

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ЛЬВІВСЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА
ГАЛИЦЬКОГО**

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

МЕРЗА РОМАНА ОРЕСТІВНА

УДК 616.24-085.816.2-06:616.831]-001-005.1-036.11

**ДИСЕРТАЦІЯ
ОБґРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ТЕХНОЛОГІЇ МЕХАНІЧНОЇ
ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ПОШКОДЖЕННЯМ
ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

222 — Медицина

22 — Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Р.О. Мерза

Науковий керівник:

Підгірний Ярослав Михайлович

доктор медичних наук, професор

ЛЬВІВ 2023

АНОТАЦІЯ

Мерза Р. О. Обґрунтування вибору технології механічної вентиляції легень у хворих з гострим пошкодженням головного мозку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2023.

Дисертаційна робота присвячена вивченню ефективності різних технологій механічної вентиляції легень у хворих з гострим пошкодженням головного мозку, їх впливам на гемодинаміку, запалення, киснево-транспортну систему крові.

Гостре пошкодження головного мозку (ГПГМ) - визначається як гострий церебральний розлад внаслідок травми або цереброваскулярної події (зокрема, субарахноїдальний крововилив, внутрішньочерепний крововилив або гострий ішемічний інсульт). Пацієнти з ГПГМ становлять до 20% осіб, які отримують штучну вентиляцію легень у всьому світі, однак наразі існує мало даних, щоб інформувати про вибір оптимальних цілей і стратегій вентиляції в цій популяції. У той час як цілі МВЛ чітко визначені у пацієнтів із гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), пацієнти з ГПГМ були значною мірою виключені з знакових досліджень ГРДС. Екстраполяція цих цілей на популяцію хворих з ГПГМ може спричинити конфлікти між пріоритетами вентиляції, характерними для мозку та легенів.

Було проведено відкрите контрольоване рандомізоване дослідження для порівняння методів МВЛ у хворих з ГПГМ. Оцінено ефективність трьох

технологій МВЛ у хворих з ГПГМ: механічна вентиляція легень котрольована по тиску, об'єму та IntelliVent-ASV (в режимі «пошкодження ЦНС»).

Метою роботи було підвищити ефективність лікування хворих з ГПГМ шляхом визначення оптимального періоду початку МВЛ, технології її проведення, критеріїв та терміну відлучення даної категорії хворих від МВЛ.

Основними кінцевими точками дослідження були: термін перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії, на МВЛ та рівень 28-денної летальності.

Проміжними критеріями оцінки визначено: динаміку рівня прозапальних цитокінів, гемодинаміки, киснево-транспортної системи крові, виникнення нозокоміальної пневмонії, загального стану хворих (за APACHE II) та поліорганної дисфункції (за SOFA).

Завданнями даної роботи було:

1. Удосконалити покази до початку механічної вентиляції легень хворих з гострим пошкодженням головного мозку.
2. Вивчити вплив механічної вентиляції легень керованої тиском на гемодинаміку, киснево-транспортну систему крові, рівень цитокінів сироватки крові у хворих з ГПГМ.
3. Вивчити вплив механічної вентиляції легень керованої об'ємом на гемодинаміку, киснево-транспортну систему крові, рівень цитокінів сироватки крові у хворих з ГПГМ.
4. Вивчити вплив механічної вентиляції легень за допомогою технології “IntelliVent - ASV” на гемодинаміку, киснево-транспортну систему крові, рівень цитокінів сироватки крові у хворих з ГПГМ.

5. Дослідити вплив підтримки постійного тиску в інтубаційній/трахеостомічній трубці на виникнення нозокоміальної пневмонії у хворих з ГПГМ.
6. Удосконалити технологію адаптації хворих з ГПМГ до МВЛ.
7. Вивчити доцільність ранніх термінів трахеостомії у хворих з ГПГМ, яким проводиться МВЛ.
8. Удосконалити критерії відлучення хворих з ГПГМ від МВЛ.

Для вирішення цих завдань було обрано наступні методи дослідження:

- Оцінка показників центральної гемодинаміки: АТ, ЧСС, ЧД, ЦВТ, СІ
- Загальноклінічні та біохімічні дослідження
- Аналіз киснево-транспортної системи крові (визначення показників газового складу артеріальної та венозної крові, 2,3 ДФГ та АТФ еритроцитів, пульсоксиметрія)
- Дослідження ознак запалення (кількість лейкоцитів в периферичній крові та наявність незрілих форм, С-реактивний протеїн, фактор некрозу пухлини (TNF) та інтерлейкіни 2 та 6 (IL-2, IL-6), прокальцитонін)
- Інструментальні дослідження (КТ головного мозку та органів грудної клітки, електрокардіографія, рентгенографія, УЗД легень)
- Аналітико-статистичні методи, метою яких є визначення ефективності використання різних технологій респіраторної терапії у хворих із ГПГМ з проявами респіраторної дисфункції.

Критеріями включення в дослідження були хворі з ГПГМ віком від 18 до 65 років, яким була показана МВЛ;

Критерії виключення: були вагітність, злоякісні новоутвори, ХСН (III-IV функціональних клас за Нью-Йоркською класифікацією - NYHA), цироз печінки, хронічна ниркова недостатність, позашпитальна пневмонія на момент поступлення хворого в лікарню та ХОЗЛ.

Обстежено 226 хворих з ГПГМ з респіраторною дисфункцією, які вимагали МВЛ. Хворі були розділені на три групи: перша група хворих, це хворі в яких МВЛ проводилася на VCV технологією (79 хворих), у другій групі хворих МВЛ проводили за PCV технологією (67 хворих) і в третій групі хворих (80 пацієнтів) МВЛ яких проводилась за IntelliVent-ASV технологією в режимі «пошкодження ЦНС». Хворі у всіх групах не відрізнялися за тяжкістю гострого пошкодження головного мозку, тяжкістю стану та поліорганної дисфункції, статтю, віком та базисною інтенсивною терапією.

Показами до переведення хворих на МВЛ були: порушення свідомості (менше 9-10 балів за шкалою ком Глазго), порушення ковтального рефлексу, тенденція до тахіпноє (ЧД більше 34-35 в 1 хв), участь в акті дихання допоміжних м'язів, аритмію дихальних рухів, тенденція до гіпокапнії ($pCO_2 < 32-34$ мм рт ст).

При необхідності фармакологічної адаптації до МВЛ ми використовували дексмететомідин в дозі 0,2 – 1 мкг/кг/год.

З ціллю визначення важливості підтримки тиску в манжетці інтубаційної/трахеостомічної трубки на виникнення нозокоміальної пневмонії було обстежено 72 хворих. В 40 хворих підтримували постійний тиск в манжетці в межах 28-29 см вод. ст. апаратом «IntelliCuff» (Hamilton Швейцарія). У 32 хворих тиск в манжетці визначали ручним дискретним методом (манометр “Cuff Pressure Gauge” фірми VBM Medizin-technik GmbH (Німеччина). В цій групі хворих тиск в манжетці контролювали кожні 6 год і по потребі коригували його.

З ціллю вивчення впливу терміну накладання трахеостоми у хворих з гострим пошкодженням головного мозку на виникнення нозокоміальної пневмонії проведено обстеження 31 хворого з першої групи, 27 хворих з другої групи та 32 хворих з третьої групи, що складало 40% хворих кожної групи. Всі 90 хворих були розділено на дві групи. У 40 хворих (1А група) операція

трахеостомія була виконана на 6-7 добу МВЛ, а у 50 хворих (1Б група) трахеостому наклали на 2 - 3 добу МВЛ.

Проведення даного дослідження дозволило зробити наступні висновки:

1. Показами до переводу хворих з ГПГМ на МВЛ крім PaO_2 менше 70 мм рт. ст. чи $\text{SpO}_2 < 90\%$ при $\text{FiO}_2 > 0,45$ треба вважати: частоту самостійного дихання < 10 або > 35 в 1хв, $\text{PaCO}_2 < 32$ або > 55 мм рт. ст., особливо коли це супроводжується ознаками енцефалопатії (ейфорія, неадекватна реакція на навколишнє середовище) та/або участю в акті дихання допоміжної мускулатури), оцінка за шкалою ком Глазго менше 10 балів (якщо є можливість оцінити).
2. Респіраторна терапія за технологією VCV у хворих з ГПГМ, яка проводилась за наступними параметрами вентиляції: V_t – 7-8 мл/кг ідеальної МТ, R_{ate} (f) – 15-16 / хв, I : E = 1:1,5 – 1:1 ($T_i = 1,5 - 2,5\text{с}$), Insp Pause 0,3-0,4 с (або 15-20% від часу вдиху, або 5-10% від дихального циклу), РЕЕР – 8-9 см вод ст, інспіраторний потік (V_{INSP}) – 50-55 л/хв, $\text{FiO}_2 \leq 60\%$, дозволяє утримувати нормодинамічний тип центральної гемодинаміки впродовж всього періоду МВЛ, сприяє стабілізації ознак запалення, протягом трьох діб сприяє відновленню постачання та споживання кисню та 2,3-ДФГ і АТФ еритроцитів.
3. Респіраторна терапія у хворих з ГПГМ керована тиском проведена за загальноприйнятими параметрами за винятком того, що вже на початку МВЛ РЕЕР становить 8-9 см вод. ст. та не впливає негативно на неврологічний стан пацієнта, його гемодинаміку, на 5-6 добу знижує рівень інтерлейкінів. МВЛ керована по тиску вже протягом однієї доби сприяє нормалізації постачання кисню (VO_2 $197,5 \pm 16,1$ мл/хв·м²), що прямо корелювало з зростанням АТФ еритроцитів ($R=0,586087$, $p=0,002616$) та 2,3-ДФГ ($R=0,646353$, $p=0,043454$).

4. Летальність хворих з ГПГМ, тривалість перебування на МВЛ, частота виникнення нозокоміальної інфекції та частота невдалих спроб відлучення від МВЛ не залежить від того чи МВЛ проводиться за технологією з контролем по тиску чи об'єму.
5. У хворих з ГПГМ МВЛ проведена за IntelliVent-ASV технологією (програма «пошкодження ЦНС») сприяла нормалізації показників гемодинаміки протягом першої доби МВЛ та корелювало зі зменшенням рівня лактату крові та прозапальних цитокінів. В той же термін відновлюється постачання та споживання кисню (відповідно $1080,5 \pm 32,6$ та $207,5 \pm 13,1$ мл/хв·м²) та корелює із стабілізацією показників 2,3-ДФГ еритроцитів ($4,15 \pm 0,12$ мкмоль/ 1гНв) і АТФ еритроцитів ($3,66 \pm 0,11$ мкмоль/ 1гНв).
6. Тривалість МВЛ за IntelliVent-ASV технологією у хворих з ГПГМ становила $9 \pm 0,5$ доби і достовірно відрізнялася від відповідного показника першої та другої груп хворих (відповідно - $R=0,724089$, $p=0,000139$ та $R=0,672727$, $p=0,033041$).
7. З 80 хворих, яким МВЛ проводилася за IntelliVent-ASV технологією померло 14 хворих, і летальність склала 17,5% що достовірно відрізнялося від відповідного показника хворих першої (35,44%) та другої (31,34%) груп хворих.
8. Підтримка стабільного тиску в манжетці інтубаційної/трахеостомічної трубки в межах 28-29 см вод. ст. з допомогою пристрою «IntelliCuff» (Hamilton, Швейцарія) достовірно зменшує частоту виникнення нозокоміальної пневмонії та летальність ($p <$).
9. Проведення трахеостомії на 2-3 добу у хворих з ГПГМ, яким показана тривала МВЛ прямо корелює із зменшенням частоти позитивних бактеріальних дослідження виділень з трахеобронхіального дерева ($R=0,625071$, $p=0,001868$), а й із зменшенням частоти виявлення вентиляційно-асоційованої

пневмонії ($R=0,704122$, $p=0,000255$).

