

*На правах рукописи*

Сычев Александр Анатольевич

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

3.1.10. Нейрохирургия

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва - 2022

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

Научные консультанты:

академик РАН, доктор медицинских наук  
профессор

Потапов Александр Александрович

доктор медицинских наук

Савин Иван Анатольевич

Официальные оппоненты:

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

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

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

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

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года в 13.00 часов  
на заседании диссертационного совета 21.1.031.01, созданного на базе ФГАУ  
НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России по адресу:  
125047, г. Москва, ул. 4-ая Тверская-Ямская, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ  
нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и на сайте  
<http://www.nsi.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.1.031.01  
доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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

Пациенты с ЧМТ входят в группу высокого риска развития инфекционных осложнений. Однако у данной когорты пациентов проведено лишь одно крупное исследование эпидемиологии инфекционных осложнений. По данным Kourbeti, исследовавшим 760 пациентов в остром периоде ЧМТ, наиболее распространенной инфекцией являлась пневмония (47% из всех инфекционных осложнений) (Kourbeti I.S., 2012). Инфекция области хирургического вмешательства составляет 17%, мочевыводящих путей - 15,4%, катетер-ассоциированная инфекция кровотока может быть выявлена в 10,7% случаев, менингит - 7,9%. Однако авторы не проводили оценку исходов лечения в зависимости от варианта инфекционных осложнений.

Для пациентов с ЧМТ в сочетании с торакальной или абдоминальной травмой, ушибом легких или геморрагическим шоком было характерно раннее развитие пневмонии. Однако пневмония может являться частым осложнением тяжелой ЧМТ, в том числе из-за высокой частоты аспирации желудочного содержимого (в том числе на догоспитальном этапе) и длительным проведением искусственной вентиляции легких.

Выраженная системная воспалительная реакция, характерная для пациентов с ЧМТ, также может быть ассоциирована с ранним развитием пневмонии (Jovanovic B., 2015).

Переломы основания черепа в результате ЧМТ связаны с высоким риском

ликвореи и ведут к сообщению субарахноидального пространства с внешней средой, что создает условия для проникновения микроорганизмов и может приводить к инфекции центральной нервной системы (ЦНС). Ликворея может сохраняться в течение нескольких суток после ЧМТ, значимо повышая риск развития менингита (Sonig A., 2012). Однако частота инфекционных осложнений, а также исходы лечения пациентов с ЧМТ во взаимосвязи с разными видами хирургических вмешательств остаются неисследованными.

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 повреждений головного или спинного мозга.

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.

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

Кроме того, как вследствие ЧМТ, так и при развитии инфекционных осложнений, происходит выброс медиаторов, в частности, цитокинов, инициирующих системную воспалительную реакцию и вызывающих вторичное повреждение головного мозга. Цитокины представляют собой низкомолекулярные полипептиды, синтезируемые и высвобождаемые в кровь различными клетками организма. Ряд явлений, которые можно наблюдать в головном мозге после ЧМТ, такие как нейтрофилия, отек, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, по мнению исследователей, частично или полностью вызваны активностью цитокинов (Sun Y., 2019).

Цитокины также стимулируют образование и выброс вторичных медиаторов, таких, как свободные радикалы; также они регулируют активность молекул адгезии. Экспериментальные и клинические исследования показали, что, как ряд интерлейкинов продуцируется клетками микроглии и астроцитами (Ross S.A., 1994; Yang S.H., 2013; Ozen I., 2020). Однако их динамика в условиях острого периода ЧМТ, и при развитии инфекционных осложнений изучена недостаточно.

В остром периоде ЧМТ происходит активация системы комплемента 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 прокоагулянтного состояния: система комплемента стимулирует 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 (Hammad A., 2018). Однако вклад инфекционного процесса в выраженность изменений гемостаза при ЧМТ не изучен.

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

#### Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени оценка эпидемиологии и структуры инфекционных осложнений, а также их взаимосвязи с другими системами, в том числе гемодинамики и гемостаза, у пациентов в остром периоде ЧМТ полностью

не решена. Кроме того, проведение анализа инфекционных осложнений крайне актуально поскольку позволит выработать подходы к антибактериальной терапии у данной категории пациентов. Однако исследования, посвященные данной проблеме, в настоящее время носят единичный характер (зарубежные публикации), в России - отсутствуют.

#### Цель исследования

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

#### Задачи исследования

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

## Научная новизна

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

Проведен анализ этиологии различных вариантов инфекционных осложнений у данной когорты пациентов более чем за десятилетний период наблюдения. Кроме того, исследована резистентность и чувствительность микроорганизмов, вызывавших инфекционные осложнения 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 выполнена оценка взаимосвязи между частотой развития инфекции и выраженностью интракраниальных повреждений по данным магнитно-резонансной томографии. Проведен анализ взаимосвязи инфекционных осложнений и вариантов хирургических вмешательств.

В результате проведенного исследования впервые оценена динамика уровня цитокинов в плазме крови в ответ на ЧМТ, на фоне развития инфекционных осложнений и в зависимости от исходов заболевания.

Впервые проанализирована взаимосвязь нарушений системной гемодинамики на фоне развития комплекса инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ. Описан гемодинамический профиль пациентов в остром периоде ЧМТ по данным методики транспульмональной термодилуции, в том числе на фоне развития инфекционных осложнений. Проведен анализ эффективности действия симпатомиметических препаратов или их сочетания у пациентов с тяжелой ЧМТ; сформулирован алгоритм их использования в зависимости от гемодинамического профиля.

В результате комплексного анализа впервые оценены нарушения системы гемостаза на фоне развития инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде изолированной тяжелой ЧМТ: выявлено преобладание гипо- и

гиперкоагуляции в зависимости от сроков ЧМТ и развития инфекционных осложнений.

#### 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, таким образом, измерения концентрации интерлейкинов (IL) в течение первых дней после травмы могут позволить выявить пациентов с высоким риском развития внутричерепной гипертензии, что имеет большое значение для данной когорты пациентов.

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

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



## Методология и методы исследования

На базе ОРИТ 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 по шкале комы Глазго.
2. Оценка внутричерепных повреждений с помощью данных магнитно-резонансной томографии (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.

## Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в определении цели и задач исследования, в сборе материала, анализе, обобщении и научном обосновании

полученных результатов, в лечении пациентов, в формулировке выводов и практических рекомендаций, в подготовке публикаций по результатам диссертационного исследования, в написании текста диссертации и автореферата.

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. Частота инфекционных осложнений коррелирует с выраженностью интракраниальных повреждений.

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 искусственной вентиляции легких 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 наружного вентрикулярного дренажа (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), расширенном заседании проблемной комиссии «Патогенез, клиника, и лечение черепно-мозговой травмы» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 24 мая 2022 г. (Протокол №2/22).

#### Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 47 печатных работ, из них 27 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, 7 статей – в зарубежных рецензируемых журналах (индексируемых в международной базе

данных Scopus), 1 – монография, 1 глава – в монографии, а также 11 работ – в виде тезисов и материалах в сборниках российских и международных конференций, съездов и конгрессов.

### Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 238 страницах машинописного текста и иллюстрирован 110 рисунками и 48 таблицами. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, 8 приложений, списка сокращений и списка литературы, включающего 245 работ (из них 22 – отечественных, 223 – зарубежных).

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Общая характеристика клинического материала

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

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

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

При поступлении в ОРИТ неврологический статус пациента оценивался по шкале комы Глазго (ШКГ), «тяжелая» ЧМТ характеризовалась ШКГ  $\leq 8$  баллов, «умеренная» соответствовала 9-13 баллам и «легкая» ЧМТ - 14-15 баллам (Лихтерман Л.Б., 2015). Все исследуемые пациенты получали лечение согласно международным и российским рекомендациям по терапии острого периода ЧМТ

(Потапов А.А., 2016; Carney N., 2017); у пациентов с тяжелой и умеренной ЧМТ проводился инвазивный мониторинг внутричерепного давления (ВЧД) и гемодинамики, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), седация и анальгезия, осуществлялась профилактика вторичных повреждений головного мозга, при необходимости выполнялась ранняя декомпрессивная трепанация черепа.

Для анализа инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде ЧМТ использовались данные проспективного эпидемиологического наблюдения в ОРИТ. В исследование включено 104 пациента с ЧМТ, 24 из них женщины. Средний возраст исследованных пациентов составил  $33,01 \pm 14,35$  года. Все пациенты, включенные в исследование, соответствовали следующим критериям включения: поступление в ОРИТ в первые 72 часа с момента травмы; длительность пребывания в ОРИТ более 48 ч; наличие данных МРТ головного мозга. В базу данных эпидемиологического мониторинга ежедневно вносились данные о клиническом состоянии пациента, его неврологическом статусе, клинических признаках инфекции, имплантации инвазивных устройств (наличии датчика ВЧД, НВД), центрального или периферического венозного доступа, артериальной линии, уретрального катетера), ликворреи, ИВЛ и других параметрах. При поступлении пациента выполнялись микробиологические исследования крови, эндотрахеального аспирата, мочи с дальнейшим внесением в базу данных информации о имеющихся патогенах. Мониторинг инфекции осуществляли в соответствии с определениями Centers for Disease Control/National Healthcare Safety Network (CDC/NHSN).

