

НОВЫЕ АСПЕКТЫ РЕАНИМАТОЛОГИИ В НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ

К. А. Попугаев, И. А. Савин, А. В. Ошоров

НИИ нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко, Москва, Россия
125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16

New Aspects of Resuscitation in Neurology and Neurosurgery

K. A. Popugaev, I. A. Savin, A. V. Oshorov

Academician N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Moscow, Russia
16, Fourth Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047

Течение критических состояний в неврологии и нейрохирургии обладает особенностями, связанными со сложностью патогенеза церебрального повреждения, что, в свою очередь, обуславливает специфику реанимационной помощи. Для краткости изложения методы общей реаниматологии в неврологии и нейрохирургии целесообразно характеризовать термином нейрореаниматология. В статье освещены последние тенденции в проведении мультимодального мониторинга и специфической терапии в нейрореаниматологии. Кроме этого, приведены данные, показывающие исключительную важность осуществления инфекционного контроля при лечении пациентов неврологического и нейрохирургического профиля, находящихся в критическом состоянии. *Ключевые слова:* нейрореаниматология, мультимодальный мониторинг, нейромониторинг, нейропротекция, инфекционный контроль.

The course of critical conditions in neurology and neurosurgery has specific features associated with the complex pathogenesis of brain injury, which in turn determines the specificity of resuscitation care. For a brief description, general resuscitation methods in neurology and neurosurgery should be characterized by the term of neuroresuscitation. The paper presents the latest trends in multimodality monitoring and specific therapy in neuroresuscitation. Furthermore, it gives the data showing the great importance of infection monitoring for the treatment of critically ill neurological and neurosurgical patients. *Key words:* neuroresuscitation, multimodality monitoring, neuromonitoring, neuroprotection, infection monitoring.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-6-55-64

Введение

Базовые принципы ведения неврологических и нейрохирургических пациентов при развитии у них критического состояния не отличаются от таковых у других реанимационных пациентов. Однако патогенез церебральных катастроф обладает рядом особенностей [1–4], которые иногда столь важны, что именно они определяют исход заболевания.

Целесообразность создания специализированных отделений реанимации для пациентов неврологического и нейрохирургического профиля была доказана при проведении мета-анализа, основанного на результатах лечения почти 25000 пациентов. Госпитализация этих пациентов в нейрореанимационное, а не в общереанимационное отделение, снижает риск развития летального исхода и повышает шансы на благоприятный исход [5]. Ведение нейрореанимационного пациента нейрореаниматологом улучшает исходы заболевания.

Introduction

The basic principles for management of neurological and neurosurgical patients in a critical condition do not differ from those for other critical care patients. However, the pathogenesis of cerebral accidents has a number of features that are sometimes so important that they determine the disease outcome. In this regard, the critical care in neurology and neurosurgery is considered as a neurocritical care [1–4].

The reasonability of establishing specialized critical care units for neurological and neurosurgical patients was proved by the meta-analysis based on the results of treatment of almost 25,000 patients. Admission of these patients to a neurocritical care unit, rather than to usual critical care unit, reduces the risk of death and increases the chances of a favorable outcome [5]. Management of the neurocritical care patient by the neurointensivist improves disease outcomes. This effect is most evident in the popu-

Адрес для корреспонденции:

Попугаев Константин Александрович
E-mail: Stan.Popugaev@yahoo.com

Correspondence to:

Popugaev Konstantin Aleksandrovich
E-mail: Stan.Popugaev@yahoo.com

Этот эффект наиболее очевиден в популяции пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием (САК) и наименее очевиден в группе больных с гипертонией и геморрагическим инсультом [6]. Также показано, что уменьшение времени пребывания пациента в отделении реанимации и расходов происходит в том случае, если команду врачей, занимающихся лечением нейрореанимационного пациента, возглавляет нейрореаниматолог [5]. Нейрореаниматология является одним из наиболее молодых и динамично развивающихся направлений реаниматологии. Ниже обсуждаются последние тенденции в механизмах оценки уровня сознания и неврологической тяжести состояния нейрореанимационного пациента, развитии нейромониторинга, специфической нейрореанимационной интенсивной терапии и инфекционного контроля.

Оценка уровня сознания и неврологической тяжести состояния нейрореанимационного пациента.

Традиционным инструментом оценки уровня сознания и неврологической тяжести состояния нейрореанимационного пациента являются шкалы. Наиболее известной и широко используемой шкалой является Шкала Комы Глазго (ШКГ), которая была разработана и внедрена в клиническую практику в середине 70-х годов прошлого столетия [7, 8]. ШКГ оценивает способность открывать глаза, а также речевую и двигательную реакцию пациента. Изначально ШКГ была создана для оценки состояния пострадавших с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) парамедиками и использовалась однократно, исключительно при поступлении пациента в стационар. За счет своей простоты и воспроизводимости ШКГ в дальнейшем стала использоваться фактически у всех популяций нейрореанимационных больных и не только при поступлении пациента в стационар.

В 1980-х годах было создано еще две шкалы, оценивающие уровень сознания и неврологическую тяжесть состояния нейрореанимационных пациентов — это шкала комы Инсбрука и, так называемая, шкала RLS85 [9, 10]. По разным причинам они не получили широкого распространения.

В 2005 году была впервые опубликована шкала FOUR [11]. Она оценивает выраженность глазодвигательных нарушений и зрачковых рефлексов, а также двигательные реакции пациента и его дыхательный паттерн. Как и ШКГ, шкала FOUR проста в использовании, она хорошо воспроизводима, но в отличие от ШКГ она может с успехом использоваться у пациентов с афазией, интубированных больных и при синдроме запертого человека (locked-in синдроме). Кроме этого, шкала FOUR оценивает сегментарно-стволовые рефлекссы, что также выгодно ее отличает от ШКГ. Рутинно эта шкала используется в клинике Mayo, где она была изобретена, и еще в ряде госпиталей США. Однако в течение последних лет появляется все больше работ, свидетельствующих о высокой валидности шкалы FOUR у самых разных групп нейрореанимационных пациентов [12–14]. Эти публикации дают основания предполагать, что в ближайшем будущем шкала FOUR

will be used for the assessment of patients with subarachnoid hemorrhage (SAH) and is least evident in the group of patients with hypertension and hemorrhagic stroke [6]. It was also demonstrated that a reduction in both longevity of patient's staying at a critical care unit and expenses occurs, when a team of doctors who treat the neurocritical care patient is headed by the neurointensivist [5]. Neurocritical care is one of the youngest and fastest growing branches of critical care. Below, we will discuss the latest trends in the mechanisms of assessing the consciousness level and neurological severity of the neurocritical care patient condition, the development of neuromonitoring, and specific neurocritical care and infection control.

Assessment of the consciousness level and neurological severity of a neurocritical care patient condition.

Scales are a traditional tool to assess the consciousness level and neurological severity of the neurocritical care patient condition. The most famous and widely used scale is the Glasgow Coma Scale (GCS), which was developed and introduced into the clinical practice in the mid-70s of the last century [7, 8]. The GCS assesses the ability to open eyes as well as the patient verbal and motor response. Originally, the GCS was developed to assess the condition of patients with traumatic brain injury (TBI) and was used by paramedics on a single occasion, solely at patient admission to the hospital. Due to its simplicity and reproducibility, the GCS was further used virtually in all populations of neurocritical care patients, and not only at patient admission to the hospital.

In the 1980s, two more scales were developed that assessed the consciousness level and neurological severity of the neurocritical care patient condition. These are the Innsbruck Coma Scale and the so-called RLS85 scale [9,10]. For a number of reasons, they are not widespread.

