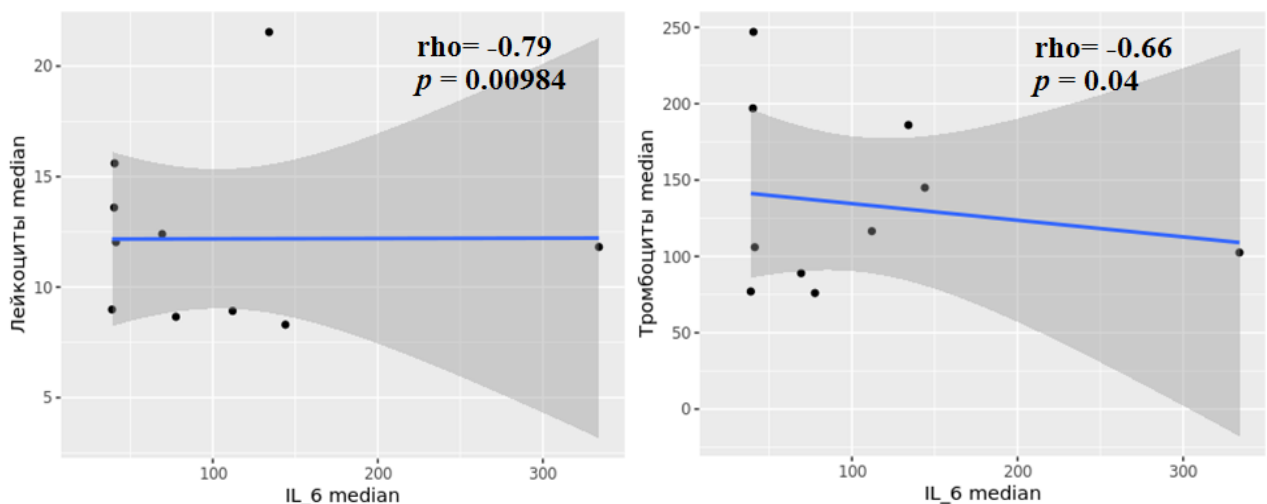
**Рисунок 4.6 - Распределение sIL2R у выживших пациентов и пациентов с летальным исходом на 5 сутки после ЧМТ**

Кроме того, выявлена достоверная корреляция между медианами IL-6 и С-реактивного белка (Рисунок 4.7), что можно объяснить инфекционными осложнениями, а также стимуляцией IL-6 выработки С-реактивного белка в печени [67, 152].



**Рисунок 4.7 - Оценка корреляции между уровнями медиан IL-6 и CRP**

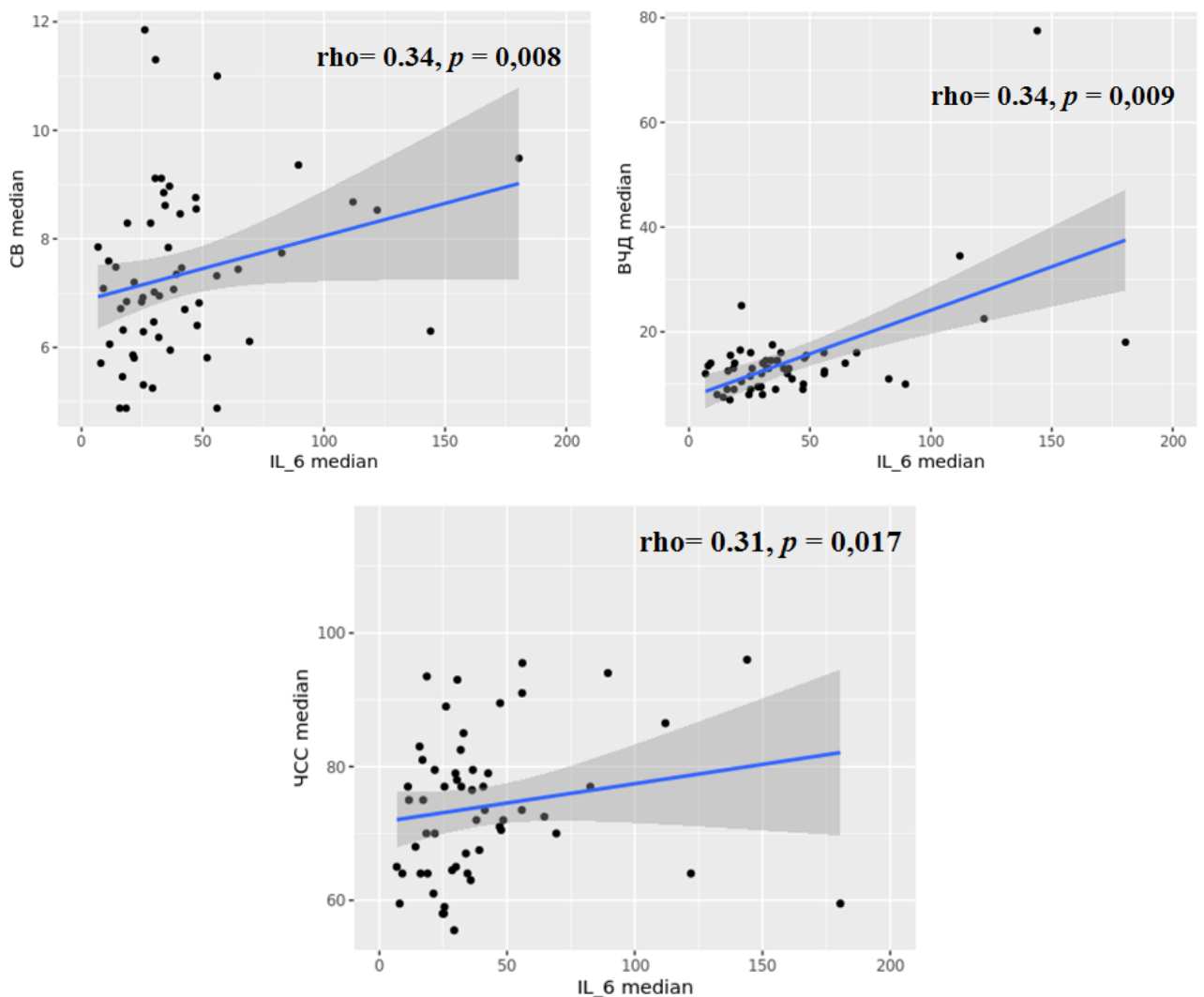
У пациентов с летальным исходом выявлены достоверные отрицательные корреляции между медианами IL-6 и числом лейкоцитов, тромбоцитов (Рисунки 4.8-4.9): на фоне крайне тяжелого состояния пациента и SIRS-синдрома формировалась лейкопения. Тромбоцитопению можно объяснить как проявлением ЧМТ-ассоциированной коагулопатии на фоне тяжелой ЧМТ, так и формированием ДВС-синдрома на фоне выраженной системной воспалительной реакции у пациентов с летальным исходом.



**Рисунки 4.8 и 4.9 - Оценка корреляции между уровнями медиан IL-6 и лейкоцитов, тромбоцитов у пациентов с летальным исходом**

У 60 из 74 исследованных пациентов с тяжелой ЧМТ, наряду с измерением системных маркеров воспаления и мониторингом ВЧД, осуществлялся мониторинг системной гемодинамики методикой транспульмональной термодилуции (PiCCO). Мониторинг проводился с момента поступления пациента в ОРИТ.

При оценке взаимосвязи между медианами показателей концентраций интерлейкинов и системной гемодинамики, а также ВЧД у всех пациентов (выживших и с летальным исходом), мы выявили несколько корреляций, однако они характеризовались слабой силой (Рисунки 4.10-4.12).



**Рисунки 4.10-4.12 - Взаимосвязь медиан ИЛ-6 с СВ, ВЧД и ЧСС(все пациенты)**

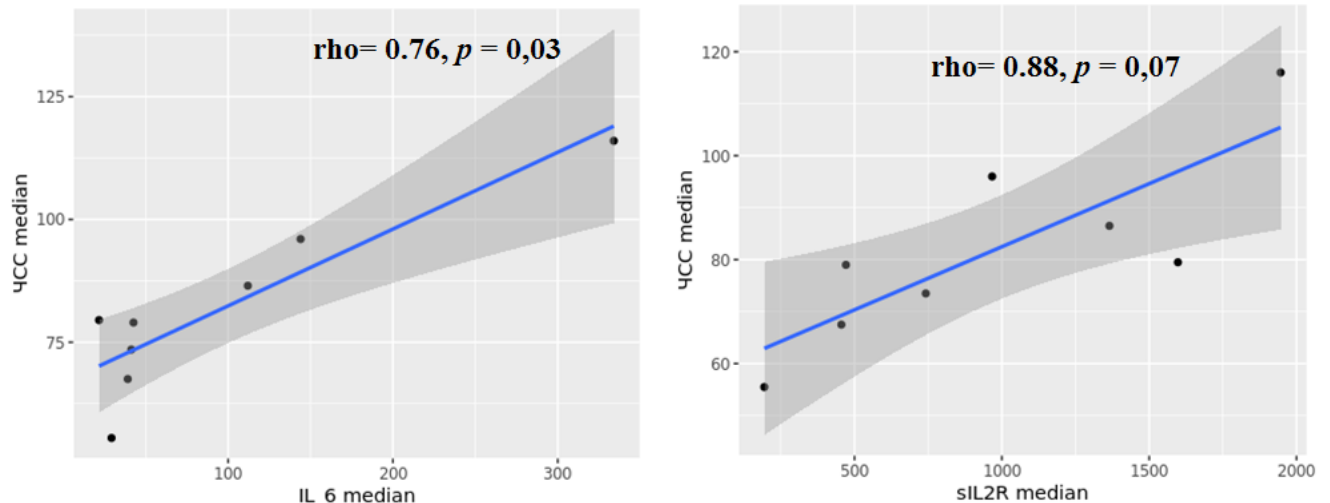


Мы проанализировали взаимосвязь медиан вышеописанных параметров отдельно у выживших пациентов и пациентов с летальным исходом. В результате исследования отмечено, что у выживших пациентов выявленные корреляции характеризуются слабой силой (Таблица 4.1), что можно объяснить стабилизацией системной гемодинамики на фоне проводимой терапии и отсутствием некупируемой внутричерепной гипертензии, наблюдавшейся у пациентов с летальным исходом.

**Таблица 4.1. - Взаимосвязь медиан за весь период (только выжившие)**

Сравниваемые показатели		rho	p
IL-6	СВ	0.37	0,00747
IL-6	ВЧД	0.29	0,03780

У пациентов с летальным исходом выявлена достоверная отрицательная корреляция между концентрацией IL-2 и ВУО, а также прямая корреляция между концентрацией воспалительных маркеров IL-2, IL-6 и ЧСС (Рисунки 4.13-4.14). Тахикардия на фоне системного воспалительного ответа является компенсаторным физиологическим механизмом, с помощью которого увеличивается СВ и, следовательно, доставка кислорода к тканям.

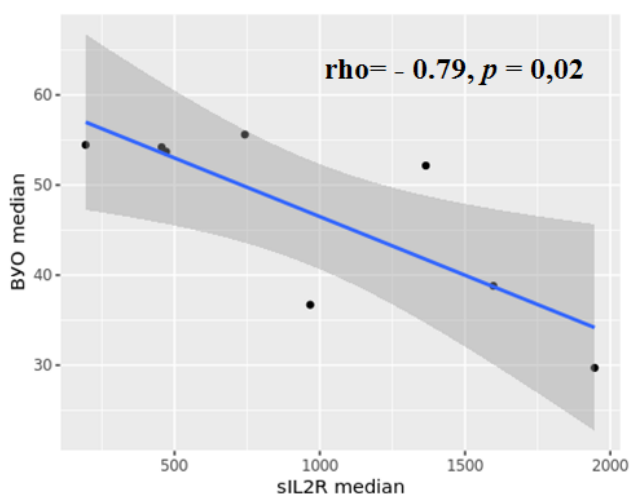


**Рисунки 4.13-4.14 - Взаимосвязь медиан IL-2, IL-6 и ЧСС (пациенты с летальным исходом)**

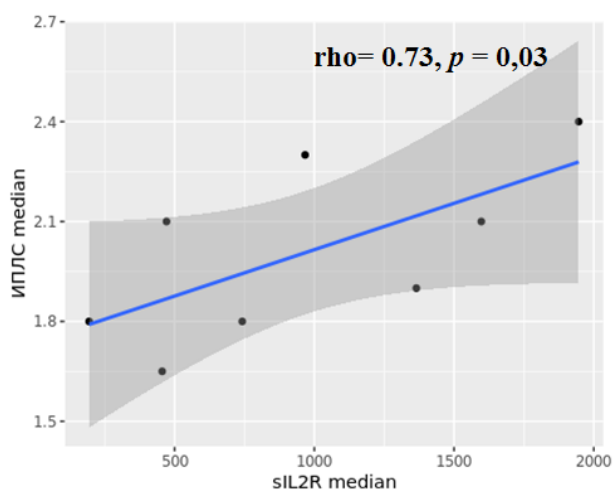
Тахикардию так же могут обуславливать такие причины как болевая реакция на фоне ЧМТ, лихорадка. Однако у исследованных пациентов проводилась

непрерывная инфузия опиоидных анальгетиков (фентанил), на фоне чего достигалась адекватная анальгезия.

Как описывалось выше, у пациентов с летальным исходом выявлена достоверная отрицательная корреляция между концентрацией IL-2 и ВУО (Рисунок 4.15), который часто используется в качестве ориентира для проведения инфузионной терапии [31]. Однако важно отметить, что у данной категории пациентов на фоне повышения концентрации IL-2 отмечалось и достоверное повышение ИПЛС (Рисунок 4.16).



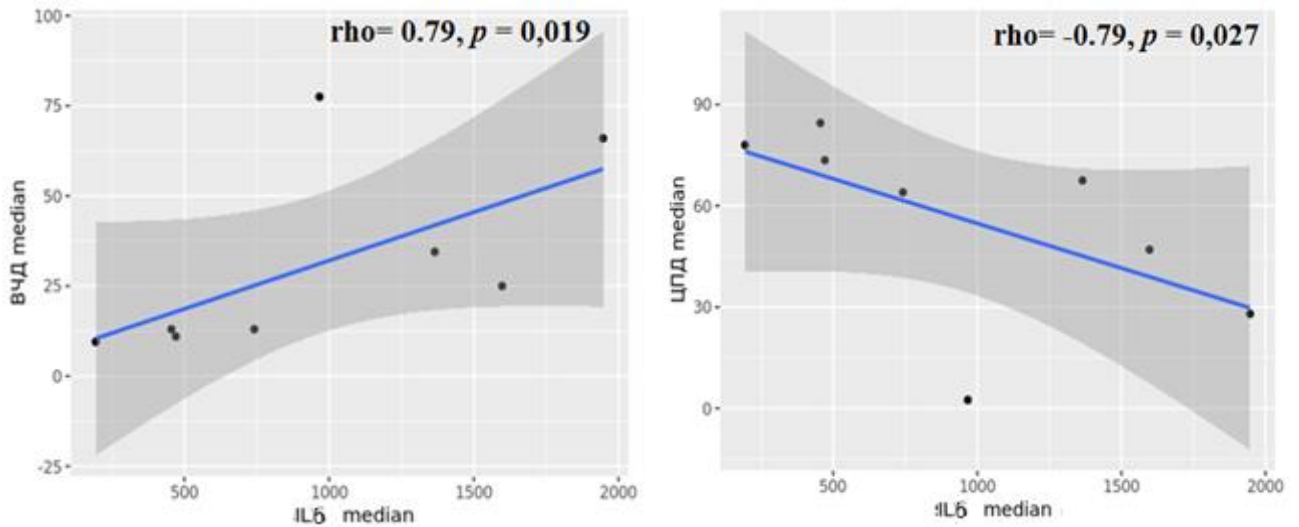
**Рисунок 4.15 - Взаимосвязь медиан IL-2 и ВУО**



**Рисунок 4.16 - Взаимосвязь медиан IL-2 и ИПЛС**

В ответ на повышение концентрации IL, повышается ВЧД и, как следствие, снижается ЦПД (Рисунки 4.17-4.18). Таким образом, измерения концентрации

интерлейкинов в течение первых дней после травмы могут позволить выявить пациентов с высоким риском развития внутричерепной гипертензии.



**Рисунки 4.17-4.18 - Взаимосвязь медиан IL-6 и ВЧД, ЦПД**

Таким образом, концентрация IL-2 и IL-6 значительно повышается в ответ на ЧМТ, после чего происходит снижение значений. С 3 суток после ЧМТ отмечается присоединение инфекционных осложнений, в связи с чем отмечается увеличение концентрации интерлейкинов. Пиковой точкой концентрации интерлейкинов на фоне инфекции являются 5 сутки с момента ЧМТ, на которые наблюдается статистически достоверные различия концентраций между выжившими и умершими пациентами.

Кроме того, у пациентов с летальным исходом выявлены достоверные отрицательные корреляции между медианами интерлейкинов и числом лейкоцитов, тромбоцитов: на фоне крайне тяжелого состояния пациента и SIRS-синдрома формируется лейкопения, ЧМТ ассоциированная коагулопатия.

У пациентов с летальным исходом выявлена достоверная отрицательная корреляция между концентрацией интерлейкинов и ВУО, а на фоне повышения концентрации IL-2 отмечалось и достоверное повышение ИПЛС, что является важным фактором в подборе инфузионной терапии.

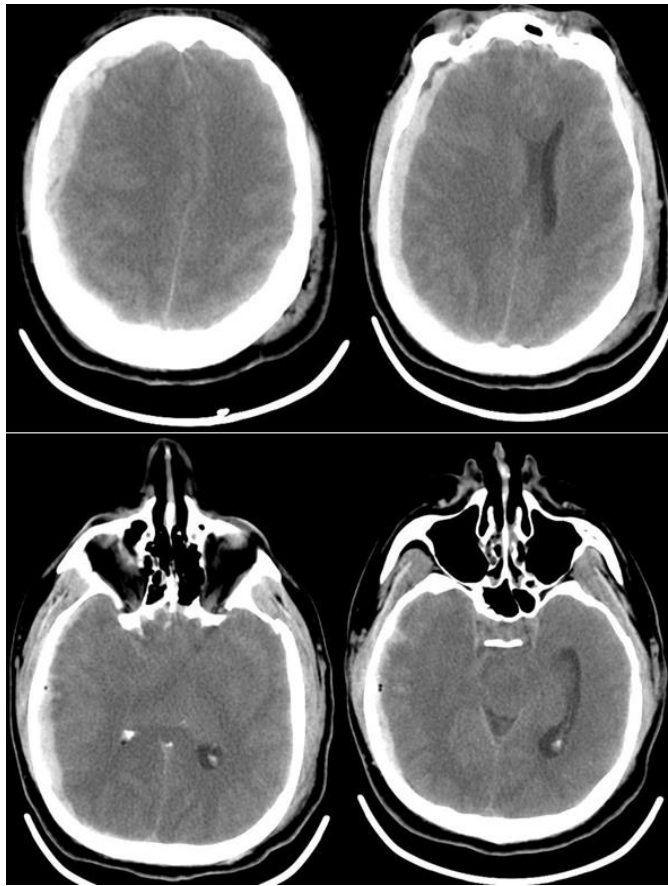
## Клиническое наблюдение №1.

Пациент К., 42 года поступил в отделение реанимации Центра нейрохирургии на 3 сутки после ДТП. При поступлении в ОРИТ, неврологический статус оценивался по ШКГ и составил 5 баллов. В ответ на болевой стимул отмечалось приведение в руках, разгибание в ногах, анизокория OD>OS, фотореакция вялая, кашлевой рефлекс угнетен.

Катетеризирована лучевая артерия, начат инвазивный мониторинг АД. Системное АД без вазопрессорной и инотропной поддержки составляло 145/88-160/90 мм рт.ст., ЧСС- 69-85 уд/мин. Дыхание аппаратное в режиме SIMV+PS, с параметрами вентиляции: tV- 0.7 л, RR-14, PS- 14 mbar, PEEP- 7 mbar, FiO<sub>2</sub>- 0.6, обеспечивающими нормовентиляцию по данным кислотно-щелочного состава артериальной крови. По данным фибробронхоскопии - признаки перенесенной аспирации.

По данным КТ головного мозга: справа в лобно-височно-теменной области определялась субдуральная гематома, срединные структуры смещены влево, желудочковая система и охватывающая цистерна компримированы. Также выявлялись признаки субарахноидального кровоизлияния и перелом чешуи височной кости слева (Рисунок 4.19).

Было принято решение о хирургическом вмешательстве и выполнена декомпрессивная трепанация черепа в правой лобно-теменно-височной области с удалением субдуральной гематомы с пластикой твердой мозговой оболочки. Операция была завершена установкой в премоторной области справа паренхиматозного датчика фирмы Codman для мониторинга ВЧД и контроля ЦПД. В течение последующих 10 суток, на протяжении всего острого периода, отмечались неоднократные подъемы ВЧД, максимально до 27 мм рт. ст., которые корректировали углублением медикаментозной седации и анальгезии, а также использованием гиперосмолярных растворов.

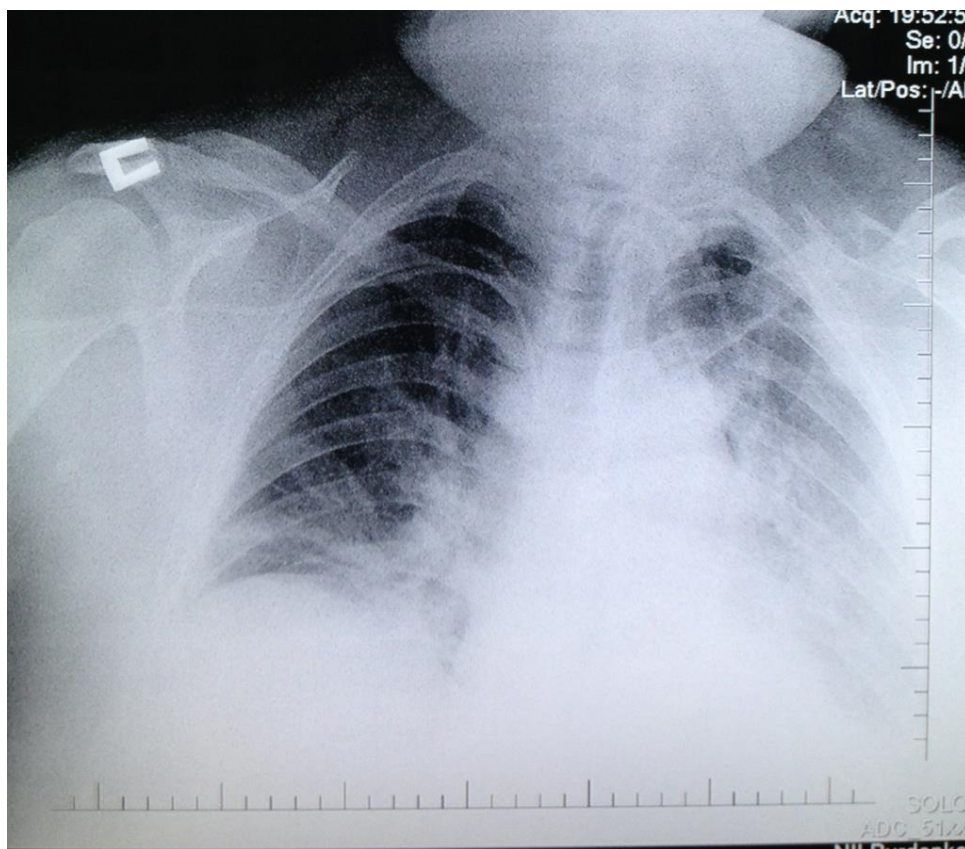


**Рисунок 4.19 - КТ головного мозга пациента К. при поступлении**

С момента поступления пациента в ОРИТ отмечались гипертермия до  $39,0^{\circ}\text{C}$ , повышение С-реактивного белка до  $125\text{ мг/л}$ , лейкоцитоз-  $22.89 \times 10^9/\text{л}$  со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, рентгенологические признаки аспирационной пневмонии (Рисунок 4.20).

На вторые сутки для поддержания срАД не ниже  $80\text{ мм рт. ст.}$  требовалось введение норэпинефрина в дозе  $0,1-1,3\text{ мкг/кг/мин.}$

На фоне проводимой антибактериальной терапии к девятым суткам отмечалась стабилизация состояния пациента, при сохраняющейся умеренной гипертермии, снизился С-реактивный белок до  $33\text{ мг/л}$ ; для поддержания гемодинамики требовались меньшие дозы норэпинефрина ( $0,22\text{ мкг/кг/мин.}$ ).



**Рисунок 4.20 - Рентгенография легких пациента К.**

На 10-е сутки состояние пациента с резкой отрицательной динамикой: развилась гипертермия до  $40,2^{\circ}\text{C}$ , выраженная десатурация до 81-84% при фракции кислорода во вдыхаемой смеси 100% ( $\text{FiO}_2$ -1,0). Несмотря на продолжающуюся постоянную инфузию норэпинефрина, возникло резкое снижение АД до 49/20 мм рт. ст. Для поддержания адекватного среднего АД (80 мм рт. ст.) потребовалась комбинация симпатомиметиков: фенилэфрин - 5,7 мкг/кг/мин и норэпинефрин в дозе 1,4 мкг/кг/мин. При сохранной ауторегуляции мозгового кровотока, на фоне артериальной гипотензии, снижения ЦПД, развилась внутричерепная гипертензия с эпизодами подъема ВЧД до 40 мм рт. ст.

Была проведена дифференциальная диагностика между сепсисом, вторичной надпочечниковой недостаточностью и первичным повреждением миокарда. Результаты ЭХО-КГ не выявили перегрузку левых и правых отделов сердца, сократительная способность миокарда не была нарушена.

С целью расширения гемодинамического мониторинга была использована методика PiCCO. Дозы симпатомиметических препаратов и инфузионная терапия

подбирались с учетом данных, получаемых в результате расширенного мониторинга параметров системной гемодинамики.

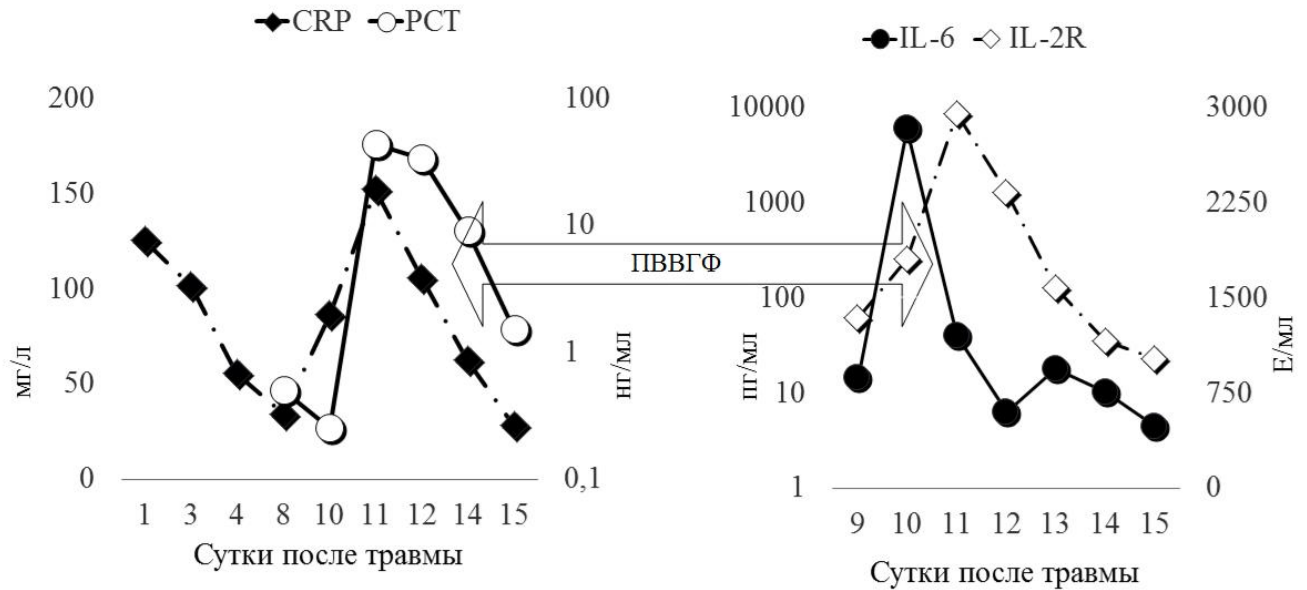
При исследовании гормонального профиля был исключен клинически значимый дефицит кортизола, тиреоидных гормонов, АКТГ в плазме крови.

Лабораторные данные не соответствовали критериям септического шока: незначительное повышение С-реактивного белка, прокальцитонин – в пределах нормальных величин, при умеренно выраженном лейкоцитозе ( $13 \times 10^9$ , без сдвига лейкоцитарной формулы влево). При этом было выявлено значительное повышение значений интерлейкинов: IL-6 > 6000 пг/мл и IL-2R > 2805 Е/мл (норма: 0.0-5.9 пг/мл и 158-623 Е/мл соответственно), что было расценено как проявления системной воспалительной реакции. Была расширена антибактериальная терапия, для экстракорпоральной детоксикации начата продленная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГФ). По данным микробиологического анализа взятых биологических сред, на вторые сутки культивирования был выявлен рост грамотрицательных патогенов в образцах крови.

На фоне проводимой терапии состояние пациента стабилизировалось: удалось корректировать артериальную гипотензию, добиться необходимого ЦПД, что привело к нормализации ВЧД. В течение последующих двух суток, температура тела нормализовалась до  $36,0^{\circ}\text{C}$ , удалось уменьшить дозы симпатомиметиков в 2-3 раза, снизить FiO<sub>2</sub> с 1.0 до 0.6, у пациента восстановилось сознание в виде открывания глаз, выполнения простых инструкций. На момент перевода пациента в реабилитационный центр оценка по ШИГ составляла 4 балла.

В приведенном клиническом наблюдении описана опция использования оценки уровня интерлейкинов при необходимости экстренной дифференцировки между сепсисом, вторичной надпочечниковой недостаточностью и первичным повреждением миокарда. Рисунок 4.21 демонстрирует отсроченную реакцию С-реактивного белка и прокальцитонина на манифестацию инфекционного процесса, их повышение отмечалось лишь через 48 часов от развития клиники септического шока, тогда как интерлейкины, незамедлительно отреагировали на септицемию.

Рисунок 4.22 также демонстрирует эффективность (ПВВГФ) в элиминации провоспалительных цитокинов из плазмы крови.