Одной из задач исследования являлась оценка структуры комплекса инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде ЧМТ при различных вариантах повреждения головного мозга. В дополнение к компьютерной томографии (КТ), 104 вышеописанным пациентам было выполнено МРТ головного мозга, данные сопоставлены с МРТ-классификацией травматических повреждений А.А. Потапова и Н.Е. Захаровой. Классификация 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  $\pm (2—7)$ .

Оценка влияния хирургических вмешательств на частоту инфекционных осложнений и исходы лечения пациентов с ЧМТ проводилась у 291 пациент с тяжелой ЧМТ, 55 из них – женщины. Средний возраст составил  $35.7 \pm 14.5$  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.

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. 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. По данным 325 исследований состояния системной гемодинамики вышеописанных пациентов выполнена оценка эффективности действия симпатомиметических препаратов или их сочетания.

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

Исследование концентраций воспалительных маркеров проводилось у 74

пациентов с тяжелой ЧМТ, поступивших в ОРИТ Центра нейрохирургии в первые 24 ч с момента получения травмы. Анализ проводился ежедневно в течение первых 10-14 суток с момента ЧМТ.

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

#### Методы статистического анализа

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

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Структура инфекционных осложнений

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

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



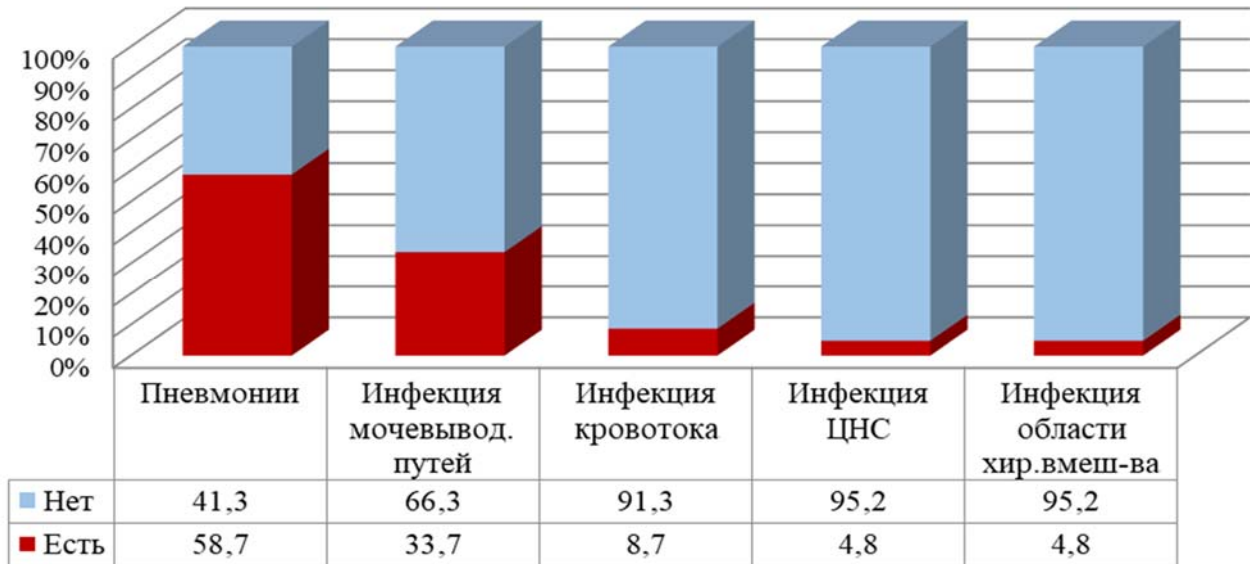


Рисунок 1 - Распределение инфекций у пациентов с ЧМТ ( $n = 104$ )

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

Согласно полученным данным, у пациентов с инфекционным осложнением необходимость в продлении ИВЛ была достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем у пациентов без инфекции. Кроме того, на фоне инфекции наблюдалось трехкратное увеличение длительности пребывания пациента в ОРИТ (Таблица 1; Рисунок 2), двукратное увеличение числа койко-дней, проведенных в стационаре (Таблица 2; Рисунок 3). Благоприятный исход у данных пациентов наблюдался достоверно реже.

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

Факт инфекции	Число пациентов	Среднее	Медиана
Инфекция	76	$35,7 \pm 30,5$	27 [19,75; 40,5]
Нет инфекции	28	$11,54 \pm 12,2$	8,5 [3; 14,25]

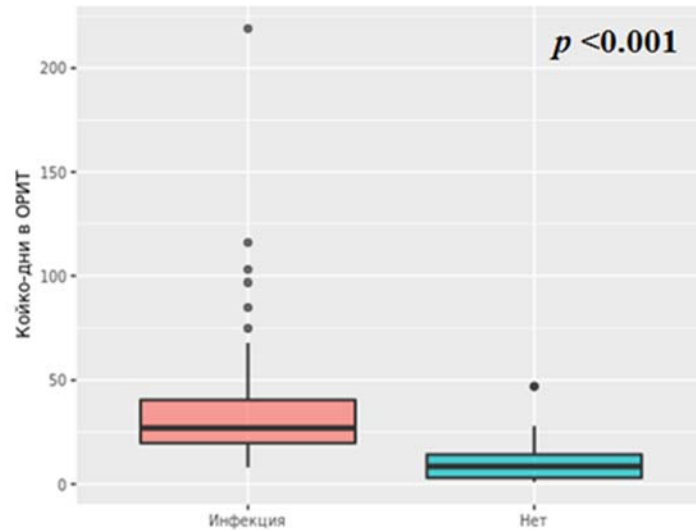


Рисунок 2 - Корреляция между фактом инфекции и числом койко-дней в ОРИТ

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

Факт инфекции	Число пациентов	Среднее	Медиана
Инфекция	76	65,57 ± 56,9	49 [31,25; 75,25]
Нет инфекции	28	39,89 ± 82,2	22 [13,5; 26]

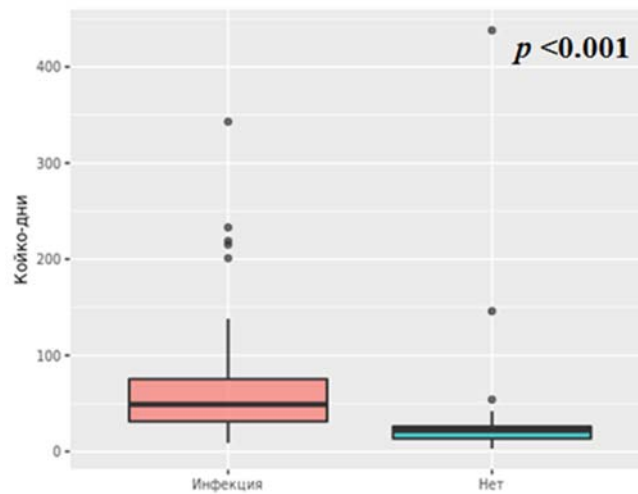


Рисунок 3 - Корреляция между фактом инфекции и числом койко-дней в стационаре

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

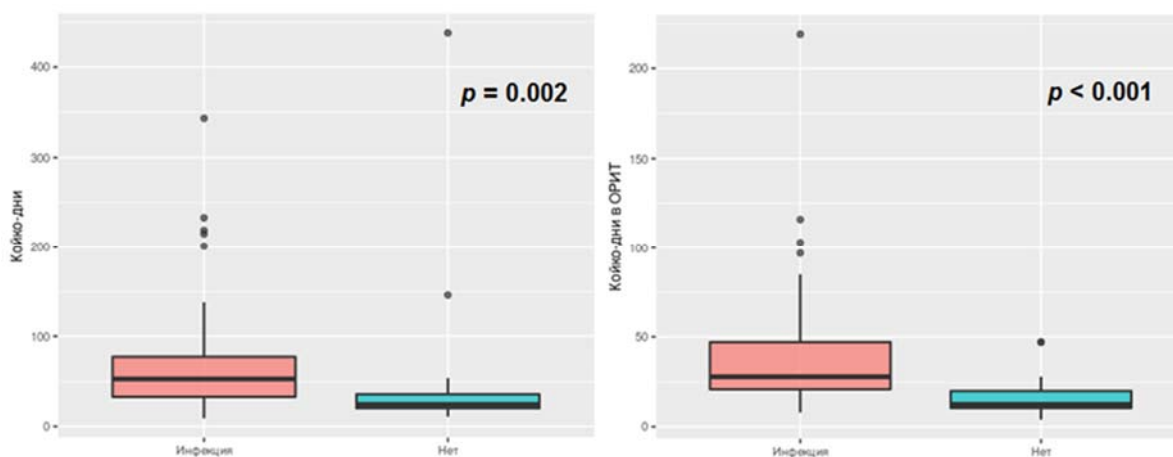


Рисунок 4 - Корреляция между фактом инфекции и числом койко-дней в стационаре и в ОРИТ у пациентов с тяжелой ЧМТ

Выявлена достоверная корреляция между частотой развития инфекции и выраженностью интракраниальных повреждений по МРТ-классификации А.А. Потапова и Н.Е. Захаровой ( $p = 0,004$ ). Чаще всего инфекционные осложнения наблюдались у пациентов с выраженными интракраниальными повреждениями, характеризующихся как 4-8 категория.