In 2005, the FOUR scale was first published [11]. It assesses severity of oculomotor disorders and the pupillary reflexes as well as the patient motor responses and breathing pattern. Like the GCS, the FOUR scale is easy to use, it is reproducible, but in contrast to the GCS, it can be used successfully in aphasia patients, intubated patients, and in the locked-in syndrome. In addition, the FOUR scale assesses the segmental brainstem reflexes, which also sets it apart from the GCS. This scale is routinely used at the Mayo clinic, where it was invented, and also in a number of US hospitals. However, a growing number of papers have appeared in recent years that indicate high validity of the FOUR scale in very different groups of neurocritical care patients [12–14]. These publications provided reasons to believe that the FOUR scale should replace the GCS in near future to assess better both the consciousness level and neurological severity of the neurocritical care patient condition.

Monitoring. The main aim of neurocritical care is the prevention and earliest correction of secondary brain injury factors (ischemia and hypoxia) that develop as a result of hypotension, hypoxemia, intracranial hypertension, seizures, fever, hypoglycemia, dysnatremia, and a number of other clinical conditions. Ischemia and hypoxia,

займет место ШКГ для оценки уровня сознания и неврологической тяжести состояния нейрореанимационных пациентов.

Мониторинг. Основной целью нейрореаниматологии является профилактика и максимально ранняя коррекция факторов вторичного повреждения головного мозга — ишемии и гипоксии, развивающихся вследствие артериальной гипотензии, гипоксемии, внутричерепной гипертензии, судорог, лихорадки, гипогликемии, диснатриемии и целого ряда других клинических состояний. Ишемия и гипоксия, в свою очередь, приводят к отеку, нейровоспалению, митохондриальной дисфункции, синтезу глутамата и других возбуждающих аминокислот, кортикальной деполяризации. В конечном итоге, эти патогенетические каскады вызывают гибель нейрональных клеток вследствие некроза, апоптоза или случайной некротической гибели [15].

Профилактика и максимально ранняя коррекция факторов вторичного повреждения мозга немислимы без использования мультимодального мониторинга, который представляет собою комбинацию системного мониторинга и нейромониторинга. Системный клиничко-лабораторный мониторинг оценивает модальности, потенциально приводящие к развитию церебральной ишемии или гипоксии. Это мониторинг артериального давления, оксигенации, уровня гликемии и так далее. Нейромониторинг разделяется на глобальный и регионарный. Глобальный нейромониторинг включает в себя такие опции, как внутричерепное и церебральное перфузионное давление, электроэнцефалография, сатурация оттекающей от мозга крови, неинвазивная инфракрасная спектроскопия, индекс реактивности давления и другие. Регионарный нейромониторинг — это мониторинг напряжения кислорода в ткани мозга, микродиализ, мониторинг церебрального кровотока, электрокортикография. Как регионарный, так и глобальный нейромониторинг направлен на выявление морфологических, метаболических или электрофизиологических последствий церебральной ишемии или гипоксии.

Одна мониторинговая опция способна оценить лишь одну модальность: или клиничко-лабораторную, способную стать причиной церебральной ишемии, или патофизиологическую, являющуюся последствием церебральной ишемии. Так, мониторинг артериального давления оценивает только артериальное давление, мониторинг сатурации — оксигенацию, а микродиализ — маркеры клеточной ишемии. Попытки доказать позитивные эффекты той или иной мониторинговой опции на исходы заболевания нейрореанимационных пациентов неизменно терпят крах, поскольку другие мониторинговые опции или не принимаются во внимание, или их вовсе не используют. Это является причиной формирования нигилистического отношения к тем или иным опциям мультимодального мониторинга. Кроме этого, не стоит забывать, что сам по себе мониторинг никак не влияет ни на процесс лечения, ни на исходы заболевания. На них влияют решения по изменению проводи-

in turn, lead to edema, neuroinflammation, mitochondrial dysfunction, synthesis of glutamate and other excitatory amino acids, and cortical depolarization. Ultimately, these pathogenetic cascades cause neuronal cell death due to necrosis, apoptosis, or accidental necrotic death [15].

The prevention and earliest correction of possible secondary brain injury factors are impossible without the use of multimodal monitoring that is a combination of systematic monitoring and neuromonitoring. Systematic clinical and laboratory monitoring evaluates the modalities potentially leading to the development of cerebral ischemia or hypoxia. This monitoring includes evaluation of blood pressure, oxygenation, glycemic level et cetera. Neuromonitoring is divided into global and regional. Global neuromonitoring includes options such as the intracranial and cerebral perfusion pressure, electroencephalography, saturation of blood out flowing from the brain, noninvasive infrared spectroscopy, the pressure reactivity index, and others. Regional neuromonitoring is monitoring of the oxygen tension in the brain tissue, microdialysis, monitoring of cerebral blood flow, and electrocorticography. Both regional and global neuromonitoring is oriented on identification of the morphological, metabolic, and electrophysiological effects of cerebral ischemia or hypoxia.

One monitoring option is capable of assessing only one modality: either clinical laboratory one, which may lead to cerebral ischemia, or pathophysiological one, which is a consequence of cerebral ischemia. For example, blood pressure monitoring evaluates only the blood pressure, oxygen saturation monitoring evaluates oxygenation, and microdialysis evaluates cellular ischemia markers. Attempts to prove the positive effects of a certain monitoring option on disease outcomes in neurocritical care patients fail invariably, because other monitoring options are neither taken into account nor used at all. This is the reason for the formation of a nihilistic attitude to different options of multimodal monitoring. Also, it should be remembered that monitoring by itself has no effect either on the treatment process or on disease outcomes. They are affected by decisions to change ongoing intensive therapy that are, in turn, based on the monitoring data.

A new trend in the development of multimodal monitoring in neurocritical care is widespread implementation of information technologies. The philosophy of this trend is based on simple logics. If the development of isolated monitoring options did not improve outcomes, then it is reasonable to use the maximum possible number of monitoring options, to save the obtained data on a single server, to process the data as fast as possible, to create decision-making algorithms for each of the possible combinations of the obtained data, and to provide the attending neurointensivist with several possible variants of the treatment correction. As a result, a personalized approach to ongoing intensive therapy, which is based on multimodal monitoring and advanced information technologies, is formed [16].

A striking example of using a combination of monitoring and information technologies is application of the

мой интенсивной терапии, которые, в свою очередь, основаны на данных проводимого мониторинга.

Новой тенденцией развития мультимодального мониторинга в нейрореанимации является широкое внедрение информационных технологий. Философия этого направления основана на простой логике. Если развитие изолированных мониторинговых опций не привело к улучшению исходов, то целесообразным является использование максимально возможного количества мониторинговых опций, сохранение полученных данных на едином сервере, максимально быстрая их обработка, создание алгоритмов принятия решений для каждого из возможных комбинаций получаемых данных и предоставление лечащему нейрореаниматологу несколько возможных вариантов коррекции терапии. В результате формируется индивидуализированный подход к проводимой интенсивной терапии, основанный на мультимодальном мониторинге и современных информационных технологиях [16].

Ярким примером использования комбинации мониторинга и информационных технологий является применение индекса реактивности давления (PRx). Этот параметр представляет собою корреляционный коэффициент между флюктуациями медленных волн внутричерепного и артериального давления [17, 18]. В результате мониторинга внутричерепного и артериального давления и дальнейшего специального математического анализа происходит расчет индекса реактивности давления. На основании полученных результатов можно сделать вывод о сохранности ауторегуляции или ее утрате. В результате не только происходит коррекция интенсивной терапии, но и возможно принятие тактических решений, например, о необходимости выполнения наружной декомпрессивной трепанации черепа.