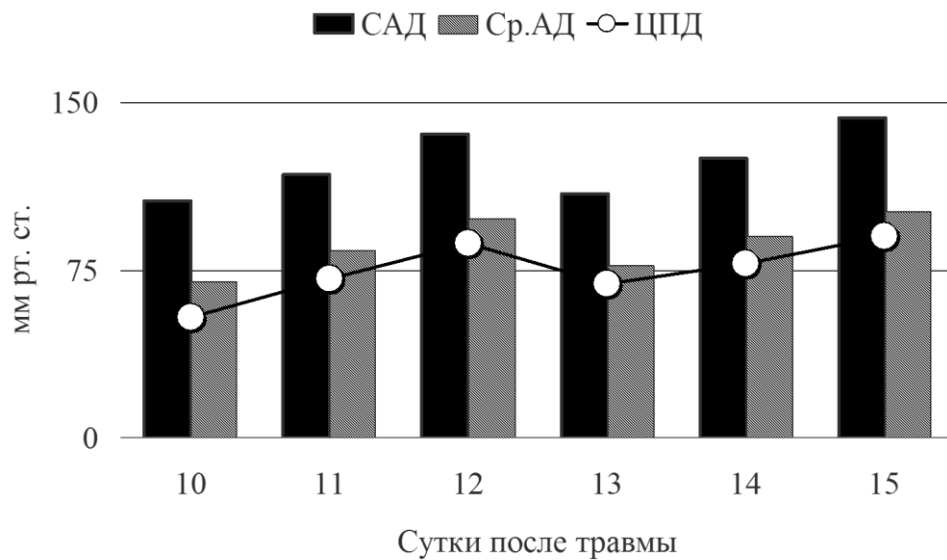


**Рисунки 4.21-4.22 - Динамика концентраций С-реактивного белка (CRP), прокальцитонина (PCT) и IL-6, IL-2**

Таким образом, при клинической картине сепсиса не было получено его лабораторного подтверждения «стандартными» методами (прокальцитонин, С-реактивный белок, лейкоцитарная формула). Диагностический поиск был незамедлительно дополнен исследованием интерлейкинов, что позволило сократить время до начала патогенетической терапии. У данного пациента именно IL-6 оказался ранним лабораторным показателем развития и выраженности септического процесса.

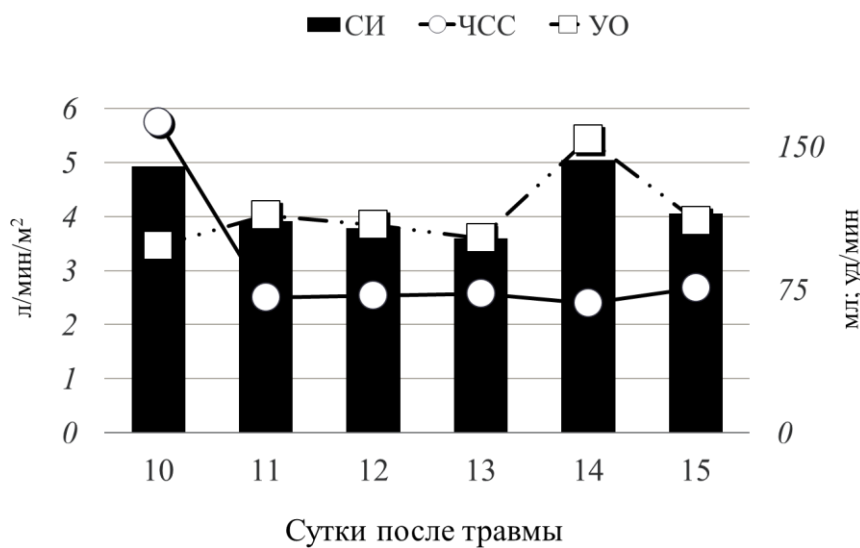
Как видно из Рисунка 4.23, мы поддерживали систолическое и среднее АД на достаточно высоких цифрах, обеспечивая, таким образом, ЦПД выше 60 мм рт. ст., что соответствовало российским и международным рекомендациям по терапии острого периода тяжелой ЧМТ.





**Рисунок 4.23 - Динамика САД, срАД и ЦПД**

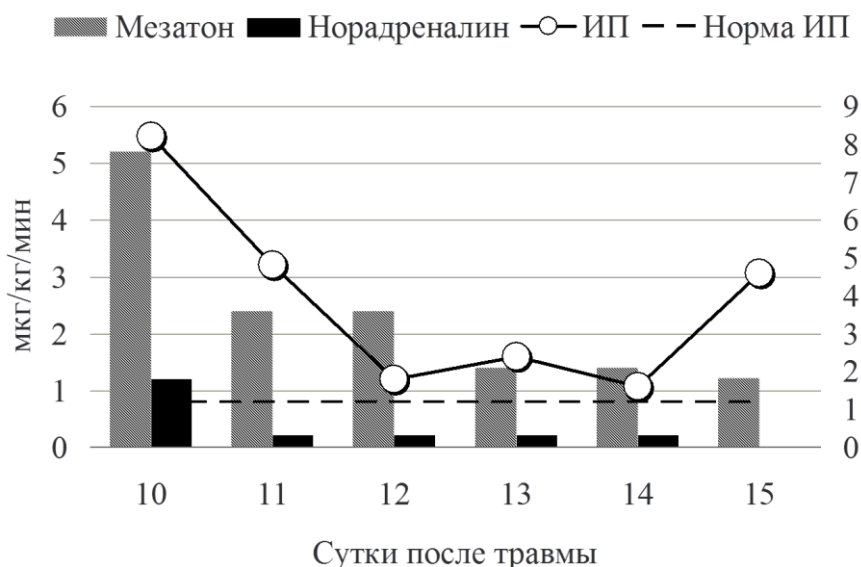
Адекватность терапии, направленной на поддержание необходимого артериального давления, обеспечивалась расширенным гемодинамическим мониторингом PiCCO. График демонстрирует динамику сердечного индекса (Рисунок 4.24).



**Рисунок 4.24 - Динамика СИ, ЧСС и УО**

В течение первых суток с момента мониторинга, выявлено, что нормальный уровень СИ поддерживался за счет формирования тахикардии при низком ударном объеме, составлявшем 87,6 мл. На фоне проводимой терапии мы добились нормализации сердечного ритма 80-83 уд/мин, при этом СИ поддерживался уже за счет адекватного УО – 160 мл.

Одним из методов поддержания необходимого среднего АД было применение симпатомиметиков (Рисунок 4.25).



**Рисунок 4.25 - Динамика САД, срАД и ЦПД**

В приводимом клиническом наблюдении требовалось сочетание двух препаратов фенилэфрин и норэпинефрин в высоких дозировках. Безопасность применения вазопрессоров контролировалась мониторингом системной гемодинамики, ориентировались на ИССС и индекс перфузии (ИП). Из графика видно, что применение высоких доз симпатомиметиков не приводило к нарушению периферической циркуляции крови. Так, на начальном этапе при применении фенилэфрина и норэпинефрина в дозировке 5,7 мкг/кг/мин и 1,4 мкг/кг/мин, соответственно, выявлялись относительно низкие цифры ИССС ( $830 \text{ DSm}^2/\text{cm}^5$ ) и высокий показатель ИП - 8. В дальнейшем в процессе терапии комбинацией симпатомиметиков ИССС не превышал физиологической границы ( $2000 \text{ DSm}^2/\text{cm}^5$ ), а индекс перфузии не был ниже 1,2. При выборе тактики увеличения либо снижения темпа инфузионной терапии мы ориентировались на статические (центральное венозное давление (ЦВД), ИВГОК) и динамические (ВУО) показатели волемии. С первых дней мониторинга гемодинамики, статические показатели волемии были выше принятых нормальных значений, однако мы

повышали темп и объем инфузионной терапии, ориентируясь на динамический показатель волемии.

Как указывалось выше, у пациентов с тЧМТ критическим моментом является предупреждение артериальной гипотензии. В обсуждаемом клиническом наблюдении для поддержания адекватного АД при развитии септического шока было необходимо использовать два симпатомиметика: норэпинефрин и фенилэфрин. Выбор препарата основывался на данных расширенного мониторинга и выявлении причины снижения АД.

Было выявлено, что у пациента на фоне сохраненной сократительной способности миокарда (адекватная фракция изгнания и высокие цифры ВОУ) отмечалось низкое системное сосудистое сопротивление и высокий показатель ИП. Для нормализации этих показателей, было необходимо применять комбинацию фенилэфрина с норэпинефрином. Высокие дозы этих препаратов применяли, используя системное сосудистое сопротивление и ИП как критерии безопасности проводимой вазопрессорной терапии. Это позволило избежать выраженной вазоконстрикции и нарушения периферического кровотока.

Таким образом, дополненный исследованием интерлейкинов, стандартный скрининг маркеров воспаления в сочетании с расширенным гемодинамическим мониторингом, а также ранняя эмпирическая антибактериальная терапия способствовали своевременному проведению патогенетической терапии с учетом индивидуальных характеристик гемодинамического профиля у пациента с тяжелой ЧМТ, осложненной септическим шоком. Проведенная терапия обеспечила адекватную церебральную перфузию, без ущерба для микроциркуляции во внутренних органах, что позволило добиться регресса неврологической симптоматики и избежать развития полиорганной недостаточности [21].

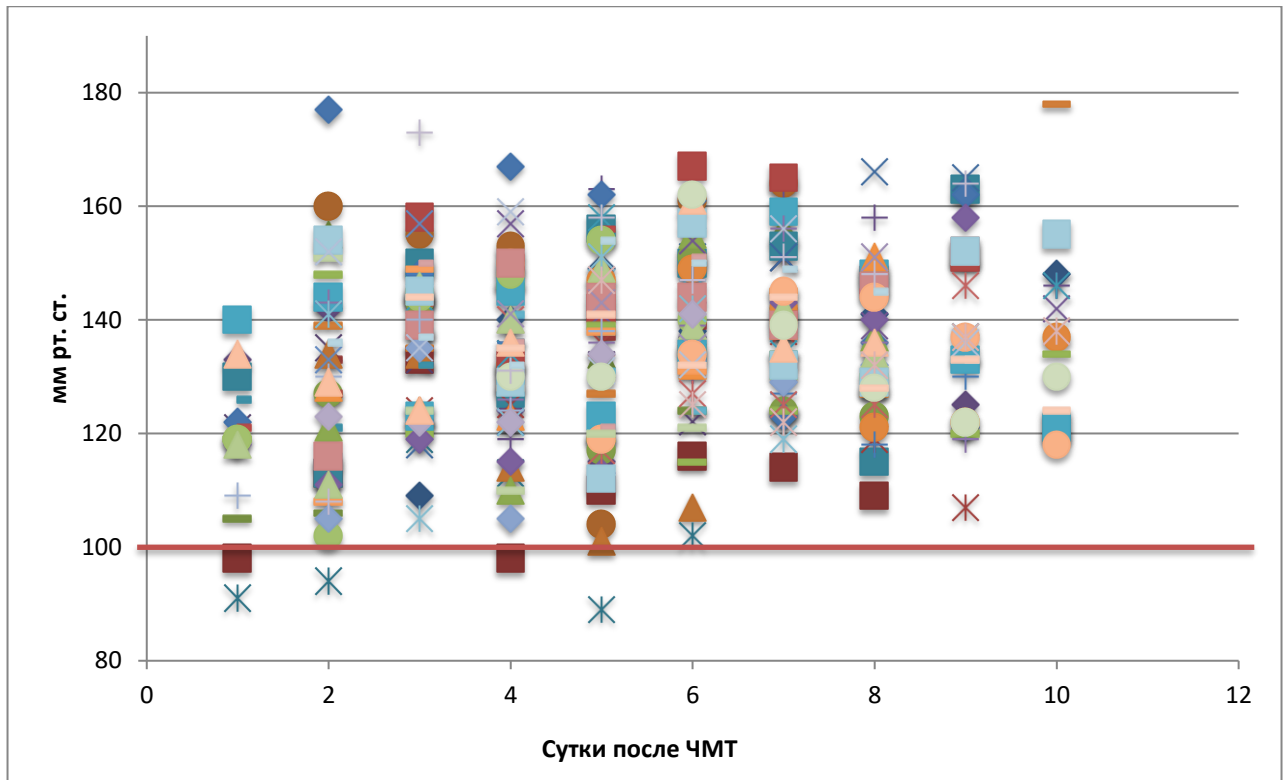
## **Глава 5 Интенсивная терапия нарушений гемодинамики в остром периоде ЧМТ**

## **5.1 Оценка гемодинамического профиля у пациентов с тяжелой ЧМТ с использованием методики транспульмональной термодилуции**

С целью оценки гемодинамического профиля у пациентов в остром периоде ЧМТ методикой транспульмональной термодилуции (PiCCO), исследовано 54 пациента (из них 39 - мужчины) с тяжелой (ШКГ<9 баллов) ЧМТ, поступивших в отделение реанимации с 1 по 5 сутки с момента травмы. Средний возраст пациентов составлял  $32\pm 16$  года. Летальный исход зарегистрирован у 7 пациентов в течение первых 7 суток в результате некупируемой внутричерепной гипертензии.

Средняя продолжительность PiCCO мониторинга составляла 7 [5; 10] суток, показанием для прекращения PiCCO мониторинга были: стабилизация гемодинамики, отсутствие дегидратации, отсутствие необходимости в вазопрессорной или инотропной поддержке, а также отсутствие признаков гиповолемии.

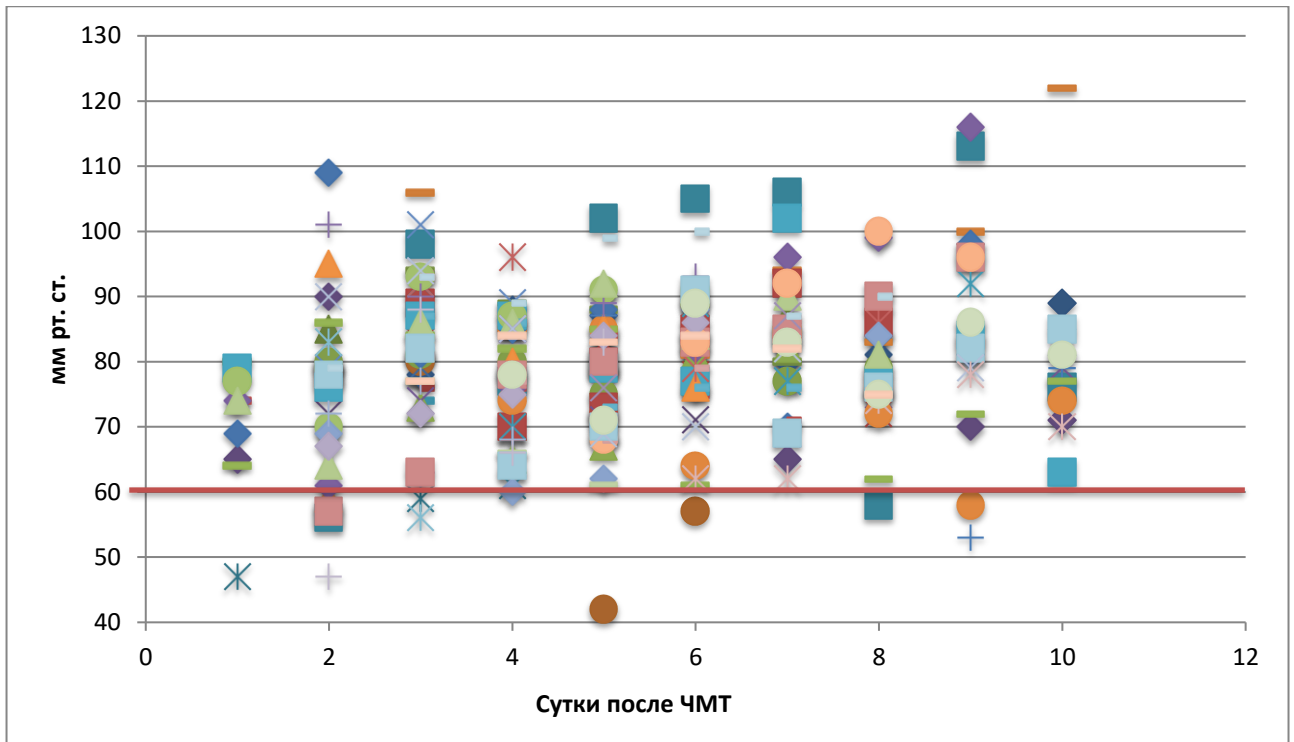
При анализе динамики систолического АД (сист АД) выявлено, что за время мониторинга PiCCO данный показатель у большинства пациентов (96,3%) превышал 100 мм рт. ст. (Рисунок 5.1), что соответствует последним рекомендациям Brain Trauma Foundation. На первые сутки после ЧМТ у двух пациентов сист АД не достигало целевых границ: у одной из них – два эпизода снижения на 1 и 4 сутки после ЧМТ (при этом ВЧД и ЦПД оставались в пределах нормальных значений). Второй пациент поступил в реанимацию в крайне тяжелом состоянии с нестабильной гемодинамикой, требующей введения комбинации допамина 22,8 мкг/кг/ч и фенилэфрина 1 мкг/кг/ч, и выраженной внутричерепной гипертензией с развитием дислокации стволовых структур и последующим летальным исходом.



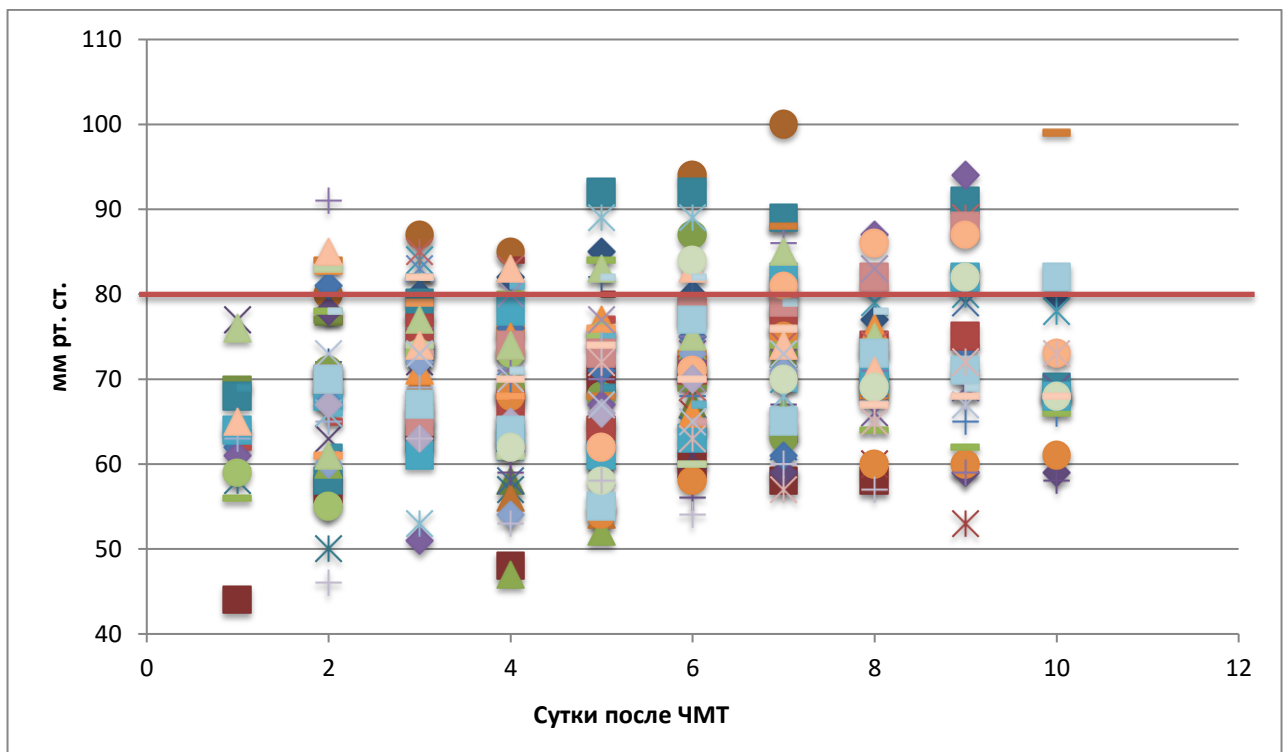
**Рисунок 5.1 - Динамика систолического АД (нижняя граница параметра (согласно рекомендациям) отмечена красной линией)**

Анализируя динамику ЦПД, выявлено, что у большинства (89%) пациентов, на фоне проводимой интенсивной терапии, данный показатель оставался в пределах целевых значений за все время мониторинга (Рисунок 5.2). Только у 7 пациентов с летальным исходом пациентов ЦПД снижался ниже 60 мм рт.ст.

При этом, при анализе динамики среднего артериального давления (срАД), выявлено, что в остром периоде ЧМТ, данный показатель не достигал рекомендованных 80 мм рт. ст. у большинства пациентов (Рисунок 5.3).

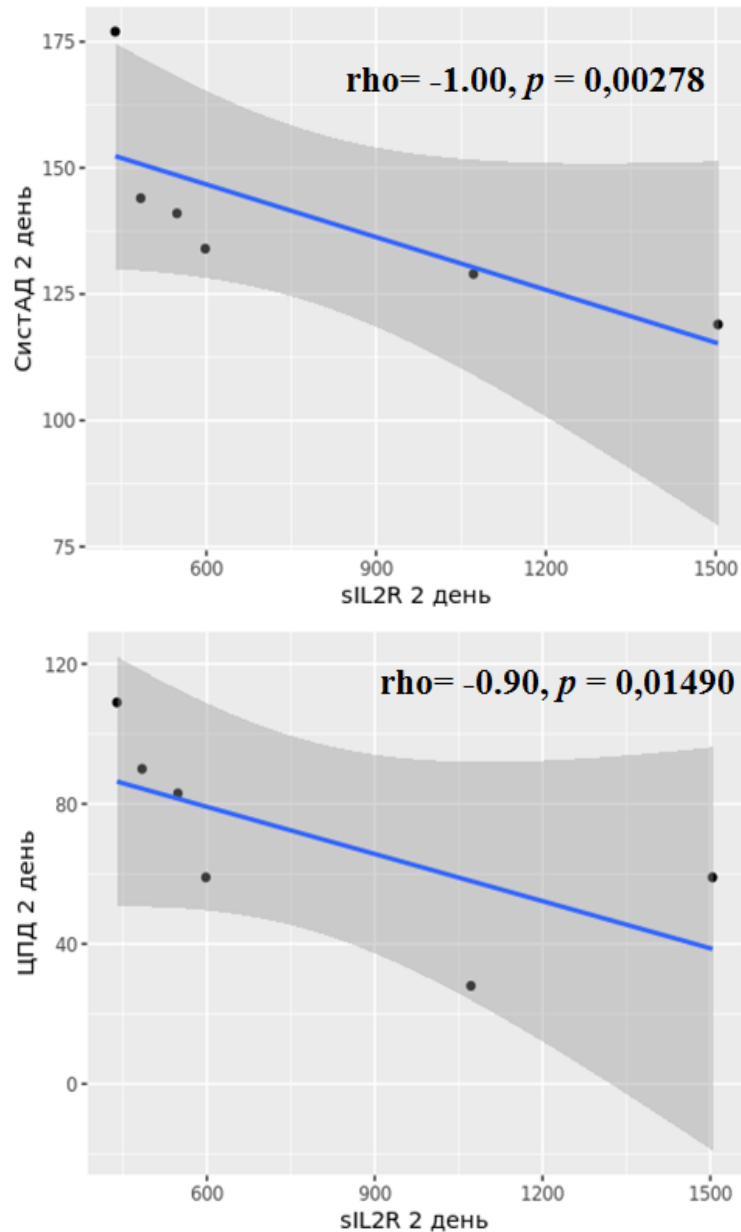


**Рисунок 5.2 - Динамика ЦПД (нижняя граница параметра (согласно рекомендациям) отмечена красной линией)**



**Рисунок 5.3 - Динамика среднего АД (нижняя граница параметра (согласно рекомендациям) отмечена красной линией)**

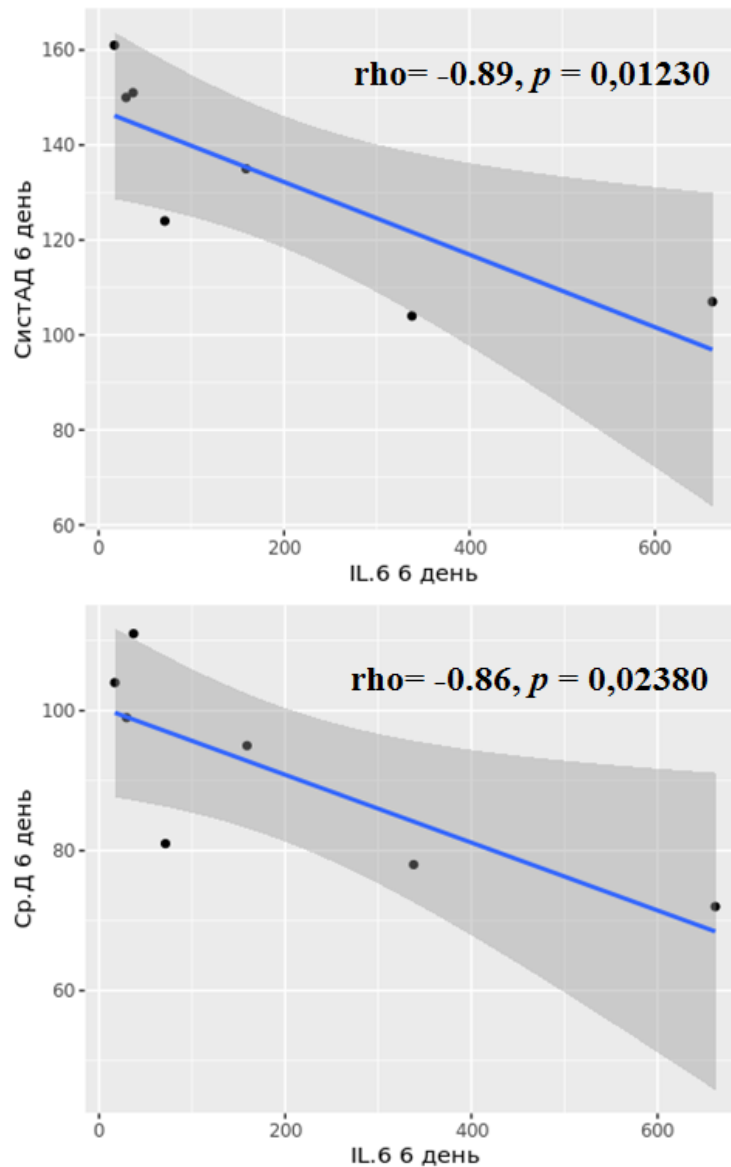
При этом у пациентов с летальным исходом выявлены достоверные отрицательные корреляции между концентрациями ИЛ-2 и систАД, ЦПД на 2 сутки после ЧМТ (Рисунки 5.4-5.5).



**Рисунки 5.4-5.5 - Взаимосвязь концентрации ИЛ-2 и систАД, ЦПД**

Как описывалось ранее, пиковой точкой концентрации интерлейкинов на фоне инфекции являются 5 сутки с момента ЧМТ, на которые наблюдается статистически достоверные различия концентраций ИЛ-2 и ИЛ-6 между выжившими и умершими пациентами.

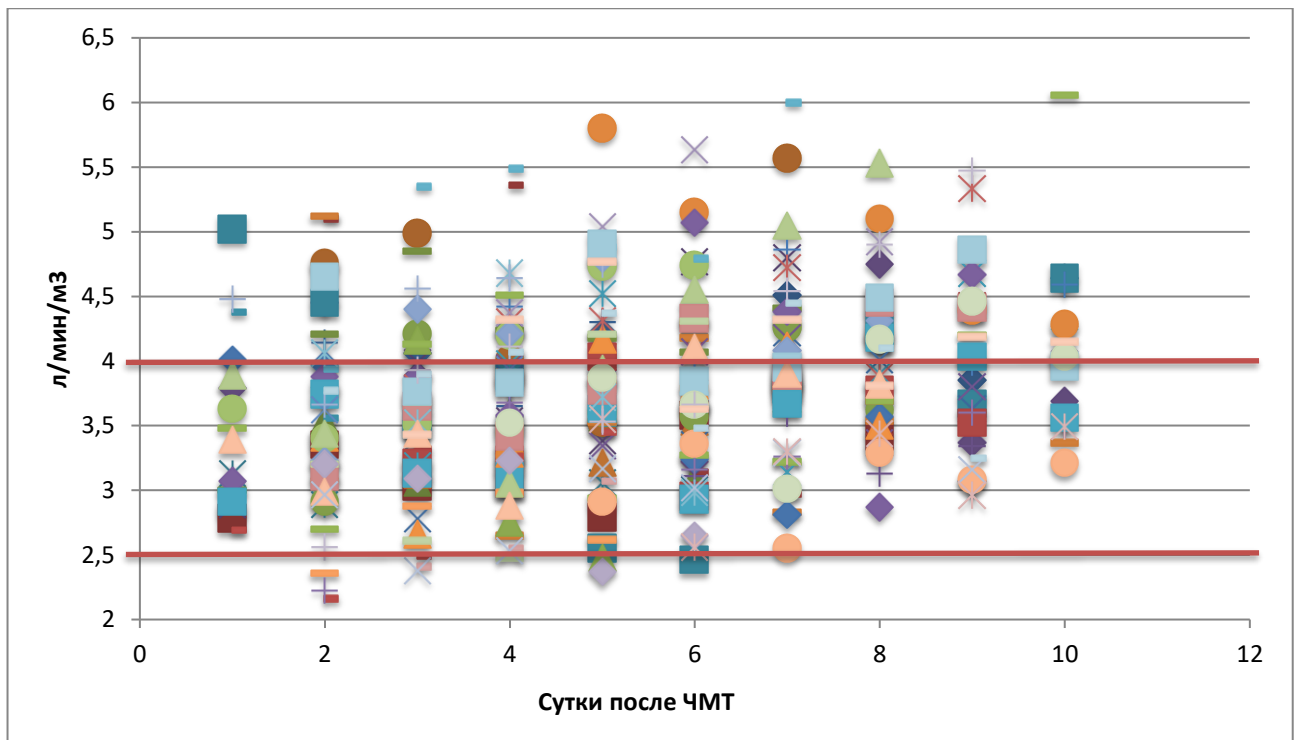
На 6 сутки после ЧМТ выявлены достоверные отрицательные корреляции между концентрациями IL-6 и систолическим и средним АД у пациентов с летальным исходом (Рисунки 5.6-5.7).