Пневмония является наиболее распространенным (58,7 %) инфекционным осложнением у пациентов в остром периоде ЧМТ. При этом у пациентов с пневмонией наблюдалась большая необходимость в продлении респираторной поддержки и длительном пребывании в ОРИТ. Общее число койко-дней у данных пациентов было в 2 раза больше, чем у пациентов без инфекции дыхательных путей. Благоприятный исход по шкале исходов Глазго (ШИГ) (4-5 баллов) у данных пациентов также наблюдался достоверно реже ( $p < 0,001$ ). Кроме того, у данных пациентов достоверно чаще выявлялась инфекция мочевыводящих путей ( $p < 0,003$ ), что свидетельствует о присоединении инфекций на фоне длительной катетеризации мочевого пузыря, а также длительного пребывания пациента в ОРИТ и, в целом, в стационаре.

Инфекция мочевыводящих путей выявлена у 33,7% исследованных пациентов. Выявлена достоверная корреляция между увеличением длительности пребывания пациента в ОРИТ и в стационаре и развитием инфекции мочевыводящих путей ( $p < 0,001$ ).

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

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

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

### **Инфекционные осложнения и исходы лечения пациентов с ЧМТ во взаимосвязи с разными видами хирургических вмешательств**

При анализе влияния установки НВД, выявлена достоверная корреляция с развитием инфекции ЦНС ( $p = 0,002$ ), при этом корреляции с инфекциями каких-либо других локализаций (в том числе, инфекции области хирургического вмешательства) не выявлено. Установка НВД не приводила к увеличению длительности пребывания пациента в ОРИТ и в стационаре, в целом. Влияние на исход по ШИГ также не выявлено.

При анализе влияния выполнения костно-пластической трепанации с удалением гематомы, достоверные корреляции с развитием инфекции не выявлены. 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. Влияние на исход по ШИГ также не выявлено.

При анализе влияния выполнения резекционной трепанации с удалением вдавленного перелома и/или гематомы, выявлена достоверная корреляция с развитием инфекции области хирургического вмешательства ( $p = 0,024$ ). Выполнение резекционной трепанации с удалением вдавленного перелома и/или гематомы не приводило к увеличению длительности пребывания пациента в

ОРИТ и в стационаре. Влияние на исход по ШИГ также не выявлено.

При анализе влияния односторонней декомпрессии, выявлены достоверные корреляции с развитием инфекции области хирургического вмешательства ( $p = 0,005$ ). Почти у 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. Выполнение односторонней декомпрессии не приводило к увеличению длительности пребывания пациента в ОРИТ, однако длительность их пребывания в стационаре была достоверно дольше ( $p = 0,007$ ).

При анализе влияния выполнения двусторонней гемикраниэктомии и бифронтотемпоральной краниэктомии, достоверные корреляции с развитием инфекции (в том числе инфекции области хирургического вмешательства) не выявлены. В стационаре первичной госпитализации выполнялась у 7,7% пациентов двусторонняя гемикраниэктомия и у 30,4% пациентов - бифронтотемпоральная краниэктомия. Достоверные корреляции между выполнением декомпрессии и развитием других инфекционных осложнений (в том числе инфекцией ЦНС) не выявлены.

Выявлена корреляция между неблагоприятными исходами по ШИГ и выполнением двусторонней гемикраниэктомии ( $p = 0,033$ ), бифронтотемпоральной краниэктомии ( $p = 0,002$ ), при этом, данные нейрохирургические вмешательства требовалось пациентам с крайне тяжелой ЧМТ, при которой внутричерепная гипертензия не купировалась консервативными методами. Выполнение двусторонней гемикраниэктомии и бифронтотемпоральной краниэктомии не приводило к увеличению длительности пребывания пациента в ОРИТ и в стационаре.

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

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

Таблица 3 - Распределение выявленных патогенов в эндотрахеальном аспирате

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

Прим.: \* - нормальная флора

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

Инфекция кровотока выявлена у 4 пациентов, у 3 из них - обусловленная коагулазонегативным стафилококком, у 1 - грамотрицательной флорой.

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

В 2010-2013 г.г. чаще всего (в 20,3% случаев) выявлен рост *Enterococcus spp.* (Рисунок 5), у 16,9% исследованных пациентов - *Candida spp.*, у 15,3% - рост стафилококка, из них 8,5% - *Staphylococcus aureus* и 6,8% - коагулазонегативный стафилококк. *Acinetobacter baumannii*, как и *Klebsiella pneumoniae*, выявлены в 13,6% случаев.



Рисунок 5 - Данные микробиологических исследований (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2010 г. по 2013 г.г.

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

У 17,5% исследованных пациентов, госпитализированных в 2014-2016 г.г., выявлен рост *Acinetobacter baumannii*. Оценка структуры результатов микробиологических исследований представлена на рисунке 6.



Рисунок 6 - Данные микробиологических исследований (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2014 г. по 2016 г.г.

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

У пациентов, госпитализированных в 2017-2019 г.г., чаще всего (24% случаев) выявлен рост *Acinetobacter baumannii*, у 16% пациентов - *Klebsiella pneumoniae*, у 12% - *Staphylococcus aureus*. Оценка структуры результатов микробиологических исследований представлена на рисунке 7.



Рисунок 7 - Данные микробиологических исследований (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2017 г. по 2019 г.г.

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

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



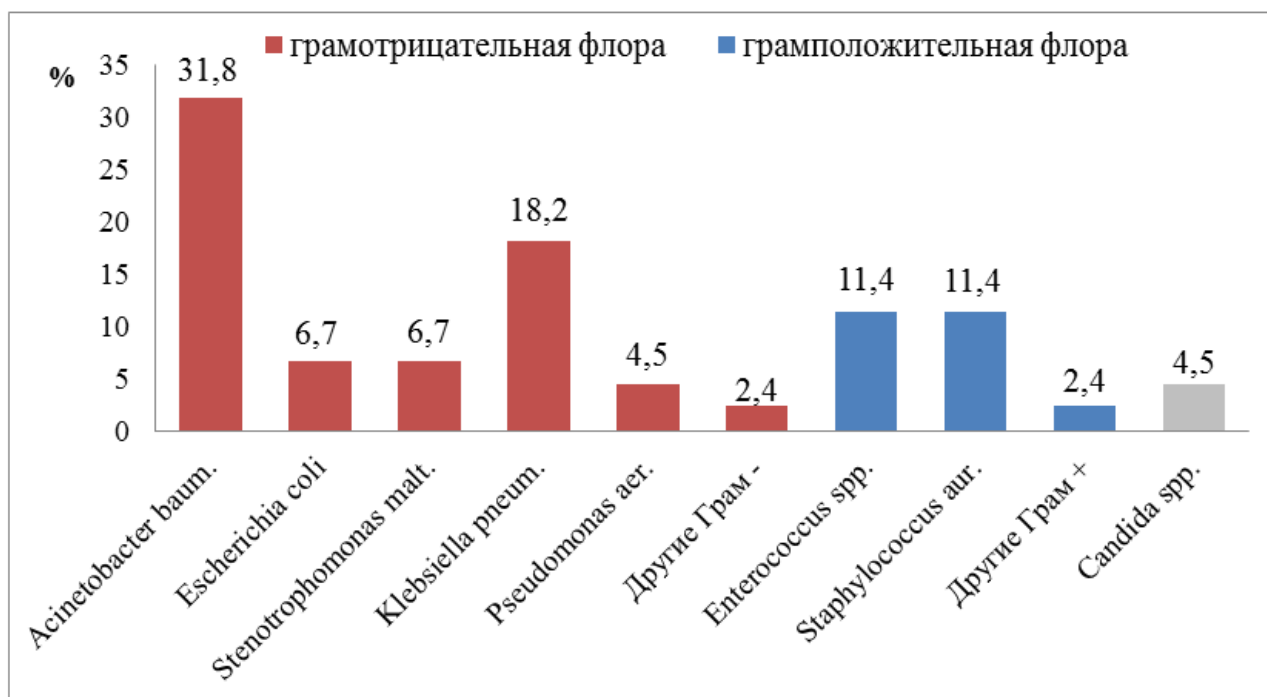


Рисунок 8 - Результаты микробиологических исследований (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ с 2020 г. по 2021 г.