Существует ряд проблем, которые препятствуют быстрой реализации на практике философии комбинации мультимодального мониторинга и информационных технологий [16]. Во-первых, различные мониторинговые системы имеют специфические сигналы, которые сложно привести к общему знаменателю при их сохранении на едином сервере. Во-вторых, серьезной проблемой является «зашумленность» первичной информации. При анализе мониторируемых параметров у постели больного врач без особых затруднений способен понять, какие значения являются истинными, а какие из них являются артефактом или возникли в результате, например, санации пациента или кашля и не требуют какой-либо коррекции. Когда мониторируемые параметры поступают на сервер и утрачена связь с реальной клинической ситуацией, чрезвычайно сложной технической задачей является отделение истинных значений от артефактных. Третьей серьезной проблемой является так называемая проблема «норм». Известно, что для пациентов с сахарным диабетом нормальный уровень гликемии будет выше, чем у пациентов, не имеющих преморбидного сахарного диабета. Достижение «нормального» уровня глюкозы у нейрореанимационного пациента, страдавшего сахарным диабетом

pressure reactivity index (PRx). This parameter includes a correlation coefficient between fluctuations of slow waves of the intracranial and blood pressure [17, 18]. The pressure reactivity index calculation is based on monitoring of the intracranial and blood pressure and a further special mathematical analysis. Based on the obtained results, it is possible to conclude about the preservation or loss of autoregulation. As a result, not only the correction of intensive care occurs, but also making tactical decisions, such as the need to perform external decompressive craniotomy, are becoming possible.

There are several problems that interfere with rapid implementation of the philosophy of a combination of multimodal monitoring and information technologies [16]. First, different monitoring systems possess specific signals that are difficult to be brought to a common standard, when they are stored on a single server. Second, a serious problem is the «noisiness» of primary information. When analyzing monitored parameters at the bedside, the physician is capable of easy understanding which values are true and which ones are an artifact or result from, for example, patient sanitation or cough and do not require any correction. When monitored parameters arrive at the server and the connection with the real clinical situation is lost, separation of the true values from artifacts is an extremely difficult technical problem. The third serious problem is the so-called problem of «norms». It is known that the normal glycemia level in patients with diabetes will be higher than that in patients without premorbid diabetes. Achieving the «normal» glucose level in a neurocritical care patient who had suffered diabetes for many years before the critical condition developed will lead to a decrease in the glucose level in brain cells and will be a factor of secondary brain injury. This is also true for the blood pressure in patients with hypertension, the carbon dioxide level in patients with bronchial asthma, the sodium level in patients with diabetes insipidus, and so on. Therefore, despite the bright prospects for developing the philosophy to use a combination of multimodal monitoring and information technologies in neurocritical care, this approach requires serious efforts and further development.

Specific neurocritical care. In neurocritical care, as in other branches of critical care, new drugs are introduced. For example, an antiepileptic drug Lacosamide (Vimpat). Highly effective drugs present in the market of Western countries for a long time come to the Russian pharmaceutical market. These are Dexmedetomidine (Dexdor) and Acupan (Nefopam). However, a discussion of new drugs is beyond the scope of this review. This section will focus on new trends in neuroprotection.

Neuroprotection is the process of impact on the ischemic penumbra resulting in its cell survival or delayed death [19]. The penumbra, separating the ischemic necrosis area and the intact brain tissue, is comprised of living cells not affected by the powerful pathological event. Death of these cells may result from pathological event or insult. In fact, all neurocritical care procedures are somehow aimed at penumbra cells survival.

много лет до развития у него критического состояния, приведет к снижению уровня глюкозы в клетках мозга и будет являться фактором его вторичного повреждения. Это также справедливо для артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью, уровня углекислоты у пациентов с бронхиальной астмой, уровня натрия у пациентов с несахарным диабетом и так далее. Таким образом, несмотря на радужные перспективы развития философии использования комбинации мультимодального мониторинга и информационных технологий в нейрореаниматологии, этот подход требует серьезной работы и дальнейшего развития.

Специфическая нейрореанимационная интенсивная терапия. В нейрореаниматологии, как и в других направлениях интенсивной терапии, появляются новые препараты. Например, антиэпилептический препарат Лакосамид (Вимпат). На Российский фармацевтический рынок приходят высокоэффективные препараты, существующие на рынке Западных стран уже в течение длительного времени. Это Дексмедетомедин (Дексдор) и Акупан (Нефолам). Однако обсуждение новых препаратов не входит в задачи настоящего обзора. Этот раздел будет посвящен новым тенденциям в нейропротекции.

Нейропротекция — это процесс воздействия на ишемическую пенумбру, в результате которого ее клетки или выживают, или их гибель происходит отсроченно [19]. Пенумбра, разделяя зоны ишемического некроза и интактной мозговой ткани, представляет собою живые, но испытывающие на себе мощное патологическое воздействие клетки. В результате патологического воздействия может произойти гибель этих клеток. По сути, все нейрореанимационные мероприятия так или иначе направлены на выживание клеток пенумбры.

Гипотермия обладает доказанным и очевидным нейропротекторным потенциалом. Это абсолютно справедливо для пациентов с остановкой сердечной деятельности и новорожденных с ишемически-гипоксическим перинатальным повреждением мозга. Этим пациентам гипотермию необходимо начать, как можно раньше. Для остальных групп нейрореанимационных пациентов нейропротективный потенциал гипотермии на данный момент не доказан, однако, ведутся активные исследования, направленные на поиск оптимальных режимов гипотермии. Причина нейропротекторного эффекта гипотермии заключается, по всей вероятности, в том, что она блокирует большинство из известных патогенетических каскадов, запускаемых церебральной ишемией и гипоксией [20].

На протяжении последних нескольких десятилетий было проведено большое количество клинических исследований, изучавших нейропротекторный потенциал различных методик и фармакологических препаратов: применение индуцированной артериальной гипертензии; умеренной гемодилюции; инфра-красного излучения; блокады свободных радикалов при реперфузии; блокады нейронального апоптоза; использование ингибиторов тромбоксана, дантролена; циклоспорина; анти-

Hypothermia has a proven and obvious neuroprotective potential. This is absolutely true for patients with cardiac arrest and neonatal hypoxic-ischemic perinatal brain injury. Hypothermia in these patients should start as early as possible. For other groups of neurocritical care patients, the neuroprotective potential of hypothermia is currently not proved, however, active studies are conducted, which are aimed at searching for the optimal hypothermia regimens. The neuroprotective effect of hypothermia is likely caused by blockade of most of the known pathogenic cascades triggered by cerebral ischemia and hypoxia [20].

Over the past few decades, a large number of clinical trials have been conducted that have investigated the neuroprotective potential of different techniques and pharmaceutical drugs: application of induced hypertension, moderate hemodilution, infra-red radiation, blockade of free radicals during reperfusion, blockade of neuronal apoptosis; the use of thromboxane and dantrolene inhibitors, cyclosporine, anticoagulants, the granulocyte stimulating factor, ketamine, barbiturates, and beta-blockers. Virtually, none of the drugs and none of the techniques were able to demonstrate the neuroprotective effects in clinical trials, even though they had been demonstrated in laboratory preclinical studies [21, 22]. The only exception that rather proves the rule is nimodipine. It was demonstrated that nimodipine given orally starting the first day of the disease at a dose of 60 mg every 4 hours for 14 days resulted in neuroprotective effect in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage of brain aneurysm [23].