10. Адаптація хворих з ГПГМ до МВЛ з допомогою декмедетомідину в дозі 0,2 – 1 мкг/кг/год дозволяє проводити респіраторну терапію за вибраними параметрами, не суттєво впливає на показники гемодинаміки, яку при необхідності доцільно коригувати з допомогою внутрішньовенного введення кристалоїду. Застосування дексмедетомідину дозволяє оцінювати рівень свідомості хворих та можливість відлучення хворих від МВЛ.
11. При вирішенні питання про відлучення хворих від МВЛ доцільно враховувати декілька моментів. По-перше треба оцінити хворих за шкалою VISAGE: VISual pursuit (стеження поглядом), Swallowing (ковтальний рефлекс), AGE (вік), оцінка за шкалою коми Глазго. По-друге необхідно врахувати результати тетради Гейла (показати язик, стиснути руку в кулак, можливість підняти голову і зігнути ногу в коліні). По-третє доцільно вирахувати RSBI – індекс (rapid shallowbreathing index (f/V_t)).

В дисертації вперше досліджено більш ранні терміни переведу хворих з ГПГМ на МВЛ у порівнянні з загальноприйнятими термінами.

Доказана однакова ефективність МВЛ керованої тиском та об'ємом на гемодинаміку, киснево-транспортну систему крові, рівень цитокінемії у хворих з ГПГМ, тривалість МВЛ та летальність.

Технологія “IntelliVent - ASV” у хворих з ГПГМ має виражені протективні властивості на легеневу тканину у хворих, крім того забезпечує адекватну роботу киснево-транспортної системи крові не вимагаючи при цьому високих показників FiO_2 , зменшує термін МВЛ та летальність.

В роботі доведено, що постійний рівень тиску в манжетці інтубаційної/трахеостомічної трубки зменшує частоту виникнення нозокоміальної пневмонії у хворих з ГПГМ, чим зменшує тривалість проведення ШВЛ.

Удосконалено критерії фармакологічної адаптації хворих з ГПГМ до МВЛ.

Уточнено критерії готовності пацієнтів з ГПГМ до відлучення їх від МВЛ.

Ключові слова: субарахноїдальний крововилив, внутрішньочерепний крововилив, гострий ішемічний інсульт, респіраторна терапія, механічна вентиляція легень, тиск в манжетці інтубаційної/трахеостомічної трубки, трахеостомія, нозокоміальна пневмонія.

ABSTRACT

Merza R.O. Justification of the choice of technology of mechanical lung ventilation in patients with acute brain damage. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the PhD degree (PhD) in specialty 222 – Medicine (22 – Health Care). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2023.

The dissertation is devoted to the study of the effectiveness of various technologies of mechanical ventilation (MV) of the lungs in patients with acute brain damage, their effects on hemodynamics, inflammation, and the oxygen transport system of the blood.

Acute brain injury (ABI) is defined as an acute cerebral disorder resulting from a trauma or cerebrovascular event (including subarachnoid hemorrhage, intracranial hemorrhage, or acute ischemic stroke). Patients with ABI account for up to 20% of those receiving mechanical ventilation worldwide, however, there are currently few data to inform the selection of optimal goals and strategies for ventilation in this population. While the targets of MV are well defined in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), patients with ABI have been largely excluded from landmark ARDS studies. Extrapolation of these goals to the patients

population with ABI may cause conflicts between brain- and lung-specific ventilatory priorities.

An open, controlled, randomized study was conducted to compare the methods of MV in patients with ABI. The effectiveness of three technologies of MV in patients with ABI was evaluated: mechanical ventilation of the lungs controlled by pressure, volume and IntelliVent-ASV (in the "CNS damage" mode).

The aim of the work was to increase the effectiveness of treatment of patients with ABI by determining the optimal period for the start of MV, the technology of its implementation, criteria and the term of weaning this category of patients from MV.

The main endpoints of the study were: the length of stay of the patient in the intensive care unit (ICU) and the 28-day mortality rate.

Intermediate assessment criteria are defined as: the dynamics of the level of pro-inflammatory cytokines, hemodynamic parameters, the oxygen transport system of the blood, the occurrence of nosocomial pneumonia, the general condition of patients (according to APACHE II) and multiple organ dysfunction (according to SOFA).

The tasks of this work were:

- To improve indications before the start of mechanical ventilation of the lungs of patients with acute brain damage.
- To study the effect of pressure-controlled mechanical ventilation of the lungs on hemodynamic parameters, the oxygen transport system of the blood and the level of cytokines in the blood serum in patients with ABI.
- To study the influence of volume-controlled mechanical ventilation of the lungs on hemodynamics, the oxygen transport system of the blood, and the level of cytokines in the blood serum in patients with ABI.
- To study the effect of mechanical ventilation of the lungs using the "IntelliVent - ASV" technology on hemodynamics, the oxygen transport

system of the blood, and the level of cytokines in the serum of patients with ABI.

- To investigate the effect of maintaining constant pressure in the intubation/tracheostomy tube on the occurrence of nosocomial pneumonia in patients with ABI.
- To improve the technology of adaptation of patients with ABI to MV.
- To study the expediency of early tracheostomy in patients with ABI who are undergoing MV.
- To improve the criteria for weaning patients with ABI from MV.

The following research methods were chosen to solve these problems:

- Assessment of central hemodynamic indicators: blood pressure, heart rate, blood pressure, CVP, CI.
- General clinical and biochemical research.
- Analysis of the oxygen transport system of the blood (determination of indicators of the gas composition of arterial and venous blood, 2,3 DPH and ATP of erythrocytes, pulseoximetry).
- Examination of signs of inflammation (the number of leukocytes in peripheral blood and the presence of immature forms, C-reactive protein, tumor necrosis factor (TNF) and interleukins 2 and 6 (IL-2, IL-6), procalcitonin).
- Instrumental studies (CT of the brain and chest organs, electrocardiography, radiography, ultrasound of the lungs).
- Analytical and statistical methods, the purpose of which is to determine the effectiveness of the use of various technologies of respiratory therapy in patients with ABI with manifestations of respiratory dysfunction.

The criteria for inclusion in the study were: patients with ABI aged 18 to 65 years who were mechanically ventilated;

Exclusion criteria: pregnancy, malignant neoplasms, CHF (III-IV functional class according to the New York classification - NYHA), cirrhosis of the liver, chronic

renal failure, community-acquired pneumonia at the time of the patient's admission to the hospital, and COPD.

226 patients with ABI with respiratory dysfunction who required MV were examined. The patients were divided into three groups: the first group of patients, these are patients in whom MV was performed with VCV technology (79 patients), in the second group of patients MV was performed using PCV technology (67 patients) and in the third group of patients (80 patients) MV was performed by IntelliVent-ASV technology in the "CNS damage" mode. Patients in all groups did not differ in severity of acute brain damage, severity of condition and multiple organ dysfunction, gender, age and basic intensive therapy.

Indications for MV were: impaired consciousness (less than 9-10 points on the Glasgow coma scale), impaired swallowing reflex, tendency to tachypnea (RR more than 34-35 in 1 min), participation in the act of breathing of accessory muscles, arrhythmia respiratory movements, tendency to hypocapnia ($p\text{CO}_2 < 32\text{-}34$ mm Hg).

If pharmacological adaptation to MV was necessary, we used dexmedetomidine in a dose of 0.2 - 1 $\mu\text{g/kg/h}$.

In order to determine the importance of maintaining pressure in the cuff of the intubation/tracheostomy tube on the occurrence of nosocomial pneumonia, 72 patients were examined. In 40 patients, constant pressure in the cuff was maintained within 28-29 mbar with the "IntelliCuff" device (Hamilton, Switzerland). In 32 patients, cuff pressure was determined by a manual discrete method ("Cuff Pressure Gauge" manufactured by VBM Medizin-technik GmbH (Germany). In this group of patients, cuff pressure was monitored every 6 hours and adjusted as needed.

In order to study the effect of the timing of tracheostomy placement in patients with acute brain damage on the occurrence of nosocomial pneumonia, 31 patients from the first group, 27 patients from the second group, and 32 patients from the third group were examined, which made up 40% of patients in each group. All 90 patients were divided into two groups. In 40 patients (group 1A), tracheostomy was

performed on the 6-7th day of ICU, and in 50 patients (group 1B) tracheostomy was performed on the 2nd-3rd day of ICU.

Conducting this research made it possible to draw the following conclusions:

1. Indications to MV for patients with ABI are, in addition to PaO_2 , less than 70 mm Hg, whether $\text{SpO}_2 < 90\%$ with $\text{FiO}_2 > 0.45$ should be considered: spontaneous breathing rate < 10 or > 35 in 1 min, $\text{PaCO}_2 < 32$ or > 55 mm Hg, especially when it is accompanied by signs of encephalopathy (euphoria, inadequate response to the surrounding environment) and/or the participation of accessory muscles in the act of breathing), the score on the Glasgow Com scale is less than 10 points (if it is possible to score).
2. Respiratory therapy using VCV technology in patients with ABI, which was carried out according to the following parameters of ventilation: V_t - 7-8 ml/kg IMT, RR (f) - 15-16 / min, I: E = 1:1.5 - 1:1 ($T_i = 1.5 - 2.5$), Insp Pause 0.3-0.4 seconds (or 15-20% of the inhalation time, or 5-10% of the respiratory cycle), PEEP – 8-9 mbar, inspiratory flow (V_{INSP}) – 50-55 l/min, $\text{FiO}_2 \leq 60\%$, allows maintaining a normodynamic type of central hemodynamics throughout the entire period of MV, helps to stabilize signs of inflammation, for three days helps to restore oxygen supply and consumption and 2,3 - DFG and ATP of erythrocytes.
3. Pressure-controlled respiratory therapy in patients with ABI was carried out according to generally accepted parameters, with the exception of the fact that already at the beginning of MV, the PEEP is 8-9 mbar and does not negatively affect the patient's neurological condition, hemodynamics, reduces the level of interleukins for 5-6 days. MV controlled by pressure already within one day contributes to the normalization of oxygen supply ($\text{VO}_2 197.5 \pm 16.1 \text{ ml/min} \cdot \text{m}^2$), which was directly correlated with the increase in ATP of erythrocytes ($R=0.586087$, $p=0.002616$) and 2,3-DFH ($R=0.646353$, $p=0.043454$).
4. Mortality of patients with ABI, length of stay in ICU, frequency of nosocomial infection and frequency of unsuccessful attempts to weaning from MV do not

depend on whether MV is performed using technology with pressure or volume control.

5. In patients with ABI, whom MV was performed according to the IntelliVent-ASV technology ("CNS damage" program) contributed to the normalization of hemodynamic parameters during the first day of MV and was correlated with a decrease in the level of blood lactate and pro-inflammatory cytokines. In the same period, the supply and consumption of oxygen is restored (1080.5 ± 32.6 and 207.5 ± 13.1 ml/min·m², respectively) and correlates with the stabilization of erythrocyte 2,3-DFH indicators (4.15 ± 0.12 μmol/ 1 hNv) and ATP of erythrocytes (3.66 ± 0.11 μmol/ 1 hNv).

6. The duration of MV according to the IntelliVent-ASV technology in patients with ABI was 9 ± 0.5 days and was significantly different from the corresponding indicator of the first and second groups of patients (respectively - $R=0.724089$, $p=0.000139$ and $R=0.672727$, $p=0.033041$).

7. Out of 80 patients who underwent MV using the IntelliVent-ASV technology, 14 patients died, and the mortality rate was 17.5%, which was significantly different from the corresponding rate of patients in the first (35.44%) and second (31.34%) groups of patients.

8. Maintaining a stable pressure in the cuff of the intubation/tracheostomy tube within 28-29 cm of water with the help of the device "IntelliCuff" (Hamilton, Switzerland) significantly reduces the frequency of occurrence of nosocomial pneumonia and mortality ($p < 0.05$).

9. Performing of a tracheostomy on the second or third day in patients with ABI, who are shown a long-term MV, directly correlates with a decrease in the frequency of positive bacterial cultures of secretions from the trachea ($R=0.625071$, $p=0.001868$), and with a decrease in the frequency of detection of ventilation-associated pneumonia ($R=0.704122$, $p=0.000255$).

10. Adaptation of patients with ABI to MV with the help of dexmedetomidine in a dose of 0.2 - 1 $\mu\text{g/kg/h}$. allows for respiratory therapy according to the selected parameters, does not significantly affect hemodynamic indicators, which, if necessary, should be corrected with the help of administration of crystalloid. The use of dexmedetomidine makes it possible to assess the level of consciousness of patients and the possibility of weaning patients from MV.