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

Таким образом, анализируя данные микробиологических исследований сред пациентов в остром периоде ЧМТ в первые 72 ч с момента травмы, можно заметить преобладание грамотрицательной флоры над грамположительной (Рисунок 9).

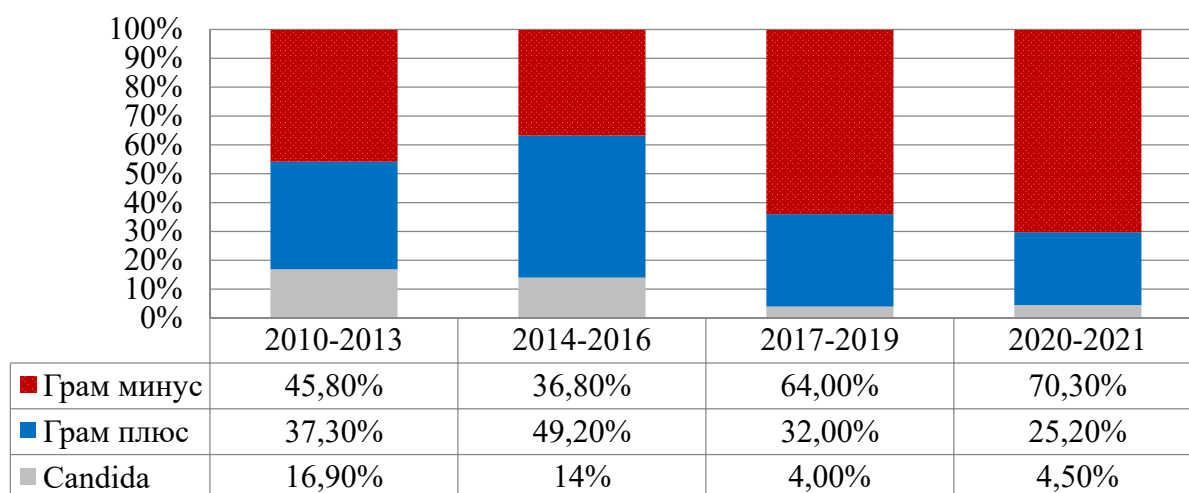


Рисунок 9 - Динамика данных микробиологических исследований (первые 72 ч) у пациентов в остром периоде ЧМТ за 10 лет

### Анализ резистентности выявленных микроорганизмов

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

#### *Acinetobacter baumannii*

В последние годы, *A. baumannii* является самым частым возбудителем ранней инфекции (первые 72 ч) у пациентов с ЧМТ (31,8%). За последние годы отмечается увеличение числа изолятов *A. baumannii*, устойчивых к карбапенемам (имипенему, меропенему) (Рисунок 10).

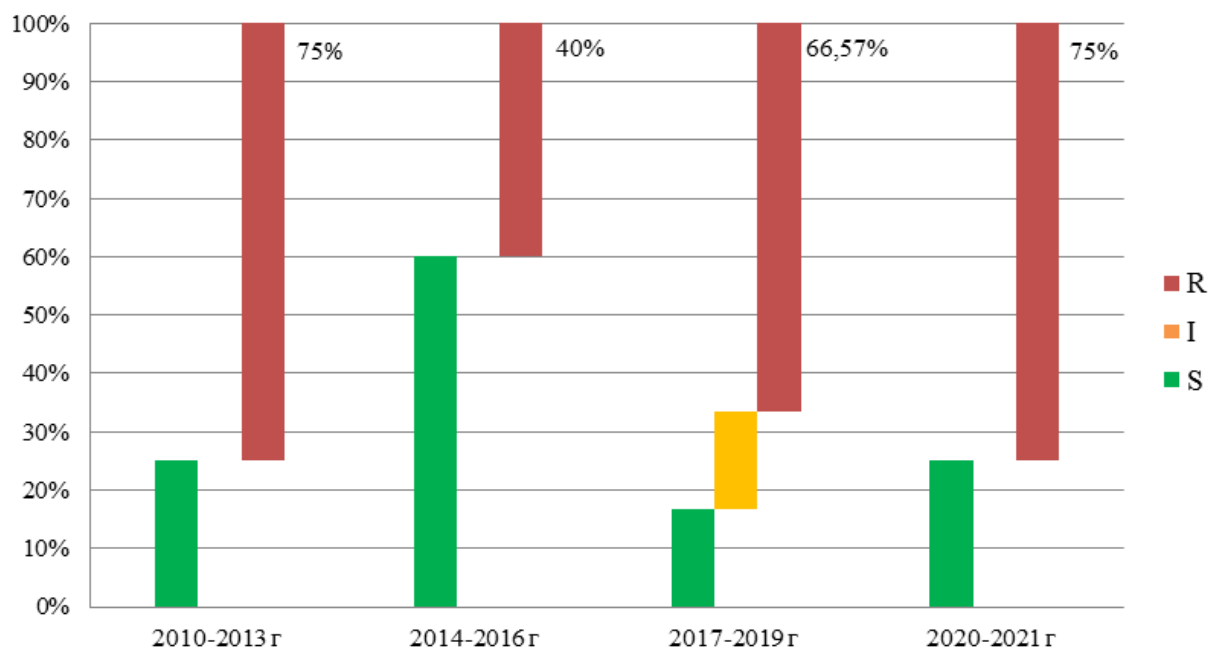


Рисунок 10 - Динамика резистентности *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам (с 2010 по 2021 г.г.) (R-резистентная, I-промежуточная чувствительность, S-чувствительная)

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

### *Klebsiella pneumoniae*

В период с 2020 по 2021 г.г. *K. pneumoniae* обуславливала 18,2% инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде ЧМТ. Выявлен рост резистентности *K. pneumoniae* к карбапенемам – меропенему, эртапенему и имипенему (Рисунок 11).

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

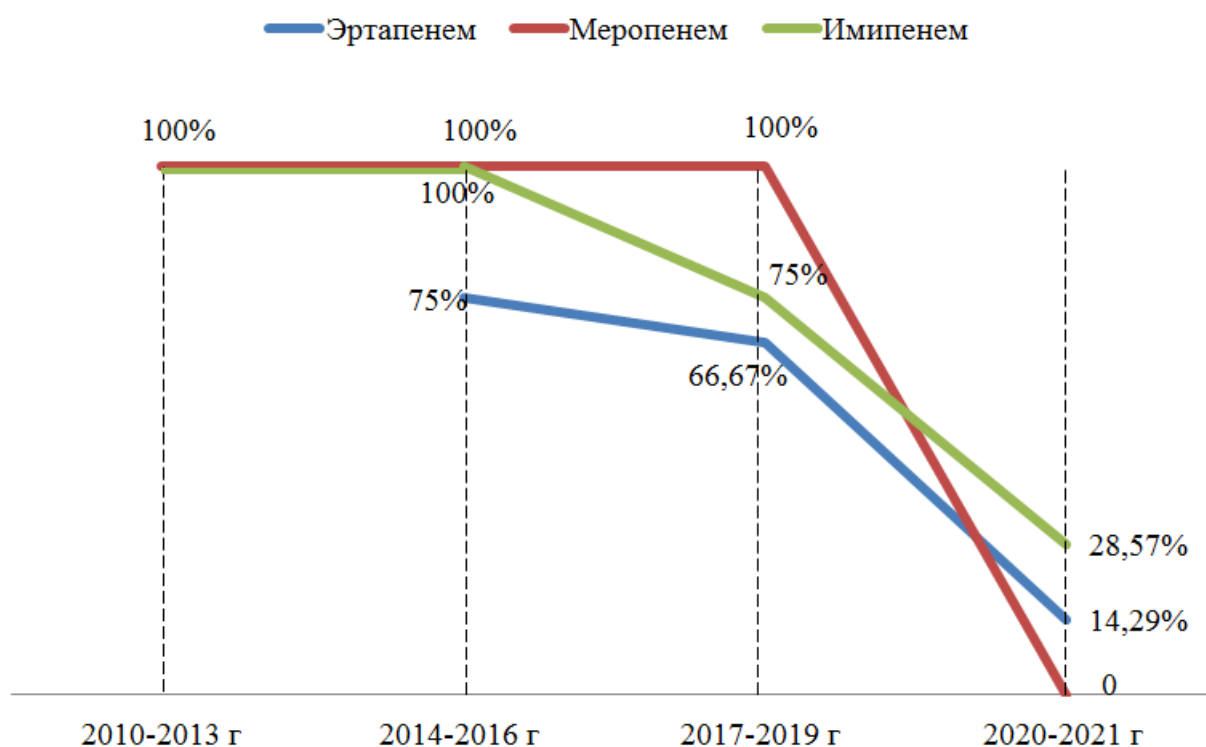


Рисунок 11 - Динамика чувствительности *Klebsiella pneumoniae* к карбапенемам (с 2010 по 2021 г.г.)