The most likely reason for the lack of the proven neuroprotective potential in a variety of pharmaceutical drugs and therapeutic techniques is the consideration that one drug or technique affects one certain cascade of pathogenetic events triggered by cerebral ischemia and hypoxia. Blockade of one cascade is probably not able to significantly affect outcomes of ischemic and hypoxic damage to brain cells, because there are a large number of these cascades and pathways that cause cell death. Based on this prerequisite, a new hypothesis was put forward that the creation of specific «cocktails» consisting of a certain set of pharmaceutical drugs may have the neuroprotective potential [24]. Since different pathogenetic cascades are realized in the genesis of various cerebral accidents, a set of pharmaceutical drugs should be different. Therefore, a «TBI cocktail», «vasospasm cocktail», «ischemic stroke cocktail», and so on, should appear. This philosophy is at the very beginning of its development, a large number of studies on this topic should be conducted. However, this philosophy gives a second wind to such an important branch of neurocritical care as neuroprotection.

Infection control in neurocritical care. The significance of infectious complications for neurocritical care patients can not be overemphasized. The discussed patient population has not only all risk factors typical of critical care patients but also specific ones typical of brain injury patients only. The critical care risk factors include the use of a number of drugs, such as sympathomimetics, and the presence of a large number of catheters, drains, tubes, and

коагулянтов; гранулоцит-стимулирующего фактора; кетамина; барбитуратов; бета-блокаторов. Практически ни одному из препаратов и ни одной из методик не удалось продемонстрировать нейропротекторных свойств в клинических исследованиях, даже если таковые были показаны в лабораторных доклинических работах [21, 22]. Единственным исключением, которое, скорее, подтверждает правило, является нимодипин. Было показано, что энтерально используемый с первых суток заболевания нимодипин в дозе 60 мг каждые 4 часа на протяжении 14 суток обладает нейропротективным эффектом у пациентов со спонтанным субарахноидальным кровоизлиянием из аневризмы сосудов головного мозга [23].

Наиболее вероятной причиной отсутствия доказанного нейропротективного потенциала у различных фармакологических препаратов и терапевтических методик является тот факт, что один препарат или методика воздействует на какой-либо один патогенетический каскад, запущенный церебральной ишемией и гипоксией. Блокада одного каскада, вероятно, не способна существенно повлиять на исходы ишемического и гипоксического повреждения клеток мозга, поскольку существует большое количество таких каскадов и путей, вызывающих клеточную гибель. Исходя из этой предпосылки, появилась новая гипотеза о том, что создание своеобразных «коктейлей», состоящих из определенного набора фармакологических препаратов, может иметь нейропротекторный потенциал [24]. Поскольку в генезе различных церебральных катастроф реализуются различные патогенетические каскады, набор фармакологических препаратов должен отличаться. Таким образом, должны появиться «коктейль ЧМТ», «коктейль вазоспазм», «коктейль ишемический инсульт» и так далее. Эта философия находится в самом начале своего развития, и должно быть проведено огромное количество исследований, посвященных этой тематике. Однако эта философия придает второе дыхание такому важному направлению нейрореаниматологии, как нейропротекция.

Инфекционный контроль в нейрореаниматологии. Значимость инфекционных осложнений для нейрореанимационных пациентов невозможно переоценить. Обсуждаемая популяция пациентов обладает не только всеми факторами риска, типичными для общереанимационных больных, но также специфическими, характерными исключительно для пациентов с повреждением головного мозга. К общереанимационным факторам риска относятся использование ряда препаратов, например, симпатомиметиков, и наличие большого количества катетеров, дренажей, трубок и других инвазивных устройств, создающих сообщение окружающей среды с внутренними органами, полостями, просветом кровеносных сосудов [25]. Следует уделить особое внимание характеристикам среды, окружающей нейрореанимационных пациентов. Во-первых, высокая концентрация тяжелых пациентов в условиях ограниченного ресурса среднего медицинского персонала, а

other invasive devices creating a contact between the environment and the internal organs, cavities, and the lumen of blood vessels [25]. Special attention should be paid to characteristics of the environment surrounding neurocritical care patients. First, a high concentration of serious patients under conditions of a limited resource of the nursing staff as well as insufficient compliance with the hand hygiene and infection control at the time of patient care leads to transmission of bacteria from patient to patient by the staff and to the infection with hospital-acquired strains of microorganisms. Second, the nosocomial flora has an increased virulence and pan-resistance to antibacterial drugs. These factors make the environment of the neurocritical care patient extremely aggressive.

The risk factor of infectious complications, which is specific to neurocritical care patients, is the immune system suppression due to alteration of neutrophils, decrease in the production of immunoglobulins, and inhibition of T lymphocyte functions. In addition, glucocorticosteroid hormones often used in neurocritical care also possess the immunosuppressive effects [26–31]. There is a direct relationship between the degree of a brain injury and the incidence rate and severity of nosocomial infections. However, infectious complications alone occupy leading positions in the structure of all somatic complications in neurocritical care patients. One of the recent studies conducted in patients with traumatic brain injury demonstrated that the systemic inflammation response syndrome was developed in 60% of the patients, pneumonia in 41%, sepsis and septic shock in 36%, ventilator-associated pneumonia in 18%, and the infection of the urinary system in 13%. For comparison, the lowest frequency of somatic complications was accounted for acute myocardial infarction (2%), and the highest one was accounted for hyperglycemia (79%) [32]. According to other authors, the incidence rate of infectious complications may be much higher. For example, according to one study, pneumonia was developed in 72% of neurocritical care patients [33].

Another relevant and specific problem of neurocritical care is intracranial nosocomial infectious complications. 6% of patients who underwent craniotomy developed meningitis [34]. The risk factors include the duration of surgery longer than 6 hours, repeated operations, inflammation at the site of a surgical approach as well as approach features associated with exposing the paranasal sinuses.

The incidence rate of ventriculitis and meningitis in patients with an external ventricular drainage is even higher (up to 22%) [35]. It is not known, how the duration of an external ventricular drainage affects the incidence rate of intracranial infectious complications, despite certain evidence that elongating the external drainage time should result in an increased incidence of meningitis [36]. The significant risk factors for the development of intracranial infectious complications upon an external ventricular drainage include liquorrhea from the drainage point, administration of drugs into the drainage or its simple flushing, often cerebrospinal fluid sampling and drainage displacement [37–40].

также недостаточного соблюдения правил гигиены рук и инфекционного контроля во время ухода за больными, приводит к переносу персоналом бактерий от пациента к пациенту и заражению внутрибольничными штаммами микроорганизмов. Во-вторых, нозокомиальная флора обладает повышенной вирулентностью и панрезистентностью к антибактериальным препаратам. Эти факторы делают среду пребывания нейрореанимационного пациента крайне агрессивной.

Специфическими для нейрореанимационных пациентов факторами риска развития инфекционных осложнений является угнетение иммунной системы за счет снижения секреции нейтрофилами супероксидазы, уменьшения продукции иммуноглобулинов и угнетения функций Т-лимфоцитов. Кроме этого, часто используемые в нейрореаниматологии глюкокортикоидные гормоны также обладают иммуносупрессивными эффектами [26–31]. Существует прямая зависимость между степенью повреждения головного мозга и частотой, а также тяжестью нозокомиальных инфекций. При этом сами по себе инфекционные осложнения занимают лидирующие позиции в структуре всех соматических осложнений у нейрореанимационных пациентов. В одном из последних исследований, проведенном у пострадавших с черепно-мозговой травмой, было показано, что синдром системной воспалительной реакции развивался у 60% пациентов, пневмония — у 41%, сепсис и септический шок — у 36%, вентилятор-ассоциированная пневмония — у 18%, а инфекция мочевыделительной системы — у 13%. Для сравнения, наименьшая частота соматических осложнений приходилась на острый инфаркт миокарда (2%), а наибольшая — на гипергликемию (79%) [32]. По данным других авторов, частота инфекционных осложнений может быть гораздо выше. Так, например, в одном из исследований пневмония развивалась у 72% нейрореанимационных пациентов [33].