11. When deciding the issue of weaning patients from the MV, it is advisable to take several points into account. First of all, patients should be assessed according to the VISAGE scale: VISual pursuit (eye tracking), Swallowing (swallowing reflex), AGE (age), assessment according to the Glasgow coma scale. Secondly, it is necessary to take into account the results of Gale's tetrad (show the tongue, clench the hand into a fist, be able to raise the head and bend the leg at the knee). Thirdly, it is advisable to calculate the RSBI - index (rapid shallow breathing index (f/V_t).

In the dissertation, for the first time, the earlier terms of transfer of patients with ABI to MV were investigated in comparison with the generally accepted terms.

The same effectiveness of pressure- and volume-controlled MV on hemodynamics, the blood oxygen transport system, the level of cytokinemia in patients with ABI, the duration of MV and mortality has been proven.

The "IntelliVent - ASV" technology in patients with ABI has pronounced protective properties for lung tissue in patients, in addition, it ensures adequate operation of the blood oxygen transport system without requiring high FiO_2 values, reduces the duration of MV and mortality.

The work proved that a constant level of pressure in the cuff of the intubation/tracheostomy tube reduces the frequency of nosocomial pneumonia in patients with ABI, which reduces the duration of mechanical ventilation.

The criteria for pharmacological adaptation of patients with ABI to MV have been improved.

The criteria for the readiness of patients with ABI for weaning them from the MV have been clarified.

Key words: subarachnoid hemorrhage, intracranial hemorrhage, acute ischemic stroke, respiratory therapy, mechanical ventilation, pressure in the cuff of the intubation/tracheostomy tube, tracheostomy, nosocomial pneumonia.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Підгірний Я., Мерза Р. Вплив захисту респіраторної системи на лікування хворих з черепно-мозковою травмою. *PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE*. 2022. (1(98), 27–31. DOI: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.1\(98\).2022.256098](https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(98).2022.256098)
2. Pasichnyk HP, Bilawicz J, Pidhirnyj YM, Merza RO. SAFETY OF PROPOFOL ANESTHESIA DURING NEUROSURGICAL OPERATIONS. *Wiadomosci Lekarskie*. 2022. 75(11):2631-4. DOI: <https://doi.org/10.36740/wlek202211114>
3. Підгірний Я., Мерза Р. Нутритивна терапія у хворих на ШВЛ із приводу гострого пошкодження головного мозку. *Медицина невідкладних станів*. 2022. Том 18, №4. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.4.2022.1494>
4. Merza R. O., Pidhirnyi Y. M. Механічна вентиляція легень, керована об'ємом або тиском під час нейрохірургічних операцій. Чи є перевага?. *EMERGENCY MEDICINE*. 2022. Т. 17, № 8. С. 51–54. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.8.2021.245574>
5. Мерза Р.О., Підгірний Я.М. Дискусійні питання механічної вентиляції легень у хворих з черепно-мозковою травмою ускладненою респіраторним дистрес-синдромом. *Медицина невідкладних станів*. 2020. Том 16, №4. DOI: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216511>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. European Journal of Anaesthesiology 2022. The best time to perform tracheostomy in patients with acute traumatic severe brain injury: the retrospective cohort study. Volume 39 (e-Supplement 60), June 2022, page 184.

7. Нетлюх А.М., Матолінець Н.В., Мерза Р.О. Черепно-мозкова травма в структурі тяжких поєднаних ушкоджень та її значення для перебігу і лікування потерпілих. Матеріали науково-практичної конференції нейрохірургів України з міжнародною участю. Високі технології у підвищенні якості життя нейрохірургічних хворих; 2019 жовт. 23-25; Київ. Київ: ДУ “ІНХ НАМНУ”; 2019, с.10.
8. Матолінець Н.В., Ільчишин О.Я., Мерза Р.О. Динаміка рівня серотоніну в сироватці крові в пацієнтів з політравмою різного ступеня тяжкості. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення; 2019 жовт. 11-12; Дніпро. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem»; 2019, 54-58с.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	21
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	39
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Умови проведення дослідження.....	59
2.2. Клінічна характеристика хворих та базисна інтенсивна терапія...	61
2.3. Обґрунтування методів дослідження.....	73
2.4. Статистичні методи дослідження.....	75
РОЗДІЛ 3. “НЕРЕСПІРАТОРНІ” ТЕХНОЛОГІЇ ПРОФІЛАКТИКИ ВЕНТИЛЯЦІЙНО-АСОЦІЙОВАНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ З ГПГМ	
3.1. Вплив терміну накладання трахеостоми на виникнення вентиляційно-асоційованої пневмонії у хворих з ГПГМ.....	76
3.2. Вплив стабільного тиску в манжетці інтубаційної/трахеостомічної трубки на виникнення вентиляційно- асоційованої пневмонії у хворих з ГПГМ.....	82
РОЗДІЛ 4. РЕСПІРАТОРНІ ТЕХНОЛОГІЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ПОШКОДЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ	
4.1 Механічна вентиляція легень керована об’ємом у хворих з гострим пошкодженням головного мозку.....	86
4.2 Механічна вентиляція легень керована тиском у хворих з гострим пошкодженням головного мозку.....	93
4.3 Механічна вентиляція легень за IntelliVent-ASV технологією в режимі «пошкодження ЦНС».....	99
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	106
ВИСНОВКИ.....	120

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	123
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	125

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

2,3-ДФГ – 2,3-дифосфогліцерат

АТФ – аденозинтрифосфорна кислота

ВАП – вентиляційно-асоційована пневмонія

ВАТБ – вентиляційно-асоційований трахеобронхіт

ВР – відносний ризик

ВЧГ – внутрішньочерепна гіпертензія

ВЧТ – внутрішньочерепний тиск

ГПГМ – гостре пошкодження головного мозку

ДІ – довірчий інтервал

ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація

ІМТ – ідеальна маса тіла

ІТ – інтенсивна терапія

КТ – комп'ютерна томографія

МВЛ – механічна вентиляція легень

РДС – респіраторний дистрес синдром

РП – респіраторна підтримка

САТ – середній артеріальний тиск

ПТКВ – позитивний тиск в кінці видиху

ТБД – трахео-бронхіальне дерево

УЗД – ультразвукове дослідження

ХСН – хронічна серцева недостатність

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ЦПТ – церебральний перфузійний тиск

ICU – intensive care unit

IMV – Intermittent Mechanical Ventilation

FiO₂ – фракція кисню у вдихуваній суміші

LTVV – вентиляція із низьким дихальним об'ємом

LUS – ультразвукове дослідження легень

mRS – modified Rankin Scale

MP – механічна потужність

OR – співвідношення шансів

ΔP – рушійний тиск

PaCO₂ – парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові

PaO₂ – парціальний тиск кисню в артеріальній крові

PACV – Pressure Assist Control Ventilation

PRVC – Pressure-Regulated Volume Control

PCV – Pressure Control Ventilation

PLR – пасивний підйом ніг

P_{plat} – тиск плато

TTM – Targeted Temperature Management

VCV – Volume Control Ventilation

V_{INSP} – інспіраторний потік

V_t – дихальний об'єм

WMD – середньозважена різниця

ВСТУП

Гостре пошкодження головного мозку (ГПГМ) - визначається як гострий церебральний розлад в наслідок травми або цереброваскулярної події (зокрема, субарахноїдальний крововилив, внутрішньочерепний крововилив або гострий ішемічний інсульт) [41, 82]. ГПГМ продовжує залишатися вкрай важливою проблемою як неврології - нейрохірургії так і анестезіології-інтенсивної терапії. У США більше 1 млн людей страждає від пошкодження головного мозку щорічно, близько 50000 з них помирає, а приблизно 80000 – стає глибокими інвалідами. Американська асоціація лікарів ЧМТ (The Brain Injury Association) вказує на те, що травматичне пошкодження мозку є найчастішою причиною смерті хворих молодого віку.

Не дивлячись на успіхи в галузі лікування хворих з ГПГМ ця проблема до тепер залишається гострою і важливою у зв'язку з великою летальністю та інвалідизацією. Незважаючи на велику кількість наукових праць, настанов та протоколів пошук нових технологій лікування хворих з ГПГМ триває.

Одним із невирішених питань інтенсивної терапії (ІТ) є питання механічної вентиляції легень (МВЛ). На теперішній час праці на ту тему представлені лише локальними когортними дослідженнями.

Пошкодження головного мозку може бути зумовлене екзогенними причинами (пошкоджуючий агент по відношенню до ЦНС є зовнішнім) та ендогенними причинами (патологічний процес локалізований всередині інтракраніального простору – артеріальна аневризма, пухлина та ін.). В незалежності від локалізації та характеру патологічного процесу універсальним патогенетичним механізмом пошкодження мозку є гіпоксія.

У розвитку вторинних екстракраніальних пошкоджень головного мозку при ГПГМ легеневі ускладнення займають ведуче місце, а велика їх частота пояснюється своєрідною морфологією і функцією головного мозку.

У пацієнтів із гострим пошкодженням головного мозку може розвиватись дихальна недостатність, внаслідок втрати захисних рефлексів або зниженої дихальної активності, а також такі пацієнти знаходяться в зоні ризику легеневих ускладнень, таких як пневмонія та респіраторний дистрес синдром (РДС) [53, 97, 144]. У той же час штучна вентиляція легень може мати шкідливий вплив на мозок через комплекс фізіологічних взаємодій між інтраторакальним, центральним венозним та внутрішньочерепним відділами. Серед легеневих ускладнень при ГПГМ найчастіше зустрічаються респіраторний дистрес синдром дорослих (РДСД), пневмонії та нейрогенний набряк легень [65,109]. Причини розвитку РДСД у хворих з ГПГМ різноманітні. В першу чергу це підвищення проникливості судин легень і надлишкова напруга і пошкодження недихальних функцій легень. Розвиток ДВЗ-синдрому, запальних змін в бронхах і альвеолах, аспірація, накопичення в альвеолах мокротиння на фоні пошкодження стовбурових структур головного мозку є найчастішими причинами розвитку РДСД при ГПГМ. Надзвичайно рідко РДСД виникає по одному з варіантів етіопатогенезу, найчастіше ми маємо справу з їх комбінацією, причому механізми розвитку можуть включатися в патогенез пошкодження як паралельно так і послідовно. При цьому порушується постачання в організм кисню і виникає вторинна ішемія головного мозку.

До цього часу є не вирішеними питання вибору методу МВЛ у хворих з ГПГМ, величини безпечного і ефективного позитивного тиску у кінці видиху (ПТКВ), термінах виконання трахеостомії, профілактиці вентиляційно-асоційованого трахеобронхіту (ВАТБ) та вентиляційно-асоційованої пневмонії (ВАП). Вважається, що при МВЛ керованій об'ємом з високим ПТКВ зростає внутрішньочерепний тиск (ВЧТ). З іншого боку використання ПТКВ є необхідним в концепції протективної МВЛ. Є окремі роботи в яких вказується, що збільшення ПТКВ до 15 см вод. ст. не супроводжується зростанням ВЧТ.

Більшість авторів є прихильниками ранньої трахеостомії. Але досліджень з приводу даного питання у хворих з ГПГМ є недостатньо.

Дотепер не вирішене питання про ефективність різних способів керування вдихом при проведенні МВЛ.

Важливою проблемою лікування хворих з гострою церебральною дисфункцією (ГЦД) є гіпокапнія, яка виникає при гіпервентиляції [76,113]. Гіпокапнія може сприяти зменшенню ВЧТ (за рахунок вазоконстрикції церебральних артерій), але з іншої сторони вона може призвести до погіршення перфузії головного мозку [66, 80].

Одним з найскладніших етапів лікування хворих з ГПГМ є відновлення адекватного спонтанного дихання, дренажної функції трахеобронхіального дерева (ТБД).

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) ускладнює протікання ГПГМ зазвичай у 35% хворих. Пацієнти з ГПГМ часто мають додаткові фактори ризику ГРДС порівняно з пацієнтами загальної інтенсивної терапії. Як вказує Кріштафор Д.А. з співавтор. (2021) ГПГМ запускає каскад змін у дихальній системі, таких як підвищення пружності та резистансу дихальних шляхів. Ушкодження мозку призводить до системної запальної відповіді, при якій запальні клітини мігрують у тому числі й до дихальних шляхів та альвеолярних просторів. Нейрогенний набряк легень, викид нейротрансмітерів або побічні ефекти нейропротекторів також є додатковими потенціальними механізмами ушкодження легень.