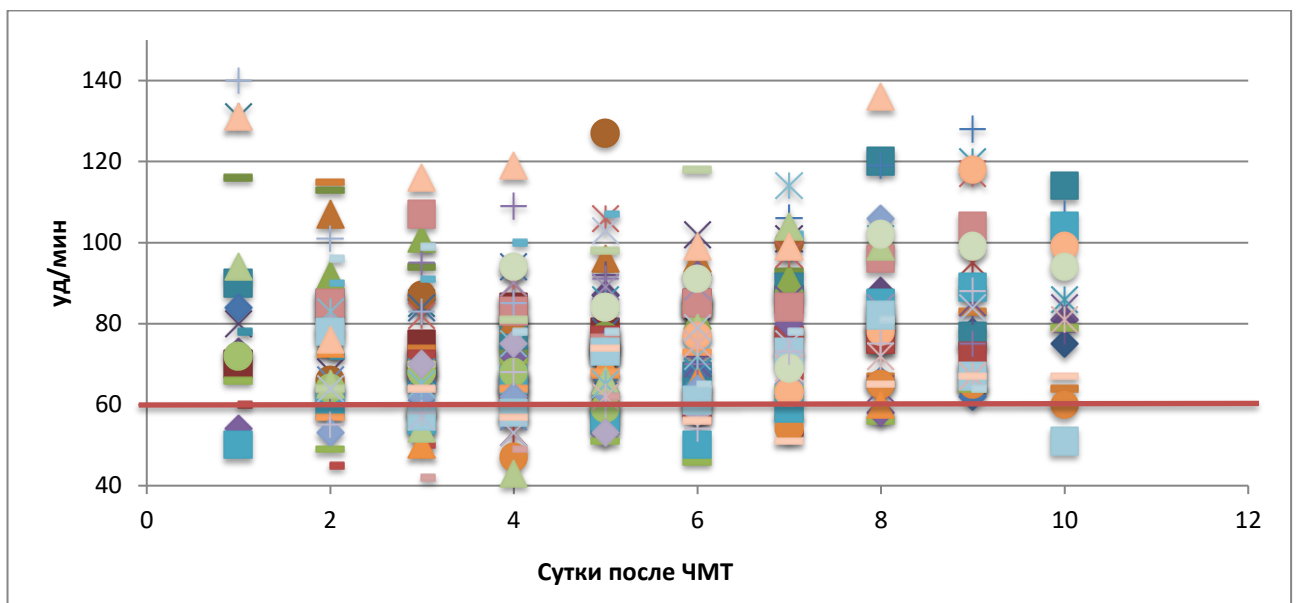
**Рисунки 5.6-5.7 - Взаимосвязь концентрации IL-6 и Ср./сист. АД**

В первые сутки мониторинга, у 11 пациентов страдала насосная функция сердца (Рисунок 5.8), при этом в 80% случаев СИ не снижался ниже 3 л/мин/м<sup>2</sup>. Нормальные показатели СИ можно объяснить сохранной сократительной функцией миокарда, адекватно отвечающих на интенсивную терапию. Те же случаи, где СИ определялся ниже 3 л/мин/м<sup>2</sup>, можно объяснить большей частью развивавшейся у ряда пациентов тенденцией к брадикардии (Рисунок 5.9).



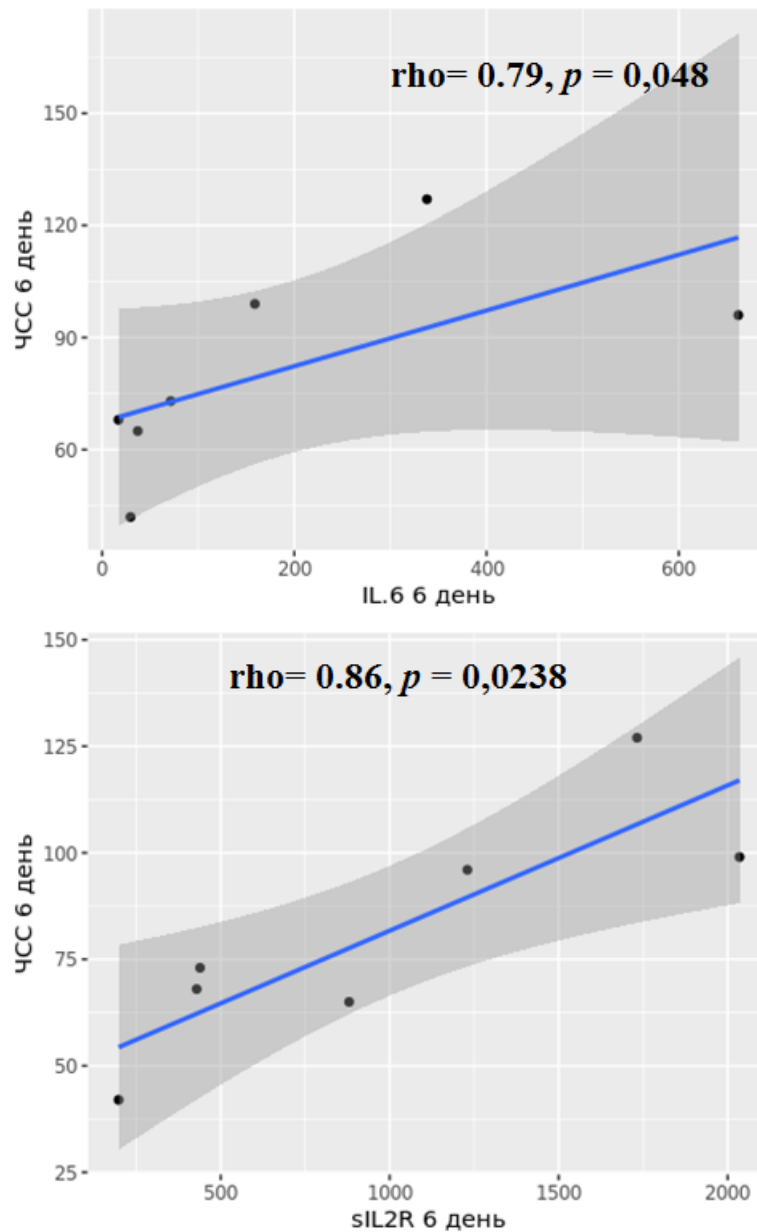


**Рисунок 5.8 - Динамика СИ (границы параметра отмечены красной линией)**



**Рисунок 5.9 - Динамика ЧСС (нижняя граница параметра отмечена красной линией)**

При этом у пациентов с летальным исходом выявлены достоверные корреляции между концентрациями интерлейкинов и ЧСС на 6 сутки после ЧМТ (Рисунки 5.10-5.11), что является компенсаторным физиологическим механизмом, с помощью которого увеличивается СВ на фоне системного воспалительного ответа и, следовательно, доставка кислорода к тканям.

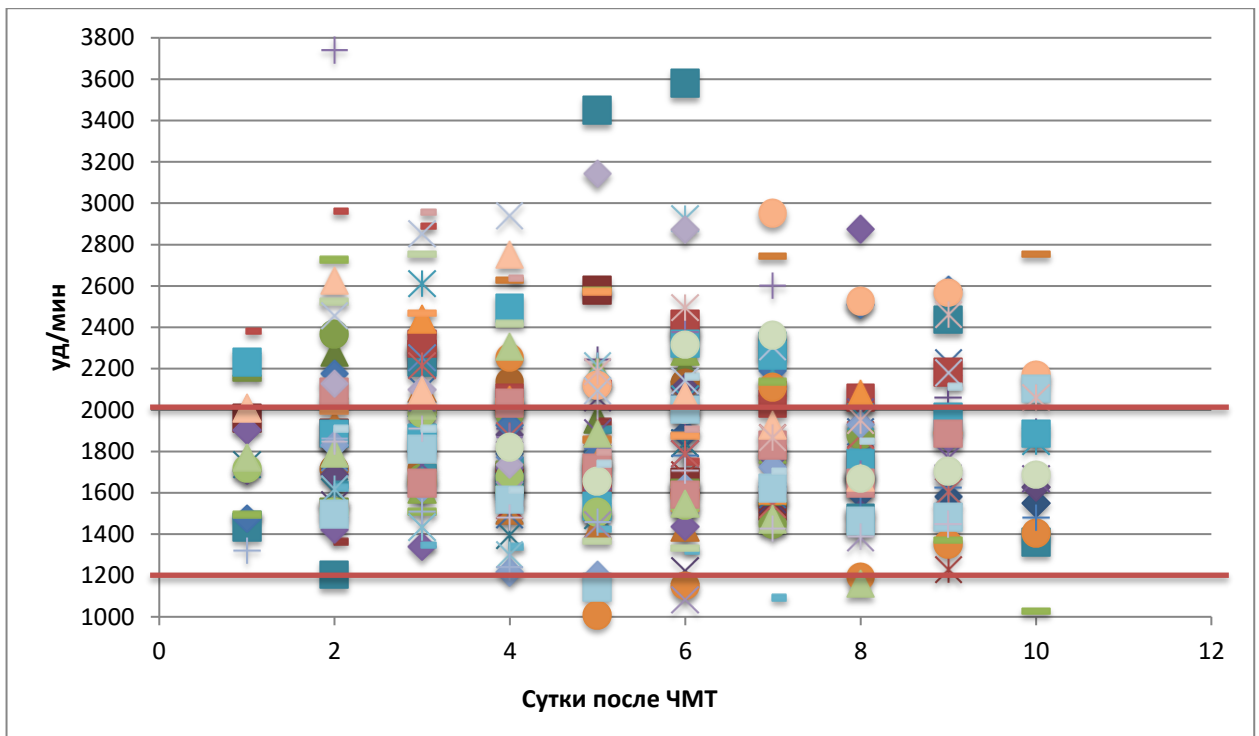


**Рисунки 5.10-5.11 - Взаимосвязь концентрации IL-2, IL-6 и ЧСС**

Сократительная способность миокарда, оцениваемая по ГФИ, в большинстве случаев (85%) находилась в пределах нормальных значений, при этом у 8 пациентов снижалась ниже 25%. Это объясняется адекватной реакцией миокарда на стресс, проводимую интенсивную инфузионную терапию (согласно закону Франка-Старлинга), а также благодаря инотропной поддержке.

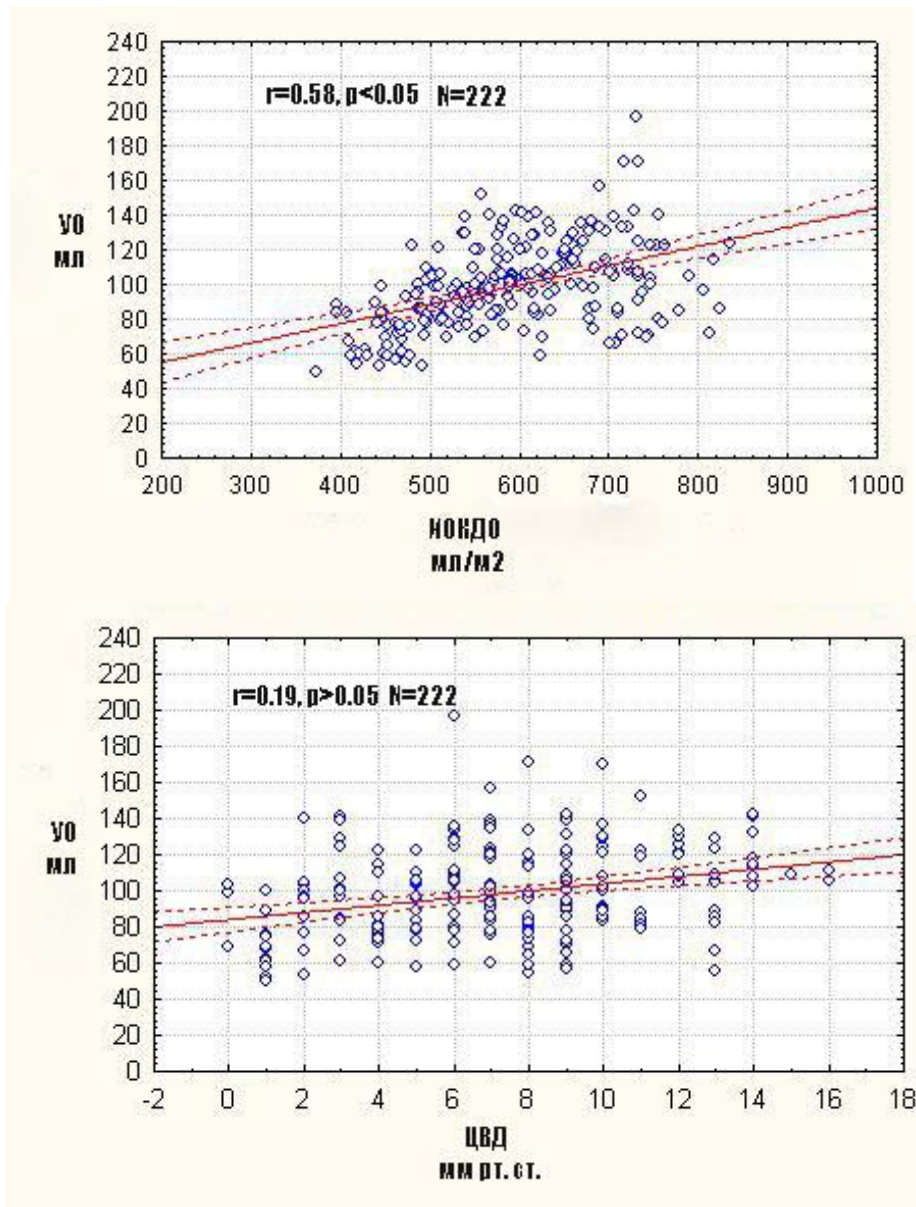
Показатели постнагрузки (ИССС) в большинстве случаев находились в пределах физиологической нормы (Рисунок 5.12). Преимущественно наиболее высокие цифры ИССС отмечались в первые сутки от начала мониторинга, независимо от сроков после травмы. Это явление можно объяснить: во-первых,

реакцией в виде вазоконстрикции сосудистого русла на стресс и перераспределительный шок в первые часы после травмы; во-вторых, выраженной гиповолемией вследствие дегидратации, чрезмерного использования маннитола в стационарах первичного звена, где не проводился мониторинг гемодинамики и ВЧД и, как следствие, проводилась политика «ограничения жидкости», приводящая к централизации кровообращения.

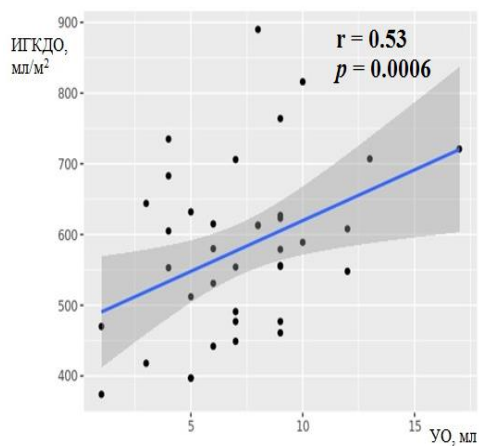


**Рисунок 5.12 - Динамика ИССС (границы параметра отмечены красной линией)**

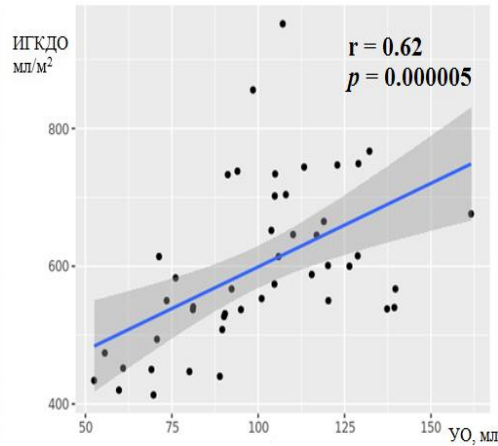
Ориентиром для проведения инфузионной терапии и её объёмов были показатели преднагрузки (ИГКДО, ИВГОК), ИВСВЛ, а также ВУО. Мы также сравнивали корреляцию УО с ИГКДО и УО с ЦВД. В первом случае получили достоверную корреляцию  $r=0.58$ ,  $p < 0.05$ , во втором случае достоверной корреляции не было:  $r=0.19$ ,  $p > 0.05$  (Рисунки 5.13-5.14). Корреляция УО с ИГКДО наблюдалась с 2 по 8 сутки после ЧМТ (Рисунок 5.15). Как известно, на ЦВД влияют многие факторы, не связанные с фактическим волемическим статусом (венозный тонус, повышение внутригрудного давления на фоне ИВЛ, высокий комплаес миокарда, в т.ч. на фоне применения инотропных препаратов, и т.д.



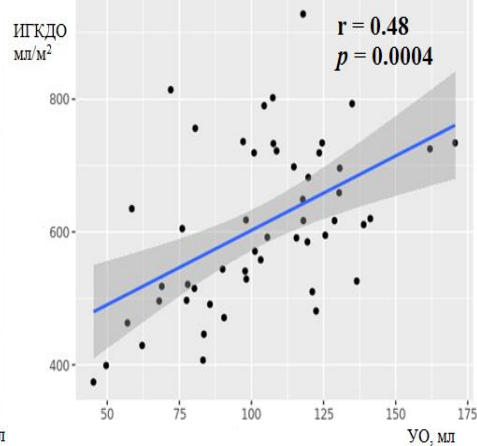
Рисунки 5.13-5.14 - Взаимосвязь УО с ИГКДО и УО с ЦВД



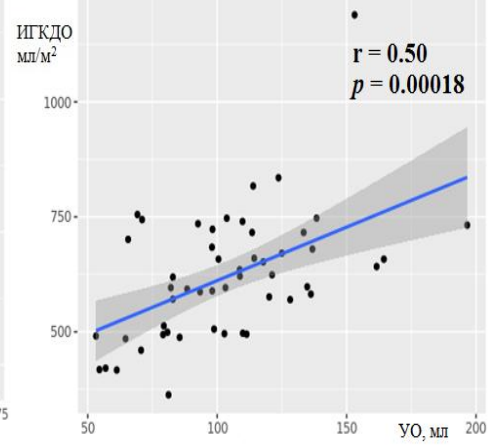
**2 сутки после ЧМТ**



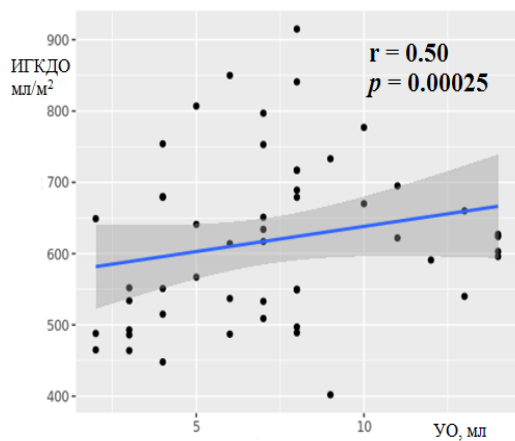
**3 сутки после ЧМТ**



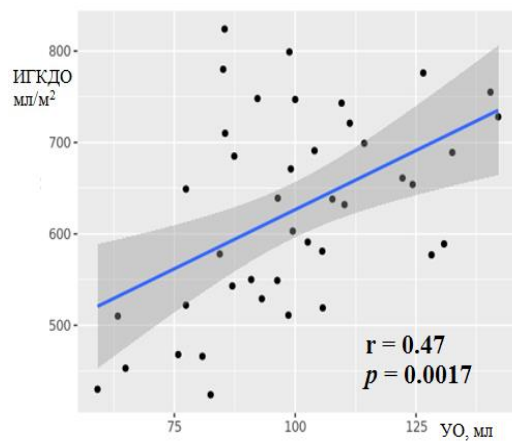
**4 сутки после ЧМТ**



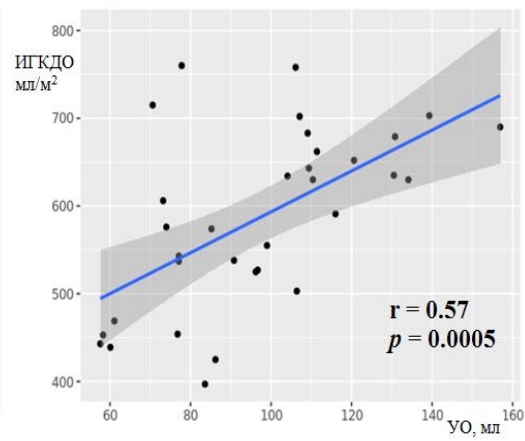
**5 сутки после ЧМТ**



**6 сутки после ЧМТ**



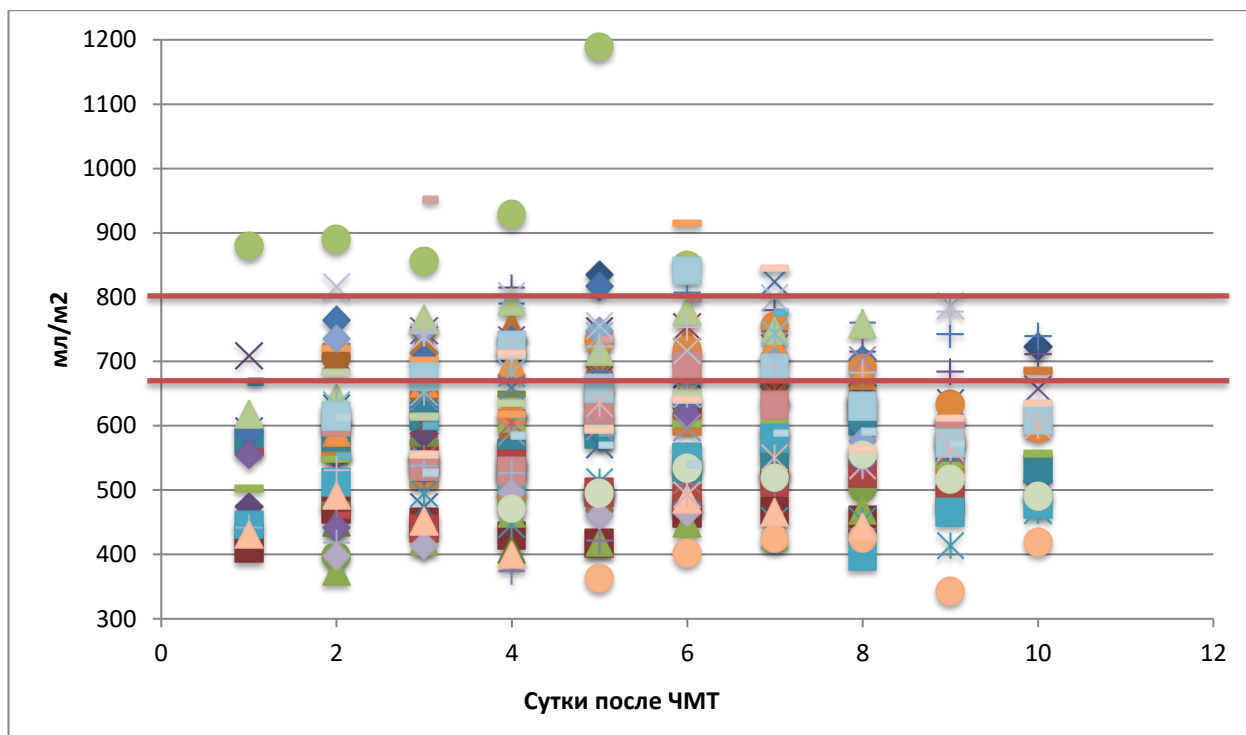
**7 сутки после ЧМТ**



**8 сутки после ЧМТ**

**Рисунок 5.15 - Корреляция УО с ИГКДО у пациентов в остром периоде ЧМТ**

На протяжении первых 10 суток терапии у большинства наблюдаемых нами пациентов ИГКДО был ниже рекомендованных в литературе границ нормы 680-800 мл/м<sup>2</sup> (Рисунок 5.16). Однозначную оценку этому явлению мы не можем, хотя можно предположить ряд факторов: гиповолемия у пациентов. Как следствие, мы не ориентировались на абсолютные цифры ИГКДО, больше принимая во внимание динамику изменения этого показателя.

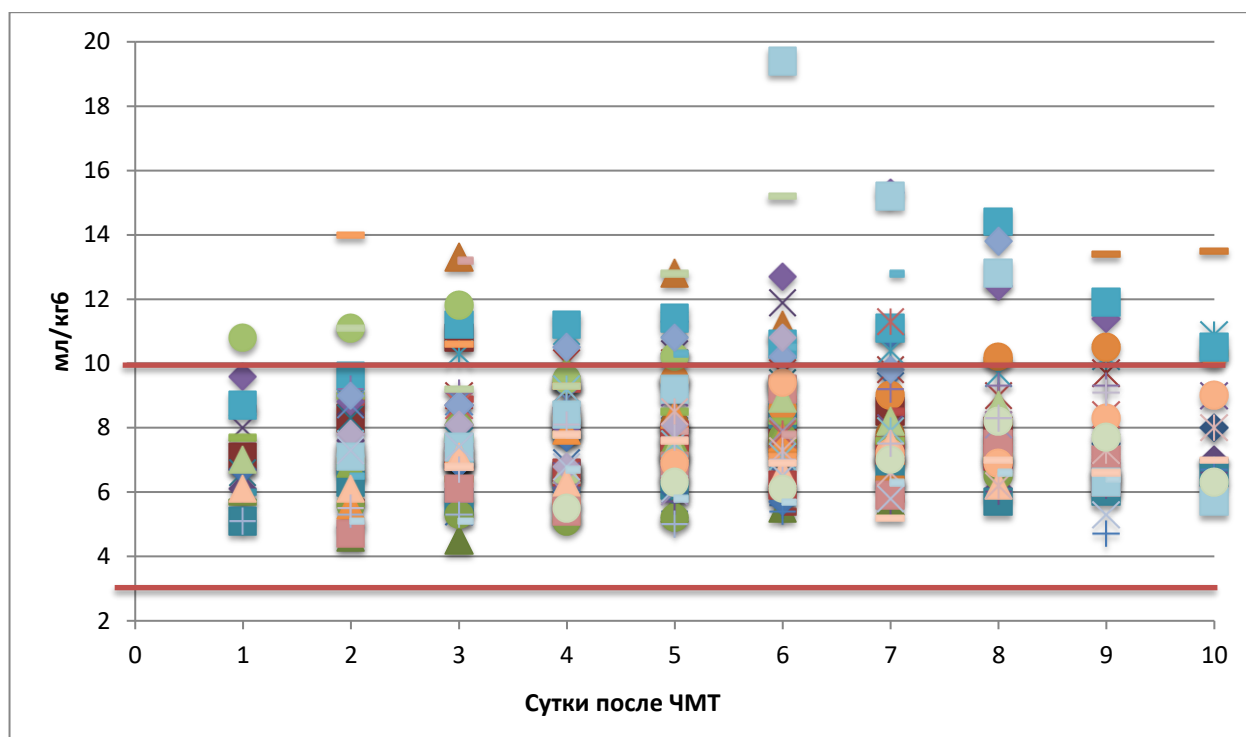


**Рисунок 5.16 - Динамика ИГКДО (границы параметра отмечены красной линией)**

Как показатель безопасности увеличения объемов инфузионной терапии, мы использовали ИВСВЛ. В наших исследованиях часто данный показатель находился выше рекомендованных 3-7 мл/кг (Рисунок 5.17). К целесообразности использования более высоких цифр этого показателя приходят и другие авторы [12]. В нашей работе критической цифрой для принятия решения об ограничении объемов инфузионной терапии было 10 мл/кг, хотя клинические признаки отека легких отсутствовали и при ИВСВЛ равной 15.7 мл/кг.

Объем инфузионной терапии увеличивали если отмечался эффект от увеличения преднагрузки; это было безопасно для пациента (ИВСВЛ и его динамика); сохранялась потребность в симпатомиметиках (Таблица 5.1).

Положительный эффект от увеличения объема инфузии оценивался по динамическому (функциональному) показателю – ВУО. Мы прогнозировали повышение СВ в ответ на нагрузку жидкостью при значении ВУО>9.5%. Изменения ВУО у каждого пациента в отдельности, как и все другие показатели гемодинамики, были индивидуальны, хотя средние значения не имели достоверных различий  $p>0.05$ .



**Рисунок 5.17 - Динамика ИВСВЛ (границы параметра отмечены красной линией)**

**Таблица 5.1. - Медиана (мин-макс) инфузионной терапии.**

Препарат	Сутки после ЧМТ									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Инфузионная терапия, мл/кг	17,0 (4,55-35,29)	35,59 (6,02-87,27)	38,88 (5,26-96,67)	45,94 (5,36-100,00)	52,26 (15,57-114,44)	53,19 (15,57-132,53)	50,29 (14,46-116,00)	44,73 (17,44-90,00)	54,79 (16,92-98,00)	55,84 (30,00-114,60)

Вышеуказанные изменения насосной функции и постнагрузки происходили на фоне применения инотропов и вазопрессоров. Дозировки препаратов представлены в Таблице 5.2.