### *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 12. В период с 2020-2021 г.г. выявлено 25% изолятов *Staphylococcus aureus*, характеризующихся резистентностью к оксациллину. Чувствительность к ванкомицину сохранялась у 100% на протяжении всего времени наблюдения.

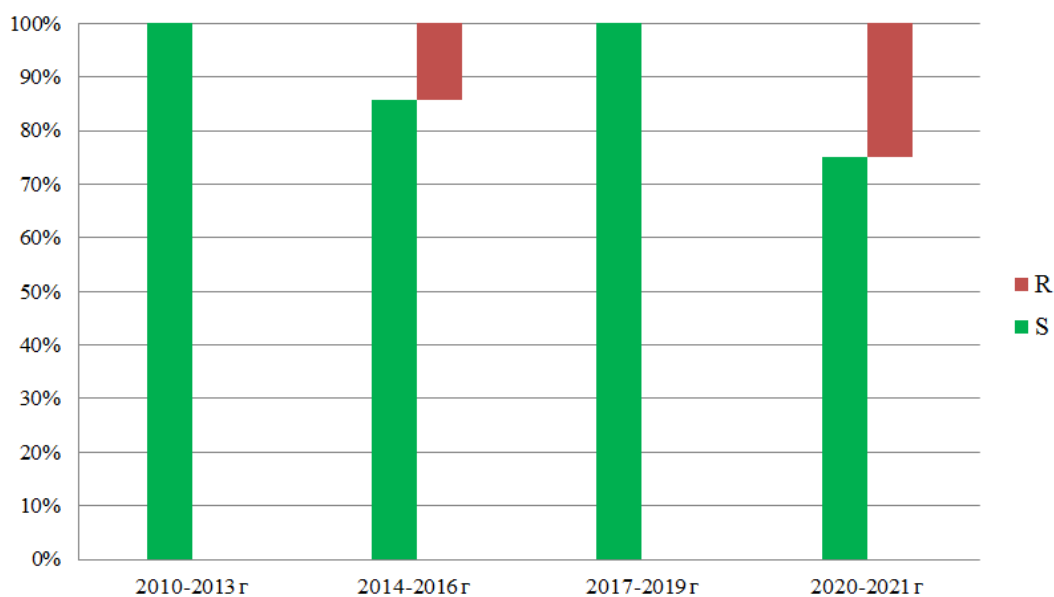


Рисунок 12 - Динамика резистентности *Staphylococcus aureus* к оксациллину (с 2010 по 2021 г.г.) (R-резистентная, S-чувствительная)

### Анализ эмпирической антибактериальной терапии

Оценивая данные антибактериальной терапии пациентов, госпитализированных в 2010-2013 г.г., выявлено, что на фоне признаков инфекции, эмпирическая антибактериальная терапия проводилась у 87% пациентов. Чаще всего использовались цефоперазон+сульбактам или его комбинация с ванкомицином (по 33%). У 13% исследованных пациентов эмпирическая антибактериальная терапия не проводилась.

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

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

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

При этом на фоне признаков инфекции, эмпирическая антибактериальная терапия проводилась у 71% пациентов, что существенно меньше по сравнению с данными предыдущих лет. У пациентов без выраженной системной воспалительной реакции и отсутствием факторов риска полирезистентных штаммов, в качестве эмпирической антибактериальной терапии использовалась монотерапия амоксициллин клавуланатом.

При анализе полученных нами данных микробиологических исследований за 11 лет, за последние годы выявлено двукратное увеличение частоты высева *A. baumannii* из образцов эндотрахеального аспирата.

Таким образом, *A. baumannii* обуславливает больше трети ранних пневмоний у данной категории пациентов. В связи с чем, начальное эмпирическое лечение пациентов с подозрением на наличие *A. baumannii* включало карбапенемы (меропенем или дорипенем). Введение карбапенемов в начальную эмпирическую схему антибактериальной терапии также было ориентировано и на *Enterobacteriaceae* (в том числе *Klebsiella pneumoniae*), обуславливающих, по нашим данным, от 20% инфекционных осложнений у пациентов с ЧМТ.

По данным нашего исследования, в период с 2020-2021 г.г. выявлено 25% изолятов устойчивого к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA). У пациентов, госпитализированных в отделения с высокой (более 20%) или неизвестной распространенностью MRSA, в эмпирическую антибактериальную терапию следует включать препараты, направленные на MRSA – ванкомицин,

линезолид.

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

Таким образом, при высоких показателях резистентности целесообразно использовать комбинацию препаратов, направленных на штаммы с широкой лекарственной устойчивостью. Кроме того, в ряде случаев у пациентов с жизнеугрожающими инфекционными осложнениями показано назначение комбинации антибактериальных препаратов, обладающих синергическим эффектом в отношении микроорганизмов, устойчивых к большинству антибиотиков (Рисунок 13).

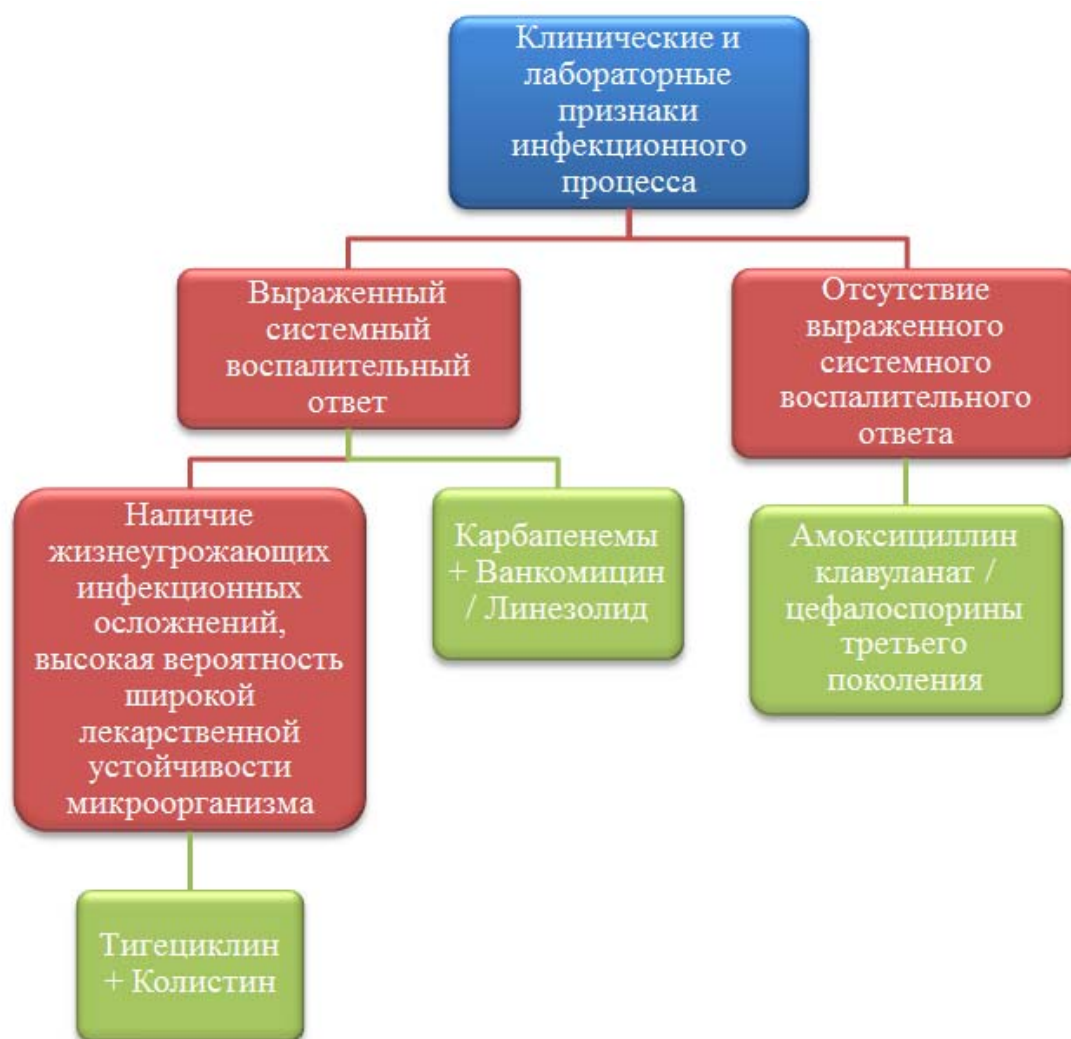


Рисунок 13 - Эмпирическая антибактериальная терапия инфекционных осложнений в остром периоде ЧМТ

## Оценка концентрации воспалительных цитокинов в остром периоде ЧМТ

Проводилась оценка динамики концентраций IL-6 и растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL2R), сравнение их значений между выжившими и умершими пациентами. Распределение IL-6 у пациентов с ЧМТ представлено на рисунке 14.