Ураження легень при ГПГМ виникає внаслідок сплеску катехоламінів і нервово-запальних процесів. Пацієнти з ГРДС отримують користь від легеневої захисної вентиляції з використанням низьких дихальних об'ємів, допустимої гіперкапнії, високого ПТКВ і нижчих цільових показників PaO_2 . Ці стратегії часто можуть бути шкідливими при ГПГМ, враховуючи ризик гіпоксії мозку та підвищення ВЧТ. Хоча захисна вентиляція легень не є

протипоказанням при ГПГМ, необхідно звернути особливу увагу на те, щоб переконатися, що вона не перешкоджає неврологічному відновленню. Дозволену гіперкапнію з низьким дихальним об'ємом легень можна використовувати у пацієнтів без будь-яких проблем з ВЧТ, але пацієнти із внутрішньочерепною гіпертензією часто вимагають постійного моніторингу ВЧТ для персоналізації цільових показників PaCO_2 . Гіпоксія призводить до поганих результатів ГПГМ, тому протокол ARDSnet із нижчим цільовим рівнем PaO_2 (55–80 мм рт. ст.) може бути не найкращою практикою для пацієнтів із супутнім ГРДС та ГПГМ. Високі рівні PaO_2 є прийнятними цільовими показниками при важкому ГПГМ з ГРДС.

До цього часу не вирішене питання про оптимальний рівень ПТКВ у хворих з ГПГМ та ГРДС. Деякі автори вважають, що підвищення внутрішньогрудного тиску, що зумовлене високим ПТКВ призводить до зростання ВЧТ [38, 104, 129]. Це відбувається за рахунок декількох напрямків, а саме: прямої передачі внутрішньогрудного тиску до мозку; зниження венозного повернення до правих відділів серця та підвищення тиску в яремних венах, що збільшує об'єм крові у мозку; зниження серцевого викиду через зменшення повернення крові по нижній порожнистій вені і як наслідок зниження середнього артеріального тиску (САТ). В результаті чого виникає зменшення перфузії головного мозку.

Натомість M.D. Boone зі співавт. ще у 2017 році показали, що статистично значимий кореляційний зв'язок між ПТКВ та ВЧТ спостерігався лише за наявності тяжкого ушкодження легень [40, 160]. Раніше таку думку висловив і L. Mascia зі співавторами, у своєму дослідженні вони показали, що у пацієнтів з рекрутабельними легеньми збільшення ПТКВ не призводило до підвищення ВЧТ, а хворі з нерекрутабельними альвеолами на збільшення ПТКВ відповідали підвищенням PaCO_2 та ВЧТ [124,125]. S.N. Nemer зі співавт. (2015) також вказують на те, що підвищення ПТКВ до 10–15 см вод.

ст. покращувало оксигенацію мозкової тканини без підвищення ВЧТ або зниження церебрального перфузійного тиску [140].

Деякі дослідження показали, що ПТКВ до 12 см вод. ст. не спричиняє значного підвищення ВЧТ і є безпечним для використання при ГПГМ, хоча слід ретельно контролювати середній артеріальний тиск, податливість дихальної системи та церебральний перфузійний тиск [111]. Враховуючи, що більшість випробувань, які досліджують терапевтичні засоби при ГРДС, виключають пацієнтів з ГПГМ, потрібні цілеспрямовані дослідження в цій галузі, щоб покращити лікування цих пацієнтів за допомогою доказової медицини.

На даний час спостерігається брак чіткості не лише підходів до вентиляції, але й стосовно рішень щодо інтубації трахеї, відлучення від вентиляції, екстубації та трахеостомії в випадках хворих з ГПГМ. Крім того, безпека та ефективність таких методів лікування важкої дихальної недостатності, як пром-позиція, рекрутмент маневр та екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО), не доведені в цій популяції.

Тривалість механічної вентиляції легень у хворих ГПГМ за даними різних авторів становить від 10 до 35 днів, а частота невдач при екстубації (повторна інтубація протягом 48 годин після відлучення) у цих пацієнтів досягає 31–38 % [132].

Перше питання яке виникає після інтубації хворого з ГПГМ - це питання вибору технології МВЛ. Є прихильники як Assist Control (наприклад, Pressure-Regulated Volume Control — PRVC, або Pressure Assist Control Ventilation — PACV) так і Intermittent Mechanical Ventilation (IMV) [42, 49]. Вентиляція може здійснюватися як за об'ємом (Volume Control), так і за тиском (Pressure Control), але у клінічній практиці при ГПГМ частіше застосовується вентиляція за об'ємом, щоб уникнути надвеликих дихальних об'ємів [137].

Стартова технологія МВЛ у хворих з ГПГМ має забезпечувати оптимальні PaO_2 та $PaCO_2$, одночасно дозволяючи пацієнту самостійно робити дихальні спроби [14]. Але як не дивно навіть величини PaO_2 та $PaCO_2$ у хворих з ГПГМ не є загальновизнаними і навколо них до цього часу точаться дискусії. Єдине, що на сьогоднішній день є зрозумілим це те, що як гіпоксія так і гіпероксія є шкідливими для головного мозку. А гіпероксія не заохочується у хворих з ГРДС. Більшість авторів визначають безпечними межами PaO_2 вважають 60 - 150 мм рт.ст., що відповідає $SpO_2 \geq 93\%$ [21, 57, 101,188].

Сучасна стратегія протективної вентиляції легень при ГРДС передбачає використання мінімальної кількості кисню для запобігання тканинної гіпоксії. На даний час доведено, що високі концентрації кисню в дихальній суміші, в першу чергу, токсично впливають на альвеоло-капілярну мембрану легень. З цією метою при ГРДС цільові рівні PaO_2 та SpO_2 знижують так, щоб не допустити тканинної гіпоксії, але водночас мінімізувати токсичну дію високих концентрацій кисню. Це передбачає підтримання SpO_2 не нижче 89-90%, що приблизно відповідає PaO_2 60–70 мм рт.ст. [168]. Але при ГПГМ необхідно уникати гіпоксії, оскільки вона викликає вторинне ушкодження мозкової тканини. Більшість дослідників вважають, що у хворих з ГПГМ необхідно утримувати $PaO_2 > 70 - 80$ мм рт.ст., що відповідає SpO_2 92-94%. Разом з тим до цього часу є не зрозумілим як на мозок впливає гіпероксія. У 2018 році Р. Jakkula зі співавт. опублікували роботу в якій вивчали вплив нормоксії та гіпероксії (відповідно PaO_2 70-80 мм рт.ст. та більше 110 мм рт. ст.) у хворих з постреанімаційною хворобою на стан мозку. Ними не було відмічено суттєвих відмінностей ступеня пошкодження головного мозку [105].

Як вказує Кріштафор Д.А. з співавтор. (2021) « $PaCO_2$ є найвагомішою детермінантою мозкового кровотоку. В нормі мозковий кровотік має лінійну залежність від $PaCO_2$ при його рівнях від 20 до 80 мм рт.ст.». Гіперкапнія призводить до дилатації судин головного мозку, підвищення

внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) та ризику набряку мозку. Підвищення PaCO_2 до 80 мм рт. ст. збільшує мозковий кровотік на 100–200%. У дослідженні K.J. Warner зі співавт. (2007) серед постраждалих з тяжкою ЧМТ рівень PaCO_2 понад 45 мм рт.ст. асоціювався зі збільшенням летальності з 25,2% до 36,2 % [194, 199].

На даний час немає однозначних рекомендацій щодо оптимальної технології адаптації пацієнта до МВЛ. Неадекватна адаптація пацієнта до МВЛ призводить до порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення, поганої оксигенації та виникнення вентиляційно – асоційованого пошкодження легень. Зрозуміло, що при виборі методики адаптації хворого до МВЛ має враховуватися і вплив фармакологічних препаратів на гемодинаміку головного мозку. Найчастіше використовують пропофол та мідазолам. Разом з тим в літературі описано синдром тривалої інфузії пропофолу, який проявляється порушенням серцевого ритму аж до рефрактерної асистолії. Атарактики викликають звикання та залежність. Пропофол і мідазолам помірно знижують ВЧТ і мозковий кровотік, водночас зберігають авторегуляцію останнього. Мідазолам також має протиепілептичну активність. Мозковий кровотік знижують і барбітурати, але їх застосування обмежене рекомендованою добовою дозою та негативним впливом на серцево-судинну систему. Треба відзначити і те, що надмірне застосування седативних препаратів робить дихальні м'язи «пасивним гравцем» в акті дихання. Це призводить до їх деградації, що відіграє вкрай негативну роль на етапі відлучення хворого від МВЛ [94].

В літературі майже не обговорюється питання про нутритивну терапію у хворих з ГПГМ та МВЛ. З однієї сторони загально відомою небезпекою є гіперглікемія, а з іншого боку неадекватна нутритивна терапія призведе до ускладнень відлучення хворого від МВЛ. У хворих з ГРДС теж не заохочується вуглеводна дієта, яка може призвести на поглиблення дихальної недостатності.

Провідними колективами у вирішенні цього питання є :

Department of Intensive Care, Erasme University Hospital, Brussels, Belgium;

Cooper University Hospital, Camden, New Jersey;

Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode

Island;

St. George's Hospital, London, United Kingdom;

Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France;

Vivantes-Klinikum Neukölln, Berlin, Germany;

Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket, Rhode Island;

Emory University Hospital, Atlanta, Georgia;

Hadassah Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel;

Denver Health Medical Center, Denver, Colorado;

McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada;

Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri;

University of Chicago Medical Center, Chicago, Illinois;

California Pacific Medical Center, San Francisco, California;

Friedrich Schiller University Jena, Jena, Germany;

Rush University Medical Center, Chicago, Illinois;

University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania;

Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania Philadelphia, Pennsylvania;

Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil;

Sunnybrook Health Sciences Center, Toronto, Ontario, Canada;

Royal Perth Hospital, Perth, Western Australia;

Guy's and St. Thomas' Hospital Trust, London, United Kingdom;

UCINC, Hospital de São José, Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E., Lisbon, Portugal.

Second Department of Critical Care Medicine, "Attiko" University of Athens, Greece;

Intensive Care Department Erasmus University Medical Centre, Rotterdam, the Netherlands;

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;

Харківська медична академія післядипломної освіти;

Одеський національний медичний університет;

Дніпропетровська державний медичний університет;

Донецький національний медичний університет

Мета дослідження

Підвищити ефективність лікування хворих з ГПМГ шляхом визначення оптимального періоду початку МВЛ, технології її проведення, критеріїв та терміну відлучення даної категорії хворих від МВЛ .

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького "Клініко-патофізіологічні аспекти анестезіологічного забезпечення оперативних втручань та інтенсивної терапії у хворих з порушенням гомеостазу" (№ держ. реєстрації 0120U002132), термін виконання 2016 – 2020 рр. та "Зміни гомеостазу у критичних хворих та

корекція сучасними технологіями анестезії та інтенсивної терапії ” (№ держ. реєстрації 0120U002137), термін виконання 2020 – 2024 рр.

Відповідно до поставленої мети, були визначені наступні **завдання дослідження:**

1. Удосконалити покази до початку механічної вентиляції легень хворих з гострим пошкодженням головного мозку.
2. Вивчити вплив механічної вентиляції легень керованої тиском на гемодинаміку, киснево-транспортну систему крові, рівень цитокінів сироватки крові у хворих з ГПГМ.
3. Вивчити вплив механічної вентиляції легень керованої об'ємом на гемодинаміку, киснево-транспортну систему крові, рівень цитокінів сироватки крові у хворих з ГПГМ.
4. Вивчити вплив механічної вентиляції легень за допомогою технології “IntelliVent - ASV” на гемодинаміку, киснево-транспортну систему крові, рівень цитокінів сироватки крові у хворих з ГПГМ.
5. Дослідити вплив підтримки постійного тиску в інтубаційній/трахеостомічній трубці на виникнення нозокоміальної пневмонії у хворих з ГПГМ.
6. Удосконалити технологію адаптації хворих з ГПГМ до МВЛ.
7. Вивчити доцільність ранніх термінів трахеостомії у хворих з ГПГМ, яким проводиться МВЛ.
8. Удосконалити критерії відлучення хворих з ГПГМ від МВЛ.