**Таблица 5.2 - Медиана (мин-макс) дозировок инотропов и вазопрессоров.**

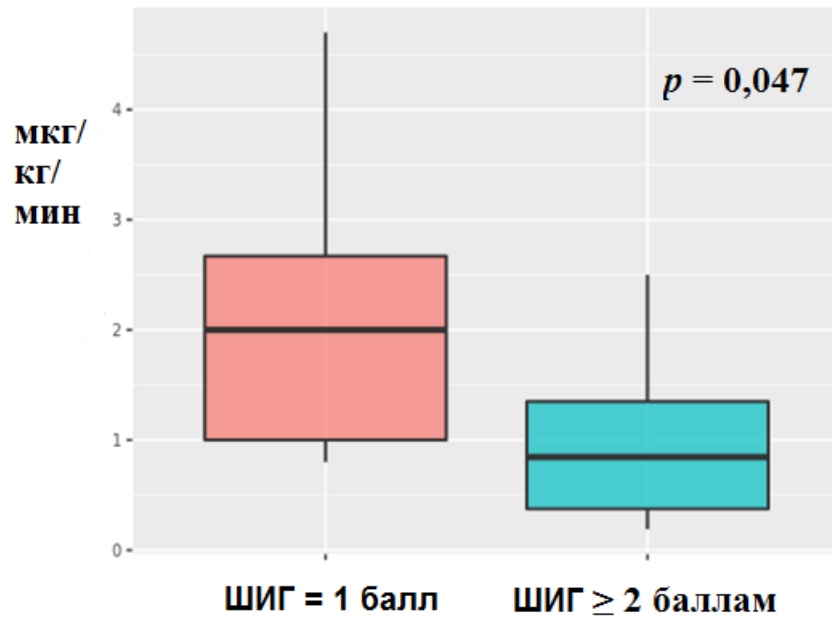
Препарат, дозировка	Сутки после ЧМТ									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Норэпинефрин, мкг/кг/мин	0,1 (0- 0,4)	0,1 (0- 0,8)	0,05 (0- 0,34)	0,06 (0- 0,34)	0,07 (0- 0,57)	0,1 (0- 0,91)	0,06 (0- 0,27)	0,07 (0- 0,47)	0,04 (0- 0,27)	0,1 (0- 0,3)
Фенилэфрин, мкг/кг/мин	0,3 (0- 1,1)	0,65 (0- 4,0)	0,51 (0- 3,79)	0,57 (0- 3,79)	0,61 (0- 4,7)	0,71 (0- 7,1)	0,50 (0- 3,79)	0,65 (0- 6,0)	0,42 (0- 3,0)	0,4 (0- 1,4)
Допамин, мкг/кг/мин	0,8 (0- 6,6)	1,57 (0- 13,3)	1,14 (0- 22,8)	1,28 (0- 11,4)	1,83 (0- 13,3)	2,03 (0- 35)	1,36 (0- 13,3)	1,38 (0- 11,6)	2,1 (0- 13,3)	2,5 (0- 12)

В тех случаях, когда у пациентов наблюдалось снижение АД, сопровождаемое тенденцией к снижению ИССС на фоне высокой ЧСС на фоне коррекции гиповолемии и дегидратации, мы отдавали предпочтение препарату, обладающему в основном  $\alpha$ -адренергическим действием, и использовали норэпинефрин. Данное наблюдение составляло 49 % от всех случаев вазопрессорной поддержки АД.

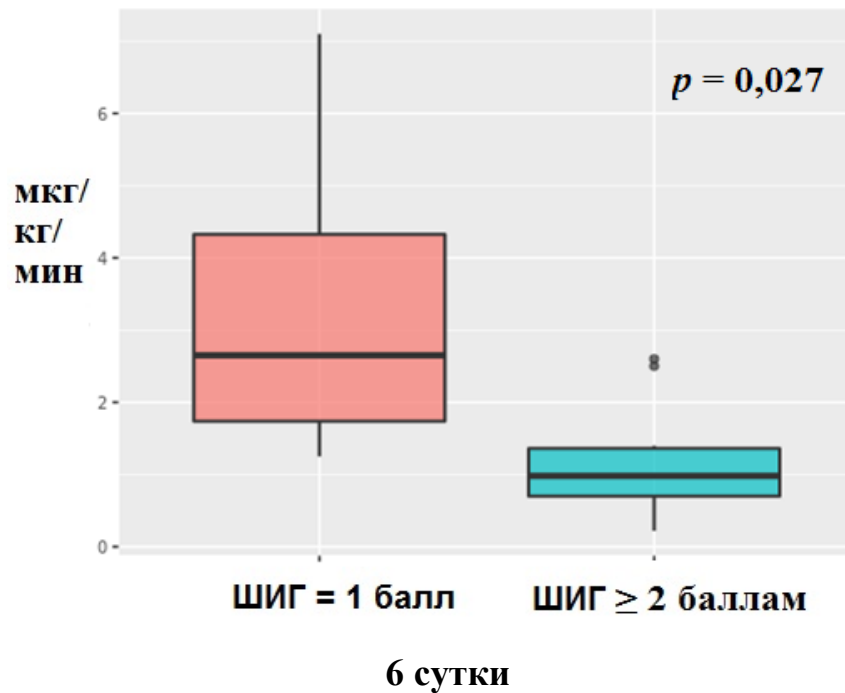
В тех случаях, когда было желательно  $\beta$ -адренергическое действие, т.е. при снижении насосной функции сердца, зачастую сопровождающуюся брадикардией, применялся допамин (13% случаев).

Величины доз фенилэфрина достоверно отличались у пациентов с благоприятным и летальным исходом на 5 и 6 сутки (Рисунок 5.18-5.19), что наиболее вероятно, связано с формированием инфекционных осложнений и повышением концентрации интерлейкинов.





**Рисунок 5.18** - Динамика доз фениэфрина на фоне инфекционных осложнений на 5 сутки после ЧМТ



**Рисунок 5.19** - Динамика доз фениэфрина на фоне инфекционных осложнений на 6 сутки после ЧМТ

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.

У большинства исследованных пациентов удавалось достигать систолического АД  $\geq 100$  мм рт.ст., но для более физиологичного состояния системной гемодинамики и микроциркуляции, мы ориентировались на динамические параметры ВУО, при этом выявили, что на фоне повышения темпа и объема инфузионной терапии можем превышать ИЭВЖЛ более 7 мл/кг, за счет чего удавалось снизить дозы симпатомиметиков.

Как описывалось ранее, пиковой точкой концентрации интерлейкинов на фоне инфекции являются 5 сутки с момента ЧМТ, на которые наблюдается статистически достоверные различия концентраций ИЛ-2 и ИЛ-6 между выжившими и умершими пациентами. На 6 сутки после ЧМТ выявлены отрицательные корреляции между концентрациями ИЛ-6 и систолическим и средним АД у пациентов с летальным исходом.

Кроме того, на 6 сутки после ЧМТ у пациентов с летальным исходом выявлены достоверные корреляции между концентрациями интерлейкинов и ЧСС, что является компенсаторным физиологическим механизмом, с помощью которого увеличивается СВ на фоне системного воспалительного ответа и, следовательно, доставка кислорода к тканям. Величины доз фенилэфрина также достоверно отличались у пациентов с благоприятным и летальным исходом на 5 и 6 сутки.

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

## **5.2 Анализ инотропной и вазопрессорной терапии у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ**

Целью данной части исследования являлась оценка эффективности действия симпатомиметических препаратов или их сочетания у пациентов с тяжелой ЧМТ на основе мониторинга сердечного выброса методом транспульмональной термодилуции (PiCCO).

При поступлении пациента, для достижения целевых значений ЦПД, использовали симпатомиметики (норэпинефрин или фенилэфрин) в сочетании с инфузионной терапией, ориентируясь на показания инвазивного мониторинга АД, соответственно потребностям гемодинамики. Параллельно с этим начинали мониторинг гемодинамики методом PiCCO, на основании полученных данных о системной гемодинамике оценивали необходимость в альфа- или/и бета-адренэргических эффектах препаратов, после чего была возможна коррекция дозировки или переход на другой симпатомиметик. Объем инфузионной терапии рассчитывался исходя из данных PiCCO (оценка ИГКДО, ИВГОК, ИВСВЛ, ИПЛС).

Изменения терапии производили с учетом полученного профиля системной ГД пациента по результатам мониторинга. Мы не проводили слепую рандомизацию, результатом которой бы стало разделение пациентов на группы в зависимости от применяемого препарата. Решение о выборе того или иного симпатомиметика, принималось по результатам изменения гемодинамики (crossover).

Из 325 выполненных исследований состояния системной гемодинамики (Таблица 5.3), в 54% случаев показатели ГД оценивали как соответствующие международным рекомендациям по ведению пациентов с ЧМТ, при этом не требовалась поддержка симпатомиметиками (контрольная группа). В этой группе с помощью проводимой инфузионной терапией удавалось поддерживать показатели системной гемодинамики, обеспечивающие целевое ЦПД.

### **Таблица 5.3 - Гемодинамические эффекты симпатомиметиков**

Показатели ГД	СМ не применя- лись (N=173)	Фенилэф- рин (N=76)	Допамин (N=28)	Нор- эпинефрин (N=30)	Допамин + фенил- эфрин (N=18)
СисАД, мм рт. ст.	136 (124;146)	134 (123;145)	137 (123;144)	137 (129;146)	142 (134;148)
СрАД, мм рт. ст.	93 (64;99)	94 (86;103)	90 (84;97)	93 (86;97)	97 (89;102)
ЧСС, уд/мин	75 (64;88)	74 (67;84)	67(62;82)	71 (62;82)	74 (65;84)
ЦВД, мм рт ст	7 (4;10)	7 (5;9)	7 (6;8)	6 (5;8)	7 (5;9)
СВ, л/мин	7.3 (6.1;8.9)	6.5 (5.5;8.0)	7.7 (6.3;9.2)	8.0 (7.4;9.4)	6.8(5.7;7.8)
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	3.8 (3.4;4.4)	3.6 (3.0;3.9)	3.9 (3.1;4.3)	4.1 (3.8;4.4)	3.8 (3.2;4.2)
ИВГОК, мл/м <sup>2</sup>	767 (657;885)	664 (609;722)	773 (666;700)	848 (756;899)	607 (531;640)
ИВСВЛ, мл/кг	7.7 (6.6;8.9)	7.5 (6.2;8.9)	8.3 (7.4;9.5)	7.9 (6.8;9.8)	8.6 (6.2;10.2)
Индекс функции сердца	6 (6;7)	7 (6;8)	7 (5;8)	6 (6;7)	8 (7;9)
ИССС, гр/см <sup>3</sup>	1740 (1566; 2037)	1926 (1677; 2312)	1775 (1483; 2115)	1698 (1482; 1953)	1894 (1679; 2191)
ГФВ, %	35 (31;39)	37 (34;41)	35 (30;43)	37 (31;40)	42 (38;44)
ВУО, %	10 (7;13)	9 (7;12)	7 (5;10)	7 (5;11)	11 (9;13)

Прим.: ГД – гемодинамика, СМ – симпатомиметики

Среди исследованных пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ выделено 4 группы, согласно результатам анализа применения адренергических препаратов.

В случаях, когда в у пациентов наблюдали снижение АД в результате уменьшения ИССС на фоне нормальной или повышенной функции сердца (высокие или нормальные показатели СИ, СВ), в качестве вазопрессора использовали препарат обладающий  $\alpha$ -адренергическим действием – фенилэфрин (50% от всех наблюдений с использованием медикаментозной поддержки АД) – 1 группа. Допамин использовали в тех случаях, когда были желательны  $\beta$ -

адренергическое действие, т.е. при снижении насосной функции сердца, в большинстве наблюдений, сопровождающихся брадикардией и повышенным ИССС. Изолированно допамин применяли в 18% наблюдений – 2 группа. В 20% наблюдений мы видели необходимость как в  $\alpha$ -, так и в  $\beta$ -адренергическом действии препаратов, при этом использовался норэпинефрин – 3 группа. В 12% случаев применяли сочетание допамин + фенилэфрин – 4 группа наблюдений.

Цифры АД были сопоставимы в группах, где симпатомиметики сравнивали с контрольной группой, как для систолического, так и для среднего АД. Такая тенденция объяснима тем, что значения АД определялись необходимостью поддержания ЦПД в целевом интервале.

При анализе показателей гемодинамики в 1-ой группе ИССС было закономерно выше, при относительно низких значениях СВ и СИ, при сопоставимых с другими группами показателях ЧСС. Это, в первую очередь, объяснялось исключительно  $\alpha$ -адренергическим действием фенилэфрина, что и приводило к повышению тонуса сосудов и периферического сопротивления, без положительного влияния на сократительную способность миокарда. Еще одной особенностью этой группы были более низкие показатели преднагрузки. Мы это объясняем тем, что при использовании фенилэфрина быстро достигались целевые значения АД и маскировалась гиповолемиа. Подтверждением относительной гиповолемии и прогнозируемой эффективности увеличения объема инфузионной терапии, являлся относительно высокий показатель ВОУ.

Во 2 группе, при сопоставимых с другими группами основными показателями гемодинамики, отмечали низкие показатели ЧСС, что можно объяснить тем, что допамин применялся селективно, т.е. там, где изначально в первую очередь нужна была  $\beta$ -адренергическая активность: у пациентов со сниженной ЧСС, низким СВ и высоким ИССС.

Норэпинефрин применяли в тех случаях, когда было необходимо как в  $\alpha$ -, так и в  $\beta$ -адренергическом влиянии препаратов. В этой группе наблюдений, гемодинамические параметры достоверно не отличались от других групп сравнения. Однако показатели преднагрузки (ИВГОК) были выше, чем в других

группах ( $p < 0,05$ ). Это можно объяснить более выраженным венотоническим эффектом у норэпинефрина, приводящим к большему венозному возврату и соответственно – преднагрузке, что согласуется с результатами других авторов [144, 207]. Это особенно актуально, когда необходимо корректировать артериальную гипотензию, связанную с перераспределением жидкости в сосудистом русле, при сохранной сократительной способности миокарда. Этот подход в выборе норэпинефрина позволял снижать объем инфузионной терапии.

В редких случаях использовали сочетание допамина с фенилэфрином, гемодинамические показатели в этих наблюдениях были близки к группе наблюдений, где использовали только фенилэфрин.

При выраженном парезе сосудистого русла, сопровождающегося артериальной гипотензией, тахикардией, для поддержания ЦПД одновременно использовали норэпинефрин с фенилэфрином. Данную ситуацию хорошо Клиническое Наблюдение №2 (описание представлено в конце главы).

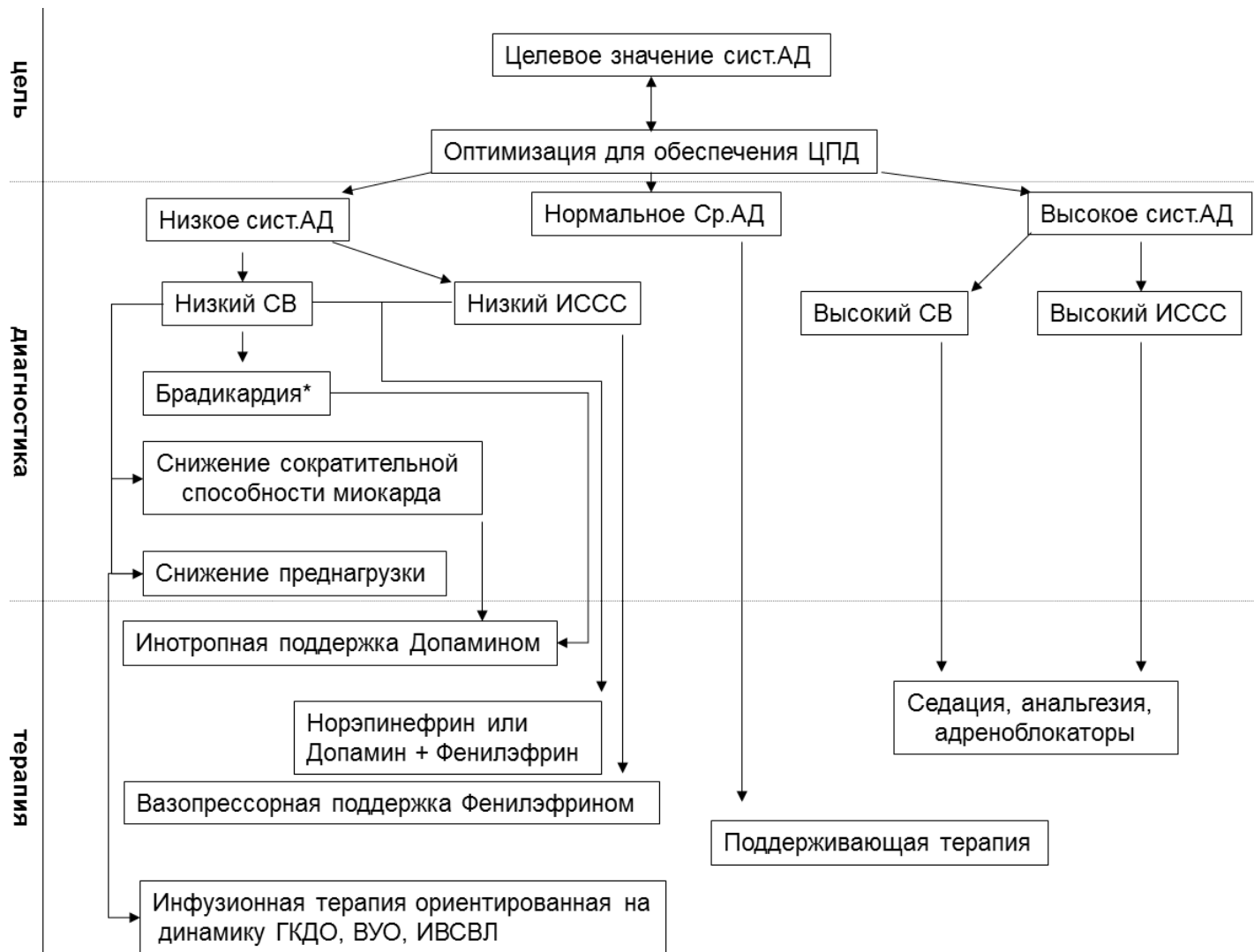
Таким образом, применение симпатомиметиков у пациентов в остром периоде ЧМТ позволяет быстро достигать целевого АД, даже в условиях гиповолемии. Однако коррекция артериальной гипотензии у пациентов с тяжелой ЧМТ должна проводиться на основании оценки состояния всех составляющих гемодинамики, учитывая индивидуальную вариабельность изменений на том или ином этапе заболевания.

В большинстве наблюдений в первые сутки от начала мониторинга, независимо от сроков после ЧМТ, 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.

У большинства исследованных пациентов удавалось достигать сист АД  $\geq 100$  мм рт.ст., но для более физиологичного состояния системной гемодинамики и микроциркуляции, мы ориентировались на динамические параметры ВУО, при этом 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.

Учет индивидуальных особенностей гемодинамического профиля, по данным мониторинга системной гемодинамики методом PiCCO, позволяет определить безопасный объем инфузионной терапии и минимизировать побочные эффекты симпатомиметиков на фоне коррекции их дозировки. При равных условиях, препаратом выбора может являться норэпинефрин из-за более сбалансированного гемодинамического эффекта и наличия выраженного вентонического действия, повышающего преднагрузку [19]. Алгоритм коррекции нарушений гемодинамики представлен на Рисунке 5.20.



**Рисунок 5.20 - Алгоритм коррекции нарушений системной гемодинамики.**

Ср.АД – Среднее Артериальное давление; ЦПД- центральное перфузионное давление; СВ – сердечный выброс; ИССС – индекс системного сосудистого сопротивления; ГКДО – глобальный конечно-диастолический объем; ВУО - варибельность ударного объема; ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких

\* - необходимо исключить гипотермию, электролитные и гормональные нарушения.



### **5.3 Мозговой натрийуретический пептид как маркер тяжести состояния пациентов с ЧМТ**

Всего, в рамках нашего исследования, было сделано 1058 определение уровней NT-proBNP в крови. В 36,2% наблюдениях уровень NT-proBNP был в пределах нормы (т.е. не более 12,9 пмоль/л), медиана составляла 6,61 (3,68; 9,51) пмоль/л, в оставшихся 63,8% наблюдений медиана NT-proBNP равнялась 43,7 (23,4; 118,0) пмоль/л.

Результаты сопоставления клинических и гемодинамических показателей в случаях с нормальным уровнем пептида с наблюдениями, когда его уровень превышал норму, представлены в Таблице 5.4.

При проведении инфузионной терапии логично ожидать нарастание преднагрузки на сердце и, как следствие, увеличение секреции BNP. В нашем исследовании показателями преднагрузки являются ЦВД и ИВГОК, которые были достоверно выше в группе исследований с повышенным уровнем NT-proBNP на 16 и 11%, соответственно. Средние показатели насосной функции сердца (СВ, СИ, УО, ГФИ) при этом оставались в пределах физиологической границы показателей в обеих группах.

С нашей точки зрения важным является динамический показатель ВУО. По литературным данным ВУО > 9,5 %, дает возможность прогнозировать увеличение УО в ответ на увеличение объема жидкостной нагрузки [12, 41], в соответствии с законом Франка-Старлинга, т.е. говорит о хорошем функциональном состоянии миокарда. В Таблице 5.5 показано, что в двух сравниваемых группах этот показатель был более 9,5 %, что говорит о хороших компенсаторных резервах миокарда. ИССС не имело достоверных отличий в двух группах.

Таким образом, можно заключить, что повышение уровня NT-proBNP выше 12,9 пмоль/л, является нормальным физиологическим ответом миокарда на стресс и проводимую интенсивную терапию.

**Таблица 5.4 - Сопоставление показателей системной гемодинамики в группах с уровнями NT-proBNP ≤ 12,9 пмоль/л и NT-proBNP > 12,9 пмоль/л**

Показатели	Группа I	Группа II
------------	----------	-----------

	NT-proBNP ≤ 12,9 пмоль/л (n=383)	NT-proBNP > 12,9 пмоль/л (n=675)
СисАД мм рт ст	132 (122; 139)	137.0 (127; 148)*
СрАД мм рт ст	90 (85; 95)	95 (87; 102)*
ЦПД мм рт ст	79 (74; 85)	81 (73; 87)
ЧСС уд/мин	70 (64; 83)	75 (64; 86)
ЦВД мм рт ст	6 (4; 8)	7 (5; 10)*
СВ, л/мин	7.03(5.89; 8.51)	7.59 (6.20; 8.96)
СИ л/мин/м <sup>2</sup>	3.59 (3.21; 4.10)	3.86 (3.35; 4.36)*
ИГКДО, мл/м <sup>2</sup>	694 (610; 804)	767 (671; 880)*
ИВСВЛ, мл/кг <sup>6</sup>	7.7(6.5; 8.9)	7.7 (6.6; 9.3)
ИССС, гр/см <sup>3</sup>	1869 (1654; 2126)	1752 (1562; 2059)*
ИПЛС	2.1 (1.9; 2.5)	2,1 (1.8; 2.4)
ГФИ, %	37 (33; 40)	34 (30; 39)*
ВУО, %	10,3 (7; 12)	9,8 (6; 12)
Допамин, мкг/кг/мин	7.95 (6.7; 11.4)	8.45 (6; 11.4)
Фенилэфрин, мкг/кг/мин	0.71 (0.3; 0.91)	1.09 (0.49; 3.0)*
Норэпинефрин, мкг/кг/мин	0.77 (0.22; 1.06)	0.5 (0.27; 1.0)

\*-p<0.05; N- количество исследований

Мы сравнили уровень NT-proBNP в группе исследований у выживших пациентов и пациентов с неблагоприятным исходом. Получили значения 18.6 (8,3; 49,4) и 71,9 (19,4; 270) пмоль/л соответственно, p<0.001. Как было сказано выше, до настоящего момента нет четко установленной верхней границы показателя NT-proBNP, свидетельствующей о нарушении сократительной способности миокарда.

В результате мы предположили, что точкой отсечения можно взять медиану уровня NT-proBNP у погибших пациентов (71,9 пмоль/л) и сформировали три следующие группы: «а»- NT-proBNP< 12,9 пмоль/л, «b» - 12,9>NT-proBNP<71,9 пмоль/л, «с»- NT-proBNP>71,9 (Таблица 5.5).

В группе «а» медиана значений NT-proBNP была 6.61 (3,68; 9,51) пмоль/л, в группе «b» медиана значений NT-proBNP - 28,2 (18,9; 41,95) пмоль/л, в группе «с» медиана значений NT-proBNP - 178 (99,7; 411,0) пмоль/л.

При сравнении гемодинамических показателей трех групп выявлена достоверная разница в величинах систолического АД, которое было достоверно выше во второй и третьей группах по сравнению с первой. Это можно объяснить тем, что в первой группе собраны наблюдения, в которых пациенты были компенсированы, им не требовалась агрессивная терапия и не было необходимости поддерживать высокие цифры АД для обеспечения адекватного ЦПД.

Интересна динамика СВ и СИ в этих группах: в группе «а» медиана СВ и СИ – 7,03(5,89; 8,51) и 3,59 (3,21; 4,10) соответственно, в группе «b» эти показатели достоверно выше на 12 % и 9%, а в группе «с» эти показатели снижаются имея достоверные отличия со второй группой, но отличались достоверно от показателей первой группы.

При анализе показателей преднагрузки (ЦВД И ИГКДО) выявлено их увеличение от группы к группе, что особенно наглядно демонстрирует разница ИГКДО, который на 11% достоверно выше в группе «b», чем в группе «а», а в группе «с» на 10% достоверно выше, чем в группе «b». Ряд авторов указывают (и наше исследование это подтверждает), что данный показатель является более достоверным маркером преднагрузки, чем ЦВД [102, 156].

**Таблица 5.5 - Сопоставление показателей системной гемодинамики в группах с различными уровнями NT-proBNP**

Показатели, Ед	Группа а NT-proBNP ≤ 12,9 пмоль/л (n=383)	Группа b NT-proBNP 13-71.9 пмоль/л (n=436)	Группа с NT-proBNP > 71.9 пмоль/л (n=239)
Сист. АД мм рт ст	132 (122;139)	137 (127;148)*	139 (126;149)*

СрАД мм рт ст	90 (85;95)	95 (88;101)*	94 (86;104)*
ЦПД мм рт ст	79 (74;85)	81 (76;87)	81 (68;86)
ЧСС уд/мин	70 (64;83)	74 (63;86)	77 (65;90)
ЦВД мм рт ст	6 (4;8)	7 (5;10)*	8 (5;10)*
СВ, л/мин	7.03(5.89;8.51)	7.89 (6.48;9.13)*	7.02 (6.03;8.65)#
СИ л/мин/м <sup>2</sup>	3.59 (3.21;4.10)	3.91 (3.45;4.30)*	3.64 (3.13;4.40)#
ИГКДО, мл/м <sup>2</sup>	694 (610;804)	756 (666;883)*	783 (685;872)*
ИВСВЛ, мл/кг <sup>6</sup>	7.7(6.5;8.9)	7.6 (6.5;9.2)	7.9 (6.7;9.4)
ИССС гр/см <sup>3</sup>	1869 (1654;2126)	1751 (1575;2031)	1787 (1550;2211)
ИПЛС	2.1 (1.9;2.5)	2.1(1.8;2.4)	2.05 (1.7;2.6)
ГФИ, %	37 (33;40)	34 (31;40)	33 (29;38)*
ВУО, %	10,3 (7;12)	10 (6;13)	9 (5;11)* #
Допамин, мкг/кг/мин	7.95 (6.7;11.4)	6.7 (5;11.4)	9.4 (7.0;11.4)*#
Фенилэфрин, мкг/кг/мин	0.71 (0.3;0.91)	0.45 (0.3;1.0)	1.31 (0.8;3.0)*#
Норэпинефрин, мкг/кг/мин	0.77 (0.22;1.06)	0.6 (0.27;1.04)	0.46 (0.25;1.0)

\*-p<0.05 при сравнении с I группой; #-p<0.05 между II и III группами N- количество исследований

Тенденция к снижению СВ и СИ, на фоне нарастающих показателей волемии, дает основание предполагать истощение механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы. А тот факт, что ИГКДО выше в группе с показателями  $12,9 > \text{NT-proBNP} < 71,9$  пмоль/л, чем в группе «а», при более высоких показателях сократительной способности сердца, подтверждает мысль об увеличении уровня мозгового натрийуретического пептида в ответ на объемную инфузионную терапию при хороших компенсаторных возможностях миокарда.

По средним цифрам ВУО, в группе «с», мы видим, что сердце не может ответить увеличением УО в ответ на увеличение объема инфузии, т.е. кривая Франка-Старлинга находится на уровне плато, тогда как в группах «а» и «б» сохраняется резерв увеличения силы сокращений в ответ на увеличенную преднагрузку. Следовательно, можно говорить об истощении компенсаторных возможностей миокарда в группе со значениями  $\text{NT-proBNP} > 71,9$  пмоль/л. Эту же мысль подтверждает, то, что в группе «с» была необходимость в достоверно более высоких дозировках вазопрессорных и инотропных препаратов.

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.

Уровень NT-proBNP  $\geq 12.9$  пмоль/л не является показателем сердечной недостаточности у данной категории пациентов. Уровень NT-proBNP  $\geq 71,9$  пмоль/л, у пациентов с тяжелой ЧМТ можно считать критическим для компенсаторных возможностей миокарда, однако эта цифра требует уточнения в дальнейших исследованиях. Уровень NT-proBNP является не только маркером развившегося нарушения функции миокарда, но и показателем его динамики у пациентов с тяжелой ЧМТ [20].

## **Клиническое наблюдение №2**

Пациент Д., 38 лет поступил в отделение реанимации Центра нейрохирургии в течение первых суток после получения тяжелой ЧМТ. При поступлении

отмечается склонность к артериальной гипотензии, тахикардии. Неврологический статус – Кома 1, ШКГ – 7 баллов.

В связи с выраженными гемодинамическими нарушениями, была произведена катетеризация бедренной артерии с последующим началом расширенного мониторинга гемодинамики по методике PiCCO. Непосредственно после начала мониторинга гемодинамики, обращало на себя внимание снижение сократительной способности миокарда, проявляющиеся в снижении таких показателей как УИ, СИ, ГФВ (Таблица 5.6).

При изначально не компрометированном миокарде такое снижение инотропной функции сердца может быть обусловлено двумя факторами: во-первых, уменьшением преднагрузки (объясняется законом Франка-Старлинга) и во-вторых, увеличением постнагрузки. В данном случае мы наблюдаем в действии оба вышеупомянутых механизма, о чем говорит как снижение показателей характеризующих преднагрузку (ЦВД, ИГКДО, ИВГОК), так и величина ИССС выше нормы, указывающая на повышенную постнагрузку и централизацию кровообращения.

На основании полученных данных была увеличен объем инфузии - до 5 литров в сутки (кристаллоиды/коллоиды – 2:1) и начата инотропная поддержка - допамин 6 мкг/кг/мин. В связи с наличием признаков инфекционных осложнений, начата эмпирическая антибактериальная терапия широкого спектра действия.

**Таблица 5.6** - Состояние системной гемодинамики в течение первых 7 суток с момента ЧМТ

Сутки	УИ мл/м <sup>2</sup>	СИ л/мин/м <sup>2</sup>	ГФИ %	СВ л/мин	ЦВД мм рт ст	ИГКДО мл/м <sup>2</sup>	ИВГОК мл/м <sup>2</sup>	ИПЛС	ИВСВЛ мл/кг	ИССС дин*с/ (см <sup>5</sup> *м <sup>2</sup> )	Поддержка гемодинамики	
											Допамин мкг/кг/мин	Фенилэфрин мкг/кг/мин
<b>1</b>	25,9	3	23	6,1	1	443	554	2,2	5,7	2155	6	-
<b>2</b>	37,2	4,21	31	8,5	7	477	596	2,5	6,8	1553	10	-
<b>3</b>	51,6	4,85	36	9,84	6	574	717	1,9	6,4	1650	-	0,8
<b>4</b>	58	4,24	36	8,6	7	649	811	1,8	6,5	1736	-	0,8
<b>5</b>	58	4,18	35	8,48	7	652	814	1,9	7,2	1493	-	0,2
<b>6</b>	47,3	4,07	33	8,26	5	567	708	2,9	9,5	1651	-	-
<b>7</b>	47,5	4,41	34	8,96	5	549	686	2,3	7,1	1558	-	-

К началу третьих суток, на фоне восполнения и перераспределения ОЦК, у пациента прослеживались закономерные изменения гемодинамики в виде снижения ИССС на 39% и увеличения УИ, СИ, ГФИ, и СВ на 99%, 62%, 56% и 61% соответственно. При этом показатели ИГКДО, ИВГОК повысились, но всё же сохранялись ниже нормального физиологического уровня. Здесь хотелось бы акцентировать внимание на то, что ИГКДО и ИВГОК более точно характеризуют преднагрузку, чем определение ЦВД.