Еще одной актуальной и специфической для нейрореаниматологии проблемой являются интракраниальные нозокомиальные инфекционные осложнения. У 6% пациентов, перенесших краниотомию, развивается менингит [34]. Факторами риска являются длительность операции более 6 часов, повторные операции, наличие воспаления в месте хирургического доступа, а также особенности доступа, связанные с обнажением придаточных пазух носа.

Частота вентикулита и менингита у пациентов с наружным вентрикулярным дренажем еще выше и достигает 22% [35]. Не известно, как длительность наружного вентрикулярного дренирования влияет на частоту развития интракраниальных инфекционных осложнений, несмотря на определенную очевидность того, что с удлинением времени наружного дренирования должна увеличиваться заболеваемость менингитом [36]. Достоверными факторами риска развития интракраниальных инфекционных осложнений при наружном вентрикулярном дренировании являются ликворея из места стояния дренажа, введение в дренаж каких-либо препара-

The significance of the nosocomial infection problem is determined by the effect of nosocomial infections on the course and outcome of disease. The duration of critical care unit stay for patients with nosocomial infectious complications is significantly longer than that for patients without these complications. The development of severe infectious somatic complications or sepsis is an independent predictor of chronic organ dysfunctions, persistent cognitive impairments, gross disability, and even death [41–44]. Intracranial nosocomial infections also significantly lengthen the time of patient's stay at the neurocritical care unit, significantly aggravate the condition of patients, and may be the direct cause of death.

The infection control includes a number of important procedures such as the hand hygiene, preventing staff mediated transmission of the microflora from patient to patient, logistics of intraunit rotation of patients, daily monitoring of infectious complications and the spectrum of pathogens at the unit, timely detection of infection episodes, and antibacterial policy (containment, rotation, timely escalation, de-escalation) [45]. To prevent the development of nosocomial infectious complications, in parallel with the infection control, a special emphasis should be laid on the ratio of the number of patients to the number of nurses. The 1 : 1 ratio is optimal for the prevention of infectious complications.

Firm commitment to the principles of the infection control, daily and thorough compliance with all its aspects enables not only to reduce the incidence rate of both intra- and extracranial nosocomial infectious complications but also to change in principle the microflora spectrum in the neurocritical care unit with a predominance of the Gram-positive flora over the Gram-negative one [46]. Unfortunately, the infection control has not become routine for domestic neurocritical care yet, and the ratio of the number of patients to the number of critical care nurses is far from ideal. However, it should be emphasized that the lack of the infection control in the critical care unit not only leads to increasing the time of a patient's stay and to worsening outcomes of disease but also makes the employment of new methods of multimodal monitoring and intensive care useless.

Conclusion

Critical care in neurology and neurosurgery, being part of a general critical care, has its own features. Sophisticated organization of the critical care unit for neurological and neurosurgical patients as well as training the intensivists capable to professional managing these patients might significantly improve outcomes. Multimodal monitoring, new information technologies, the use of pharmaceutical drugs and therapeutic techniques with allowance for the pathogenetic cascades triggered by cerebral ischemia and hypoxia can significantly improve the results of treatment and disease outcomes. However, without the rigorous infection control, outcomes of neurocritical care patients worsen significantly due to severe nosocomial infectious complications.

тов или простое его промывание, частый забор ликвора и переустановка дренажа [37–40].

Значимость проблемы нозокомиальных инфекционных заболеваний определяется влиянием последних на течение заболевания и на его исходы. Длительность пребывания в отделении реанимации пациентов с нозокомиальными инфекционными осложнениями достоверно дольше, чем у больных, не имеющих этих осложнений. Развитие тяжелых инфекционных соматических осложнений или сепсиса является независимым предиктором развития хронических органических дисфункций, устойчивых когнитивных нарушений, грубой инвалидизации и даже смерти [41–44]. Интракраниальные нозокомиальные инфекционные заболевания также существенно удлиняют время пребывания пациента в отделении нейрореанимации, достоверно утяжеляют состояние больных, и могут явиться непосредственной причиной летального исхода.

Инфекционный контроль включает в себя ряд таких важных мероприятий, как гигиена рук, недопущение переноса персоналом микрофлоры от пациента к пациенту, логистика внутриотделенческой ротации пациентов, ежедневный мониторинг инфекционных осложнений и спектра возбудителей в отделении, своевременное выявление вспышек инфекции и антибактериальная политика (сдерживание, ротация, своевременная эскалация, де-эскалация) [45]. Для профилактики развития нозокомиальных инфекционных осложнений параллельно с инфекционным контролем следует особое значение уделять соотношению числа пациентов к числу медицинских сестер. Оптимальным для профилактики инфекционных осложнений является соотношение 1 : 1.

Строгая приверженность принципам инфекционного контроля, ежедневное и тщательное следование

всем его аспектам позволяет не только снизить частоту как интра-, так и экстракраниальных нозокомиальных инфекционных осложнений, но и принципиально изменить спектр микрофлоры отделения нейрореанимации с преобладанием грамположительной флоры над грамотрицательной [46]. К сожалению, для отечественной нейрореаниматологии до сих пор инфекционный контроль не стал рутинным, а соотношение числа пациентов к числу реанимационных сестер далеко от идеального. Вместе с этим следует подчеркнуть, что отсутствие инфекционного контроля в отделении не только приводит к увеличению времени пребывания пациента в реанимации и ухудшению исходов заболевания, но и делает использование новых методик мультимодального мониторинга и интенсивной терапии бессмысленным.

Заключение

Реаниматология в неврологии и нейрохирургии, являясь частью общей реаниматологии, имеет свои особенности. Продуманная организация отделения реанимации для неврологических и нейрохирургических пациентов, а также обучение анестезиолога-реаниматолога специфике ведения этих пациентов позволяет улучшить исходы. Мультимодальный мониторинг, новые информационные технологии, использование фармакологических препаратов и терапевтических методик с учетом патогенетических каскадов, запускаемых церебральной ишемией и гипоксией, способны существенно улучшить результаты лечения и исходы заболевания. Однако без скрупулезного инфекционного контроля исходы заболеваний нейрореанимационных пациентов существенно ухудшаются в связи с тяжелыми нозокомиальными инфекционными осложнениями.