Методи дослідження:

комплекс клінічних (оцінка глибини ГПГМ, показників центральної гемодинаміки), лабораторних (клінічний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові), аналіз киснево-транспортної системи крові (визначення

показників газового складу артеріальної та венозної крові, 2,3-ДФГ, АТФ еритроцитів), дослідження ознак запалення (кількість лейкоцитів в периферичній крові та наявність незрілих форм, С-реактивний протеїн, фактор некрозу пухлини (TNF) та інтерлейкіни 2 та 6 (IL-2, IL-6) , прокальцитонін), інструментальних (КТ головного мозку та органів грудної клітки, електрокардіографія, вимірювання артеріального тиску, пульсоксиметрія, рентгенографія, УЗД легень), аналітико-статистичних методів, метою яких є визначення ефективності використання різних технологій респіраторної терапії у хворих із ГПГМ з проявами респіраторної дисфункції.

Критерії включення:

- пацієнти із ГПГМ, віком від 18 до 65 років, яким була показана МВЛ;
- індекс маси тіла 18-35 кг/м².

Критерії виключення:

- вагітність;
- злоякісні новоутвори;
- ХСН (III-IV функціональних клас за Нью-Йоркською класифікацією - NYHA);
- цироз печінки, хронічна ниркова недостатність;
- позашпитальна пневмонія, ХОЗЛ.

Об'єкт дослідження: респіраторна дисфункція, яка виникає у хворих з ГПГМ.

Предмет дослідження: пацієнти із ГПГМ та ознаками гострої дихальної дисфункції при проведенні МВЛ керованої об'ємом, тиском та IntelliVent-ASV технологією.

Наукова новизна одержаних результатів:

- В дисертації вперше досліджено більш ранні терміни переводу хворих з ГПГМ на МВЛ у порівнянні з загальноприйнятими термінами.
- Доказана практично однакова ефективність, МВЛ керованої тиском та об'ємом на гемодинаміку, киснево-транспортну систему крові, рівень цитокінемії, тривалість МВЛ та летальність у хворих з ГПГМ.
- Технологія “IntelliVent - ASV” у хворих з ГПГМ має виражені протективні властивості на легеневу тканину у хворих, крім того забезпечує адекватну роботу киснево-транспортної системи крові не вимагаючи при цьому високих показників FiO_2 .
- В роботі доведено, що постійний рівень тиску в манжетці інтубаційної/трахеостомічної трубки зменшує частоту виникнення нозокоміальної пневмонії у хворих з ГПГМ, чим зменшує тривалість проведення МВЛ.
- Удосконалено критерії медикаментозної фармакологічної адаптації хворих із ГПГМ до механічної вентиляції легень.
- Уточнено критерії готовності пацієнтів з ГПГМ до відлучення їх від МВЛ.

Особистий внесок здобувача

Ідея роботи була сформульована сумісно з науковим керівником, професором кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д. мед. н., професором Я. М. Підгірним.

Здобувачем розроблені основні напрямки реалізації ідеї дослідження, проведено інформаційно-патентний пошук, сформульовані мета і завдання дослідження, розроблено дизайн дослідження та обрано напрямки його проведення, вибір та застосування методик діагностики та лікування хворих з

гострим пошкодженням головного мозку ускладненого респіраторною дисфункцією.

Пошукачем особисто проведений збір клінічного матеріалу, оцінка тяжкості стану пацієнтів та оцінка технологій механічної вентиляції на всіх етапах дослідження.

Здобувач брав безпосередню участь в клінічному обстеженні та лікуванні кожного пацієнта, включеного до даного дослідження.

Особисто здобувачем проведено статистичну обробку і аналіз отриманих результатів, сформульовано основні положення дисертаційного дослідження, висновки та рекомендації щодо подальшого впровадження та використання результатів дослідження в клінічній та педагогічній практиці.

Дисертаційна робота є особистою працею автора. У спільних друкованих наукових працях здобувачеві належить більша частина ідей та розробок.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації представлені у вигляді доповідей на:

- Конференціях Асоціації Анестезіології та Інтенсивної терапії Львівщини (2018, 2019, 2021 та 2023 рр.).
- Регіональній науково-практичній Конференції з міжнародною участю “Галицькі анестезіологічні читання: актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії”, м. Тернопіль, 19 квітня 2020 р.
- Конгресі Анестезіологів України, м. Київ, 19-21 вересня 2019 р.
- Конгресі Анестезіологів України, м. Київ, 8 жовтня 2020 р.
- VIII Національний Конгрес Анестезіологів України м. Київ 21 жовтня 2021р.
- Euroanaesthesia Milan Italy 4-6 June 2022.

Дисертаційну роботу розглянуто і рекомендовано до офіційного захисту на засіданні кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: протокол № 4 від 12.10. 2023 р.).

Публікації. Основні положення дисертаційної роботи викладено у 8 друкованих наукових працях, де розкрито основний зміст роботи. Серед публікацій 5 робіт надруковано у провідних наукових фахових виданнях, включених до переліку МОН України, з них чотири публікації в українському фаховому виданні, що включене до міжнародної наукометричної бази «Scopus» та одна публікація у закордонному виданні, включеному до міжнародної наукометричної бази «Scopus», а також опубліковано три тези доповідей на міжнародних науково-практичних конференціях, в тому числі Euroanaesthesia, 2022.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 151 сторінці комп'ютерного тексту, вона складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу, узагальнення та обговорення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатку. Робота ілюстрована 7 рисунками, 17 таблицями.

Перелік використаної літератури містить 205 джерел, з яких - 18 кириличною і 187 - латинською графікою.

Таким чином на даний час є недостатньо високоякісних даних для визначення стратегій штучної вентиляції легень у пацієнтів з ГПГМ. Більшість поточних досліджень є моноцентричними, включають пацієнтів з різними підтипами ГПГМ, для яких стратегії вентиляції не можуть бути гомогенізовані, і повідомляють про фізіологічні кінцеві точки, які можуть не призвести до клінічної користі. Таким чином, поточну практику штучної вентиляції легень при ГПГМ слід екстраполювати з даних про пацієнтів без

пошкодження головного мозку, пам'ятаючи про можливі наслідки для ВЧТ, церебрального кровотоку та церебрального перфузійного тиску МВЛ із низьким дихальним об'ємом і вищим ПТКВ у популяції пацієнтів із ГПГМ. У пацієнтів із підозрою на внутрішньочерепну гіпертензію та ГРДС слід розглянути можливість проведення інвазивного моніторингу ВЧТ з метою моніторингу відповідей ВЧТ і ЦПТ на V_t , P_{plat} , РЕЕР і ΔP титрування. Визначення оптимальних цілей МВЛ у пацієнтів з ГПГМ залишається областю інтенсивних досліджень, які тривають, і численні обсерваційні дослідження та РКД активно залучають цих пацієнтів у всьому світі. Ці дослідження будуть спрямовані на надання прямих даних для додаткової інформації щодо вибору вентиляційних цілей і стратегій у популяції пацієнтів із ГПГМ.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Незважаючи на те, що пошкодження головного мозку може бути зумовлене як екзогенними, так і ендогенними причинами, універсальним патогенетичним механізмом пошкодження мозку є його ішемія. Гостре пошкодження головного мозку (ГПГМ) визначається як гострий церебральний розлад внаслідок травми або цереброваскулярної події (зокрема, субарахноїдальний крововилив, внутрішньочерепний крововилив або гострий ішемічний інсульт) [11, 35, 57, 116]. Хворі із ГПГМ – це пацієнти з черепно-мозковою травмою, субарахноїдальним крововиливом, внутрішньочерепним крововиливом, гострим ішемічним інсультом, постаноксичною енцефалопатією [23,46].

До екзогенних причин пошкодження мозку відносять ситуації, коли пошкоджуючий агент локалізований поза ЦНС. До ендогенних причин пошкодження головного мозку відносять ситуації, коли пошкоджуючий агент локалізований всередині інтракраніального простору (інтракраніальна аневризма, пухлина і ін.)

Незважаючи на великий експериментальний та клінічний матеріал накопичений по проблемі церебральної ішемії, треба констатувати той факт, що в цьому питанні залишається ще багато незрозумілих речей.

На різних етапах розвитку медицини здавалося, що занурення в патофізіологію ішемічного пошкодження ЦНС, синтез блокаторів тих чи інших патологічних ланок, створення фармакологічних препаратів покращить обмінні процеси нервових клітин і дозволять перервати або хоча б послабити генетично детермінований розвиток деградації головного мозку. Слід визнати, що незважаючи на багатообіцяючі теоретичні і експериментальні дані до сьогодні не вдалося впровадити в практику ні універсального препарату, ні будь-якого методу який би можна було вважати ексклюзивним у вирішенні проблеми церебральної ішемії.

На даний час загальновизнаним є той факт, що ГПГМ відбувається внаслідок прямих (безпосередньо механічне руйнування в момент дії патологічного фактору) і непрямих механізмів, які відбуваються в нервовій тканині через декілька годин або днів після пошкодження. Ці вторинні клітинні зміни включають різноманітні механізми: порушення вивільнення та захоплення нейротрансмітерів, зміну стану пресинаптичних та постсинаптичних закінчень, синтез медіаторів запалення, реакцію мікроциркуляторно-клітинної ланки, дисфункцію ендогенних нейропротективних і трофічних факторів. Було багато спроб вплинути на патологічний нейрохімічний каскад, використовуючи фармакологічні агенти з нейропротективними властивостями. Слід визнати, що такі препарати показували добрий результат в експерименті, але на жаль не показували ефекту в клініці.

У хворих з ГПГМ часто виникає дихальна недостатність, внаслідок втрати захисних рефлексів або зниженої дихальної активності. Хворі з ГПГМ є в зоні ризику легневих ускладнень, таких як пневмонія та гострий респіраторний дистрес синдром (ГРДС).

ГРДС, який розвивається внаслідок пошкодження головного мозку відрізняється ранньою активацією симпатичної нервової системи та несприятливою взаємодією МВЛ з авторегуляцією мозкового кровотоку з порушенням мікроциркуляції. ГРДС є незалежним предиктором смерті хворих та поганого неврологічного прогнозу з хворих з ГПГМ. Stevens R.D., Ruuybasset L. (2011) в своїй роботі описали вісь «мозок-легені-мозок» вказуючи, що тяжке пошкодження мозку може призводити до супутнього пошкодження легень, а це, в свою чергу, погіршує нейрокогнітивні наслідки хвороби [181, 205]. ГРДС розвивається у 25-30% хворих з черепно-мозковою травмою. У пацієнтів з гострим геморагічним інсультом ГРДС зустрічається у 27% хворих. Найчастіше ГРДС розвивається на 3-4 день ГПГМ. Активація симпатичної нервової системи, системне запалення, легенева недостатність та шок збільшують ризик ГРДС вже на ранніх етапах перебування хворих у

відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Другий пік розвитку ГРДС пов'язаний з розвитком вентиляційно-асоційованої пневмонії та сепсисом. У пацієнтів, які знаходяться в комі пневмонія найчастіше розвивається на 4-7 день їх перебування в лікувальному закладі.

Пацієнти з ГПГМ становлять до 20% осіб, які отримують штучну вентиляцію легенів у всьому світі [61, 85], однак наразі існує мало даних, щоб інформувати про вибір оптимальних цілей і стратегій вентиляції в цій популяції пацієнтів.