Исходя из полученных данных, была скорректирована терапия: несколько уменьшен темп и объем инфузионной терапии, а также, учитывая улучшение сократительной способности миокарда и снижение сосудистого сопротивления, прекращена инфузия допамина и начато введение фенилэфрина в дозировке 0,8 мкг/кг/мин. При этом у пациента отмечалась положительная динамика, в том числе в структуре неврологического статуса - появление открывания глаз и фиксации взора.

В последующем отмечалась дальнейшая стабилизация гемодинамики, что позволило на пятые сутки снизить дозировку фенилэфрина до 0,2 мкг/кг/мин, а на шестые сутки прекратить медикаментозную поддержку гемодинамики.

На седьмые сутки, на фоне стабильной функции сердечно-сосудистой системы, инвазивный мониторинг был прекращен. Также отмечалась выраженная положительная динамика неврологического статуса: появился контакт с пациентом, он начал выполнять инструкции.

Таким образом, использование методики PiCCO в острый период ЧМТ позволило целенаправленно и весьма эффективно бороться с нарушениями гемодинамики и как следствие, способствовало предотвращению вторичных повреждений ЦНС.

Также, с целью определения взаимного влияния сердечно-сосудистой системы и системы цитокинов в момент фиксации данных гемодинамики производился забор крови для определения уровня NT-proBNP, IL-6 и sIL-2R (Таблица 5.7).



**Таблица 5.7** - Данные NT-proBNP, IL-6 и sIL-2R у исследованного пациента

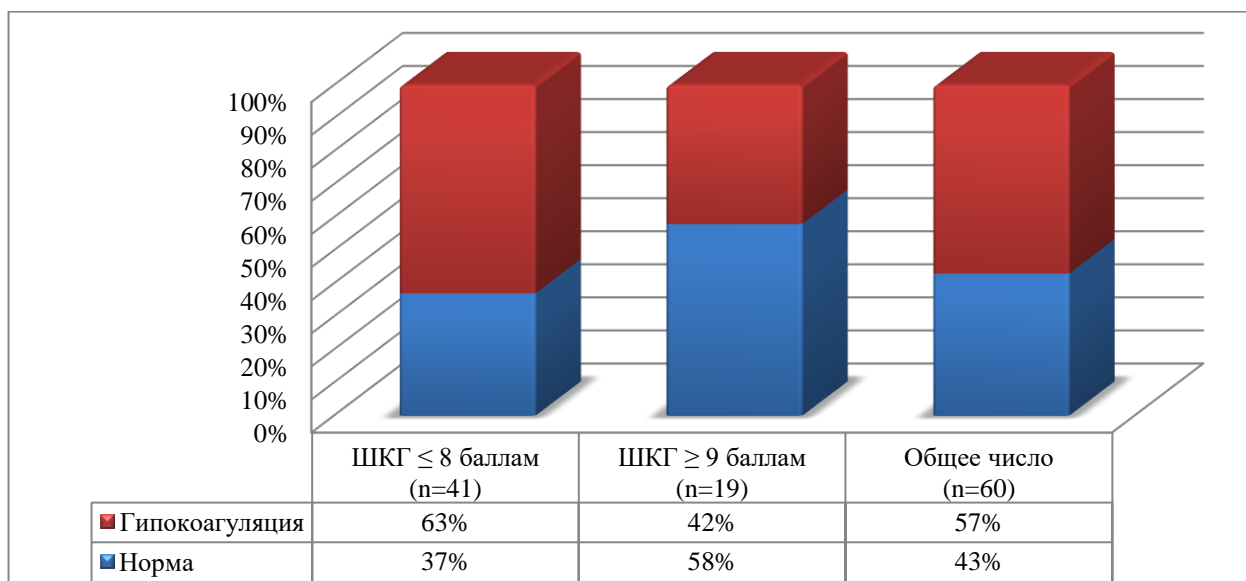
Сутки	NT-proBNP (пмоль/л)	IL-6 (пг/мл)	sIL-2R (ед/мл)
1	5,33	243	888
2	7,47	58,7	838
3	29,6	73	619
4	51,8	48,8	613
5	25,4	25,4	557
6	57	45,8	2928
7	27,3	35,6	914

Уровень IL-6 характеризовался двумя пиковыми уровнями – на первые сутки после ЧМТ и на третьи, на фоне формирования инфекционных осложнений. На фоне применения эмпирической антибактериальной терапии, его уровень снижался. Кроме того, выявлена выраженная положительная корреляция sIL-2R с ИВСВЛ и ИПЛС:  $r=0,85$  и  $r=0,88$  соответственно. Данная взаимосвязь дает основание предполагать существенную роль sIL-2R в повреждении сосудистой стенки и увеличения её проницаемости.

Проведенный анализ показал положительную корреляцию NT-proBNP с ИГКДО, ИВГОК и ИВСВЛ:  $r=0,69$ ;  $r=0,69$  и  $r=0,65$  соответственно, при этом не было выявлено корреляции NT-proBNP с ЦВД –  $r=0,35$ , что лишний раз подтверждает суждение о более объективной оценке преднагрузки по данным методики PiCCO.

## Глава 6 Особенности системы гемостаза в условиях ЧМТ

У 60 пациентов (73% - мужчины) в остром периоде ЧМТ выполнена оценка системы гемостаза. Согласно полученным данным (Рисунок 6.1), на момент поступления в стационар признаки гипокоагуляции выявлены у 57% пациентов в остром периоде ЧМТ; у большинства этих пациентов (76,5%) ЧМТ характеризовалась как тяжелая.



**Рисунок 6.1 - Варианты изменений гемостаза при ЧМТ по данным стандартной коагулограммы**

Как при тяжелой ЧМТ, так и при легкой/умеренной ЧМТ в большинстве случаев (74%) гипокоагуляция проявлялась незначительным снижением ПТИ [69; 71], в 11% случаев - тромбоцитопенией [95; 132]. Наиболее часто гипокоагуляция наблюдались в группе тяжелой ЧМТ, что, вероятно, можно объяснить потенциально более значимым повреждением мозговой ткани. В исследовании Talving и др., показано, что тяжелое повреждение головного мозга, характеризуемое по ШКГ менее 8 баллов, является одним из независимых рисков формирования коагулопатии, а также продемонстрировано, что ее частота значимо выше у пациентов с проникающими ранениями [216].

### 6.1. Взаимосвязь изменений гемостаза и системной воспалительной реакции в условиях ЧМТ

Взаимосвязь между выраженностью системной воспалительной реакции (оцениваемой с помощью концентрации интерлейкинов (IL-6, sIL-2R), С-реактивного белка, лейкоцитов) и изменениями параметров гемостаза (АЧТВ, ПТИ, концентрацией фибриногена, уровнем тромбоцитов) исследована у 18 пациентов, анализы выполнялись ежедневно в течение 5-7 суток.

На фоне формирования инфекционных осложнений выявлены достоверные корреляции между уровнями лейкоцитов и фибриногена (3 сутки,  $p = 0,01$ ), а также уровнем IL-6 и концентрацией фибриногена (3 сутки:  $p = 0,03$ ; 4 сутки:  $p = 0,01$ ) (Рисунки 6.2-6.4).

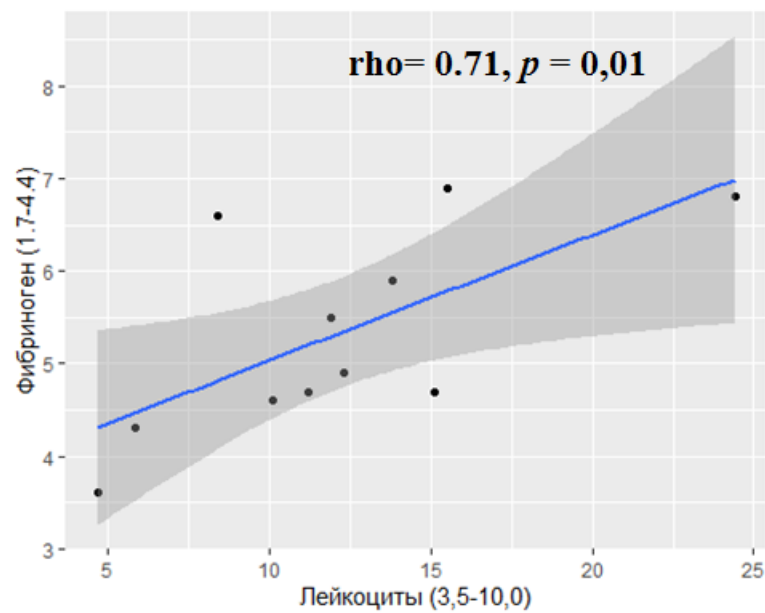
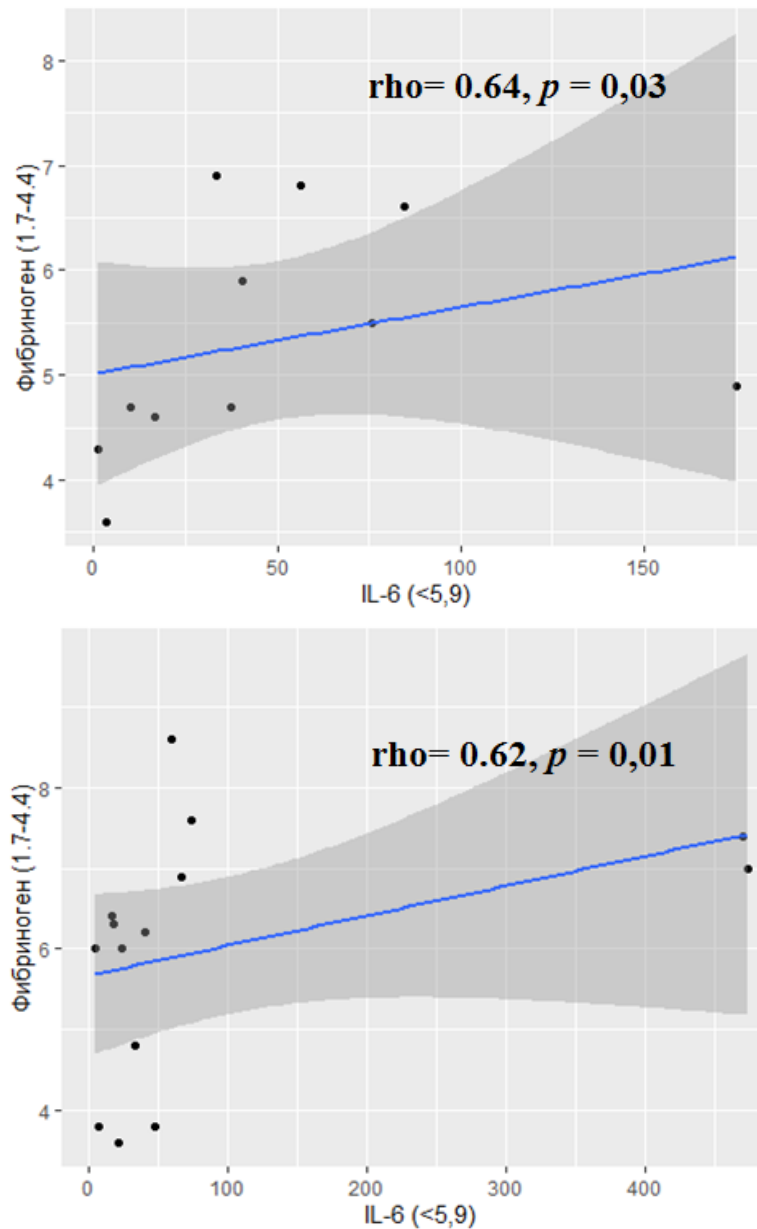


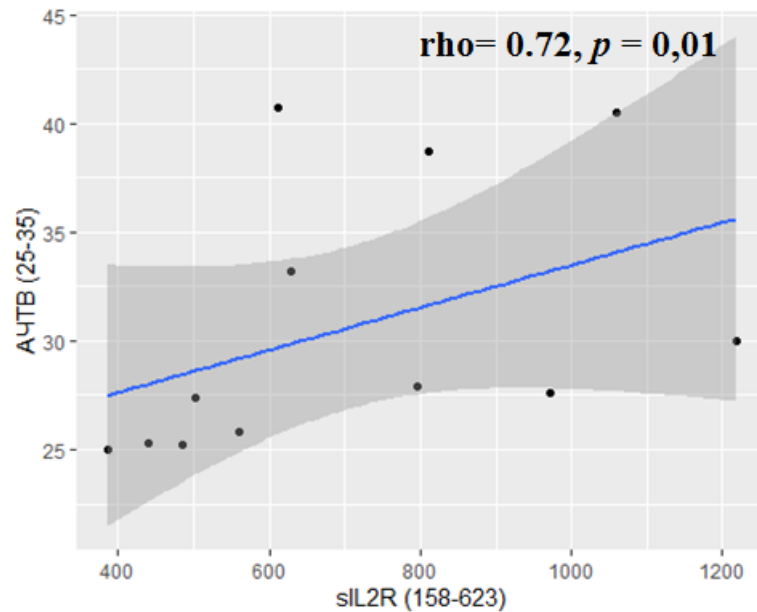
Рисунок 6.2 - Корреляция между концентрациями маркеров воспаления и фибриногена на 3 сутки после ЧМТ



**Рисунок 6.3-6.4 - Корреляция между концентрациями маркеров воспаления и фибриногена на 3-4 сутки после ЧМТ.**

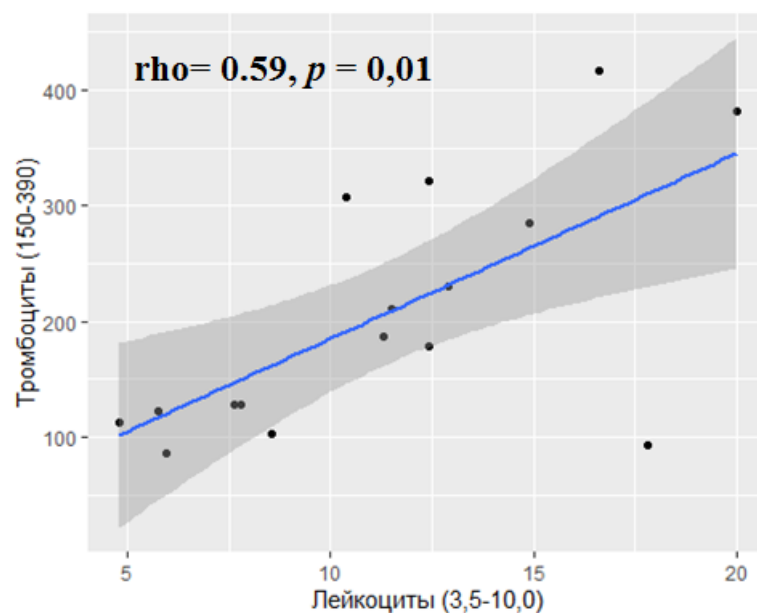
В ответ на ЧМТ формируется системный воспалительный ответ и индуцируется быстрое высвобождение значимого количества ИЛ-6. Как описывалось ранее, ИЛ-6 является одним из основных регуляторов синтеза фибриногена [53]. По данным нашего исследования, у пациентов с ЧМТ выявлено прогрессирующее увеличение концентрации фибриногена, наиболее вероятно связанное не только с активацией гемостаза тканевым фактором, но и со сверхэкспрессией ИЛ-6.

Выявлена достоверная корреляция между концентрацией IL-6 и АЧТВ на 3 сутки после ЧМТ (Рисунок 6.5).



**Рисунок 6.5 - Корреляция между концентрациями IL-2 и АЧТВ на 3 сутки после ЧМТ**

Также выявлена достоверная корреляция между уровнями лейкоцитов и тромбоцитов на 6 сутки после ЧМТ:  $p = 0,01$  (Рисунок 6.6), наиболее вероятной причиной корреляции является формирование тромбоцитоза на фоне инфекционных осложнений.



**Рисунок 6.6 - Корреляция между концентрациями лейкоцитов и тромбоцитов на 6 сутки после ЧМТ**

Таким образом, системная воспалительная реакция, развивающаяся при ЧМТ, является одной из ключевых причин гиперфибриногенемии, способствующей экстравазации фибриногена, что приводит к увеличению продукции воспалительных агентов, таких как IL-6. Сверхэкспрессия IL-6, в свою очередь, может способствовать дальнейшему увеличению синтеза фибриногена [214]. При этом гиперфибриногенемия может носить значимый вклад в формирование отсроченной гиперкоагуляции у пациентов в остром периоде ЧМТ, что связано с высоким риском ишемических и тромбоэмболических осложнений.

## **6.2 Структура изменений системы гемостаза в остром периоде ЧМТ и их динамика**

Согласно ротационной тромбоэластометрии, гипокоагуляционные изменения при поступлении пациента в ОРИТ регистрировались почти в два раза реже – лишь у 22,7% исследованных пациентов. Признаки гипокоагуляции отмечались у 26,7% пациентов с тяжелой ЧМТ, чаще всего за счет незначительного удлинения показателя СТ EXTEM (более 79 сек). В группе пациентов с умеренной и легкой ЧМТ гипокоагуляционные изменения при поступлении пациента в стационар выявлены лишь в 14,3% случаев. Динамика изменений в течение первых 7 суток представлена в Таблице 6.1.

При поступлении у пациентов с умеренной и легкой ЧМТ показателя MCF в тесте EXTEM характеризовался более высокими значениями (вероятнее всего, за счет сравнительно высокого уровня тромбоцитов). Данный показатель не снижался менее 50 мм, не смотря на наличие у ряда пациентов тромбоцитопении, что можно объяснить активностью плазменного компонента - показатель MCF FIVTEM, позволяющих оценить вклад фибриногена, во всех случаях был более 9 мм.

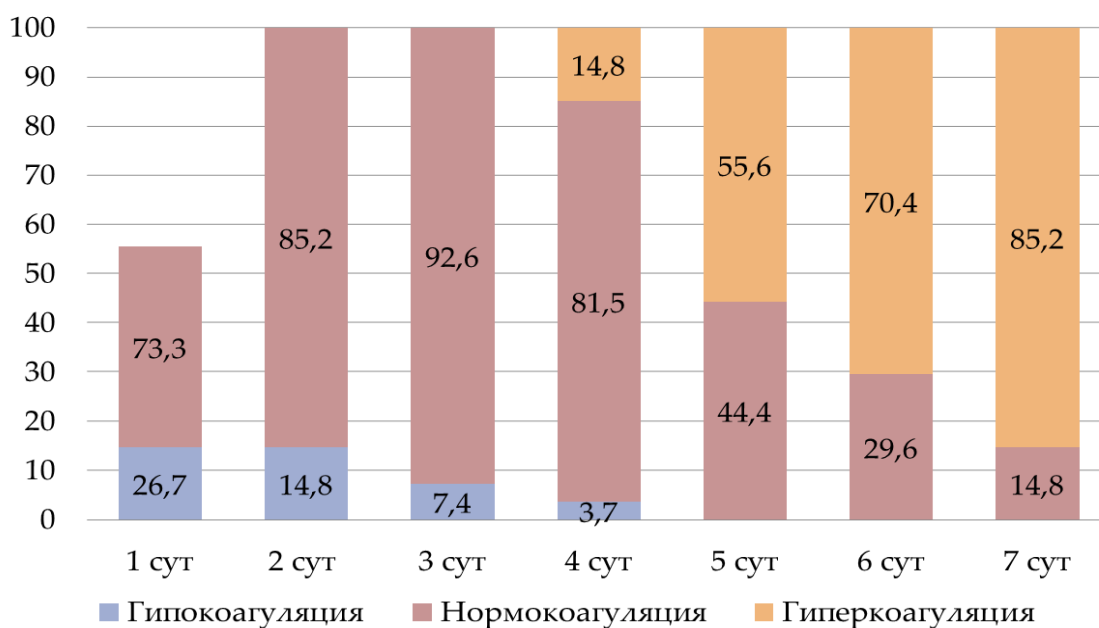
**Таблица 6.1 - Данные РОТЕМ и стандартной коагулограммы в течение 7 суток с момента ЧМТ**

	1 сутки		2 сутки		3 сутки		4 сутки		5 сутки		6 сутки		7 сутки	
	ШКГ ≤ 8	ШКГ ≥9	ШКГ ≤8	ШКГ ≥9	ШКГ ≤8	ШКГ ≥9	ШКГ ≤8	ШКГ ≥9	ШКГ ≤8	ШКГ ≥9	ШКГ ≤8	ШКГ ≥9	ШКГ ≤8	ШКГ ≥9
<b>INTEM</b>														
СТ	219,0* [170,0; 244,0]	184,0* [167,0; 219,0]	186,5 [151,0; 281,0]	188,0 [159,0; 221,0]	188,0 [144,0; 207,0]	167,0 [150,0; 203,0]	189,5 [147,0; 204,0]	165,0 [152,0; 200,0]	176,5 [144,0; 192,0]	173,0 [145,0; 195,0]	166,5 [123,0; 180,0]	168,0 [134,0; 187,0]	150,5 [102,0; 169,0]	143,0 [102,0; 168,0]
<b>EXTEM</b>														
СТ	73,0* [61,0; 85,0]	65,0* [53,0; 80,0]	61,0* [54,5; 63,5]	55,0* [49,0; 61,0]	59,0 [59,0; 67,0]	53,5 [52,0; 55,0]	66,0 [56,0; 71,5]	51,5 [50,0; 53,0]	65,0 [56,5; 70,0]	60,5 [51,0; 70,0]	63,0 [56,5; 72,0]	57,0 [55,0; 65,0]	53,0 [50,5; 62,0]	50,5 [44,0; 57,0]
MCF	54,0* [52,0; 60,0]	63,0* [60,0; 67,0]	56,0* [58,0; 63,0]	65,0* [64,0; 66,0]	60,0 [59,0; 66,0]	67,0 [66,0; 68,0]	68,0 [59,5; 74,0]	68,5 [67,0; 72,0]	69,0 [62,5; 76,0]	66,0 [63,0; 73,0]	74,0 [64,0; 77,0]	68,5 [65,0; 73,0]	76,0 [69,0; 81,0]	72,5 [70,0; 75,0]
<b>FIBTEM</b>														
MCF	17,0* [12,0; 19,5]	11,5* [9,0; 16,0]	19,0* [13,5; 20,0]	13,5* [15,0; 20,0]	20,0 [15,5; 22,5]	18,5 [16,0; 21,0]	23,0 [18,5; 27,5]	21,0 [18,0; 24,0]	27,5 [19,0; 36,0]	26,0 [22,5; 28,5]	29,5 [21,0; 38,0]	28,0 [26,0; 29,5]	35,0 [23,0; 41,0]	29,0 [26,5; 31,0]
<b>Стандартная коагулограмма</b>														
АЧТВ, сек	32,0 [30,0; 36,1]	30,5 [27,0; 35,2]	32,0 [30,0; 36,1]	26,4 [25,3; 27,7]	29,9 [29,1; 30,7]	24,5 [22,5; 26,5]	27,6 [21,5; 31,7]	27,3 [25,7; 28,9]	25,1 [22,3; 33,9]	26,6 [26,3; 26,9]	24,8 [23,3; 38,3]	27,6 [26,7; 28,4]	22,7 [20,7; 37,7]	24,9 [21,9; 31,9]
ПТИ, %	71,0* [66,0; 81,0]	79,0* [76,0; 95,0]	69,0* [63,0; 77,0]	77,0* [69,0; 90,0]	70,0* [65,0; 82,0]	78,0* [76,0; 85,0]	75,0 [68,0; 84,0]	81,0 [78,0; 83,0]	78,0 [70,0; 87,0]	83,0 [75,0; 85,0]	79,0 [70,0; 92,0]	85,0 [80,0; 89,0]	82,0 [75,0; 88,0]	87,0 [73,0; 85,0]
Фибриноген, г/л	2,9 [2,2; 3,1]	2,3 [1,9; 2,5]	3,1 [2,7; 3,5]	2,2 [1,8; 2,6]	3,9 [3,4; 4,1]	2,7 [2,1; 3,2]	4,3 [3,7; 4,8]	3,4 [2,9; 3,8]	4,9 [4,6; 5,1]	4,2 [3,9; 4,3]	5,4 [4,9; 5,7]	4,9 [4,1; 5,3]	6,1 [5,3; 6,4]	5,4 [5,1; 5,8]
Тромбоциты, х10 <sup>9</sup> /л	157,0* [89; 206,5]	225,0* [208,0; 255,0]	134,0* [116,5; 157,0]	192,0* [163,5; 229,5]	160,0 [125,0; 174,5]	171,0 [158,0; 232,5]	147,0 [122,5; 176,5]	165,0 [151,5; 241,0]	177,0 [133,5; 192,0]	194,0 [165,0; 245,0]	176,0 [139,5; 195,5]	217,0 [193,0; 247,0]	201,0 [175,5; 213,5]	232,0 [227,5; 268,0]

\*  $p < 0.05$ - в сравнении за сутки между ШКГ  $\leq 8$  и ШКГ  $\geq 9$

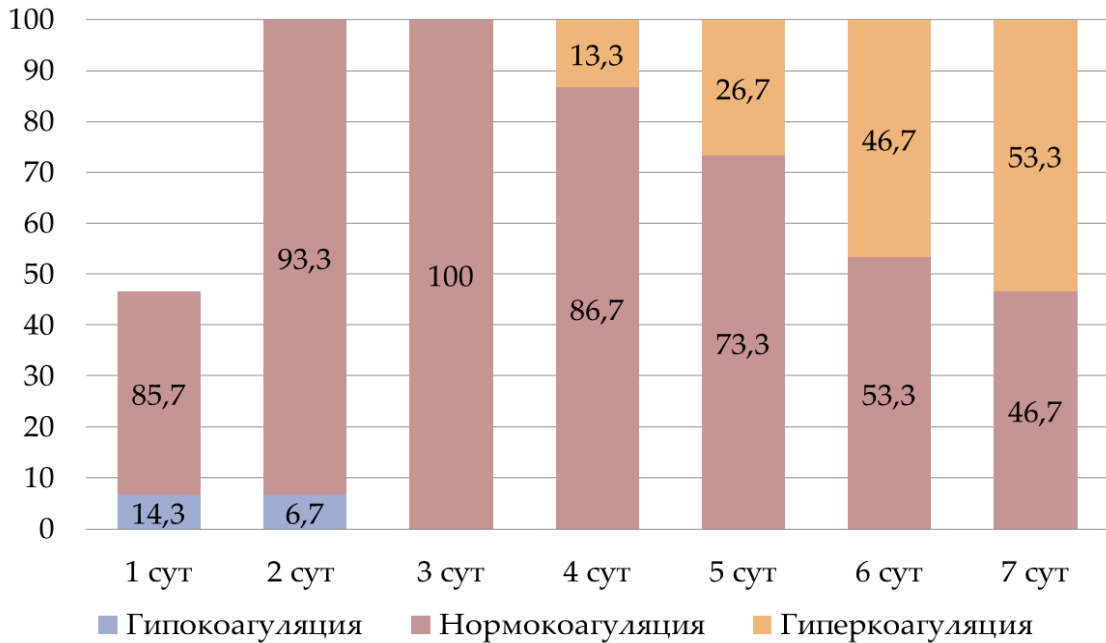


Используя методику ротационной тромбоэластометрии, мы выявили гиперкоагуляцию, которая часто не диагностируется стандартной коагулограммой: начиная с 4 суток у 14,8% пациентов с тяжелой ЧМТ отмечалось появление гиперкоагуляции за счет повышения плотности сгустка (МСF EXTEM более 72 мм) за счет вклада фибриногена (МСF FIBTEM у данных пациентов превышал 25 мм), к 7 сут данные изменения были характерны для 85,2% пациентов с тяжелой ЧМТ (Рисунок 6.7).



**Рисунок 6.7** - Данные ротационной тромбоэластометрии у пациентов с ШКГ  $\leq 8$  баллов (55,6% - госпитализированы в первые 24 ч; 44,4% - в первые 48 ч)

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 (Рисунок 6.8).



**Рисунок 6.8** - Данные ротационной тромбоэластометрии у пациентов с ШКГ  $\geq 9$  баллов (46,7% - госпитализированы в первые 24 ч; 53,3% - в первые 48 ч).

Системная воспалительная реакция, развивающаяся при ЧМТ, наряду с активацией гемостаза тканевым фактором, ведет к гиперфибриногенемии, способствующей экстравазации фибриногена, что приводит увеличению продукции воспалительных агентов, таких как IL-6. Сверхэкспрессия IL-6, в свою очередь, может способствовать дальнейшему увеличению синтеза фибриногена. При этом гиперфибриногенемия, наряду с угнетением фибринолиза, вносит значимый вклад в формирование отсроченной гиперкоагуляции у пациентов в остром периоде ЧМТ, что связано с высоким риском ишемических и тромбоэмболических осложнений.

## Заключение

У 73% включенных в исследование пациентов в остром периоде ЧМТ выявлены признаки инфекционных осложнений. Согласно полученным данным, у пациентов с инфекционными осложнениями необходимость в продлении ИВЛ была достоверна выше ( $p < 0.001$ ), чем у пациентов без инфекции. Благоприятный исход (ШИГ 4-5 баллов) у данных пациентов наблюдался достоверно реже. Кроме того, на фоне инфекции наблюдалось трехкратное увеличение длительности пребывания пациента в ОРИТ, двукратное увеличение числа койко-дней, проведенных в стационаре. На фоне проводимой интенсивной терапии, инфекционные осложнения ни в одном из анализируемых наблюдений не являлись независимой причиной летального исхода.