Литература

1. *Аврущенко М.Ш., Мороз В.В., Острова И.В.* Постреанимационные изменения мозга на уровне нейрональных популяций: закономерности и механизмы. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 69–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-69>
2. *Аврущенко М.Ш., Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Острова И.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б.* Влияние миметика фактора роста нервов GK-2 на структурно-функциональное состояние мозга в раннем постреанимационном периоде (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 19–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-5-19>
3. *Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Шапошников А.А., Борисов К.Ю., Черпаков Р.А., Шулгина Н.М.* Фармакологическое прекондиционирование: роль опиоидных пептидов. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 51–55. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-51>
4. *Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Плотников Е.Ю., Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Шапошников А.А., Черпаков Р.А., Шмелева Е.В.* Механизмы фармакологического прекондиционирования мозга и сравнительная эффективность препаратов – ингибиторов гликоген-синтаз-киназы-3 бета прямого и непрямого действия (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2012; 8 (6): 37–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-37>
5. *Kramer A.H., Zygun D.A.* Do neurocritical care units save lives? Measuring the impact of specialized ICUs. *Neurocrit. Care*. 2011; 14 (3): 329–333. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-011-9530-y>. PMID: 21424177
6. *Knopf L., Staff I., Gomes J., McCullough L.* Impact of a neurointensivist on outcomes in critically ill stroke patients. *Neurocrit. Care*. 2012; 16 (1): 63–71. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-011-9620-x>. PMID: 21847702
7. *Teasdale G., Jennett B.* Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974; 2 (7872): 81–84. PMID: 4136544

References

1. *Avrushchenko M.Sh., Moroz V.V., Ostrova I.V.* Postreanimatsionnye izmeneniya mozga na urovne neuronalnykh populyatsii: zakonomernosti i mekhanizmy. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Postresuscitation changes in the brain at the level of neuronal populations: patterns and mechanisms. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 69–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-69>. [In Russ.]
2. *Avrushchenko M.Sh., Zarzhetsky Yu.V., Moroz V.V., Ostrova I.V., Gudashева T.A., Seredenin S.B.* Vliyanie mimetika faktora rosta nervov GK-2 na strukturno-funktsionalnoe sostoyanie mozga v ranнем postreanimatsionnom periode (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Effect of the nerve growth factor mimetic GK-2 on brain structural and functional state in the early postresuscitation period. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (5): 19–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-5-19>. [In Russ.]
3. *Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Shaposhnikov A.A., Borisov K.Yu., Cherpakov R.A., Shulgina N.M.* Farmakologicheskoe prekonitsionirovanie: rol opioidnykh peptidov. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Pharmacological preconditioning: role of opioid peptides. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (3): 51–55. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-51>. [In Russ.]
4. *Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Plotnikov E.Yu., Borisov K.Yu., Shaibakova V.L., Shaposhnikov A.A., Cherpakov R.A., Shmeleva E.V.* Mekhanizmy farmakologicheskogo prekonitsionirovaniya mozga i sravnitel'naya effektivnost preparatov – ingibitorov glikogen-sintetazy-kinazy-3 beta pryamogo i nepryamogo deystviya (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [The mechanisms of pharmacological preconditioning of the brain and the comparative efficacy of the drugs – direct- and indirect-acting glycogen synthase kinase-3β inhibitors: experimental study. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (6): 37–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-37>. [In Russ.]