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) зазвичай ускладнює протікання ГПГМ більш ніж у 35% хворих. Пацієнти з ГПГМ часто мають додаткові фактори ризику ГРДС порівняно з пацієнтами загальної інтенсивної терапії. Ураження легень при ГПГМ виникає внаслідок сплеску катехоламінів і нервово-запальних процесів. Пацієнти з ГРДС отримують користь від легеневої захисної вентиляції з використанням низьких дихальних об'ємів, допустимої гіперкапнії, високого ПТКВ і нижчих цільових показників PaO_2 . Ці стратегії часто можуть бути шкідливими при ГПГМ, враховуючи ризик гіпоксії мозку та підвищення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ). Хоча захисна вентиляція легенів не є протипоказанням при ГПГМ, необхідно звернути особливу увагу на те, щоб переконатися, що вона не перешкоджає неврологічному відновленню. Дозволену гіперкапнію з низьким об'ємом легенів можна використовувати у пацієнтів без будь-яких проблем з нормальним ВЧТ, але пацієнти з підвищенням ВЧТ можуть отримати користь від постійного моніторингу ВЧТ для персоналізації цільових показників PaCO_2 . Гіпоксія призводить до поганих результатів ГПГМ, тому протокол ARDSnet із нижчим цільовим рівнем PaO_2 (55–80 мм рт. ст.) може бути не найкращою практикою для пацієнтів із супутнім ГРДС та ГПГМ. Високі нормальні рівні PaO_2 є прийнятними цільовими показниками при важкому ГПГМ з ГРДС. Дослідження показали, що ПТКВ до 12 мм рт. ст. не спричиняє значного підвищення ВЧТ і є безпечним для використання при ГПГМ, хоча слід ретельно контролювати середній артеріальний тиск, податливість

дихальної системи та церебральний перфузійний тиск. Враховуючи, що більшість випробувань, які досліджують терапевтичні засоби при ГРДС, виключають пацієнтів з ГПГМ, потрібні цілеспрямовані дослідження в цій галузі, щоб покращити лікування цих пацієнтів за допомогою доказової медицини [20, 64, 79, 128, 164].

В базі даних PubMed майже немає досліджень, які б обґрунтовували критерії для початку МВЛ у хворих з ГПГМ. Поєднання порушення свідомості з гіпоксемією часто свідчить про запізнілий старт МВЛ і/або про неефективність комплексу лікувальних заходів.

Robba C. et al. (2019; 2020) визначають декілька показів до ендотрахеальної інтубації трахеї у хворих з ГПГМ. Серед них вони виділяють втрату захисних рефлексів дихальних шляхів, значне підвищення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ), рівень свідомості – кома за шкалою Ком Глазго [GCS] ≤ 8 , при наявності клінічних ознак дислокації головного мозку. Всі вони були рекомендовані з позначкою «сильна рекомендація; немає доказів; твердження про передову практику».

Незважаючи на відсутність наукових доказів, клінічний досвід пацієнтів з травмами головного мозку та пацієнтів у критичному стані допоміг експертній групі визначити сукупність факторів, які повинні визначати рішення про інтубацію пацієнтів із ураженням мозку. Було дійдено згоди щодо специфічних неврологічних факторів, а також загальних факторів, таких як дихальна недостатність, недостатність кровообігу.

Нам не вдалося знайти конкретних рекомендацій про стратегії МВЛ при ГПГМ, щодо інших нозологій такі дослідження проводилися. Зокрема, проведено метааналіз стратегій МВЛ у хворих з ГРДС за результатами МВЛ у 575 хворих. З шести технологій (А – малий V_t + низький ПТКВ; В – великий V_t + низький ПТКВ; С – малий V_t + високий ПТКВ; D – малий V_t + нульовий ПТКВ; Е – великий V_t + нульовий ПТКВ; F – великий V_t + високий ПТКВ). Низьким рівнем ПТКВ вважали його величину менше 10 см вод. ст., а високий – більше 10 см вод. ст. За малий V_t приймали величину менше чи рівне 8 мл/кг

ідеальної маси тіла (ІМТ), а за великий V_t приймали величину більше 8 мл/кг ІМТ. Результати даного метааналізу показали, що стратегія С (малий V_t + високий ПТКВ) забезпечувала найкращий рівень PaO_2 / FiO_2 ; стратегія В (великий V_t + низький ПТКВ) була кращою технологією по поліпшенню легенево-торакального комплаєнсу. Стратегія А (малий V_t + низький ПТКВ) асоціювалася з меншим терміном перебування хворих у ВІТ у порівнянні з стратегіями С, D. Стратегія D (малий V_t + нульовий ПТКВ) призводили до найнижчого співвідношення PaO_2 / FiO_2 і легенево-торакального комплаєнсу.

У літературі є окремі повідомлення про те, що МВЛ з керуванням по тиску статистично значно поліпшувало прогноз лікування хворих з гострими інсультами у порівнянні з МВЛ керованою об'ємом. При цьому переваги МВЛ керованої тиском мали перевагу у хворих, як з геморагічним, так і з ішемічним інсультом. Причинами переваг МВЛ керованої тиском можуть бути недоліки режимів керованих об'ємом у вигляді відсутності задання пікового тиску на вдиху, створення в грудній клітці надлишкового тиску для формування заданого дихального об'єму. Результатом негативних ефектів застосування режиму з контролем по об'єму є збільшення ризику розвитку вентилятор-асоційованого пошкодження легень, порушення системної та центральної гемодинаміки. Депресія венозного повернення крові, яке виникає в системі порожнистих вен, внаслідок режимів МВЛ керованих об'ємом призводить до збільшення ВЧТ.

Експерти Європейської Ради з Інтенсивної терапії зазначають, що не досягнуто консенсусу щодо використання неінвазивної вентиляції у пацієнтів з гострими ураженнями головного мозку [27, 73, 161]. На даний час не заперечується використання високопоточної назальної оксигенотерапії у хворих, які мають гіпоксемічну дихальну недостатність (слабка рекомендація, немає доказів). В той же час не рекомендовано використання неінвазивної вентиляції із позитивним тиском у пацієнтів з ГПГМ, які мають гіперкапнічну або змішану гіперкапнічну/гіпоксемічну дихальну недостатність (немає рекомендацій, низька кількість доказів на користь).

Досить рідко в літературі обговорюється питання про проведення МВЛ у хворих з ГПГМ з порушенням механіки дихання у цих хворих, при надмірній роботі дихальних м'язів. Разом з тим добре відомо, що при надмірній роботі дихальні м'язи використовують до 20% кисню, що постачається в організм пацієнта.

На даний час рекомендується, щоб у пацієнтів з ГПГМ рішення про проведення ендотрахеальної інтубації повинно опиратись на комбінацію факторів, які включають рівень свідомості (кома за шкалою ком Глазго [GCS] ≤ 8), ажитацію, втрату захисних рефлексів дихальних шляхів, значне підвищення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ), клінічні ознаки дислокації головного мозку, які мають не неврологічні показання до інтубації Robba C., Poole D., McNett M., Asehnoune K. (2020) підкреслюють, що всі ці рекомендації є з позначкою «сильна рекомендація; доказова база відсутня; хороша практична порада».

Більше того, у той час як цілі МВЛ чітко визначені у пацієнтів із гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) [33, 99, 156], пацієнти з ГПГМ були значною мірою виключені з знакових досліджень ГРДС [31, 55, 88, 135]. Екстраполяція цих цілей на популяцію хворих з ГПГМ може спричинити конфлікти між пріоритетами вентиляції, характерними для мозку та легенів [44, 95, 126].

Нещодавня узгоджена настанова наголошує на відсутності прямих доказів, які б допомагали клініцистам керувати вентиляційними конфліктами у пацієнтів із ГПГМ, у тому числі у пацієнтів із підвищеним ВЧТ [12, 153, 201] . Незважаючи на це, було зроблено поштовх до оновлення поточної доказової бази в цій сфері [25, 78, 119].

В останні роки широко впроваджуються протоколи інтенсивної терапії хворим з ГПГМ. При цьому питання респіраторної підтримки (РП) при ГПГМ висвітлено не достатньо. На теперішній час наукові роботи на цю тему представлені лише локальними когортними дослідженнями. В той же час, штучна вентиляція легень може мати шкідливий вплив на мозок через

комплекс фізіологічних взаємодій між інтраторакальним, центральним венозним та внутрішньочерепним відділами [3, 60, 102, 133].

На даний час залишаються невирішеними проблеми вибору режиму МВЛ у хворих з ГПГМ, величини безпечного і ефективного позитивного тиску в кінці видиху, терміну виконання трахеостомії. Особливу увагу потрібно приділяти ускладненням тривалої МВЛ – вентилятор-асоційованій пневмонії та вентилятор-асоційованому трехеобронхіту.

Спостерігається брак чіткості не лише підходів до вентиляції, але й стосовно рішень щодо інтубації трахеї, відлучення від вентиляції, екстубації та трахеостомії в випадках хворих з ГПГМ [32, 96, 107, 154].

Крім того, безпека та ефективність таких методів лікування важкої дихальної недостатності, як прон-позиція, рекрутмент маневр та екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО), не доведені в цій популяції хворих. А в деяких випадках ГПГМ є нереальними до виконання.

Існує думка, що традиційна МВЛ керована по об'єму особливо з застосуванням ПТКВ викликає підвищення внутрішньочерепного тиску. ПТКВ необхідне для протективної технології МВЛ, для підтримки адекватної життєвої ємкості легень та для корекції гіпоксії. Разом з тим є не поодинокі роботи в яких показано, що при збільшенні ПТКВ до 15 см вод. ст. не виникає суттєвого зростання ВЧТ. На теперішній час не вирішене питання про ефективність різних способів керування вдихом при проведенні МВЛ.

Нейро-легеневі взаємодії після ГПГМ концептуально узагальнюються парадигмою «перехресних перешкод між мозком і легеньми» [28, 59, 146]. Травма головного мозку підвищує сприйнятливості до легневих ускладнень через посилення симпатичної активації, локальне та системне запалення, підвищення ВЧТ, вегетативну дисфункцію та пригнічення імунітету [29, 30, 93, 184]. Відповідно, високі показники вентиляційної пневмонії (20–23%) [34, 75, 118, 192] та ГРДС (19–38%) були зареєстровані для різних підтипів ГПГМ [36, 69, 143, 178]. Розвиток ураження легень, у свою чергу, може спричинити подальше ураження головного мозку через системне

вивільнення запальних цитокінів, що перетинають гематоенцефалічний бар'єр, або через гіпоксію та гіперкапнію, що підтверджує концепцію, що перехресні перешкоди між мозком і легеньми є двонаправленими [26, 63, 86, 179].

Механічна вентиляція сама по собі може сприяти несприятливому перехресному взаємозв'язку між мозком і легеньми, а нові доклінічні дані підкреслюють значний потенціал для навіть короткочасної МВЛ викликати неврологічне ушкодження [37, 54, 115, 159]. У дослідженні на свинях апоптоз гіпокампа та інфільтрація прозапальною мікроглією були значно вищими у тварин, які проходили вентиляцію протягом 50 годин, порівняно з тваринами, яких ніколи не вентильовали [155]. У щурів, які проходили ШВЛ протягом 90 хвилин, когнітивні показники були нижчими серед тварин, які отримували більший дихальний об'єм (V_t), порівняно з тими, у кого V_t було нижчим. Концентрації прозапальних цитокінів у гіпокампі також були вищими в групі з високим V_t [196]. Клінічні дані за участю людей також свідчать про зв'язок вентиляції з вищим V_t , вищим рушійним тиском (ΔP) і вищою механічною потужністю (MP) із гіршими клінічними результатами для кількох підтипів ГПГМ [197]. У цьому контексті встановлення безпечних вентиляційних цілей стає головним клінічним пріоритетом, і кожен вентиляційний параметр заслуговує ретельного розгляду.

У знаковому дослідженні ARDS Network пацієнти, які отримували вентиляцію з низьким дихальним об'ємом (LTVV) $6,2 \text{ мл} \pm 0,8 \text{ мл/кг}$, мали 8,8% абсолютне зниження госпітальної смертності порівняно з пацієнтами, які отримували V_t $11,8 \pm 0,8 \text{ мл/кг}$ IMT [51, 62, 108]. Поточні рекомендації щодо ARDS рекомендують використовувати LTVV з 4–8 мл/кг IMT або близько до 6 мл/кг IMT [16, 22, 70]. Вентиляція із низьким дихальним об'ємом також пов'язана із клінічними перевагами у пацієнтів без ГРДС, включаючи покращення післяопераційних результатів серед пацієнтів, які перенесли інтраабдомінальне хірургічне втручання [89], підвищення частоти успішно трансплантованих легень [201] та зниження прогресування до ГРДС серед

осіб з ГРВІ. Технологія штучної вентиляції легенів із низьким дихальним об'ємом асоціювалися з меншою тривалістю ШВЛ і зниженням смертності [7, 48, 110].