При анализе влияния хирургической тактики на частоту инфекции, выявлена достоверная корреляция между выполнением резекционной трепанации с удалением вдавленного перелома и/или гематомы ( $p = 0.024$ ), а также выполнением односторонней декомпрессии ( $p = 0.005$ ) и развитием инфекции области хирургического вмешательства. При этом у 80% исследованных пациентов с резекционной трепанацией с удалением вдавленного перелома и/или гематомы и у почти половины (43,6%) исследованных пациентов с односторонней декомпрессией, нейрохирургическое вмешательство выполнялось в стационаре первичной госпитализации, что также могло существенно увеличить риски формирования инфекции области хирургического вмешательства. Достоверные корреляции с развитием других инфекций (в том числе инфекции ЦНС) не выявлены. При анализе влияния выполнения костно-пластической трепанации с удалением гематомы, двусторонней гемикраниэктомии и бифронтотемпоральной краниэктомии, достоверные корреляции с развитием инфекции не выявлены.

Выявлена достоверная корреляция между установкой НВД и развитием инфекции ЦНС ( $p = 0.002$ ), при этом корреляции с инфекциями каких-либо других локализаций не выявлено. По данным Н.В. Курдюмовой и соавт., наружное вентрикулярное дренирование является достоверным фактором риска развития нозокомиальных менингитов у пациентов нейрохирургического профиля [13]. При

этом, по данным нашего исследования, установка НВД не приводила к увеличению длительности пребывания пациента в ОРИТ и в стационаре, в целом.

Выполнение односторонней декомпрессии не приводило к увеличению длительности пребывания пациента в ОРИТ, однако длительность пребывания в стационаре была достоверно выше ( $p = 0.007$ ). Также выявлена корреляция между неблагоприятными исходами по ШИГ и выполнением двусторонней гемикраниэктомии ( $p = 0.033$ ), бифронтотемпоральной краниэктомии ( $p = 0.002$ ): данные нейрохирургические вмешательства требовалось пациентам с крайне тяжелой ЧМТ, при которой внутричерепная гипертензия, не купировалась консервативными методами. При этом, выполнение двусторонней гемикраниэктомии и бифронтотемпоральной краниэктомии не приводило к увеличению длительности пребывания пациента в ОРИТ и в стационаре.

Выявлена достоверная корреляция между частотой развития инфекции и выраженностью интракраниальных повреждений по МРТ классификации А.А. Потапова и Н.Е. Захаровой ( $p = 0.003$ ), а также между частотой развития инфекционных осложнений и выраженностью интракраниальных повреждений по Фиршингу ( $p = 0.007$ ). Чаще всего инфекционные осложнения наблюдались у пациентов с выраженными интракраниальными повреждениями, характеризующихся как 4-8 категория согласно МРТ-классификации по А.А. Потапову, и тип 3 и 4 по шкале Фиршинга. Вероятно, это можно объяснить резким развитием коматозного состояния с последующей аспирацией, необходимостью в быстром переводе пациента на ИВЛ, вероятно, выраженной нестабильностью гемодинамики, потребовавшей экстренной установки ЦВК, что могло стать триггерным механизмом к началу инфекционных осложнений.

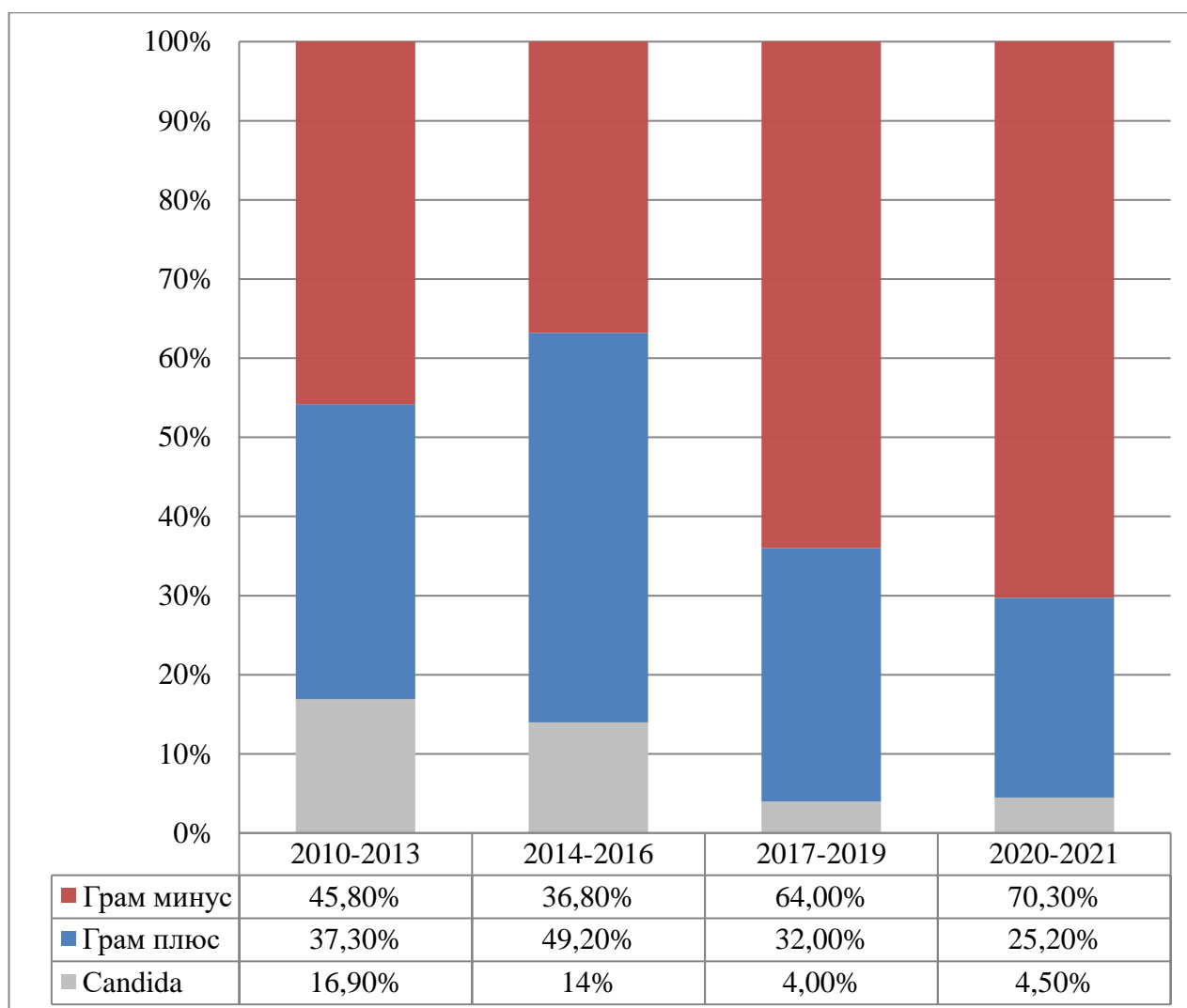
Наиболее распространенным (58,7 %) инфекционным осложнением у пациентов с ЧМТ является пневмония. Это соотносится и с данными зарубежных исследований: частота развития пневмоний у данной категории пациентов может достигать 50% [105, 179, 184, 245], в том числе из-за высокого риска аспирации на фоне снижения уровня бодрствования. При этом отмечен рост распространенности полирезистентных возбудителей: профили их резистентности варьируют в

зависимости от группы пациентов и условий стационара [173], а единое мнение относительно эмпирической антибактериальной терапии у пациентов в остром периоде ЧМТ отсутствует.

При анализе полученных нами данных, выявлено снижение частоты применения эмпирической антибактериальной терапии, осуществляемой только при наличии признаков инфекции. У пациентов, при отсутствии выраженной системной воспалительной реакции и отсутствием факторов риска полирезистентных штаммов, в качестве эмпирической антибактериальной терапии, может быть использована монотерапия препаратом узкого спектра действия – амоксициллин клавуланат или цефалоспорины третьего поколения.

Важно понимать, что при эмпирической антибактериальной терапии всегда остается вероятность ее избыточности или недостаточности, в связи с чем, схема терапии должна быть скорректирована после получения результатов микробиологических исследований, взятых при поступлении пациента в стационар, и чувствительности выявленных штаммов к антибактериальным препаратам. При этом ряд изолятов (*Candida spp*, CoNS и др.) также могут колонизировать дыхательные пути, в связи с чем, результат микробиологического исследования следует интерпретировать в контексте клинической ситуации.

При анализе полученных нами данных микробиологических исследований сред в первые 72 ч с момента травмы в период за 11 лет (2010-2021), отмечается увеличение числа Грам отрицательной флоры (Рисунок 7.1).



**Рисунок 7.1 - Динамика данных микробиологических исследований (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ за 11 лет**

За последние годы выявлено двукратное увеличение частоты высева *Acinetobacter 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* должно включать карбапенемы (меронем или дорипенем) или цефалоспорины широкого спектра действия (цефтазидим или цефепим) или комбинацию бета-лактамов/ингибиторов бета-лактамаз (включая сульбактам). Карбапенемы обладают высокой бактерицидностью в отношении чувствительных штаммов *A. baumannii* [80], однако, поскольку изоляты могут быть резистентными к карбапенемам, необходима оценка чувствительности к конкретному карбапенему.

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, госпитализированных в отделения с высокой (> 20%) или неизвестной распространенностью метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA), в эмпирическую антибактериальную терапию следует включать препараты, направленные на MRSA – ванкомицин, линезолид.

Стоит отметить, что за последние годы число резистентных штаммов неуклонно растет. Многоцентровое эпидемиологическое исследование «Марафон», продемонстрировало, что по данным на 2015-2016 гг., в России в отношении нозокомиальных штаммов *A.baumannii* сохранял высокую активность только колистин (99,08%). Меньшую чувствительность выявили к тобрамицину (48,16%) и триметоприм-сульфаметоксазолу (47,59%). Карбапенемы, в настоящее время широко используемые для эмпирической антибактериальной терапии, показали низкую активность: имипенем - 19%, а меропенем - 15,75% [22].

Это соотносится с полученными нами данными: большинство изолятов *Acinetobacter baumannii* характеризовались резистентностью к карбапенемам (75%). Сохранялась высокая чувствительность *A. baumannii* к колистину (100%), относительно невысокая - к тобрамицину (25% в 2020-2021 г.).

В условиях растущей резистентности к вышеуказанным препаратам, терапевтические возможности лечения инфекции ограничены. Полимиксины являются основным вариантом антибактериальной терапии *A.baumannii* с широкой лекарственной устойчивостью. Тигециклин также обладает активностью в отношении некоторых штаммов *A. baumannii* с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [201].

У 39% пациентов, получивших в качестве эмпирической терапии карбапенемы в комбинации с ванкомицином/линезолидом, требовалось расширение антибактериальной терапии на фоне выраженного воспалительного процесса.

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 (септический шок, ВАП) показано назначение комбинации антибактериальных препаратов, обладающих синергическим эффектом в отношении микроорганизмов, устойчивых к большинству антибиотиков [2, 40, 183] (Рисунок 7.2).



**Рисунок 7.2 - Эмпирическая антибактериальная терапия инфекционных осложнений в остром периоде ЧМТ**

Вследствие ЧМТ и на фоне инфекционных осложнений происходит выброс медиаторов, в частности, цитокинов, инициирующих системную воспалительную реакцию и вызывающих вторичное повреждение головного мозга. Оценивая данные концентраций воспалительных интерлейкинов, выявлено увеличение IL-2 и IL-6 в ответ на ЧМТ. На 1 сутки после ЧМТ наблюдалось отсутствие статистически значимых различий концентраций IL-6 у выживших и умерших пациентов, что связано с повышенной экспрессией интерлейкинов на фоне ЧМТ. В ряде исследований пациентов с ЧМТ сообщается об увеличении концентрации



сывороточного IL-6 с пиковыми значениями 93–269 пг/мл после травмы [59, 230]. В работе Woitechowsky продемонстрировано, что концентрация IL-6 в плазме выше 100 пг/мл наблюдается в первые 24 часа после травмы [232]. В ответ на ЧМТ формируется системный воспалительный ответ и индуцируется быстрое высвобождение значимого количества IL-6 [229, 242]. В экспериментальных моделях острой ЧМТ, экспрессия IL-6 в крови повышается уже через 1 час после травмы [229]. В спинномозговой жидкости повышение уровня белка IL-6 также можно обнаружить в течение первого часа после травмы [211].

На 2 сутки после ЧМТ выявлена достоверная разница ( $p = 0.035$ ) между значениями IL-6 у выживших и умерших пациентов, что вероятно, связано с выраженным цитокиновым штормом на фоне крайне тяжелой ЧМТ с выраженными интракраниальными повреждениями поскольку основным источником IL-6 в условиях ЧМТ являются клетки ЦНС (включая микроглию, астроциты и нейроны) [129]. В ранних работах сообщалось, что у пациентов с ЧМТ повышение IL-6 в сыворотке крови не имеет связи с неврологическим исходом [115], в то время как другие исследования показали, что высокий уровень IL-6 коррелирует с неблагоприятным исходом [34, 232].

На 3 сутки после ЧМТ отмечается присоединение инфекционных осложнений, в связи с чем, у выживших пациентов также отмечается увеличение концентрации IL-6. Пиковой точкой концентрации IL-6 на фоне инфекции являются 5 сутки с момента тяжелой ЧМТ. Дальнейшие изменения концентраций IL-6 у данных пациентов также объясняются динамикой инфекционных осложнений.

У пациентов с летальным исходом начиная с 4 суток отмечаются статистически значимые различия концентраций IL-6, что связано как с цитокиновым штормом на фоне крайне тяжелого состояния и выраженными интракраниальными нарушениями, так и присоединением инфекционных осложнений.

Динамика IL-2 в остром периоде ЧМТ сходна с IL-6: концентрация повышается в ответ на ЧМТ [111]. 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.

По данным нашего исследования, повышение концентрации интерлейкинов коррелирует с нарастанием внутричерепной гипертензии ( $p = 0.019$ ). Поскольку основным источником IL-6 в условиях ЧМТ являются клетки ЦНС (включая микроглию, астроциты и нейроны) [129], на фоне крайне тяжелой ЧМТ с выраженными интракраниальными повреждениями отмечается значительное увеличение IL-6. В работе Hergenroeder и соавт., было показано, что измерения сывороточного IL-6 в течение первых 17 часов после травмы позволяют выявить пациентов с риском развития внутричерепной гипертензии [152]. При этом авторы также отметили отсутствие прогностического значения IL-6 при наличии экстракраниальных повреждений.

Не смотря на наличие индивидуальных особенностей гемодинамического профиля каждого пациента, в целом гемодинамические изменения в остром периоде ЧМТ характеризуются некоторыми общими чертами (Таблица 7.1).

**Таблица 7.1** - 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

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.

У пациентов с летальным исходом выявлена достоверная отрицательная корреляция между концентрацией интерлейкинов и ВУО ( $p = 0.02$ ), а на фоне повышения концентрации ИЛ-2 отмечалось и достоверное повышение 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 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 систАД ( $p = 0.0278$ ), и 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  $\geq 100$  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 венотонического действия,

повышающего преднагрузки. Это особенно актуально на фоне инфекционных осложнений, характеризующихся развитием снижением сосудистого тонуса, что в значительной степени способствует выраженности гипотензии. Таким образом, норэпинефрин является рекомендуемым вазопрессором первой линии при наличии септических осложнений, в том числе из-за увеличения сердечного выброса за счет увеличения сердечной преднагрузки и/или сократимости, предотвращения перегрузки жидкостью, улучшения микроциркуляции и оксигенации тканей при сохранной сократительной способности миокарда [91].

Ориентируясь на показатель ВУО, мы выявили, что на фоне повышения темпа и объема инфузионной терапии, можем превышать ИЭВЖЛ более 7 мл/кг, за счет чего удавалось снизить дозы симпатомиметиков. Мы также сравнивали корреляцию УО с ИГКДО и УО с 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 волевым статусом (венозный тонус, повышение внутригрудного давления на фоне ИВЛ, высокий комплаенс миокарда, в т.ч. на фоне применения инотропных препаратов, и т.д. [7]), в связи с чем, ЦВД не следует использовать для принятия клинических решений об объеме инфузионной терапии [149].

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 гемодинамики.

По данным нашего исследования, выявлено, что NT-proBNP  $\geq 71,9$  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.

На фоне ЧМТ и инфекционных осложнений, отмечается увеличение концентрации ИЛ-6. Как описывалось ранее, ИЛ-6 является одним из основных регуляторов синтеза фибриногена [53]. 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 ИЛ-6. По данным работы Jenkins и соавт., исследовавших аутопсии головного мозга пациентов с ЧМТ, у пациентов в остром периоде травмы, в отличие от пациентов, перенесших ЧМТ более года назад, выявлены значительные отложения фибриногена и фибрина в периваскулярном пространстве головного мозга с некоторым распространением на окружающее белое вещество [110].

Как описывалось выше, на 3 сутки после ЧМТ отмечается присоединение инфекционных осложнений, в связи с чем, также отмечается увеличение концентрации ИЛ-6. На 3 и 4 сутки после ЧМТ выявлены достоверные корреляции между уровнем ИЛ-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.

По данным ряда работ, ЧМТ независимо связана с увеличением риска ишемических и тромбоэмболических осложнений [75, 86, 87, 205, 213]: гипокоагуляция, выявляемая в первые часы после травмы, переходит в фазу гиперкоагуляции. В исследовании Massaro с использованием РОТЕМ у пациентов с умеренной и тяжелой ЧМТ, выявлены отсроченная гиперкоагуляция спустя 48 ч после травмы [151].

Используя методику ротационной тромбоэластометрии, выявлены признаки гиперкоагуляции, 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 II-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 тромбозных осложнений.

## Выводы:

1. Острый период ЧМТ характеризуется высокой частотой инфекционных осложнений. В проведенном исследовании они были выявлены в 73% наблюдений. Ведущим инфекционным осложнением является пневмония. В течение последних 5 лет в их этиологии наблюдается тенденция преобладания грамотрицательной флоры, 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 использованных диагностических и лечебных мероприятий, инфекционные осложнения ни в одном из наблюдений не являлись непосредственной причиной летального исхода.

4. Выполнение резекционной трепанации с удалением вдавленного перелома и/или гематомы, а также выполнение декомпрессивной краниэктомии достоверно ассоциировано с более высокими рисками развития 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 наружного вентрикулярного дренажа достоверно повышает риск развития инфекции ЦНС у пациентов в остром периоде ЧМТ. Не было доказано влияние наличия НВД на сроки пребывания в ОРИТ и госпитализации в стационаре.

6. Определено влияние ЧМТ и инфекционных осложнений на уровень интерлейкинов в крови и их динамику. 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 ИЛ-6 и ИЛ-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 ИЛ-2 и вариабельностью ударного объема, а также прямая корреляция между концентрацией воспалительных маркеров ИЛ-2, ИЛ-6 и ЧСС. При этом на фоне повышения концентрации ИЛ-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 абсолютном большинстве наблюдений, позволяет поддерживать целевые значения АД, индивидуализируя темп и объем инфузионной терапии, дозу симпатомиметика.

9. У пациентов с ЧМТ, при развитии ранних инфекционных осложнений, начиная 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 подтверждении широкой лекарственной устойчивости возбудителя, целесообразно использовать комбинацию тигециклина и колистина.

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 устойчивой тенденции к артериальной гипотензии 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.

### Список сокращений и условных обозначений

ANP	- 126-амино-натрийуретический пептид
BNP	- Brain natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид
C1-INH	- Ингибитор C1-эстеразы
C4BP	- C4b-связывающий белок
CARS	- Синдром раннего компенсаторного противовоспалительного ответа
CFT	- Clot formation time, Время образования сгустка
CNP	- 126 аминокислотный натрийуретический пептид С-типа
CoNS	- Коагулазонегативный стафилококк
CT	- Clotting time, Время свертывания
DAMP	- Damage associated molecular pattern; молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением
IL	- Интерлейкин
LI30	- Lysis index 30min after MCF, Индекс лизиса через 30 мин
MAC	- Мембраноатакующий комплекс
MASP	- Маннан-связывающие лектин-сериновые протеазы
MCF	- Maximum Clot Firmness, Максимальная плотность сгустка
ML	- Maximum lysis, Максимальный лизис
MPT	- Магнитно-резонансная томография
NT-proBNP	- Натрийуретический пептид
PAI-1	- Ингибитор активатора плазминогена-1
sIL-2R	- Soluble interleukin-2 receptor, растворимый рецептор IL-2
SIRS	- Синдром системной воспалительной реакции
SpO <sub>2</sub>	- Сатурация артериальной крови
TAFI	- Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза
VCAM-1	- Молекулы адгезии клеток сосудов
$\alpha$	- $\alpha$ -angle, Угол Альфа
АД	- Артериальное давление

ВУО	- Вариабельность ударного объема
ВЧД	- Внутричерепное давление
ГФИ	- Глобальная фракция изгнания
ГЭБ	- Гематоэнцефалический барьер
ДАП	- Диффузное аксональное повреждение
ДВС	- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДЗЛА	- Давление заклинивания легочной артерии
ИВГОК	- Индекс внутригрудного объема крови
ИВСЛВ	- Индекс внесосудистой воды легких
ИГКДО	- Индекс глобального конечно-диастолического объема
ИПЛС	- Индекс проницаемости легочных сосудов
ИССС	- Индекс системного сосудистого сопротивления
КТ	- Компьютерная томография
МКР	- Межквартильный размах
МРТ	- Магнитно-резонансная томография
НВД	- Наружный вентрикулярный дренаж
НП	- Натрийуретический пептид
ПМЯЛ	- Полиморфноядерные лейкоциты
ПТД	- Препульмональная термодиллюция
СВ	- Сердечный выброс
СИ	- Сердечный индекс
ТПТД	- Транспульмональная термодиллюция
УО	- Ударный объем
ФНО- $\alpha$	- Фактор некроза опухоли- $\alpha$
ЦВД	- Центральное венозное давление
ЦНС	- Центральная нервная система
ЧМТ	- Черепно-мозговая травма
ШИГ	- Шкала исходов Глазго
ШКГ	- Шкала комы Глазго

### Список литературы

1. Белкин, А. А. Протокол оказания медицинской помощи пострадавшим с тяжелой черепно-мозговой травмой на госпитальном этапе. // Интенсивная терапия. – 2008. – № 2. – С. 25.
2. Белобородов, В. Б. Методические Рекомендации «Диагностика И Антимикробная Терапия Инфекций, Вызванных Полирезистентными Микрорганизмами» / В.Б. Белобородов О. В. Г., В.Г Гусаров, А.В. Дехнич, М.Н. Замятин, Н.А. Зубарева, С.К. Зырянов, Д.А. Камышова, Н.Н. Климко, Р.С. Козлов, В.В. Кулабухов, М.А.Петрушин, Ю.С. Полушин, Д.А. Попов, В.А. Руднов, С.В. Сидоренко, Д.В. Соколов, И.В. Шлык, М.В. Эйдельштейн, С.В. Яковлев. // [Электронный ресурс] <https://antimicrob.net/1231241-2/> – 2022.
3. Бокерия, Л. А. Минимально инвазивная реваскуляризация миокарда / Л. А. Бокерия, И. И. Беришвили, И. Ю. Сигаев // Москва: 2001. – С. 132-144.
4. Выжигина, М. А. Современные интраоперационные мониторные технологии в оценке кровообращения и волемического статуса / М. А. Выжигина, О. С. Рябова, С. Г. Жукова, В. Д. Паршин, А. А. Бунятыян // Здоровоохранение и медтехника. – 2006. – № 4. – С. 34–40.
5. Захарова, Н. Е. Нейровизуализация структурных и гемодинамических нарушений при травме мозга / Н. Е. Захарова, В. Н. Корниенко, А. А. Потапов, И. Н. Пронин // Москва: 2013. — С. 22-33.
6. Зудова, А. И. Черепно-мозговая травма и нейровоспаление: обзор основных биомаркеров / А. И. Зудова, А. Г.Сухоросова, Л. В. Соломатина // Acta Biomedica Scientifica. – 2020. – Т. 5, № 5. – С. 60-67.
7. Киров, М. Ю. Применение волнометрического мониторинга на основе транспульмональной термодилуции при кардиохирургических вмешательствах / М. Ю. Киров, А. И. Ленкин, В. В. Кузьков // Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1, № 6. – С. 70-79.
8. Киров, М. Ю. Современные аспекты мониторинга гемодинамики в отделении анестезиологии и интенсивной терапии // Интенсивная терапия. – 2005 – №3 С. 155-159

9. Киров, М. Ю. Современный мониторинг гемодинамики в отделении анестезиологии и интенсивной терапии // Сибирский Консилиум. – 2007. – Т. 2, № 57. – С. 40-41.
10. Коновалов, А. Н. Черепно-мозговая травма. Клиническое руководство. В 3х томах / под ред.: А.Н. Коновалов, А. А. Потапов, Л. Б. Лихтерман // Москва: 1998-2002.
11. Кузьков, В. В. Волюметрический мониторинг на основе транспульмональной термодилуции в анестезиологии и интенсивной терапии / В. В. Кузьков, М. Ю. Киров, Э. В. Недашковский // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 4. – С. 67-73.
12. Кузьков, В. В. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии: монография / В. В. Кузьков, М. Ю. Киров // Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2008. – С. 244.
13. Курдюмова, Н. В. Нозокомиальные менингиты в нейрохирургии / Н. В. Курдюмова, И. А. Савин, О. Н. Ершова, М. А. Шифрин, Г. В. Данилов // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 6. – С. 82-90.
14. Лихтерман, Л. Б. Классификация Черепно-мозговой травмы. Часть II. Современные принципы классификации ЧМТ // Судебная медицина. – 2015. – Т. 1, № 3. – С. 37-48.
15. Попугаев, К. А. Особенности коррекции артериальной гипотензии, требующей применения симпатомиметических препаратов, у больных с опухолями хиазмально-селлярной области в раннем послеоперационном периоде / К. А. Попугаев, И. А. Савин, В. Д. Тенедиева, В. И. Лукьянов // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2007. – Т. 4, № 1. – С. 23-29.
16. Потапов, А. А. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг / А. А. Потапов, В. В. Крылов, А. Г. Гаврилов, А. Д. Кравчук, Л. Б. Лихтерман, С. С. Петриков, А. Э. Талыпов, Н. Е. Захарова, А. В. Ошоров, А. А. Сычев, Е. В.

Александрова, А. А. Солодов // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2016. – Т. 80, № 1. – С. 98-106.

17. Потапов, А.А. 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, А. А. Полупан // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2014. – Т. 78, № 1. – С. 4-13.

18. Сташкевич, Д. С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения: учебное пособие / Д. С. Сташкевич, Ю. Ю. Филиппова, А. Л. Бурмистрова // Челябинск: Цицеро. – 82 С.

19. Сычев, А. А. Анализ инотропной и вазопрессорной терапии у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы / А. А. Сычев, И. А. Савин, А. И. Баранич, Т. М. Бирг, А. В. Ошоров, А. А. Полупан, А. А. Потапов // Анестезиология и реаниматология. — 2022. — № 3. — С. 63–67.

20. Сычев, А. А. Мозговой натрийуретический пептид как маркер тяжести состояния у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / А. А. Сычев, И. А. Савин, А. С. Горячев, В. Д. Тенедиева, А. В. Ошоров, А. А. Полупан, А. Г. Гаврилов, А. А. Потапов // Анестезиология и реаниматология. — 2016. — Т. 61, № 2. — С. 108–112.

21. Сычев, А. А. Септический шок у пациента с тяжелой черепно-мозговой травмой / А. А. Сычев, Т. Ф. Табасаранский, И. А. Савин, А. С. Горячев, В. Д. Тенедиева, Т. А. Абрамов, А. В. Ошоров, А. А. Полупан, И. В. Мацковский, А. Г. Гаврилов, А. А. Потапов // Анестезиология и реаниматология. — 2015. — Т. 60, № 4. — С. 65–69.

22. Шек, Е. А. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. В стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015-2016» / Е.А. Шек, М. В. Сухорукова, М. В. Эйдельштейн, Е. Ю. Склеенова, Н. В. Иванчик, Э. Р. Шайдуллина, А. Ю. Кузьменков, А. В. Дехнич, Р. С. Козлов, Н. В.

Семенова, С. А. Слепакова, Н. В. Шепотайлова, В. В. Стребкова, Н. А. Рыбина, Н. З. Яранцева, Е. Ю. Перевалова, С. М. Розанова, С. Г. Наговицина, М. Г. Молдовану, З. З. Насыбуллова, М. В. Архипенко, Р. М. Шахмурадян, И. А. Нижегородцева, Е. В. Варибрус, И. А. Александрова, А. В. Лазарева, О. А. Крыжановская, Н. Н. Маркелова, Ю. Л. Чернявская, Е. В. Лебедева, Г. Ш. Кириллова, Г. Г. Беккер, Л. Д. Попова, Е. В. Елохина, Ю. Е. Смолькова, Д. Ю. Зиновьев, Л. Н. Итяева, Г. Ю. Блинова, Н. А. Зубарева, В. П. Витязева, М. Г. Плаксина, О. Ю. Куцевалова, Н. И. Панова, Т. Н. Суборова, О. В. Полухина, Т. М. Ворошилова, Е. М. Чурикова, Е. Н. Москвитина, О. И. Кречикова, Т. А. Петрова, Н. М. Мартьянова, К. О. Хохлова, Л. В. Гудкова, С. А. Быконя, Р. М. Хохлявина, Л. В. Шпилькина, Е. Г. Бурасова, В. А. Хребтовская, И. В. Молчанова, О. В. Звонарева, П. А. Корнилова, В. Г. Крянга, У. С. Портнягина, С. Х. Шамаева, Д. А. Попов, Т. Ю. Вострикова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 171-180.

23. Abulhasan, Y. B. Health Care-Associated Infections after Subarachnoid Hemorrhage / Y. B. Abulhasan, N. Alabdulraheem, I. Schiller, S. P. Rachel, N. Dendukuri, M. R. Angle, C. Frenette // World Neurosurgery. – 2018. – Т. 115. – С. 393-403.

24. Abulhasan, Y. B. Healthcare-associated infections in the neurological intensive care unit: Results of a 6-year surveillance study at a major tertiary care center / Y. B. Abulhasan, S. P. Rachel, M. O. Chatillon-Angle, N. Alabdulraheem, I. Schiller, N. Dendukuri, M. R. Angle, C. Frenette // American Journal of Infection Control. – 2018. – Т. 46, № 6. – С. 656-662.

25. Albrecht, J. S. Stroke incidence following traumatic brain injury in older adults / J. S. Albrecht, X. Liu, G. S. Smith, M. Baumgarten, G. B. Rattinger, S. R. Gambert, P. Langenberg, I. H. Zuckerman // Journal of Head Trauma Rehabilitation. – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 62-67.