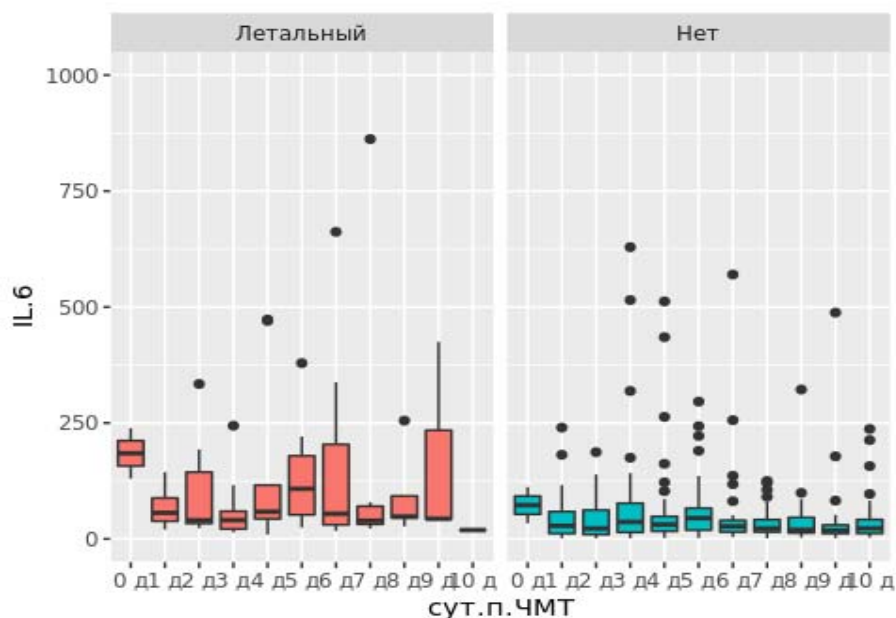


Рисунок 14 - Распределение IL-6 у выживших пациентов и пациентов с летальным исходом

Анализируя медианы концентрации IL-6, выявлены достоверные различия концентраций IL-6 у выживших и умерших пациентов на 2, 4, 5, 6 и 8 сутки после ЧМТ (Рисунок 15).

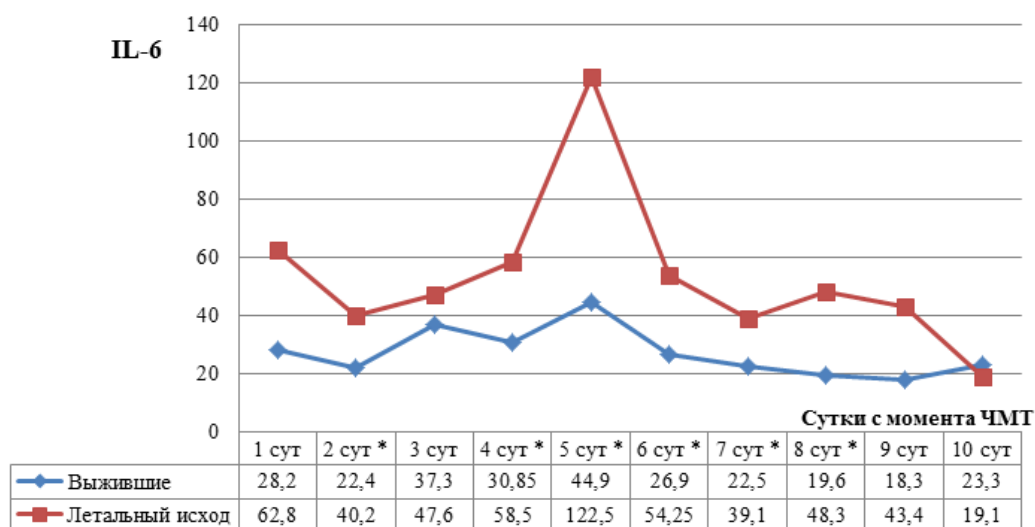


Рисунок 15 - Распределение медиан IL-6 у выживших пациентов и пациентов с летальным исходом (\* -  $p < 0,05$ )

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 у выживших и умерших пациентов, что вероятно, связано с выраженным цитокиновым штормом на фоне крайне тяжелой ЧМТ с выраженными интракраниальными повреждениями.

На 3 сутки после ЧМТ отмечается присоединение инфекционных осложнений, в связи с чем у выживших пациентов также отмечается увеличение концентрации 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 выраженными интракраниальными повреждениями, так и присоединением инфекционных осложнений.

В данной части исследование также проанализировано распределение sIL2R у пациентов с ЧМТ (Рисунок 16).

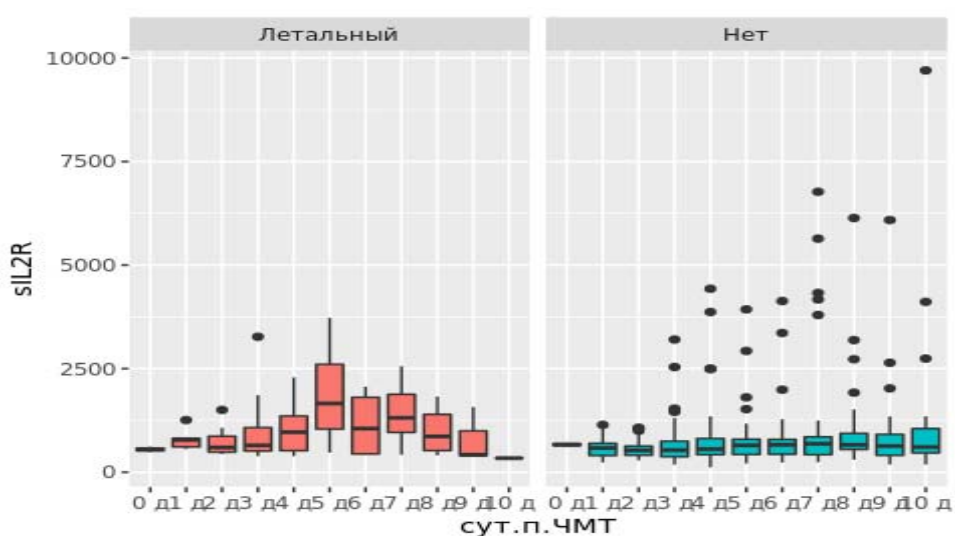


Рисунок 16 - Распределение sIL2R у выживших пациентов и пациентов с летальным исходом



Анализируя медианы концентрации sIL2R (Рисунок 17), выявлены достоверные различия концентраций sIL2R на 5 и 7 сутки после ЧМТ у выживших и умерших пациентов.

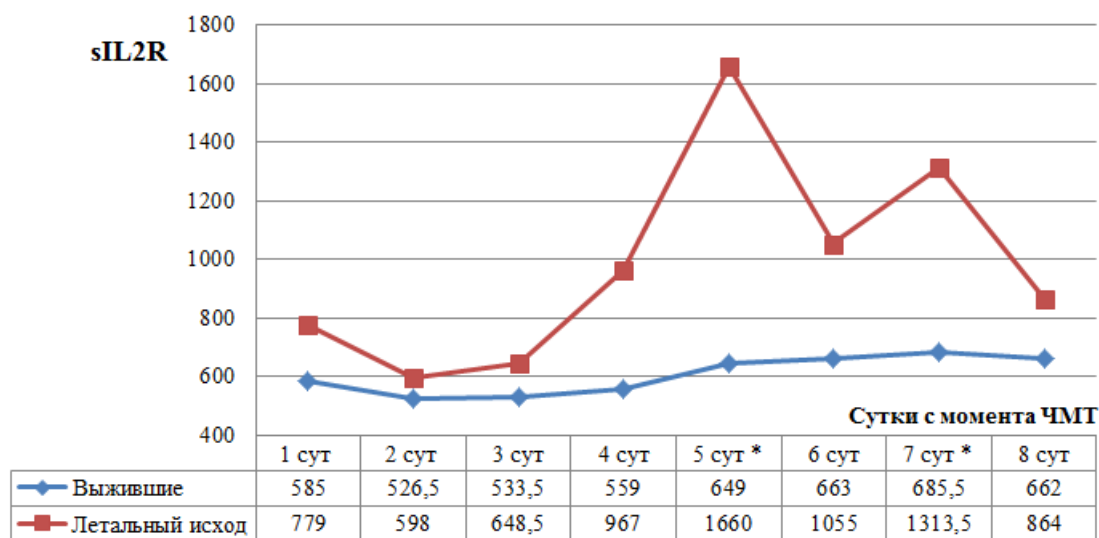


Рисунок 17 - Распределение медиан sIL2R у выживших пациентов и пациентов с летальным исходом (\* -  $p < 0,05$ )