Останні дані вказують на те, що клініцистам стає дедалі комфортніше застосовувати LTVV у популяції пацієнтів із ГПГМ [84, 120, 158]. Вторинний аналіз трьох когортних досліджень, включно з 4152 пацієнтами з гетерогенними підтипами ГПГМ, виявив, що частка днів, які пацієнти провели на МВЛ з $V_t < 8$ мл/кг ІМТ, зросла з 30% у 2004 році до 49% у 2010 році та до 56% у 2016 році [39]. Міжнародне опитування 687 клініцистів показало, що 53% респондентів вели б пацієнтів із черепно-мозковою травмою з V_t 4–6 мл/кг, якби вони також мали помірну або важку гіпоксемічну дихальну недостатність [50, 74, 149].

Консенсусна настанова вказує на те, що LTVV слід застосовувати пацієнтам із травмою головного мозку з ГРДС і без підвищеного ВЧТ (сильна рекомендація) і слід розглядати його у пацієнтів без ГРДС і без підвищеного ВЧТ (слабка рекомендація) [24, 52]. Настанова не містить рекомендацій щодо використання режиму механічної вентиляції із низьким дихальним об'ємом у пацієнтів із ГРДС і високим ВЧТ [72, 123].

Клінічно більшість пацієнтів із ГПГМ (включно з пацієнтами з ГРДС та без нього) повинні отримувати V_t близько 6 мл/кг ідеальної маси тіла. У пацієнтів із підозрюваним або підтвердженим підвищенням ВЧТ і супутнім ГРДС слід розглянути можливість використання інвазивного монітора ВЧТ для індивідуалізації цільових показників V_t та $PaCO_2$ на основі показників ВЧТ і церебрального перфузійного тиску (ЦПТ). Хоча дані обмежені, обережно знижуючи V_t до рівня, який дає мінімальну зміну (або клінічно допустиме підвищення) ВЧТ, може бути розумним. Підвищення ВЧТ у відповідь на вентиляцію із низьким дихальним об'ємом можна проактивно пом'якшити шляхом проведення осмотерапії, поглибленої седації або виконання відведення спинномозкової рідини, якщо присутній шлуночковий дренаж. Крім того, видалення надлишкового мертвого простору з

вентиляційного контуру може дозволити знизити V_t на цілих 1,8 мл/кг маси тіла без супутнього підвищення ВЧТ або PaCO_2 [43, 68, 195].

Важливим занепокоєнням щодо LTVV у пацієнтів з ГПГМ є можливість гіперкапнії, яка може призвести до підвищення ВЧТ через церебральний ацидоз і цереброваскулярну дилатацію. Незважаючи на це, метааналіз 2822 пацієнтів, який порівнював стратегію LTVV (з більшістю досліджень із використанням порогового значення < 6 мл/кг ідеальної маси тіла) з вентиляцією з більшими дихальними об'ємами, виявив відносно помірне абсолютне збільшення парціального тиску CO_2 на 3,15 мм рт.ст. артеріальної крові (PaCO_2) і зниження на 0,03 одиниці pH у групі LTVV. У неврологічній популяції одноцентрове інтраопераційне рандомізоване контрольоване дослідження за участю 40 пацієнтів без ушкодження легень, яким проводили супратенторіальну нейрохірургію, виявило, що PaCO_2 були подібним серед пацієнтів, рандомізованих для отримання 7 мл/кг ІМТ проти 9 мл/кг ІМТ [40]. Однак у пацієнтів із втратою церебральної ауторегуляції (наприклад, внаслідок важкого ГПГМ) навіть помірна гіперкапнія та ацидоз можуть призвести до підвищення ВЧТ, і передбачувані переваги вентиляції із низьким дихальним об'ємом повинні бути збалансовані з цим важливим ризиком.

Оцінка можливих позитивних і негативних ефектів гіпервентиляції та гіпокапнії, як фактора керування мозковим кровотоком і, відповідно, рівнем ВЧТ проводилася рядом авторів у критичних хворих та у хворих з ГПГМ. Показано, що мінімально безпечний рівень гіпервентиляції, який можна короткотерміново використовувати складає PaCO_2 30 мм рт. ст. Разом з тим показано, що гіпервентиляція асоціюється з гіршим прогнозом гострого періоду інсульту. Таким чином, отримані результати підтверджують сучасну уяву про те, що гіпервентиляція, яка призводить до зниження PaCO_2 викликає виражену церебральну вазоконстрикцію, яка в свою чергу погіршує ішемію головного мозку. На даний час доведено, що не потрібно проводити гіпервентиляцію профілактично, оскільки вона не запобігає розвитку внутрішньочерепної гіпертензії та не покращує результат лікування хворих з

ГПГМ. Не можна проводити гіпервентиляцію більше 4-6 годин, оскільки буферні системи нормалізують рН периваскулярного простору і таким чином усувають вплив гіпокапнії на церебральні судини (піальні артеріоли). Ще одним протипоказанням до гіпервентиляції є перші 24 години ГПГМ, так як в даний період мозковий кровотік знижений і виникає ризик розвитку індукованої церебральної ішемії. Також не можна припиняти гіпервентиляцію раптово, оскільки існує ризик внутрішньочерепної гіпертензії.

Тиск плато P_{plat} відноситься до тиску в малих дихальних шляхах і альвеолах під час кінцевого вдиху. У дослідженні ARDS Network пацієнти, які отримували P_{plat} 25-30 см H_2O (досягається шляхом забезпечення LT_{TVV} і, де необхідно, зниження V_t з 6 мл/кг маси тіла до 4 мл/кг маси тіла), мали нижчу смертність і провели менше днів на штучній вентиляції легень порівняно з пацієнтами, які отримували P_{plat} 45-50 см H_2O .

У пацієнтів із черепно-мозковою травмою оптимальний P_{plat} наразі залишається невідомим [2, 67, 117]. Поки не з'являться додаткові докази, доцільно обмежити $P_{plat} < 30$ см H_2O у пацієнтів без побоювання щодо високого ВЧТ. У випадках, коли $P_{plat} > 30$ см H_2O , зниження V_t зазвичай призводить до відповідного зниження P_{plat} , але необхідно ретельно контролювати вплив на $PaCO_2$. Пацієнти з супутнім ГРВІ та високим ВЧТ повинні отримувати індивідуальну стратегію штучної вентиляції легень, де P_{plat} обережно знижується (наприклад, шляхом зниження V_t і титрування ПТКВ для сприяння рекрутуванню альвеол), одночасно спостерігаючи за ефектами ВЧТ і лікуючи внутрішньочерепну гіпертензію за потреби. Глибока седация та інколи нервово-м'язова блокада можуть бути необхідними для полегшення контролю ВЧТ у цьому контексті [45, 112]. Нарешті, P_{plat} також може бути підвищеним незалежно від V_t у пацієнтів з альвеолярним перерозтягненням, міграцією ендотрахеальної трубки в головний бронх, легеневим застоєм або пневмотораксом. Звернення до цих основних факторів часто може дозволити зменшити P_{plat} .

Позитивний тиск наприкінці видиху (РЕЕР) визначається як альвеолярний тиск, що вище атмосферного тиску наприкінці видиху. Ретельний вибір РЕЕР сприяє збереженню альвеолярної прохідності протягом дихального циклу, покращує легеневу податливість і забезпечує більш однорідний розподіл сил механічної вентиляції [56, 106]. Метааналіз трьох РКД у пацієнтів із ГРДС без ГРВІ продемонстрував 5% абсолютне зниження лікарняної смертності за стратегії вищого ПТКВ [83, 134, 147], а поточні рекомендації рекомендують вищий ПТКВ у пацієнтів із помірним та тяжким ГРДС [21,22]. Однак надмірний ПТКВ може також зменшити венозне переднавантаження та серцевий викид, послабити дренаж із яремної вени та сприяти альвеолярному перерозтягненню. У пацієнтів з черепно-мозковими травмами ці зміни можуть призвести до внутрішньочерепної гіпертензії та церебральної ішемії через зниження ЦПТ [8,13]. У пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень, позитивний тиск у кінці видиху може зменшити серцевий викид через зменшення переднавантаження на серце та/або збільшення постнавантаження на правий шлуночок. Збільшення центрального об'єму крові шляхом введення рідини або пасивного підйому ніг (PLR) може змінити ці явища через збільшення переднавантаження серця та/або повторне відкриття закритих мікросудин легень. Ми припустили, що тимчасове зниження ПТКВ (тест РЕЕР) можна використовувати як тест для виявлення чутливості до об'єму [9, 47, 136].

Сучасні дані щодо порогових значень ПТКВ при ГПГМ отримані із невеликих моноцентричних досліджень, які рідко оцінюють вищі рівні ПТКВ і включають пацієнтів з гетерогенними підтипами ГПГМ. У одноцентровому фізіологічному дослідженні підвищення ПТКВ від 5 до 15 см вод. ст. у пацієнтів із травмою головного мозку призвело до значного підвищення ВЧТ і зниження ЦПТ, але лише тоді, коли супроводжувалося перерозтягненням легень і значною гіперкапнією [58, 193]. Дослідження 12 пацієнтів, які отримували ПТКВ 5 і 10 см вод. ст., виявило, що коли ПТКВ призводило до рекрутування альвеол, ВЧТ не підвищувався, тоді як парціальний тиск кисню

в артеріальній крові помітно покращувався. Хоча існує обґрунтоване занепокоєння, що надмірне ПТКВ може знизити церебральний перфузійний тиск (ЦПТ), фізіологічне дослідження 20 пацієнтів з гострим інсультом виявило, що пов'язане з ПТКВ зниження ЦПТ було в основному опосередковано зниженням системного середнього артеріального тиску (САТ), і що, коли САТ підтримувався, ЦПТ також залишався стабільним.

Вплив позитивного тиску наприкінці видиху на картини ультразвукового дослідження легенів (LUS) та їх зв'язок із внутрішньочерепним тиском (ВЧТ) у пацієнтів із травмами головного мозку не є повністю з'ясовані. У зв'язку з тим Chiara Robba з співавтор. у 2022 році було проведення дослідження основною якого було оцінити вплив двох рівнів ПТКВ (5 і 15 см вод. ст.) на глобальні (LUS_{tot}) і регіональні (передня, бічна і задня області) показники LUS і їх кореляцію зі змінами інвазивного ВЧТ. Додаткові цілі включали: оцінку впливу ПТКВ на дихальну механіку, парціальний тиск вуглекислого газу у артеріальній крові (PaCO₂) і гемодинаміку; кореляція між змінами ВЧТ і ультразвуковою картиною легень, а також параметрів дихання; визначення факторів на початковому етапі як потенційних предикторів відповіді ВЧТ на вищий ПТКВ. У дослідження було включено 30 пацієнтів. Показано, що збільшення ПТКВ від 5 до 15 см вод. ст. знижує оцінку LUS у задніх областях (LUS_{sp}, середнє значення від 7 [5–8] до 4,5 [3,7–6], $p = 0,002$). Зміни ВЧТ значно корелювали зі змінами LUS_{tot} ($\rho = 0,631$, $p = 0,0002$), LUS_{sp} ($\rho = 0,663$, $p < 0,0001$), податливості дихальної системи ($\rho = -0,599$, $p < 0,0001$), середнього артеріального тиску ($\rho = -0,833$, $p < 0,0001$) і PaCO₂ ($\rho = 0,819$, $p < 0,0001$). Базова оцінка LUS_{tot} передбачала підвищення ВЧТ з ПТКВ. Головний висновок даного дослідження полягає в тому, що зростання ВЧТ тісно зв'язане з нерекрутабельністю легень у хворих з ГПГМ [162,163].