26. Aloisi, F. Production of hemolymphopoietic cytokines (IL-6, IL-8, colony-stimulating factors) by normal human astrocytes in response to IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha / F. Aloisi, A. Care, G. Borsellino, P. Gallo, S. Rosa, A. Bassani, A. Cabibbo, U. Testa, G. Levi, C. Peschle // Journal of Immunology. – 1992. – Т. 149, № 7. – С. 2358-2366.



27. Amado, J. A. Blood levels of cytokines in brain-dead patients: relationship with circulating hormones and acute-phase reactants / J. A. Amado, F. Lopez-Espadas, A. Vazquez-Barquero, E. Salas, J. A. Riancho, J. J. Lopez-Cordovilla, M. T Garcia-Unzueta // *Metabolism*. – 1995. – T. 44, № 6. – C. 812-816.
28. Amara, U. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems / U. Amara, M. A. Flierl, D. Rittirsch., A. Klos, H. Chen, B. Acker, U. B. Bruckner, B. Nilsson, F. Gebhard, J. D. Lambris, M. Huber-Lang // *J Journal of Immunology*. – 2010. – T. 185, № 9. – C. 5628-5636.
29. Ammerlaan, H. S. Secular trends in nosocomial bloodstream infections: antibiotic-resistant bacteria increase the total burden of infection / H. S. Ammerlaan, S. Harbarth, A. G. Buiting., D. W. Crook, F. Fitzpatrick, H. Hanberger, L. A. Herwaldt // *Clinical Infectious Diseases*. – 2013. – T. 56, № 6. – C. 798-805.
30. Anada, R. P. Panel of serum protein biomarkers to grade the severity of traumatic brain injury / R. P. Anada, K. T. Wong., J. J. Jayapalan // *Electrophoresis*. – 2018. – T. 39, № 18. – C. 2308-2315.
31. Angappan, S. The comparison of stroke volume variation with central venous pressure in predicting fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure / S. Angappan, S. Parida, A. Vasudevan, A. S. Badhe // *Indian Journal of Critical Care Medicine*. – 2015. – T. 19, № 7. – C. 394-400.
32. Angus, D. C. Caring for the critically ill patient. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: can we meet the requirements of an aging population? / D. C. Angus, M. A. Kelley, R. J. Schmitz, A. White, J. Popovich // *Journal of the American Medical Association*. – 2000. – T. 284, № 21. – C. 2762-2770.
33. Angus, D. C. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care / D. C. Angus, W. T. Linde-Zwirble, J. Lidicker, G. Clermont, J. Carcillo, M. R. Pinsky // *Critical Care Medicine*. – 2001. – T. 29, № 7. – C. 1303-1310.
34. Arand, M. Early inflammatory mediator response following isolated traumatic brain injury and other major trauma in humans / M. Arand, H. Melzner, L.

Kinzl, U. B. Bruckner, F. Gebhard // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2001. – T. 386, № 4. – C. 241-248.

35. Argueta, E. E. Thermodilution Cardiac Output: A Concept Over 250 Years in the Making / E. E. Argueta, D. Paniagua // *Cardiology in Review*. – 2019. – T. 27, № 3. – C. 138-144.

36. Balci, C. Procalcitonin levels as an early marker in patients with multiple trauma under intensive care / C. Balci, R. Sivaci, G. Akbulut, H. S. Karabekir // *Journal of International Medical Research*. – 2009. – T. 37, № 6. – C. 1709-1717.

37. Balkwill, F. *Cytokine Cell Biology: A Practical Approach. The Practical Approach Series* // Oxford and New York: Oxford University Press. – C. 292.

38. Bammigatti, C. Healthcare Associated Infections in a Resource Limited Setting / C. Bammigatti, S. Doradla, H. N. Belgode, H. Kumar, R. P. Swaminathan // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2017. – T. 11, № 1. – C. 01-04.

39. Banoei, M. M. Metabolomics and Biomarker Discovery in Traumatic Brain Injury / M. M. Banoei, C. Casault, S. M. Metwaly, B. W. Winston // *Journal of Neurotrauma*. – 2018. – T. 35, № 16. – C. 1831-1848.

40. Bassetti, M. New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of gram-negative bacterial infections / M. Bassetti, E. Righi // *Current Opinion in Critical Care*. – 2015. – T. 21, № 5. – C. 402-411.

41. Berkenstadt, H. Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs / H. Berkenstadt, Z. Friedman, S. Preisman, I. Keidan, D. Livingstone, A. Perel // *British Journal of Anaesthesia*. – 2005. – T. 94, № 6. – C. 721-726.

42. Blanco, J. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study / J. Blanco, A. Muriel-Bombín, V. Sagredo, F. Taboada, F. Gandía, L. Tamayo, J. Collado, A. García-Labattut, D. Carriedo // *Critical Care*. – 2008. – T. 12, № 6. – C. 158.

43. Bogoslovsky, T. Fluid Biomarkers of Traumatic Brain Injury and Intended Context of Use / T. Bogoslovsky, J. Gill, A. Jeromin, C. Davis, R. Diaz-Arrastia // *Diagnostics (Basel)*. – 2016. – T. 6, № 4. – C. 37.

44. Bone, R. C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra, R. P. Dellinger, A. M. Fein, W. A. Knaus, R. M. Schein, W. J. Sibbald // *Chest*. – 1992. – T. 101, № 6. – C. 1644-1655.
45. Bone, R. C. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process / R. C. Bone, C. J. Grodzin, R. A. Balk // *Chest*. – 1997. – T. 112, № 1. – C. 235-243.
46. Boucher, H. W. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America / H. W. Boucher, G. H. Talbot, J. S. Bradley, J. E. Edwards, D. Gilbert, L. B. Rice, M. Scheld, B. Spellberg, J. Bartlett // *Clinical Infectious Diseases*. – 2009. – T. 48, № 1. – C. 1-12.
47. Boyman, O. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system / O. Boyman, J. Sprent // *Nature Reviews Immunology*. – 2012. – T. 12, № 3. – C. 180-190.
48. Bragin, D. E. Critical cerebral perfusion pressure at high intracranial pressure measured by induced cerebrovascular and intracranial pressure reactivity / D. E. Bragin, G. L. Statom, H. Yonas, X. Dai, E.M. Nemoto // *Critical Care Medicine*. – 2014. – T. 42, № 12. – C. 2582-2590.
49. Brown, E. W. The reaction between plasmin and C1-inhibitor results in plasmin inhibition by the serpin mechanism / E. W. Brown, S. Ravindran, P. A. Patston // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. – 2002. – T. 13, № 8. – C. 711-714.
50. Busl, K. M. Healthcare-Associated Infections in the Neurocritical Care Unit // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2019. – T. 19, № 10. – C. 76.
51. Cannon, J. G. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever / J. G. Cannon, R. G. Tompkins, J. A. Gelfand, H. R. Michie, G. G. Stanford, J. W. van der Meer // *Journal of Infectious Diseases*. – 1990. – T. 161, № 1. – C. 79-84.
52. Carney, N. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition / N. Carney, A. M. Totten, C. O'Reilly, J. S. Ullman, G. W

Hawryluk, M. J. Bell, S. L. Bratton, R. Chesnut, O. A. Harris // *Neurosurgery*. – 2017. – T. 80, № 1. – C. 6-15.

53. Carty, C. L. Interaction between fibrinogen and IL-6 genetic variants and associations with cardiovascular disease risk in the Cardiovascular Health Study / C. L. Carty, P. Heagerty, S. R. Heckbert, G. P. Jarvik, L. A. Lange, M. Cushman, R. P. Tracy, A. P Reiner // *The Annals of Human Genetics*. – 2010. – T. 74, № 1. – C. 1-10.

54. Casault, C. Cytokine Responses in Severe Traumatic Brain Injury: Where There Is Smoke, Is There Fire? / C. Casault, A. S. Al Sultan, M. Banoei, P. Couillard, A. Kramer, B. W. Winston // *Neurocritical Care*. – 2019. – T. 30, № 1. – C. 22-32.

55. Cassidy, J. D. Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury / J. D. Cassidy, L. J. Carroll, P. M. Peloso, J. Borg, H. von Holst, L. Holm, J. Kraus, V. G. Coronado // *Journal of Rehabilitation Medicine*. – 2004. – № 43. – C. 28-60.

56. Castanheira, M. Epidemiology and carbapenem resistance mechanisms of carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* collected during 2009-11 in 14 European and Mediterranean countries / M. Castanheira, L. M. Deshpande, A. Costello, T. A. Davies, R. N. Jones // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2014. – T. 69, № 7. – C. 1804-1814.

57. Castellino, F. J. Traumatic brain injury causes platelet adenosine diphosphate and arachidonic acid receptor inhibition independent of hemorrhagic shock in humans and rats / F. J. Castellino, M. P. Chapman, D. L. Donahue, S. Thomas, E. E. Moore, M. V. Wohlauer, B. Fritz, R. Yount, V. Ploplis, P. Davis, E. Evans, M. Walsh // *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2014. – T. 76, № 5. – C. 1169-1176.

58. Chaikittisilpa, N. Characterizing the relationship between systemic inflammatory response syndrome and early cardiac dysfunction in traumatic brain injury / N. Chaikittisilpa, V. Krishnamoorthy, A. V. Lele, Q. Qiu, M. S. Vavilala // *Journal of Neuroscience Research*. – 2018. – T. 96, № 4. – C. 661-670.

59. Chiaretti, A. Interleukin 1beta and interleukin 6 relationship with paediatric head trauma severity and outcome / A. Chiaretti, O. Genovese, L. Aloe, A. Antonelli, M.

Piastra, G. Polidori, C. Di Rocco // *Child's Nervous System*. – 2005. – T. 21, №3. – C. 185-194.

60. Clarke, K. Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Adults: Diagnosis, Treatment, and Prevention / K. Clarke, C. L. Hall, Z. Wiley, S. C. Tejedor, J. S. Kim, L. Reif, L. Witt, J. T. Jacob // *Journal of Hospital Medicine*. – 2020. – T. 15, № 9. – C. 552-556.

61. Commichau, C. Risk factors for fever in the neurologic intensive care unit / C. Commichau, N. Scarneas, S. A. Mayer // *Neurology*. – 2003. – T. 60, № 5. – C. 837-841.

62. Cugno, M. In vitro interaction of C1-inhibitor with thrombin / M. Cugno, I. Bos, Y. Lubbers, C. E. Hack, A. Agostoni // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. – 2001. – T. 12, № 4. – C. 253-260.

63. Danesh, J. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis / J. Danesh, S. Lewington, S. G. Thompson, G. D. Lowe, R. Collins, J. B. Kostis, A. C. Wilson, A. R. Folsom // *Journal of the American Medical Association*. – 2005. – T. 294, № 14. – C. 1799-1809.

64. Davis A. E., 3rd. Biological effects of C1 inhibitor // *Drug News & Perspectives*. – 2004. – T. 17, № 7. – C. 439-446.

65. De Agostini, A. Inactivation of factor XII active fragment in normal plasma. Predominant role of C-1-inhibitor / A. de Agostini, H. R. Lijnen, R. A. Pixley, R. W. Colman, M. Schapira // *Journal of Clinical Investigation*. – 1984. – T. 73, № 6. – C. 1542-1549.

66. De Filippi, C. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease / C. De Filippi, R. R. van Kimmenade, Y. M. Pinto // *The American Journal of Cardiology*. – 2008. – T. 101, № 3a. – C. 82-88.

67. Del Giudice, M. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters // M. Del Giudice, S. W. Gangestad / *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2018. – T. 70. – C. 61-75.

68. Deng, S. Procalcitonin as a marker of sepsis and outcome in patients with neurotrauma: an observation study / S. Deng, H. Zhu, K. Wang, T. Cao // *BMC Anesthesiology*. – 2013. – T. 13, № 1. – C. 48.
69. Devine, D. V. Regulation of the activity of platelet-bound C3 convertase of the alternative pathway of complement by platelet factor H / D. V. Devine, W. F. Rosse // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1987. – T. 84, № 16. – C. 5873-5877.
70. Di Battista, A. P. Inflammatory cytokine and chemokine profiles are associated with patient outcome and the hyperadrenergic state following acute brain injury / A. P. Di Battista, S. G. Rhind, M. G. Hutchison, S. Hassan, M. Y. Shiu, K. Inaba, J. Topolovec-Vranic, A. C. Neto, S. B. Rizoli, A. J. Baker // *Journal of Neuroinflammation*. – 2016. – T. 13. – C. 40.
71. Diamond, M. L. IL-1 $\beta$  associations with posttraumatic epilepsy development: a genetics and biomarker cohort study / M. L. Diamond, A. C. Ritter, M. D. Failla, J. A. Boles, Y. P. Conley, P. M. Kochanek, A. K. Wagner // *Epilepsia*. – 2014. – T. 55, № 7. – C. 1109-1119.
72. Dobo, J. Multiple roles of complement MASP-1 at the interface of innate immune response and coagulation / J. Dobo, V. Schroeder, L. Jenny, L. Cervenak, P. Zavodszky, P. Gal // *Molecular Immunology*. – 2014. – T. 61, № 2. – C. 69-78.
73. Donati-Genet, P. C. Acute symptomatic hyponatremia and cerebral salt wasting after head injury: an important clinical entity / P. C. Donati-Genet, J. M. Dubuis, E. Girardin, P. C. Rimensberger // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2001. – T. 36, № 7. – C. 1094–1097.
74. Dupont, H. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia / H. Dupont, H. Mentec, J. P. Sollet, G. Bleichner // *Intensive Care Medicine*. – 2001. – T. 27, № 2. – C. 355-362.
75. Eric Nyam, T. T. Traumatic Brain Injury Increases the Risk of Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events: A 13-Year, Population-Based Study / T. T. Eric Nyam, C. H. Ho, C. C. Chio, S. W. Lim, J. J. Wang, C. H. Chang, J. R. Kuo, C. C. Wang // *World Neurosurgery*. – 2019. – T. 122. – C. 740-753.

76. Esper, A. M. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction / A. M. Esper, G. S. Martin // *Critical Care*. – 2009. – T. 13, № 1. – C. 120.
77. Feng, M. J. Serum S100A12 as a prognostic biomarker of severe traumatic brain injury / M. J. Feng, W. B. Ning, W. Wang, Z. H. Lv, X. B. Liu, Y. Zhu, W. Gao, H. Z. Jin, S. S. Gao // *Clinica Chimica Acta*. – 2018. – T. 480. – C. 84-91.
78. Ferreira, L. C. Increased levels of interleukin-6, -8 and -10 are associated with fatal outcome following severe traumatic brain injury / L. C. Ferreira, A. Regner, K. D. Miotto, S. Moura, N. Ikuta, A. E. Vargas, J. A. Chies, D. Simon // *Brain Injury*. – 2014. – T. 28, № 10. – C. 1311-1316.
79. Firsching, R. Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging / R. Firsching, D. Woischneck, S. Klein, S. Reissberg, W. Dohring, B. Peters // *Acta Neurochirurgica*. – 2001. – T. 143, № 3. – C. 263-271.
80. Fishbain, J. Treatment of Acinetobacter infections / J. Fishbain, A. Y. Peleg // *Clinical Infectious Diseases*. – 2010. – T. 51, № 1. – C. 79-84.
81. Fletcher-Sandersjoo, A. Does Complement-Mediated Hemostatic Disturbance Occur in Traumatic Brain Injury? A Literature Review and Observational Study Protocol / A. Fletcher-Sandersjoo, M. Maegele, B. M. Bellander // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – T. 21, № 5. – C. 1596
82. Foreman, K. E. C5a-induced expression of P-selectin in endothelial cells / K. E. Foreman, A. A. Vaporciyan, B. K. Bonish, M. L. Jones, K. J. Johnson, M. M. Glovsky, S. M. Eddy, P. A. Ward // *Journal of Clinical Investigation*. – 1994. – T. 94, № 3. – C. 1147-1155.
83. Fukui, S. Focal brain edema and natriuretic peptides in patients with subarachnoid hemorrhage / S. Fukui, H. Nawashiro, N. Tsuzuki, S. Ishihara, N. Otani, H. Ooigawa, T. Toyooka, A. Ohnuki, T. Miyazawa, H. Nawashiro, K. Shima // *Acta Neurochirurgica Supplement*. – 2003. – T. 86. – C. 489-491.
84. Garcia, J. M. Role of Interleukin-10 in Acute Brain Injuries / J. M. Garcia, S. A. Stillings, J. L. Leclerc, H. Phillips, N. J. Edwards, S. A. Robicsek, B. L. Hoh, S. Blackburn, S. Dore // *Frontiers in Neurology*. – 2017. – T. 8. – C. 244.

85. Gardner, D. G. Extra atrial expression of the gene for atrial natriuretic factor / D. G. Gardner, C. F. Deschepper, W. F. Ganong, S. Hane, J. Fiddes, J. D. Baxter, J. Lewicki // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1986. – T. 83. – C. 6697-6701.
86. Glass, N. E. Bleeding and Thromboembolism After Traumatic Brain Injury in the Elderly: A Real Conundrum / N. E. Glass, A. Vadlamani, F. Hwang, Z. C. Sifri, A. Kunac, S. Bonne, S. R. Pentakota, P. Yonclas, A. C. Mosenthal, D. H. Livingston, J. S. Albrecht // *Journal of Surgical Research*. – 2019. – T. 235. – C. 615-620.
87. Hachem, L. D. Anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism following severe traumatic brain injury: A prospective observational study and systematic review of the literature / L. D. Hachem, A. Mansouri, D. C. Scales, W. Geerts, F. Pirouzmand // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2018. – T. 175. – C. 68-73.
88. Hagerty, T. Risk factors for catheter-associated urinary tract infections in critically ill patients with subarachnoid hemorrhage / T. Hagerty, L. Kertesz, J. M. Schmidt, S. Agarwal, J. Claassen, S. A. Mayer, E. L. Larson, J. Shang // *Journal of Neuroscience Nursing*. – 2015. – T. 47, № 1. – C. 51-54.
89. Haider, M. N. Intracranial pressure changes after mild traumatic brain injury: a systematic review / M. N. Haider, J. J. Leddy, A. L. Hinds, N. Aronoff, D. Rein, D. Poulsen, B. S. Willer // *Brain Injury*. – 2018. – T. 32, № 7. – C. 809-815.
90. Hammad, A. The role of the complement system in traumatic brain injury: a review / A. Hammad, L. Westacott, M. Zaben // *Journal of Neuroinflammation*. – 2018. – T. 15, № 1. – C. 24.
91. Hamzaoui, O. Early norepinephrine use in septic shock / O. Hamzaoui, R. Shi // *Journal of Thoracic Disease*. – 2020. – T. 12, № 1. – C. 72-77.
92. Harbarth, S. Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care / S. Harbarth, K. Ferriere, S. Hugonnet, B. Ricou, P. Suter, D. Pittet // *Archives of Surgery*. – 2002. – T. 137, № 12. – C. 1353-1359.
93. Hattori, R. Complement proteins C5b-9 induce secretion of high molecular weight multimers of endothelial von Willebrand factor and translocation of granule membrane protein GMP-140 to the cell surface / R. Hattori, K. K. Hamilton, R. P.



McEver, P. J. Sims // *Journal of Biological Chemistry*. – 1989. – T. 264, № 15. – C. 9053-9060.

94. Hayakawa, M. Hyperfibrinolysis in severe isolated traumatic brain injury may occur without tissue hypoperfusion: a retrospective observational multicentre study / M. Hayakawa, K. Maekawa, S. Kushimoto, H. Kato, J. Sasaki, H. Ogura, T. Matsuoka, T. Uejima, N. Morimura, H. Ishikura, // *Critical Care*. – 2017. – T. 21, № 1. – C. 222.

95. Helmy, A. Principal component analysis of the cytokine and chemokine response to human traumatic brain injury / A. Helmy, C. A. Antoniadou, M. R. Guilfoyle, K. L. Carpenter, P. J. Hutchinson // *PLOS One*. – 2012. – T. 7, № 6. – C. 39677.

96. Hensler, T. Association between injury pattern of patients with multiple injuries and circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-6 and interleukin-10, and polymorphonuclear neutrophil elastase / T. Hensler, S. Sauerland, B. Bouillon, M. Raum, D. Rixen, H. J. Helling, J. Andermahr, E. A. Neugebauer // *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2002. – T. 52, № 5. – C. 962-970.

97. Herbert, J. P. Coagulopathy in the Setting of Mild Traumatic Brain Injury: Truths and Consequences / J. P. Herbert, A. R. Guillotte, R. D. Hammer, N. S. Litofsky // *Brain Sciences*. – 2017. – T. 7, № 7. – C. 92

98. Herzig, S. J. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia / S. J. Herzig, M. D. Howell, L. H. Ngo, E. R. Marcantonio // *Journal of the American Medical Association*. – 2009. – T. 301, № 20. – C. 2120-2128.

99. Hidron, A. I. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007 / A. I. Hidron, J. R. Edwards, J. Patel, T. C. Horan, D. M. Sievert, D. A. Pollock, S. K. Fridkin // *Infection Control & Hospital Epidemiology*. – 2008. – T. 29, № 11. – C. 996-1011.

100. Hirji, I. Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD) / I. Hirji, Z. Guo, S. W. Andersson, N. Hammar, A. Gomez-Camirero // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2012. – T. 26, № 6. – C. 513-516.

101. Hoefnagel, D. Risk factors for infections related to external ventricular drainage / D. Hoefnagel, R. Dammers, M. P. Ter Laak-Poort, C. J. Avezaat // *Acta Neurochirurgica*. – 2008. – T. 150, № 3. – C. 209-214.

102. Hofer, C. K. Volumetric preload measurement by thermodilution: a comparison with transoesophageal echocardiography / C. K. Hofer, L. Furrer, S. Matter-Ensner, M. Maloigne, R. Klaghofer, M. Genoni, A. Zollinger // *British Journal of Anaesthesia*. – 2005. – T. 94, № 6. – C. 748-755.

103. Horan, T. C. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting / T. C. Horan, M. Andrus, M. A. Dudeck // *American Journal of Infection Control*. – 2008. – T. 36, № 5. – C. 309-332.

104. Hubbard, W. B. Links between thrombosis and inflammation in traumatic brain injury / W. B. Hubbard, J. F. Dong, M. A. Cruz, R. E. Rumbaut // *Thrombosis Research*. – 2021. – T. 198. – C. 62-71.

105. Hui, X. Increased risk of pneumonia among ventilated patients with traumatic brain injury: every day counts! / X. Hui, A. H. Haider, Z. G. Hashmi, A. P. Rushing, N. Dhiman, V. K. Scott, S. Selvarajah, E. R. Haut, D. T. Efron, E. B. Schneider // *Journal of Surgical Research*. – 2013. – T. 184, № 1. – C. 438-443.

106. Humphries S. E. Genetic regulation of fibrinogen // *European Heart Journal*. – 1995. – T. 16. – C. 16-20.

107. Hynes-Gay, P. Understanding sepsis: from SIRS to septic shock / P. Hynes-Gay, P. Lalla, M. Leo, A. Merrill-Bell, M. Nicholson, E. Villaruel // *Dynamics*. – 2002. – T. 13, № 1. – C. 17-26.

108. Ikeda, K. C5a induces tissue factor activity on endothelial cells / K. Ikeda, K. Nagasawa, T. Horiuchi, T. Tsuru, H. Nishizaka, Y. Niho // *Thrombosis and Haemostasis*. – 1997. – T. 77, № 2. – C. 394-398.

109. Jamal, A. Full Outline of Unresponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in prediction of pediatric coma / A. Jamal, N. Sankhyan, M. Jayashree, S. Singhi, P. Singhi // *World Journal of Emergency Medicine*. – 2017. – T. 8, № 1. – C. 55-60.

110. Jenkins, D. R. Contribution of Fibrinogen to Inflammation and Neuronal Density in Human Traumatic Brain Injury / D. R. Jenkins, M. J. Craner, M. M. Esiri, G. C. DeLuca // *Journal of Neurotrauma*. – 2018. – T. 35, № 19. – C. 2259-2271.

111. Jiang, W. W. Effects of dexmedetomidine on TNF- $\alpha$  and interleukin-2 in serum of rats with severe craniocerebral injury / W. W. Jiang, Q. H. Wang, Y. J. Liao, P. Peng, M. Xu, L. X. Yin // *BMC Anesthesiology*. – 2017. – T. 17, № 1. – C. 130.

112. Jinadasa, S. Controversies in the Management of Traumatic Brain Injury / Jinadasa S., Boone M. D. // *Anesthesiology Clinics*. – 2016. – T. 34, № 3. – C. 557-575.

113. Jovanovic, B. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in patients with severe traumatic brain injury in a Serbian trauma centre // B. Jovanovic, Z. Milan, L. Markovic-Denic, O. Djuric, K. Radinovic, K. Dokleštic, J. Velickovic, N. Ivancevic, P. Gregoric, M. Pandurovic, D. Bajec, V. Bumbasirevic / *The International Journal of Infectious Diseases*. – 2015. – T. 38. – C. 46-51.

114. Juratli, T. A. Early hemorrhagic progression of traumatic brain contusions: frequency, correlation with coagulation disorders, and patient outcome: a prospective study / T. A. Juratli, B. Zang, R. J. Litz, K. H. Sitoci, U. Aschenbrenner, B. Gottschlich, D. Daubner, G. Schackert, S. B. Sobottka // *Journal of Neurotrauma*. – 2014. – T. 31, № 17. – C. 1521-1527.

115. Kalabalikis, P. Correlation between serum IL-6 and CRP levels and severity of head injury in children / P. Kalabalikis, K. Papazoglou, D. Gouriotis, N. Papadopoulos, M. Kardara, F. Papageorgiou, J. Papadatos // *Intensive Care Medicine*. – 1999. – T. 25, № 3. – C. 288-292.

116. Kalil, A. C. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society / A. C. Kalil, M. L. Metersky, M. Klompas, J. Muscedere, D. A. Sweeney, L. B. Palmer, L. M. Napolitano // *Clinical Infectious Diseases*. – 2016. – T. 63, № 5. – C. 61-111.

117. Kaukonen, K. M. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012 / K. M. Kaukonen, M.

Bailey, S. Suzuki, D. Pilcher, R. Bellomo // Journal of the American Medical Association. – 2014. – T. 311, № 13. – C. 1308-1316.

118. Kaye, K. S. Suction regulators: a potential vector for hospital-acquired pathogens / K. S. Kaye, D. Marchaim, C. Smialowicz, L. Bentley // Infection Control & Hospital Epidemiology. – 2010. – T. 31, № 7. – C. 772-774.

119. Kirchhoff, C. Intrathecal and systemic concentration of NT-proBNP in patients with severe traumatic brain injury. / C. Kirchhoff, J. Stegmaier, V. Bogner, S. Buhmann, T. Mussack, U. Kreimeier, W. Mutschler, P. Biberthaler // Journal of Neurotrauma. – 2006. – T.23, № 6. – C. 943-949.

120. Kossmann, T. Interleukin-6 released in human cerebrospinal fluid following traumatic brain injury may trigger nerve growth factor production in astrocytes / T. Kossmann, V. Hans, H. G. Imhof, O. Trentz, M. C. Morganti-Kossmann // Brain Research. – 1996. – T. 713, № 1-2. – C. 143-152.

121. Kossmann, T. Interleukin-8 released into the cerebrospinal fluid after brain injury is associated with blood-brain barrier dysfunction and nerve growth factor production / T. Kossmann, P. F. Stahel, P. M. Lenzlinger, H. Redl, R. W. Dubs, O. Trentz, G. Schlag, M. C. Morganti-Kossmann // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 1997. – T. 17, № 3. – C. 280-289.

122. Kourbeti, I. S. Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis / I. S. Kourbeti, A. F. Vakis, P. Ziakas, D. Karabetsos, E. Potolidis, S. Christou, G. Samonis // Journal of Neurosurgery. – 2015. – T. 122, № 5. – C. 1113-1119.

123. Kourbeti, I. S. Infections in traumatic brain injury patients / I. S. Kourbeti, A. F. Vakis, J. A. Papadakis, D. A. Karabetsos, G. Bertsias, M. Filippou, A. Ioannou, C. Neophytou, M. Anastasaki, G. Samonis // Clinical Microbiology and Infection. – 2012. – T. 18, № 4. – C. 359-364.

124. Kowalski, R. G. Acute Ischemic Stroke After Moderate to Severe Traumatic Brain Injury: Incidence and Impact on Outcome / R. G. Kowalski, J. K. Haarbauer-Krupa, J. M. Bell, J. D. Corrigan, F. M. Hammond, M. T. Torbey, M. C. Hofmann, K. Dams-

O'Connor, A. C. Miller, G. G. Whiteneck // *Stroke*. – 2017. – T. 48, № 7. – C. 1802-1809.

125. Kozarcanin, H. The lectin complement pathway serine proteases (MASPs) represent a possible crossroad between the coagulation and complement systems in thromboinflammation / H. Kozarcanin, C. Lood, L. Munthe-Fog, K. Sandholm, O. A. Hamad, A. A. Bengtsson, M. O. Skjoedt, M. Huber-Lang, P. Garred, K. N. Ekdahl, B. Nilsson // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2016. – T. 14, № 3. – C. 531-545.

126. Krarup, A. Simultaneous activation of complement and coagulation by MBL-associated serine protease 2 / A. Krarup, R. Wallis, J. S. Presanis, P. Gal, R. B. Sim // *PLOS One*. – 2007. – T. 2, № 7. – C. 623.

127. Kumar, R. G. Chronic Inflammation After Severe Traumatic Brain Injury: Characterization and Associations With Outcome at 6 and 12 Months Postinjury / R. G. Kumar, J. A. Boles, A. K. Wagner // *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. – 2015. – T. 30, № 6. – C. 369-381.

128. Kutcher, M. E. Characterization of platelet dysfunction after trauma / M. E. Kutcher, B. J. Redick, R. C. McCreery, I. M. Crane, M. D. Greenberg, L. M. Cachola, M. F. Nelson, M. J. Cohen // *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2012. – T. 73, № 1. – C. 13-19.

129. Lau, L. T. Astrocytes produce and release interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interferon-gamma following traumatic and metabolic injury / L. T. Lau, A. C. Yu // *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2001. – T. 18, № 3. – C. 351-359.

130. Lazaridis, C. Advanced Hemodynamic Monitoring: Principles and Practice in Neurocritical Care // *Neurocritical Care*. – 2012. – T. 16, № 1. – C. 163-169.

131. Lee, K. Pulmonary complications in patients with severe brain injury / K. Lee, F. Rincon // *Critical Care Research and Practice*. – 2012. – T. 2012. – C. 207-247.

132. Leone, M. Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature / M. Leone, P. Asfar, P. Radermacher, J. Vincent, Claude Martin // *Critical Care*. – 2015. – T. 19, № 1. – C. 101.