8. Teasdale G.M., Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir. (Wien)*. 1976; 34 (1–4): 45–55. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01405862>. PMID: 961490
9. Benzer A., Mitterschiffthaler G., Marosi M., Luef G., Pühringer F., De La Renotiere K., Lehner H., Schmutzhard E. Prediction of nonsurvival after trauma: Innsbruck Coma Scale. *Lancet*. 1991; 338 (8773): 977–978. PMID: 1681344
10. Starmark J.E., Stalhammar D., Holmgren E. The Reaction Level Scale (RLS85). Manual and guidelines. *Acta Neurochir. (Wien)*. 1988; 91 (1–2): 12–20. PMID: 3394542
11. Wijdicks E.F., Bamlet W.R., Maramattom B.V., Manno E.M., McClelland R.L. Validation of a new coma scale: The FOUR Score. *Ann. Neurol*. 2005; 58 (4): 585–593. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20611>. PMID: 16178024
12. Fugate J.E., Rabinstein A.A., Claassen D.O., White R.D., Wijdicks E.F. The FOUR score predicts outcome in patients after cardiac arrest. *Neurocrit. Care*. 2010; 13 (2): 205–210. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-010-9407-5>. PMID: 20645026
13. Sadaka F., Patel D., Lakshmanan R. The FOUR score predicts outcome in patients after traumatic brain injury. *Neurocrit. Care*. 2012; 16 (1): 95–101. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-011-9617-5>. PMID: 21845490
14. Stead L.G., Wijdicks E.F., Bhagra A., Kashyap R., Belloio M.F., Nash D.L., Enduri S., Schears R., William B. Validation of a new coma scale, the FOUR score, in the emergency department. *Neurocrit. Care*. 2009; 10 (1): 50–54. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-008-9145-0>. PMID: 18807215
15. Stocchetti N., Roux P.L., Vespa P., Oddo M., Citerio G., Andrews P.J., Stevens R.D., Sharshar T., Taccone F.S., Vincent J.L. Clinical review: Neuromonitoring – an update. *Crit. Care*. 2013; 17 (1): 201. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11513>. PMID: 23320763
16. Sivaganesan A., Manley G.T., Huang M.C. Informatics for neurocritical care: challenges and opportunities. *Neurocrit. Care*. 2014; 20 (1): 132–141. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-013-9872-8>. PMID: 23884510
17. Jaeger M., Dengl M., Meixensberger J., Schuhmann M.U. Effects of cerebrovascular pressure reactivity-guided optimization of cerebral perfusion pressure on brain tissue oxygenation after traumatic brain injury. *Crit. Care Med*. 2010; 38 (5): 1343–1347. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181d45530>. PMID: 20154598
18. Zweifel C., Lavinio A., Steiner L.A., Radolovich D., Smielewski P., Timofeev I., Hiler M., Balestreri M., Kirkpatrick P.J., Pickard J.D., Hutchinson P., Czosnyka M. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity in patients with head injury. *Neurosurg. Focus*. 2008; 25 (4): E2. <http://dx.doi.org/10.3171/FOC.2008.25.10.E2>. PMID: 18828700
19. Vajda F.J. Neuroprotection and neurodegenerative disease. *J. Clin. Neurosci*. 2002; 9 (1): 4–8. PMID: 11749009
20. Karnatovskaia L.V., Wartenberg K.E., Freeman W.D. Therapeutic hypothermia for neuroprotection: history, mechanisms, risks, and clinical applications. *Neurohospitalist*. 2014; 4 (3): 153. <http://dx.doi.org/10.1177/1941874413519802>
21. O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A., Horky L.L., van der Worp B.H., Howells D.W. 1,026 Experimental treatments in acute stroke. *Ann. Neurol*. 2006; 59 (3): 467–477. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20741>. PMID: 16453316
22. Kidwell C.S., Liebeskind D.S., Starkman S., Saver J.L. Trends in acute ischemic stroke trials through the 20th century. *Stroke*. 2001; 32 (6): 1349–1359. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.32.6.1349>. PMID: 11387498
23. Pickard J.D., Murray G.D., Illingworth R., Shaw M.D., Teasdale G.M., Foy P.M., Humphrey P.R., Lang D.A., Nelson R., Richards P. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ*. 1989; 298 (6674): 636–642. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.298.6674.636>. PMID: 2496789
24. Kofke W.A. Incrementally applied multifaceted therapeutic bundles in neuroprotection clinical trials...time for change. *Neurocrit. Care*. 2010; 12 (3): 438–444. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-010-9332-7>. PMID: 20146027
25. Ortiz R., Lee K. Nosocomial infections in neurocritical care. *Cur. Neurol. Neurosci. Rep*. 2006; 6 (6): 525–530. <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-006-0056-1>. PMID: 17074289
26. Chamorro A., Urra X., Planas A.M. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke*. 2007; 38 (3): 1097–1103. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000258346.68966.9d>. PMID: 17255542
27. Dziedzic T., Slowik A., Szczudlik A. Nosocomial infections and immunity: lesson from brain-injured patients. *Crit. Care*. 2004; 8 (4): 266–270. PMID: 15312209
28. Meisel C., Schwab J.M., Prass K., Meisel A., Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat. Rev. Neurosci*. 2005; 6 (10): 775–786. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1765>. PMID: 16163382
29. Prass K., Meisel C., Höflich C., Braun J., Halle E., Wolf T., Ruscher K., Victorov I.V., Priller J., Dirnagl U., Volk H.D., Meisel A. Stroke-induced
5. Kramer A.H., Zygun D.A. Do neurocritical care units save lives? Measuring the impact of specialized ICUs. *Neurocrit. Care*. 2011; 14 (3): 329–333. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-011-9530-y>. PMID: 21424177
6. Knopf L., Staff I., Gomes J., McCullough L. Impact of a neurointensivist on outcomes in critically ill stroke patients. *Neurocrit. Care*. 2012; 16 (1): 63–71. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-011-9620-x>. PMID: 21847702
7. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974; 2 (7872): 81–84. PMID: 4136544
8. Teasdale G.M., Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir. (Wien)*. 1976; 34 (1–4): 45–55. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01405862>. PMID: 961490
9. Benzer A., Mitterschiffthaler G., Marosi M., Luef G., Pühringer F., De La Renotiere K., Lehner H., Schmutzhard E. Prediction of nonsurvival after trauma: Innsbruck Coma Scale. *Lancet*. 1991; 338 (8773): 977–978. PMID: 1681344
10. Starmark J.E., Stalhammar D., Holmgren E. The Reaction Level Scale (RLS85). Manual and guidelines. *Acta Neurochir. (Wien)*. 1988; 91 (1–2): 12–20. PMID: 3394542
11. Wijdicks E.F., Bamlet W.R., Maramattom B.V., Manno E.M., McClelland R.L. Validation of a new coma scale: The FOUR Score. *Ann. Neurol*. 2005; 58 (4): 585–593. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20611>. PMID: 16178024
12. Fugate J.E., Rabinstein A.A., Claassen D.O., White R.D., Wijdicks E.F. The FOUR score predicts outcome in patients after cardiac arrest. *Neurocrit. Care*. 2010; 13 (2): 205–210. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-010-9407-5>. PMID: 20645026
13. Sadaka F., Patel D., Lakshmanan R. The FOUR score predicts outcome in patients after traumatic brain injury. *Neurocrit. Care*. 2012; 16 (1): 95–101. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-011-9617-5>. PMID: 21845490
14. Stead L.G., Wijdicks E.F., Bhagra A., Kashyap R., Belloio M.F., Nash D.L., Enduri S., Schears R., William B. Validation of a new coma scale, the FOUR score, in the emergency department. *Neurocrit. Care*. 2009; 10 (1): 50–54. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-008-9145-0>. PMID: 18807215
15. Stocchetti N., Roux P.L., Vespa P., Oddo M., Citerio G., Andrews P.J., Stevens R.D., Sharshar T., Taccone F.S., Vincent J.L. Clinical review: Neuromonitoring – an update. *Crit. Care*. 2013; 17 (1): 201. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11513>. PMID: 23320763
16. Sivaganesan A., Manley G.T., Huang M.C. Informatics for neurocritical care: challenges and opportunities. *Neurocrit. Care*. 2014; 20 (1): 132–141. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-013-9872-8>. PMID: 23884510
17. Jaeger M., Dengl M., Meixensberger J., Schuhmann M.U. Effects of cerebrovascular pressure reactivity-guided optimization of cerebral perfusion pressure on brain tissue oxygenation after traumatic brain injury. *Crit. Care Med*. 2010; 38 (5): 1343–1347. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181d45530>. PMID: 20154598
18. Zweifel C., Lavinio A., Steiner L.A., Radolovich D., Smielewski P., Timofeev I., Hiler M., Balestreri M., Kirkpatrick P.J., Pickard J.D., Hutchinson P., Czosnyka M. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity in patients with head injury. *Neurosurg. Focus*. 2008; 25 (4): E2. <http://dx.doi.org/10.3171/FOC.2008.25.10.E2>. PMID: 18828700
19. Vajda F.J. Neuroprotection and neurodegenerative disease. *J. Clin. Neurosci*. 2002; 9 (1): 4–8. PMID: 11749009
20. Karnatovskaia L.V., Wartenberg K.E., Freeman W.D. Therapeutic hypothermia for neuroprotection: history, mechanisms, risks, and clinical applications. *Neurohospitalist*. 2014; 4 (3): 153. <http://dx.doi.org/10.1177/1941874413519802>
21. O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A., Horky L.L., van der Worp B.H., Howells D.W. 1,026 Experimental treatments in acute stroke. *Ann. Neurol*. 2006; 59 (3): 467–477. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20741>. PMID: 16453316
22. Kidwell C.S., Liebeskind D.S., Starkman S., Saver J.L. Trends in acute ischemic stroke trials through the 20th century. *Stroke*. 2001; 32 (6): 1349–1359. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.32.6.1349>. PMID: 11387498
23. Pickard J.D., Murray G.D., Illingworth R., Shaw M.D., Teasdale G.M., Foy P.M., Humphrey P.R., Lang D.A., Nelson R., Richards P. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ*. 1989; 298 (6674): 636–642. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.298.6674.636>. PMID: 2496789
24. Kofke W.A. Incrementally applied multifaceted therapeutic bundles in neuroprotection clinical trials...time for change. *Neurocrit. Care*. 2010; 12 (3): 438–444. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-010-9332-7>. PMID: 20146027
25. Ortiz R., Lee K. Nosocomial infections in neurocritical care. *Cur. Neurol. Neurosci. Rep*. 2006; 6 (6): 525–530. <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-006-0056-1>. PMID: 17074289
26. Chamorro A., Urra X., Planas A.M. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke*. 2007; 38 (3): 1097–1103. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000258346.68966.9d>. PMID: 17255542
27. Dziedzic T., Slowik A., Szczudlik A. Nosocomial infections and immunity: lesson from brain-injured patients. *Crit. Care*. 2004; 8 (4): 266–270. PMID: 15312209
28. Meisel C., Schwab J.M., Prass K., Meisel A., Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat. Rev. Neurosci*. 2005; 6 (10): 775–786. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1765>. PMID: 16163382
29. Prass K., Meisel C., Höflich C., Braun J., Halle E., Wolf T., Ruscher K., Victorov I.V., Priller J., Dirnagl U., Volk H.D., Meisel A. Stroke-induced