Динамика IL-2 в остром периоде ЧМТ сходна с IL-6: концентрация повышается в ответ на ЧМТ. На 2 сутки происходит снижение значений. С 3 суток после ЧМТ отмечается присоединение инфекционных осложнений, в связи с чем отмечается увеличение концентрации IL-2. Пиковой точкой концентрации IL-2 на фоне инфекции являются также 5 сутки с момента ЧМТ, медиана у выживших составляет 649,00 [428,00; 796,00], у пациентов с летальным исходом – 1660,00 [1043,50; 2604,00].

По данным нашего исследования, повышение концентрации интерлейкинов коррелирует ( $p = 0,019$ ) с нарастанием внутричерепной гипертензии у пациентов с летальным исходом.

### **Оценка гемодинамического профиля у пациентов с тяжелой ЧМТ и его изменения на фоне инфекционных осложнений**

Не смотря на наличие индивидуальных особенностей гемодинамического профиля каждого пациента, в целом гемодинамические изменения в остром периоде ЧМТ характеризуются некоторыми общими чертами (Таблица 4).

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

Таблица 4 - Гемодинамический профиль пациентов в остром периоде ЧМТ

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

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

У пациентов с летальным исходом выявлена достоверная отрицательная корреляция между концентрацией интерлейкинов и вариабельности ударного объема ( $p = 0,02$ ), а на фоне повышения концентрации IL-2 отмечалось и достоверное повышение индекса проницаемости легочных сосудов ( $p = 0,03$ ), что является важным фактором в подборе инфузионной терапии. Также у данных пациентов выявлена прямая корреляция между концентрацией воспалительных маркеров IL-2, IL-6 и частота сердечных сокращений (ЧСС).

Тахикардия на фоне системного воспалительного ответа является компенсаторным физиологическим механизмом, с помощью которого увеличивается СВ и, следовательно, доставка кислорода к тканям. У пациентов с летальным исходом выявлены достоверные отрицательные корреляции между концентрациями IL-2 и системного АД ( $p = 0,0278$ ), 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

IL-2 и IL-6 между выжившими и умершими пациентами. На 6 сутки после ЧМТ выявлены достоверные отрицательные корреляции между концентрациями IL-6 и систолическим АД ( $p = 0,01230$ ), IL-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 вентонического действия, повышающего преднагрузку. Это особенно актуально на фоне инфекционных осложнений, характеризующихся развитием снижением сосудистого тонуса, что в значительной степени способствует выраженности гипотензии.

Ориентируясь на показатель вариабельности ударного объема, мы выявили, что на фоне повышения темпа и объема инфузионной терапии, возможно безопасно превышать принятую верхнюю границу ИВСВЛ 7 мл/кг, что позволяет снижать дозы симпатомиметиков. Мы также сравнивали корреляцию УО с индексом глобального конечно-диастолического объема и УО с центральным венозным давлением. В первом случае мы получили достоверную корреляцию с 2 по 8 сутки после ЧМТ. Достоверная корреляция УО с центральным венозным давлением отсутствовала. Как известно, на центральное венозное давление влияют многие факторы, не связанные с фактическим

волемическим статусом (венозный тонус, повышение внутригрудного давления на фоне ИВЛ, высокий комплаенс миокарда, в том числе на фоне применения инотропных препаратов), в связи с чем, параметры центрального венозного давления не следует использовать для принятия клинических решений об объеме инфузионной терапии.

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

Кроме того, по данным нашего исследования, выявлено, что уровень натрийуретического пептида более 71,9 пмоль/л может являться маркером чрезмерной преднагрузки. Таким образом, уровень натрийуретического пептида может служить не только маркером тяжести состояния и неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой ЧМТ, но и является хорошим предиктором истощения компенсаторных возможностей миокарда.

### **Особенности системы гемостаза в условиях ЧМТ**

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

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

тромбоцитоза на фоне инфекционных осложнений.

Используя методику ротационного 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 (максимальная плотность сгустка (MCF) в EXTEM более 72 мм) за счет вклада фибриногена (MCF FIBTEM у данных пациентов превышал 25 мм). К 7 суткам данные изменения были характерны для 85,2% пациентов с тяжелой ЧМТ.

Начиная с 4 суток у 13,3% пациентов с ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ отмечается появление гиперкоагуляции (так же за счет повышения плотности сгустка за счет вклада фибриногена), достигающей пика к 7 суткам - 53,3% пациентов.

Сверхэкспрессия IL-6, в свою очередь, может способствовать дальнейшему увеличению синтеза фибриногена, что вносит значимый вклад в формирование отсроченной гиперкоагуляции у пациентов в остром периоде ЧМТ, что связано с высоким риском ишемических и тромбоэмболических осложнений.

### **Выводы**

1. 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 более чем в 2 раза 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 трехкратно 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 IL-6 и IL-2 значимо выше.

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

концентрации IL-2 отмечалось достоверное повышение индекса проницаемости легочных сосудов.

8. У пациентов в остром периоде ЧМТ наиболее типичными нарушениями системной гемодинамики являются: снижение индекса системного сосудистого сопротивления и повышение индекса внесосудистой воды легких на фоне возросшей проницаемости сосудов. Учет этих параметров, в сочетании с динамическими показателями системного кровообращения, в 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.

2. Антикоагулянтная профилактика венозно-тромбоэмболических осложнений в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы / А. И. Баранич, **А.А. Сычев**, И.А. Савин, А.В. Ошоров, А.А. Полупан, Н.Е. Захарова, А.А. Потапов // Анестезиология и реаниматология. — 2021. - № 6. — С. 62–68.

3. Влияние церебральной гипертермии на внутричерепное давление и ауторегуляцию мозгового кровотока у пациентов с острой церебральной патологией / А.В. Ошоров, А.А. Полупан, **А.А. Сычев**, А.И. Баранич, Н.В. Курдюмова, Т.А. Абрамов, И.А. Савин, А.А. Потапов // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. — 2021. — Т. 85, № 1. — С. 68–77.

4. Использование левосимендана при лечении нейрогенной стрессорной кардиомиопатии у пациентки с субарахноидальным кровоизлиянием / А.А. Полупан, Т.Ф. Табасаранский, А.С. Хейреддин, И.А. Савин, О.М. Зеленкова, Я.В. Савченко, Т.М. Бирг, А.А. Пашин, **А.А. Сычев**, А.И. Баранич, О.Б. Белоусова // Общая реаниматология. — 2021. — Т. 17, № 4. — С. 22–28.

5. Клинические и магнитно-резонансные томографические предикторы длительности комы, объема интенсивной терапии и исходов при черепно-мозговой травме / А.А. Потапов, Г.В. Данилов, **А.А. Сычев**, Н.Е. Захарова, И.Н. Пронин, И.А. Савин, А.В. Ошоров, А.А. Полупан, Е.В. Александрова, Ю.В. Струнина, Л.Б. Лихтерман, В.А. Охлопков, Я.А. Латышев, Д.М. Чёлушкин, А.И. Баранич, А.Д. Кравчук // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. — 2020. — Т. 84, № 4. — С. 5–16.

6. Коагулопатия, ассоциированная с острым периодом черепно-мозговой

травмы / А.И. Баранич, **А.А. Сычев**, И.А. Савин, А.А. Полупан, А.В. Ошоров, А.А. Потапов // *Общая реаниматология*. - 2020. - Т. 16, № 1. - С. 27–34.

7. Трансфузия свежезамороженной плазмы у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы / А.И. Баранич, **А.А. Сычев**, Н.Е. Захарова, И.А. Савин, А.В. Ошоров, А.А. Полупан, Я.А. Латышев, А.А. Потапов // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2020. — Т. 17, № 5. — С. 40–46.

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

9. Ауторегуляция мозгового кровотока при тяжелом диффузном аксональном повреждении головного мозга: роль нейроанатомических факторов / Е.В. Александрова, А.В. Ошоров, **А.А. Сычев**, А.А. Полупан, Н.Е. Захарова, К.К. Крюкова, А.И. Баталов, И.А. Савин, А.Д. Кравчук, А.А. Потапов // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. — 2018. — № 3. — С. 5–14.