133. Letica-Kriegel, A. S. Identifying the risk factors for catheter-associated urinary tract infections: a large cross-sectional study of six hospitals / A. S. Letica-Kriegel, H. Salmasian, D. K. Vawdrey, B. E. Youngerman, R. A. Green, E. Y. Furuya, D. P. Calfee, R. Perotte // *BMJ Open*. – 2019. – T. 9, № 2. – C. 022137.

134. Li, F. Risk factors for catheter-associated urinary tract infection among hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis of observational studies / F. Li, M. Song, L. Xu, B. Deng, S. Zhu, X. Li // *Journal of Advanced Nursing*. – 2019. – T. 75, № 3. – C. 517-527.

135. Lieppman, K. Developing Techniques: The Future of Monitoring. / K. Lieppman, E. Da Cruz, D. Ivy, J. Jagers // *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care*. Springer, London. – 2014. – C. 75.

136. Lindblad, C. Assessment of Platelet Function in Traumatic Brain Injury-A Retrospective Observational Study in the Neuro-Critical Care Setting / C. Lindblad, E. P. Thelin, M. Nekludov, A. Frostell, D. W. Nelson, M. Svensson, B. M. Bellander // *Frontiers in Neurology*. – 2018. – T. 9. – C. 15.

137. Litton, E. The PiCCO monitor: a review / E. Litton, M. Morgan // *Anaesthesia and Intensive Care*. – 2012. – T. 40, № 3. – C. 393-409.

138. Lominadze, D. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease / D. Lominadze, W. L. Dean, S. C. Tyagi, A. M. Roberts // *Acta Physiologica*. – 2010. – T. 198, № 1. – C. 1-13.

139. Lozier, A. P. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature / A. P. Lozier, R. R. Sciacca, M. F. Romagnoli, E. S. Connolly Jr. // *Neurosurgery*. – 2002. – T. 51, № 1. – C. 170-182.

140. Lu, D. C. Cerebral salt wasting and elevated brain natriuretic peptide levels after traumatic brain injury: 2 case reports. / D. C. Lu, D. K Binder, B. Chien, A. Maisel, G. T. Manley // *Surgical Neurology International*. – 2008. – T. 69, № 3. – C. 226-229.

141. Lustenberger, T. The effect of brain injury on the inflammatory response following severe trauma / T. Lustenberger, M. Kern, B. Relja, S. Wutzler, P. Stormann, I. Marzi // *Immunobiology*. – 2016. – T. 221, № 3. – C. 427-431.

142. Lyke, K. E. Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients / K. E. Lyke, O. O. Obasanjo, M. A. Williams, M. O'Brien, R. Chotani, T. M. Perl // *Clinical Infectious Diseases*. – 2001. – T. 33, № 12. – C. 2028-2033.

143. Maas, A. I. Moderate and severe traumatic brain injury in adults / Maas A. I., Stocchetti N., Bullock R. // *Lancet Neurology*. – 2008. – T. 7, № 8. – C. 728-741.

144. Maas, J. J. Cardiac output response to norepinephrine in postoperative cardiac surgery patients: interpretation with venous return and cardiac function curves / J. J. Maas, M. R. Pinsky, R. B. de Wilde, E. de Jonge, J. R. Jansen // *Critical Care Medicine*. – 2013. – T. 41, № 1. – C. 143-150.

145. Maegele, M. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management / M. Maegele, H. Schochl, T. Menovsky, H. Marechal, N. Marklund, A. Buki, S. Stanworth // *Lancet Neurology*. – 2017. – T. 16, № 8. – C. 630-647.

146. Maier, B. Differential release of interleukines 6, 8, and 10 in cerebrospinal fluid and plasma after traumatic brain injury / B. Maier, K. Schwerdtfeger, A. Mautes, M. Holanda, M. Müller, W. I. Steudel, I. Marzi // *Shock*. – 2001. – T. 15, № 6. – C. 421-426.

147. Maisel, A. S. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study / A. S. Maisel, P. Clopton, P. Krishnaswamy, R. M. Nowak, J. McCord, J. E. Hollander, P. Duc // *American Heart Journal*. – 2004. – T. 147, № 6. – C. 1078-1084.

148. Malbrain, M. Cost-effectiveness of Minimally Invasive Hemodynamic Monitoring. / M. Malbrain, J. L. Vincent // *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2005*. Springer, New York. – 2005.

149. Marik, P. E. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares / P. E. Marik, M. Baram, B. Vahid // *Chest*. – 2008. – T. 134, № 1. – C. 172-178.

150. Marshall L. F. Head injury: recent past, present, and future // *Neurosurgery*. – 2000. – T. 47, № 3. – C. 546-561.

151. Massaro, A. M. Thromboelastography defines late hypercoagulability after TBI: a pilot study / A. M. Massaro, S. Doerfler, K. Nawalinski, B. Michel, N. Driscoll, C. Ju, H. Patel, F. Quattrone // *Neurocritical Care*. – 2015. – T. 22, № 1. – C. 45-51.
152. McArdle, P. A. The relationship between interleukin-6 and C-reactive protein in patients with benign and malignant prostate disease / P. A. McArdle, D. C. McMillan, N. Sattar, A. M. Wallace, M. A. Underwood // *British Journal of Cancer*. – 2004. – T. 91, № 10. – C. 1755-1757.
153. McKeating, E. G. Transcranial cytokine gradients in patients requiring intensive care after acute brain injury / E. G. McKeating, P. J. Andrews, D. F. Signorini, L. Mascia // *British Journal of Anaesthesia*. – 1997. – T. 78, № 5. – C. 520-523.
154. McKee, A. C. The neuropathology of traumatic brain injury / A. C. McKee, D. H. Daneshvar // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2015. – T. 127. – C. 45-66.
155. Mendes, R. E. Carbapenem-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* in China and detection of a conjugative plasmid (*blaKPC-2* plus *qnrB4*) and a *blaIMP-4* gene / R. E. Mendes, J. M. Bell, J. D. Turnidge, Q. Yang, Y. Yu, Z. Sun, R. N. Jones // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2008. – T. 52, № 2. – C. 798-799.
156. Michard, F. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock / F. Michard, S. Alaya, V. Zarka, M. Bahloul, C. Richard, J. L. Teboul // *Chest*. – 2003. – T. 124, № 5. – C. 1900-1908.
157. Monnet, X. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits / X. Monnet, J. L. Teboul // *Critical Care*. – 2017. – T. 21, № 1. – C. 147.
158. Moore, K. W. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor / K. W. Moore, R. de Waal Malefyt, R. L. Coffman, A. O'Garra // *Annual Review of Immunology*. – 2001. – T. 19. – C. 683-765.
159. Munoz-Price, L. S. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases / L. S. Munoz-Price, L. Poirel, R. A. Bonomo, M. J. Schwaber, G. L. Daikos, M. Cormican, G. Cornaglia, J. Garau, M. Gniadkowski // *Lancet Infectious Diseases*. – 2013. – T. 13, № 9. – C. 785-796.
160. Muradashvili, N. Ablation of matrix metalloproteinase-9 gene decreases cerebrovascular permeability and fibrinogen deposition post traumatic brain injury in



mice / N. Muradashvili, R. L. Benton, K. E. Saatman, S. C. Tyagi, D. Lominadze // *Metabolic Brain Disease*. – 2015. – T. 30, № 2. – C. 411-426.

161. Muradashvili, N. Fibrinogen-induced increased pial venular permeability in mice / N. Muradashvili, N. Qipshidze, S. Givvimani, R. L. Benton, A. M. Roberts, S. C. Tyagi, D. Lominadze // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2012. – T. 32, № 1. – C. 150-163.

162. Muradashvili, N. Role of fibrinogen in cerebrovascular dysfunction after traumatic brain injury / N. Muradashvili, D. Lominadze // *Brain Injury*. – 2013. – T. 27, № 13-14. – C. 1508-1515.

163. Nakao, K. O. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic system / K. O. Y. Nakao, S. Suga, H. Imura // *Journal of Hypertension*. – 1992. – T. 10. – C. 907-912.

164. Nasr, I. W. Neuroimmune responses in the developing brain following traumatic brain injury / I. W. Nasr, Y. Chun, S. Kannan // *Experimental Neurology*. – 2019. – T. 320. – C. 112957.

165. Needham, E. J. The immunological response to traumatic brain injury / E. J. Needham, A. Helmy, E. R. Zanier, J. L. Jones, A. J. Coles, D. K. Menon // *Journal of Neuroimmunology*. – 2019. – T. 332. – C. 112-125.

166. Nekludov, M. Formation of microparticles in the injured brain of patients with severe isolated traumatic brain injury / M. Nekludov, F. Mobarrez, D. Gryth, B. M. Bellander, H. Wallen // *Journal of Neurotrauma*. – 2014. – T. 31, № 23. – C. 1927-1933.

167. Nordmann, P. Does broad-spectrum beta-lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria? / P. Nordmann, L. Poirel, M. A. Toleman, T. R. Walsh // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2011. – T. 66, № 4. – C. 689-692.

168. O'Horo, J. C. Infections in Neurocritical Care / J. C. O'Horo, P. Sampathkumar // *Neurocritical Care*. – 2017. – T. 27, № 3. – C. 458-467.

169. Oshiro, A. Hemostasis during the early stages of trauma: comparison with disseminated intravascular coagulation / A. Oshiro, Y. Yanagida, S. Gando, N. Henzan, I. Takahashi, H. Makise // *Critical Care*. – 2014. – T. 18, № 2. – C. 61.

170. Osmon, S. Hospital mortality for patients with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa* / S. Osmon, S. Ward, V. J. Fraser, M. H. Kollef // *Chest*. – 2004. – T. 125, № 2. – C. 607-616.

171. Otto, C. Analysis of soluble interleukin-2 receptor as CSF biomarker for neurosarcoidosis / C. Otto, O. Wengert, N. Unterwalder, C. Meisel, K. Ruprecht // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2020. – T. 7, № 4. – C. 725.

172. Ozen, I. Interleukin-1 Beta Neutralization Attenuates Traumatic Brain Injury-Induced Microglia Activation and Neuronal Changes in the Globus Pallidus / I. Ozen, K. Ruscher, R. Nilsson // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – T. 21, № 2. – C. 387.

173. Papazian, L. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review / L. Papazian, M. Klompas, C. E. Luyt // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – T. 46, № 5. – C. 888-906.

174. Park, E. Traumatic brain injury: can the consequences be stopped? / E. Park, J. D. Bell, A. J. Baker // *Canadian Medical Association Journal*. – 2008. – T. 178, № 9. – C. 1163-1170.

175. Paul, J. Fibrin deposition accelerates neurovascular damage and neuroinflammation in mouse models of Alzheimer's disease / J. Paul, S. Strickland, J. P. Melchor // *Journal of Experimental Medicine*. – 2007. – T. 204, № 8. – C. 1999-2008.

176. Peeters, W. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe / W. Peeters, R. van den Brande, S. Polinder, A. Brazinova, E. W. Steyerberg, H. F. Lingsma, A. I. Maas // *Acta Neurochirurgica*. – 2015. – T. 157, № 10. – C. 1683-1696.

177. Peleg, A. Y. Dissemination of the metallo-beta-lactamase gene blaIMP-4 among gram-negative pathogens in a clinical setting in Australia / A. Y. Peleg, C. Franklin, J. M. Bell, D. W. Spelman // *Clinical Infectious Diseases*. – 2005. – T. 41, № 11. – C. 1549-1556.

178. Perrin, K. Catheter-Associated Urinary Tract Infection (CAUTI) in the NeuroICU: Identification of Risk Factors and Time-to-CAUTI Using a Case-Control Design / K. Perrin, A. Vats, A. Qureshi, J. Hester, A. Larson, A. Felipe, A. Sleiman, J. Baron-Lee, K. Busl // *Neurocritical Care*. – 2021. – T. 34, № 1. – C. 271-278.

179. Plurad, D. S. Ventilator-associated pneumonia in severe traumatic brain injury: the clinical significance of admission chest computed tomography findings / D. S. Plurad, D. Kim, S. Bricker, L. Lemesurier, A. Neville, F. Bongard, B. Putnam // *Journal of Surgical Research*. – 2013. – T. 183, № 1. – C. 371-376.

180. Polley, M. J. Human complement in thrombin-mediated platelet function: uptake of the C5b-9 complex / M. J. Polley, R. L. Nachman // *Journal of Experimental Medicine*. – 1979. – T. 150, № 3. – C. 633-645.

181. Qureshi, Z. A. Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: beyond carbapenem resistance / Z. A. Qureshi, L. E. Hittle, J. A. O'Hara, J. I. Rivera, A. Syed, R. K. Shields, A. W. Pasculle, R. K. Ernst, Y. Doi // *Clinical Infectious Diseases*. – 2015. – T. 60, № 9. – C. 1295-1303.

182. Rezende, S. M. Coagulation, inflammation, and apoptosis: different roles for protein S and the protein S-C4b binding protein complex / S. M. Rezende, R. E. Simmonds, D. A. Lane // *Blood*. – 2004. – T. 103, № 4. – C. 1192-1201.

183. Rhodes, A. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 / A. Rhodes, L. E. Evans, W. Alhazzani, M. M. Levy, M. Antonelli, R. Ferrer // *Critical Care Medicine*. – 2017. – T. 45, № 3. – C. 486-552.

184. Rincon-Ferrari, M. D. Impact of ventilator-associated pneumonia in patients with severe head injury / M. D. Rincon-Ferrari, J. M. Flores-Cordero, S. R. Leal-Noval, F. Murillo-Cabezas, A. Cayuelas, M. A. Munoz-Sanchez, J. I. Sanchez-Olmedo // *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2004. – T. 57, № 6. – C. 1234-1240.

185. Ritis, K. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways / K. Ritis, M. Doumas, D. Mastellos, A. Micheli, S. Giaglis, P. Magotti, S. Rafail, G. Kartalis, P. Sideras, J. D. Lambris // *Journal of Immunology*. – 2006. – T. 177, № 7. – C. 4794-4802.

186. Robb, R. J. Interleukin 2: the molecule and its function // *Immunology Today*. – 1984. – T. 5, № 7. – C. 203-209.

187. Rodney, T. Pro- and anti-inflammatory biomarkers and traumatic brain injury outcomes: A review / T. Rodney, N. Osier, J. Gill // *Cytokine* – 2018. – T. 110. – C. 248-256.
188. Roozenbeek, B. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury / B. Roozenbeek, A. I. Maas, D. K. Menon // *Nature Reviews Neurology*. – 2013. – T. 9, № 4. – C. 231-236.
189. Rose, J. Avoidable factors contributing to death after head injury / J. Rose, S. Valtonen, B. Jennett // *British Medical Journal*. – 1977. – T. 2, № 6087. – C. 615-618.
190. Rose-John, S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6 // *International Journal of Biological Sciences Neurosurgery*. – 2022. – T. 8, № 9. – C. 1237-1247.
191. Rosenberg, G. A. Atrial natriuretic peptide blocks hemorrhagic brain edema after 4-hour delay in rats / G. A. Rosenberg, E. Y. Estrada // *Stroke*. – 1995. – T. 26, № 5. – C. 115-126.
192. Ross, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – T. 340, № 2. – C. 115-126.
193. Ross, S. A. The presence of tumour necrosis factor in CSF and plasma after severe head injury / S. A. Ross, M. I. Halliday, G. C. Campbell, D. P. Byrnes, B. J. Rowlands // *British Journal of Neurosurgery*. – 1994. – T. 8, № 4. – C. 419-425.
194. Rudd, K. E. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study / Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M. // *Lancet*. – 2020. – T. 395, № 10219. – C. 200-211.
195. Saito, Y. Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone / Y. Saito, K. Nakao, H. Itoh, T. Yamada, M. Mukoyama, H. Arai, K. Hosoda, G. Shirakami, S. Suga, N. Minamino // *Biochemical and Biophysical Research Communications* // *Lancet*. – 1989. – № 158. – C. 360-368.
196. Salottolo, K. Incorporating age improves the Glasgow Coma Scale score for predicting mortality from traumatic brain injury / K. Salottolo, R. Panchal, R. M. Madayag, L. Dhakal, W. Rosenberg, K. L. Banton, D. Hamilton, D. Bar-Or // *Trauma Surgery & Acute Care Open*. – 2021. – T. 6, № 1. – C. 000641.

197. Schimmel, S. J. Neuroinflammation in traumatic brain injury: A chronic response to an acute injury / S. J. Schimmel, S. Acosta, D. Lozano // *Brain Circulation*. – 2017. – T. 3, № 3. – C. 135-142.
198. Schulte Esch, J. Haemodynamic changes in patients with severe head injury / J. Schulte Esch, H. Murday, G. Pfeifer // *Acta Neurochirurgica*. – 1980. – T. 54, № 3-4. – C. 243-250.
199. Schwaber, M. J. The effect of antimicrobial resistance on patient outcomes: importance of proper evaluation of appropriate therapy / M. J. Schwaber, Y. Carmeli // *Critical Care*. – 2009. – T. 13, № 1. – C. 106.
200. Seetharaman, S. Does Use of Electronic Alerts for Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) to Identify Patients With Sepsis Improve Mortality? / S. Seetharaman, C. Wilson, M. Landrum, S. Qasba, M. Katz, N. Ladikos, J. E. Harris // *The American Journal of Medicine*. – 2019. – T. 132, № 7. – C. 862-868.
201. Seifert, H. Comparative in vitro activities of tigecycline and 11 other antimicrobial agents against 215 epidemiologically defined multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates / H. Seifert, D. Stefanik, H. Wisplinghoff // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2006. – T. 58, № 5. – C. 1099-1100.
202. Sheinberg, M. Continuous monitoring of jugular venous oxygen saturation in head-injured patients / M. Sheinberg, M. J. Kanter, C. S. Robertson, C. F. Contant, R. K. Narayan, R. G. Grossman // *Journal of Neurosurgery*. – 1992. – T. 76, № 2. – C. 212-217.
203. Sievert, D. M. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010 / D. M. Sievert, P. Ricks, J. R. Edwards, A. Schneider, J. Patel, A. Srinivasan, A. Kallen, B. Limbago, S. Fridkin // *Infection Control & Hospital Epidemiology*. – 2013. – T. 34, № 1. – C. 1-14.
204. Sillesen, M. Assessment of coagulopathy, endothelial injury, and inflammation after traumatic brain injury and hemorrhage in a porcine model / M. Sillesen, L. S. Rasmussen, G. Jin, C. H. Jepsen, A. Imam, J. O. Hwabejire, I. Halaweish,

M. DeMoya, G. Velmahos, P. I. Johansson, H. B. Alam // *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2014. – T. 76, № 1. – C. 12-20.

205. Skrifvars, M. B. Venous thromboembolic events in critically ill traumatic brain injury patients / M. B. Skrifvars, M. Bailey, J. Presneill, C. French, A. Nichol, L. Little, J. Duranteau, O. Huet, S. Haddad, Y. Arabi, C. McArthur, D. J. Cooper, R. Bellomo // *Intensive Care Medicine*. – 2017. – T. 43, № 3. – C. 419-428.

206. Sonig, A. Is posttraumatic cerebrospinal fluid fistula a predictor of posttraumatic meningitis? A US Nationwide Inpatient Sample database study / A. Sonig, J. D. Thakur, P. Chittiboina, I. S. Khan, A. Nanda // *Neurosurgical Focus*. – 2012. – T. 32, № 6. – C. 4.

207. Sookplung, P. Vasopressor use and effect on blood pressure after severe adult traumatic brain injury / P. Sookplung, A. Siriussawakul, A. Malakouti, D. Sharma, J. Wang, M. J. Souter, R. M. Chesnut, M. S. Vavilala // *Neurocritical Care*. – 2011. – T. 15, № 1. – C. 46-54.

208. Stein, D. M. Traumatic Brain Injury Advances / Stein D. M., Feather C. B., Napolitano L. M. // *Critical Care Clinics*. – 2017. – T. 33, № 1. – C. 1-13.

209. Stein, S. C. Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury / S. C. Stein, D. I. Graham, X. H. Chen, D. H. Smith // *Neurosurgery*. – 2004. – T. 54, № 3. – C. 687-691.

210. Stocchetti, N. Pyrexia in head-injured patients admitted to intensive care / N. Stocchetti, S. Rossi, E. R. Zanier, A. Colombo, L. Beretta, G. Citerio // *Intensive Care Medicine*. – 2002. – T. 28, № 11. – C. 1555-1562.

211. Stover, J. F. Temporal profile of cerebrospinal fluid glutamate, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in relation to brain edema and contusion following controlled cortical impact injury in rats / J. F. Stover, B. Schöning, T. F. Beyer, C. Woiciechowsky, A. W. Unterberg // *Neuroscience Letters*. – 2000. – T. 288, № 1. – C. 25-28.

212. Strle, K. Interleukin-10 in the brain / K. Strle, J. H. Zhou, W. H. Shen, S. R. Broussard, R. W. Johnson, G. G. Freund, R. Dantzer, K. W. Kelley // *Critical Reviews in Immunology*. – 2001. – T. 21, № 5. – C. 427-449.

213. Strollo, B. P. Timing of venous thromboembolism chemoprophylaxis after traumatic brain injury / B. P. Strollo, G. J. Bennett, M. S. Chopko, W. A. Guo // *Journal of Critical Care*. – 2018. – T. 43. – C. 75-80.
214. Sulimai, N. Fibrinogen and Neuroinflammation During Traumatic Brain Injury / N. Sulimai, D. Lominadze // *Molecular Neurobiology*. – 2020. – T. 57, № 11. – C. 4692-4703.
215. Sun, Y. Elevated Serum Levels of Inflammation-Related Cytokines in Mild Traumatic Brain Injury Are Associated With Cognitive Performance / Y. Sun, L. Bai, X. Niu, Z. Wang, B. Yin, G. Bai, D. Zhang, S. Gan, C. Sun, S. Wang, F. Zhu, M. Zhang // *Frontiers in Neurology*. – 2019. – T. 10. – C. 1120.
216. Talving, P. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study / P. Talving, R. Benfield, P. Hadjizacharia, K. Inaba, L. S. Chan, D. Demetriades // *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2009. – T. 66, № 1. – C. 55-62.
217. Tamaki, T. Cardiopulmonary haemodynamic changes after severe head injury. / T. Tamaki, K. Isayama, Y. Yamamoto, A. Teramoto // *British Journal of Neurosurgery*. – 2004. – T. 18, № 2. – C. 158-163.
218. Vallecoccia, M. S. Is ventilated hospital-acquired pneumonia a worse entity than ventilator-associated pneumonia? / M. S. Vallecoccia, C. Dominedo // *European Respiratory Review*. – 2020. – T. 4, № 29. - C. 157.
219. Vella, M. A. Acute Management of Traumatic Brain Injury / Vella M. A., Crandall M. L., Patel M. B. // *Surgical Clinics of North America*. – 2017. – T. 97, № 5. – C. 1015-1030.
220. Velmahos, G. C. Early continuous noninvasive haemodynamic monitoring after severe blunt trauma / G C Velmahos, C. C. Wo, D. Demetriades, W. C. Shoemaker // *Injury*. – 1999. – T. 30, № 3. – C. 209-214.
221. Vesely, D. L. *Atrial Natriuretic Hormones* // Englewood Cliffs, NJ : Prentice Hall. – C. 1992
222. Vesely, D. L. Three peptides form the atrial natriuretic factor prohormone amino terminus lower blood pressure and produce a diuresis, natriuresis, and/or kaliuresis in humans / D. L. Vesely, M. A. Douglass, J. R. Dietz, W. R. Gower Jr, M. T. McCormick,

G. Rodriguez-Paz, D. D. Schocken // *Circulation*. – 1994. – № 90. – C. 1129-1140.

223. Vijayan, A. L. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy / A. L. Vijayan, Vanimaya, S. Ravindran, R. Saikant, S. Lakshmi, R. Kartik // *Journal of Intensive Care Medicine*. – 2017. – T. 5. – C. 51.

224. Villegas, M. V. Dissemination of *Acinetobacter baumannii* clones with OXA-23 Carbapenemase in Colombian hospitals / M. V. Villegas, J. N. Kattan, A. Correa, K. Lolans, A. M. Guzman, N. Woodford, D. Livermore, J. P. Quinn // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2007. – T. 51, № 6. – C. 2001-2004.

225. Vincent, J. L. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units / J. L. Vincent, J. Rello, J. Marshall, E. Silva, A. Anzueto, C. D. Martin, R. Moreno, J. Lipman, C. Gomersall, Y. Sakr, K. Reinhart // *Journal of the American Medical Association*. – 2009. – T. 302, № 21. – C. 2323-2329.

226. Waters, R. S. The effects of interleukin-2 on immune response regulation / R. S. Waters, J. S. A. Perry, S. Han, B. Bielekova, T. Gedeon // *Mathematical Medicine and Biology*. – 2018. – T. 35, № 1. – C. 79-119.

227. Wiedemann, C. J. Priming of polymorphonuclear neutrophils by atrial natriuretic peptide in vitro. / C. J. Wiedemann, M. Niedermühlbichler, H. Braunsteiner, C. J. Widemann // *Journal of Clinical Investigation*. – 1992. – № 89. – C. 1580-1586.

228. Wijdicks, E. F. Comparison of the Full Outline of UnResponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in predicting mortality in critically ill patients / E. F. Wijdicks, A. A. Kramer, T. Rohs Jr., S. Hanna, F. Sadaka, J. O'Brien, S. Bible, S. M. Dickess, M. Foss // *Critical Care Medicine*. – 2015. – T. 43, № 2. – C. 439-444.

229. Williams, A. J. Acute and delayed neuroinflammatory response following experimental penetrating ballistic brain injury in the rat / A. J. Williams, H. H. Wei, J. R. Dave, F. C. Tortella // *Journal of Neuroinflammation*. – 2007. – T. 4. – C. 17.

230. Winter, C. D. Raised parenchymal interleukin-6 levels correlate with improved outcome after traumatic brain injury / C. D. Winter, A. K. Pringle, G. F. Clough, M. K. Church // *Brain*. – 2004. – T. 127, № 2. – C. 315-320.



231. Wisplinghoff, H. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study / H. Wisplinghoff, T. Bischoff, S. M. Tallent, H. Seifert, R. P. Wenzel, M. B. Edmond // *Clinical Infectious Diseases*. – 2004. – T. 39, № 3. – C. 309-317.

232. Woiciechowsky, C. Early IL-6 plasma concentrations correlate with severity of brain injury and pneumonia in brain-injured patients / C. Woiciechowsky, B. Schonig, J. Cobanov, W. R. Lanksch, H. D. Volk, W. D. Docke // *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2002. – T. 52, № 2. – C. 339-345.

233. Wojta, J. New aspects in thrombotic research: complement induced switch in mast cells from a profibrinolytic to a prothrombotic phenotype / J. Wojta, K. Huber, P. Valent // *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. – 2003. – T. 33, № 5-6. – C. 438-441.

234. Wu, X. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with isolated traumatic brain injury: a prospective cohort study. / X. S. H. Wu, Y. Sun, L. Gao, H. Liu, Q. Yuan, T. Zhang, J. Zhu, L. Zhou, J. Hu // *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2011. – T. 71, № 4. – C. 820-825.

235. Xu, L. B. High-Sensitivity C-Reactive Protein is a Prognostic Biomarker of Six-Month Disability after Traumatic Brain Injury: Results from the TRACK-TBI Study / L. B. Xu, J. K. Yue, F. Korley, A. M. Puccio, E. L. Yuh, X. Sun, M. Rabinowitz, M. J. Vassar, S. R. Taylor // *Journal of Neurotrauma*. – 2021. – T. 38, № 7. – C. 918-927.

236. Yamada, R. Haemodynamic defect in patients with severe head injury. / R. Yamada, K. Katsurada, T. Sugimoto // *Injury*. – 1975. – T. 6, № 4. – C. 351-357.

237. Yan, E. B. Post-traumatic hypoxia is associated with prolonged cerebral cytokine production, higher serum biomarker levels, and poor outcome in patients with severe traumatic brain injury / E. B. Yan, L. Satgunaseelan, E. Paul, N. Bye, P. Nguyen, D. Agyapomaa, T. Kossmann, J. V. Rosenfeld, M. C. Morganti-Kossmann // *Journal of Neurotrauma*. – 2014. – T. 31, № 7. – C. 618-629.

238. Yang, S. H. Interleukin 6 mediates neuroinflammation and motor coordination deficits after mild traumatic brain injury and brief hypoxia in mice / S. H.

Yang, M. Gangidine, T. A. Pritts, M. D. Goodman, A. B. Lentsch // *Shock*. – 2013. – T. 40, № 6. – C. 471-475.

239. Yilmaz, C. Neurosteroids as regulators of neuroinflammation / C. Yilmaz, K. Karali, G. Fodelianaki, A. Gravanis, T. Chavakis, I. Charalampopoulos, V. I. Alexaki // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2019. – T. 55. – C. 100788.

240. Zafonte, R. D. Cerebral salt wasting syndrome in brain injury patients: a potential cause of hyponatremia / R. D. Zafonte, N. R. Mann // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. – 1997. – T. 78. – C. 540–542

241. Zaragoza, R. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU / R. Zaragoza, P. Vidal-Cortes, G. Aguilar, M. Borges, E. Diaz, R. Ferrer, E. Maseda, M. Nieto, F. X. Nuvials, P. Ramirez, A. Rodriguez, C. Soriano, J. Veganzones, I. Martin-Loeches // *Critical Care*. – 2020. – T. 24, № 1. – C. 383.

242. Ziebell, J. M. Attenuated neurological deficit, cell death and lesion volume in Fas-mutant mice is associated with altered neuroinflammation following traumatic brain injury / J. M. Ziebell, N. Bye, B. D. Semple, T. Kossmann, M. C. Morganti-Kossmann // *Brain Research*. – 2011. – T. 1414. – C. 94-105.

243. Ziebell, J. M. Involvement of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines in the pathophysiology of traumatic brain injury / J. M. Ziebell, M. C. Morganti-Kossmann // *Neurotherapeutics*. – 2010. – T. 7, № 1. – C. 22-30.

244. Zimlichman, E. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system / E. Zimlichman, D. Henderson, O. Tamir, C. Franz, P. Song, C. K. Yamin, C. Keohane, C. R. Denham, D. W. Bates // *JAMA Internal Medicine*. – 2013. – T. 173, № 22. – C. 2039-2046.

245. Zygun, D. A. Ventilator-associated pneumonia in severe traumatic brain injury / D. A. Zygun, D. J. Zuege, P. J. Boiteau, K. B. Laupland, E. A. Henderson, J. B. Kortbeek, C. J. Doig // *Neurocritical Care*. – 2006. – T. 5, № 2. – C. 108-114.