Reviews

- immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J. Exp. Med.* 2003; 198 (5): 725–736. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20021098>. PMID: 12939340
30. Woiciechowsky C., Asadullah K., Nestler D., Eberhardt B., Platzer C., Schöning B., Glöckner F., Lanksch W.R., Volk H.D., Döcke W.D. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury. *Nat. Med.* 1998; 4 (7): 808–813. <http://dx.doi.org/10.1038/nm0798-808>. PMID: 9662372
 31. Wong C.H., Jenne C.N., Lee W.Y., Leger C., Kubes P. Functional innervation of hepatic iNKT cells is immunosuppressive following stroke. *Science.* 2011; 334 (6052): 101–105. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1210301>. PMID: 21921158
 32. Muehlschlegel S., Carandang R., Ouillette C., Hall W., Anderson F., Goldberg R. Frequency and impact of intensive care unit complications on moderate-severe traumatic brain injury: early results of the Outcome Prognostication in Traumatic Brain Injury (OPTIMISM) Study. *Neurocrit. Care.* 2013; 18 (3): 318–331. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-013-9817-2>. PMID: 23377884
 33. Schirmer-Mikalsen K., Moen K.G., Skandsen T., Vik A., Klepstad P. Intensive care and traumatic brain injury after the introduction of a treatment protocol: a prospective study. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2013; 57 (1): 46–55. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2012.02785.x>. PMID: 23095138
 34. Kourbeti I.S., Jacobs A.V., Koslow M., Karabetsos D., Holzman R.S. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. *Neurosurgery.* 2007; 60 (2): 317–325. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000249266.26322.25>. PMID: 17290182
 35. Lozier A.P., Sciacca R.R., Romagnoli M.F., Connolly E.S.Jr. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery.* 2008; 62 (Suppl 2): 688–700. <http://dx.doi.org/10.1227/01.neu.0000316273.35833.7c>. PMID: 18596436
 36. Stenehjem E., Armstrong W.S. Central nervous system device infections. *Infect Dis. Clin. North Am.* 2012; 26 (1): 89–110. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2011.09.006>. PMID: 22284378
 37. Lyke K.E., Obasanjo O.O., Williams M.A., O'Brien M., Chotani R., Perl T.M. Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33 (12): 2028–2033. <http://dx.doi.org/10.1086/324492>. PMID: 11712094
 38. Mayhall C.G., Archer N.H., Lamb V.A., Spadora A.C., Baggett J.W., Ward J.D., Narayan R.K. Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310 (9): 553–559. PMID: 6694707
 39. Hoefnagel D., Dammers R., Ter Laak-Poort M.P., Avezaat C.J. Risk factors for infections related to external ventricular drainage. *Acta Neurochir. (Wien).* 2008; 150 (3): 209–214. <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-007-1458-9>. PMID: 18278575
 40. Chi H., Chang K.Y., Chang H.C., Chiu N.C., Huang F.Y. Infections associated with indwelling ventriculostomy catheters in a teaching hospital. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14 (3): e216–e219. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2009.04.006>. PMID: 19647466
 41. Kourbeti I.S., Vakis A.F., Papadakis J.A., Karabetsos D.A., Bertsias G., Filippou M., Ioannou A., Neophytou C., Anastasaki M., Samonis G. Infections in traumatic brain injury patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 (4): 359–364. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03625.x>. PMID: 21851488
 42. Westendorp W.F., Nederkoorn P.J., Vermeij J.D., Dijkgraaf M.G., van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2011; 11: 110. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-11-110>. PMID: 21933425
 43. Hall M.J., Williams S.N., DeFrances C.J., Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief.* 2011; 62: 1–8. PMID: 22142805
 44. Iwashyna T.J., Ely E.W., Smith D.M., Langa K.M. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010; 304 (16): 1787–1794. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1553>. PMID: 20978258
 45. Gastmeier P. Evidence-based infection control in the ICU (except catheters). *Curr. Opin. Crit. Care.* 2007; 13 (5): 557–562. <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e328288811a>. PMID: 17762236
 46. Invereigbu K., Dave J., Pittard A. Nosocomial infections. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain.* 2005; 5 (1): 14–17. <http://dx.doi.org/10.1093/bjaceaccp/mki006>.
 27. Dziedzic T., Slowik A., Szczudlik A. Nosocomial infections and immunity: lesson from brain-injured patients. *Crit. Care.* 2004; 8 (4): 266–270. PMID: 15312209
 28. Meisel C., Schwab J.M., Prass K., Meisel A., Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005; 6 (10): 775–786. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1765>. PMID: 16163382
 29. Prass K., Meisel C., Höflich C., Braun J., Halle E., Wolf T., Ruscher K., Victorov I.V., Priller J., Dirnagl U., Volk H.D., Meisel A. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J. Exp. Med.* 2003; 198 (5): 725–736. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20021098>. PMID: 12939340
 30. Woiciechowsky C., Asadullah K., Nestler D., Eberhardt B., Platzer C., Schöning B., Glöckner F., Lanksch W.R., Volk H.D., Döcke W.D. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury. *Nat. Med.* 1998; 4 (7): 808–813. <http://dx.doi.org/10.1038/nm0798-808>. PMID: 9662372
 31. Wong C.H., Jenne C.N., Lee W.Y., Leger C., Kubes P. Functional innervation of hepatic iNKT cells is immunosuppressive following stroke. *Science.* 2011; 334 (6052): 101–105. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1210301>. PMID: 21921158
 32. Muehlschlegel S., Carandang R., Ouillette C., Hall W., Anderson F., Goldberg R. Frequency and impact of intensive care unit complications on moderate-severe traumatic brain injury: early results of the Outcome Prognostication in Traumatic Brain Injury (OPTIMISM) Study. *Neurocrit. Care.* 2013; 18 (3): 318–331. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-013-9817-2>. PMID: 23377884
 33. Schirmer-Mikalsen K., Moen K.G., Skandsen T., Vik A., Klepstad P. Intensive care and traumatic brain injury after the introduction of a treatment protocol: a prospective study. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2013; 57 (1): 46–55. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2012.02785.x>. PMID: 23095138
 34. Kourbeti I.S., Jacobs A.V., Koslow M., Karabetsos D., Holzman R.S. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. *Neurosurgery.* 2007; 60 (2): 317–325. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000249266.26322.25>. PMID: 17290182
 35. Lozier A.P., Sciacca R.R., Romagnoli M.F., Connolly E.S.Jr. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery.* 2008; 62 (Suppl 2): 688–700. <http://dx.doi.org/10.1227/01.neu.0000316273.35833.7c>. PMID: 18596436
 36. Stenehjem E., Armstrong W.S. Central nervous system device infections. *Infect Dis. Clin. North Am.* 2012; 26 (1): 89–110. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2011.09.006>. PMID: 22284378
 37. Lyke K.E., Obasanjo O.O., Williams M.A., O'Brien M., Chotani R., Perl T.M. Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33 (12): 2028–2033. <http://dx.doi.org/10.1086/324492>. PMID: 11712094
 38. Mayhall C.G., Archer N.H., Lamb V.A., Spadora A.C., Baggett J.W., Ward J.D., Narayan R.K. Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310 (9): 553–559. PMID: 6694707
 39. Hoefnagel D., Dammers R., Ter Laak-Poort M.P., Avezaat C.J. Risk factors for infections related to external ventricular drainage. *Acta Neurochir. (Wien).* 2008; 150 (3): 209–214. <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-007-1458-9>. PMID: 18278575
 40. Chi H., Chang K.Y., Chang H.C., Chiu N.C., Huang F.Y. Infections associated with indwelling ventriculostomy catheters in a teaching hospital. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14 (3): e216–e219. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2009.04.006>. PMID: 19647466
 41. Kourbeti I.S., Vakis A.F., Papadakis J.A., Karabetsos D.A., Bertsias G., Filippou M., Ioannou A., Neophytou C., Anastasaki M., Samonis G. Infections in traumatic brain injury patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 (4): 359–364. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03625.x>. PMID: 21851488
 42. Westendorp W.F., Nederkoorn P.J., Vermeij J.D., Dijkgraaf M.G., van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2011; 11: 110. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-11-110>. PMID: 21933425
 43. Hall M.J., Williams S.N., DeFrances C.J., Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief.* 2011; 62: 1–8. PMID: 22142805
 44. Iwashyna T.J., Ely E.W., Smith D.M., Langa K.M. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010; 304 (16): 1787–1794. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1553>. PMID: 20978258
 45. Gastmeier P. Evidence-based infection control in the ICU (except catheters). *Curr. Opin. Crit. Care.* 2007; 13 (5): 557–562. <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e328288811a>. PMID: 17762236
 46. Invereigbu K., Dave J., Pittard A. Nosocomial infections. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain.* 2005; 5 (1): 14–17. <http://dx.doi.org/10.1093/bjaceaccp/mki006>.

Поступила 16.05.14

Submitted 16.05.14