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

11. Нарушения системы гемостаза у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием / А.И. Баранич, И.А. Савин, Т.Ф. Табасаранский, А.А. Полупан, А.А. Сычев, Ю.В. Пилипенко, Н.В. Курдюмова, К.Г. Микеладзе, Ш.Ш. Элиава // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. — 2018. — Т. 4, № 82. — С. 109–116.

12. Взаимосвязь кровотока в стволе мозга и клинических проявлений черепно-мозговой травмы / Г.В. Данилов, Н.Е. Захарова, А.А. Потапов, И.Н. Пронин, А.Г. Гаврилов, Е.В. Александрова, Л.А. Сергеева, А.В. Ошоров, А.А. Сычев, А.А. Полупан // *Российский нейрохирургический журнал имени*

профессора А.Л. Поленова. — 2017. — Т. 9. — С. 62–62.

13. Использование режима Intellivent-ASV для поддержания целевого диапазона EtCO<sub>2</sub> у пациентов с тяжелой ЧМТ / Е.П. Ананьев, А.А. Полупан, И.В. Мацковский, А.В. Ошоров, А. С. Горячев, И.А. Савин, А.А. Сычев, Т.Ф. Табасаранский, В.В. Подлепич, К.Ю. Крылов, А.А. Пашин, О.Е. Сатишур, L.Piquilloud, D. Novotni, А.А. Потапов, Я. В. Савченко // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. — 2017. — Т. 81, № 5. — С. 63–68.

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

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

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

17. 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.

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

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

20. 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.

21. 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.

22. Клиническое и прогностическое значение генетических маркеров при черепно-мозговой травме (часть III) / Е.В. Александрова, М.М. Юсупова, В.Д. Тенедиева, А.А. Сычев, В.В. Носиков, А.А. Потапов // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. — 2014. — Т. 78, №3. — С. 53-61.

23. Плато волны внутричерепного давления у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой / А.В. Ошоров, И.А. Савин, А.С. Горячев, К.А. Попугаев, А.А. Полупан, А.А. Сычев, А.Г. Гаврилов, А.Д. Кравчук, Н.Е. Захарова, Г.В. Данилов, А.А. Потапов // Анестезиология и реаниматология. — 2013. — № 4. — С. 44–50.

24. Белковая недостаточность у больных в раннем послеоперационном периоде после неосложненного удаления опухолей головного мозга / В.К. Емельянов, А.В. Ошоров, А.А. Полупан, А.А. Сычев, Т.Ф. Табасаранский, Е.Ю. Соколова, А.В. Мошкин, В.Д. Тенедиева, Н.Н. Моченова, И.А. Арефьева, Н.В. Ласунин, О.Ю. Мезенцев // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. — 2012. — Т. 76, № 4. — С. 32–36.

25. Количественная и качественная оценка состояния проводящих путей

головного мозга с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии в норме и при диффузных аксональных повреждениях / Н.Е. Захарова, И.Н. Пронин, А.А. Потапов, В.Н. Корниенко, О.С. Зайцев, А.Г. Гаврилов, А.Д. Кравчук, А.В. Ошоров, А.А. Сычев, Е.В. Александрова, Л.М. Фадеева, С.В. Такуш, А.А. Полупан // Лучевая диагностика и терапия. — 2012. — № 3. — С. 92–108.

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

27. Анализ нарушений тиреоидного гомеостаза у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Х.Х. Шамаева, И.А. Савин, В.Д. Тенедиева, А.С. Горячев, А.В. Ошоров, А.А. Сычев, К.А. Попугаев, Е.Ю. Соколова, А.А. Полупан, М.М. Юсупова, А.А. Потапов // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. — 2012. — Т. 76, № 4. — С. 26-31.

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

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

30. Оценка факторов, влияющих на прогноз неблагоприятных исходов у

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

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

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

33. ВЧД и мозговой кровотоки при тяжелой ЧМТ / А.В. Ошоров, И.А. Савин, **А.А. Сычев**, А.Г. Гаврилов, А.Д. Кравчук, А.А. Потапов // International neurosurgical forum. — Сочи, Россия, 2016. — С. 68.

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

35. Черепно-мозговая травма: фундаментальные проблемы и клинические решения / А.А. Потапов, А.Н. Коновалов, А.Д. Кравчук, В.Н. Корниенко, Л.Б. Лихтерман, О.С. Зайцев, И.Н. Пронин, Г.А. Щекутьев, Ю.В. Воробьев, А.Г.

Гаврилов, С.А. Еолчян, Н.Е. Захарова, В.П. Непомнящий, В.А. Охлопков, А.В. Ошоров, **А.А. Сычев** // Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии. / Под ред. акад. А.Н. Коновалова / Под ред. А. Н. Коновалов. — Т. 1. — ИП Т.А.Алексеева Москва, 2012. — С. 159–265.

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

37. Thromboelastometry as a comprehensive assessment of hypercoagulation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A case report and literature review / A. I. Baranich, A. A. Polupan, **A. A. Sychev**, I. A. Savin, T. F. Tabasaranskiy, N. V. Kurdyumova, S. S. Eliava // Subarachnoid Hemorrhage: Neurological Care and Protection. — Vol. 127 of Acta Neurochirurgica Supplement. — Springer Nature Switzerland, 2020. — P. 165–169.

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

39. Coagulopathy associated with isolated traumatic brain injury / A. I. Baranich, **A. A. Sychev**, I. A. Savin, A. A. Polupan, A. V. Oshorov, A. A. Potapov // European Congress on Thrombosis and Haemostasis (ECTH) 2018. — 2018. — P. 304.

40. Extracranial complications of acute traumatic brain injury / **A. A. Sychev**, I. A. Savin, A. I. Baranich, O. N. Ershova, N. V. Kurdyumova, A. V. Oshorov, A. A. Polupan, A. A. Potapov // The Third International Anesthesiology and Intensive Care Conference. — ISBN 978-9941-462-78-8. — Batumi Shota Rustaveli State University Publishing Batumi, 2018. — P. 42–43.

41. Prevention and treatment of cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage / I. A. Savin, **A. A. Sychev**, A. I. Baranich, T. F. Tabasaransky, N. V. Kurdyumova // The Third International Anesthesiology and Intensive Care Conference

Geoanesthesia 2018. — ISBN 978-9941-462-78-8. — Batumi Shota Rustaveli State University Publishing Batumi, 2018. — P. 40–41.

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

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

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

45. Consciousness recovery after severe traumatic brain injury: neuromediator and neuroanatomical correlates / E. Alexandrova, O. Zaitsev, V. Tenedieva, Yu. Vorobiev, **A. Sychev**, E. Sokolova, N. Zakharova, A. Gavrilov, V. Okhlopkov, A. Kravchuk, A. Potapov // Brain Injury. — 2012. — Vol. 26, no. 4-5. — P. 682–682.

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

47. Perfusion CT study of brain stem blood flow in patients with traumatic brain injuries / N. Zakharova, A. Potapov, V. Kornienko, I. Pronin, O. Zaytsev, A. Gavrilov, A. Kravchuk, A. Oshorov, **A. Sychev**, E. Alexandrova, L. Fadeeva, S. Takush, A. Polupan // Journal of Neuroradiology. — 2012. — Vol. 54, no. 1 suppl. — P. 136–136.



## Список сокращений

IL	- Интерлейкин
MCF	- Maximum Clot Firmness, Максимальная плотность сгустка
MRSA	- Устойчивые к метициллину <i>Staphylococcus aureus</i>
sIL2R	- Растворимый рецептор интерлейкина-2
АД	- Артериальное давление
ВЧД	- Внутричерепное давление
ГФИ	- Глобальная фракция изгнания
ИБГОК	- Индекс внутригрудного объема крови
ИБЛ	- Искусственная вентиляция легких
ИБСВЛ	- Индекс внесосудистой воды легких
ИГКДО	- Индекс глобального конечно-диастолического объема
ИПЛС	- Индекс проницаемости легочных сосудов
ИССС	- Индекс системного сосудистого сопротивления
КТ	- Компьютерная томография
МРТ	- Магнитно-резонансная томография
НВД	- Наружный вентрикулярный дренаж
ОРИТ	- Отделение реанимации и интенсивной терапии
СВ	- Сердечный выброс
СИ	- Сердечный индекс
ЦНС	- Центральная нервная система
ЦПД	- Церебральное перфузионное давление
ЧМТ	- Черепно-мозговая травма
ЧСС	- Частота сердечных сокращений
ШИГ	- Шкала исходов Глазго
ШКГ	- Шкала комы Глазго