Рекомендації свідчать про те, що пацієнти з гострим пошкодженням головного мозку повинні отримувати такий самий рівень ПТКВ, як і пацієнти без ГПГМ, доки ВЧТ вважається нечутливим до ПТКВ [162, 163, 165, 168]. У

клінічній практиці титрування ПТКВ у пацієнтів з ГПГМ має бути обдуманим та індивідуальним, з метою підтримки середнього артеріального тиску (САТ) та уникнення альвеолярного перерозтягнення; останній можна запідозрити при посиленні гіперкапнії, гіпоксемії або підвищенні P_{plat} . Практичні стратегії пом'якшення гемодинамічних і внутрішньочерепних ефектів ПТКВ включають підтримку підйому узголів'я ліжка, визначення показань для інвазивного моніторування ВЧТ або використання неінвазивних методів для вимірювання реакції ВЧТ під час титрування ПТКВ [47, 92, 121], підвищення САТ рідинами або вазопресорами перед збільшенням ПТКВ, встановлення ПТКВ нижче рівня ВЧТ і використання УЗД легень для прогнозування їх рекрутабельності та потенційної реакції ВЧТ на ПТКВ [71, 142, 157]. Крім того, необхідно титрувати ПТКВ, щоб підтримувати PaO_2 80–120 мм рт. ст. [2, 81, 151, 202] або рівень кисню в тканинах мозку ($PbtO_2$) >20 мм рт. ст. [122, 131, 150].

У вторинному аналізі дев'яти РКД пацієнтів із ГРДС ΔP (отримане як різниця між P_{plat} і ПТКВ) було вентиляційною змінною, яка найбільше пов'язана зі збільшенням смертності (відносний ризик [ВР] 1,41 на кожне збільшення стандартного відхилення ΔP ; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,31–1,51) [50, 77]. Стратегії штучної вентиляції легень, спрямовані на обмеження впливу вищих показників ΔP , все більше набувають популярності у пацієнтів із ГРДС без ГПГМ [91, 103]. У неврологічній популяції обсерваційне дослідження 986 хворих з ГПГМ виявило, що вищий ΔP був пов'язаний із підвищеним ризиком ГРДС (співвідношення шансів [OR] 1,12 на 1 см вод. ст. збільшення ΔP ; 95% ДІ 1,01–1,23). У вторинному аналізі 1848 пацієнтів з постаноксичною енцефалопатією в нещодавньому дослідженні Targeted Temperature Management 2 (TTM2) вищий ΔP був пов'язаний із збільшенням смертності та гіршим неврологічним результатом через 6 місяців [161].

Сучасні докази залишаються найпереконливішими щодо вентиляції з низьким дихальним об'ємом та належного використання ПТКВ, і початковий підхід до вентиляції у пацієнтів із черепно-мозковою травмою слід

установлювати з урахуванням цих цілей [53]. Потім можна спробувати внести додаткові модифікації в окремих пацієнтів, щоб підтримувати $\Delta P < 15$ см вод. ст.[51]. Клінічно ΔP можна мінімізувати шляхом обережного зниження V_t і коригування ПТКВ для сприяння рекрутуванню альвеол без надмірного розтягнення.

Механічна потужність (МП) визначається як енергія, яку вентилятор передає дихальній системі за одиницю часу. Цю складну змінну виводять із ПТКВ, ΔP , частоти дихання, максимального тиску на вдиху, P_{plat} і V_t , хоча також були запропоновані формули, що включають менше змінних [80, 84]. Вторинний аналіз восьми РКД, включаючи 5159 пацієнтів із ГРДС, виявив, що МП, нормалізована до ІМТ, значно краще прогнозувала смертність, ніж V_t , P_{plat} або ΔP [107, 141, 193]. Нижча МП (< 17 Дж/хв) також асоціювалося зі зниженням смертності в обсерваційному дослідженні пацієнтів без ГРДС [176, 202].

У неврологічній популяції одноцентрове дослідження, яке охоплювало 529 пацієнтів зі змішаними підтипами ГПГМ, виявило, що вища МП була пов'язана зі збільшенням смертності у відділенні інтенсивної терапії в загальній когорті та в підгрупах, розподілених за високим і низьким індексом маси тіла та наявністю чи відсутністю ГРДС [202]. Нарешті, вторинний аналіз 1848 пацієнтів після зупинки серця виявив, що МП була незалежно пов'язана зі збільшенням 6-місячної смертності (загальне значення P для нелінійної траєкторії = 0,026), але не гіршим неврологічним результатом (OR 1,01, на 1 одиницю збільшення в МП; 95% ДІ 0,99–1,03). [36, 107, 141, 193].

Враховуючи обмежені наявні докази, вентиляційні підходи, призначені для обмеження МП у пацієнтів з ГПГМ, слід розглядати як дослідницькі, а поточні рекомендації для цієї популяції не стосуються цієї змінної [48]. Крім того, вплив окремих компонентів механічної сили на результати вимагає подальшого дослідження [176].

Докази незмінно вказують на зв'язок гіпоксемії з гіршими клінічними наслідками у пацієнтів з ГПГМ. У пацієнтів із зупинкою серця дослідження

TTM2 виявило, що найкращим порогом гіпоксемії для прогнозування 6-місячної смертності було $\text{PaO}_2 < 69$ мм рт. ст. [161]. Гіпероксемія також була пов'язана з гіршими наслідками, ймовірно, через утворення вільних радикалів і поглинання кисню азоту [161, 191]. У нещодавньому міжнародному дослідженні найпоширеніший діапазон PaO_2 , прийнятий клініцистами, які ведуть пацієнтів із важкою черепно-мозковою травмою (незалежно від дихальної недостатності), становив 81–100 мм рт. ст. [38]. Поточні рекомендації пропонують, за відсутності конкретних доказів, підтримувати PaO_2 у межах 80–120 мм рт. ст. у пацієнтів з ГПГМ [2]. Крім того, значення коригування гемодинамічних і вентиляційних параметрів на основі PbtO_2 у пацієнтів із важкими черепно-мозковими травмами наразі досліджується в трьох РКД.

Що стосується PaCO_2 , загальний підхід до уникнення «занадто багато» або «занадто мало» був запропонований у рекомендаціях для пацієнтів з ГПГМ [2, 61], заснований на передумові, що обидві крайності пов'язані з гіршими результатами [62]. З фізіологічної точки зору вуглекислий газ є потужним медіатором церебральної вазореактивності, причому кожне збільшення PaCO_2 на 1 мм рт.ст. у діапазоні 20–80 мм рт.ст. призводить до збільшення церебрального кровотоку на 3%. Таким чином, гіпокапнія та гіперкапнія можуть спричинити церебральну ішемію та гіперемію відповідно. Рекомендації щодо пацієнтів із пошкодженням головного мозку підтримують підтримку PaCO_2 між 35 і 45 мм рт.ст. [2,61], тоді як зниження до 32–35 мм рт. ст. можна розглядати як стратегію ескалації у випадках стійко підвищеного ВЧТ (звичайне зниження PaCO_2 нижче 30 мм рт. ст. не рекомендується) [41]. З іншого боку, легку гіперкапнію до 45–50 мм рт. ст. можна розглядати у пацієнтів із черепно-мозковою травмою з гіпоксією тканини мозку ($\text{PbtO}_2 < 20$ мм рт. ст.) і нормальним ВЧТ як стратегію покращення доставки кисню за рахунок збільшення церебрального кровотоку [63], хоча цей підхід недостатньо вивчений.

Нарешті, у пацієнтів із зупинкою серця вторинний аналіз дослідження TTM2 виявив, що PaCO_2 не був пов'язаний із 6-місячною смертністю чи неврологічними результатами [97, 105, 161, 191]. Сучасні рекомендації щодо зупинки серця пропонують підтримувати PaCO_2 в межах 35–45 мм рт.ст. на основі сукупності доказів [97, 105]. Проте легка гіперкапнія вивчається як потенційна терапевтична мішень у триваючих клінічних дослідженнях у цій популяції.

Важливою проблемою при лікуванні хворих з церебральною дисфункцією є гіпокапнія, яка виникає внаслідок гіпервентиляції. З однієї сторони, гіпокапнія може розглядатися як ефективна технологія зменшення ВЧТ за рахунок вазоконстрикції церебральних артерій, з іншого боку гіпервентиляція може призвести до погіршення перфузії головного мозку.

Контроль та корекція PaCO_2 досягається клінічно шляхом маніпулювання V_t або частотою дихання. Після встановлення V_t слід регулювати частоту дихання з метою досягнення нормакапнії у більшості пацієнтів [3, 63]. Послідовний аналіз PaCO_2 за допомогою газів артеріальної крові або моніторинг CO_2 наприкінці видиху може знадобитися, щоб переконатися, що цільові показники досягнуті, особливо в умовах підозрюваної або підтвердженої внутрішньочерепної гіпертензії.

У літературі до цього часу обговорюється питання про термін накладання трахеостоми пацієнтам, котрим планується довготривала МВЛ. В метааналізі 9 досліджень, які включали 2072 хворих було порівняння результатів ранньої трахеостомії (до 10 діб від початку МВЛ) і пізньої трахеостомії (після 10 доби від початку МВЛ). У порівнянні з пізньою трахеостомиєю та пролонгованою інтубацією трахеї, рання трахеостомія суттєво не зменшувала ранню летальність (відносний ризик = 0,91; 95%ДІ 0,81-1,03; $p = 0,14$) чи пізню летальність (відносний ризик = 0,90; 95%ДІ 0,76-1,08; $p = 0,27$). Крім того рання трахеостомія не призводила до зменшення тривалості перебування хворих у відділеннях ІТ (середньозважена різниця (WMD) = 4,41 днів; 95% ДІ = -13,44 дня; $p = 0,34$), частота розвитку

вентилятор-асоційованої пневмонії (відносний ризик =0,88; 95%ДІ 0,71-1,10; $p = 0,27$) чи тривалістю МВЛ (WMD = - 2,91 дня; 95% ДІ = - 7,21-1,40; $p = 0,19$). На основі цього автори роблять висновок, що у пацієнтів яким показана тривала МВЛ, рання трахеостомія не показала статистично значущих відмінностей в клінічних результатах у порівнянні з хворими, яким трахеостомія виконувалася на пізніх термінах МВЛ. Недоліком даного дослідження є те, що були включені різні категорії пацієнтів, що знаходилися в критичному стані.

Важливим питанням проведення МВЛ є адаптація пацієнта до апарата МВЛ, а точніше апарата МВЛ до пацієнта. Це стосується і хворих з ГПМГ, яким проводять МВЛ. Порушення взаємодії пацієнт-апарат МВЛ призводить до вентиляційно-асоційованих пошкоджень легень, таких як волюмотравма, баротравма, порушення співвідношення вентиляція-перфузія. Разом з тим надмірна седація хворого, тим паче застосування м'язових релаксантів призводить до атрофії дихальних м'язів пацієнта, утруднює неврологічний огляд хворого. Тим не менше в клініці часто виникають ситуації, які змушують анестезіологів застосовувати седативні препарати у даної групи пацієнтів. В такому випадку треба враховувати вплив седативних препаратів на головний мозок хворого, осмолярність плазми пацієнта, рівень натрію в сироватці крові хворого. В даний час доволі поширеною технологією седативної терапії в клініці ВІТ є комбінація пропофолу з мідазоламом. Обидва препарати помірно знижують ВЧТ та мозковий кровотік. Мідазолам крім того володіє протиепілептичною дією. Разом з тим добре відомим фактом є те, що тривале застосування пропофолу є небезпечним, оскільки цей препарат може викликати внутрішньоклітинний ацидоз, що в клініці може проявлятися брадиаритмією, а у тяжких ситуаціях – рефрактерною зупинкою серцевої діяльності. Деякі лікарі з ціллю седативної терапії хворим з ГПМГ використовують барбітурати. Проте тут треба звертати увагу на рівень натрію в сироватці крові хворих та мати на увазі, що тривале застосування барбітуратів може мати кардіодепресивний ефект. Тривале застосування

міорелаксантів призводить до полінейропатій та міопатій. При необхідності використання міорелаксантів перевагу треба надавати недеполяризуючим міорелаксантам, оскільки деполаризуючі збільшують ВЧТ. Як вказує Кріштафор Д.А. (2021) міорелаксанти не проникають через гематоенцефалічний бар'єр. При його пошкодженні аміностероїдні недеполяризуючі міорелаксанти, такі як панкуроніум та векуроніум мають епілептичну дію через накопичення цитозольного кальцію, що не характерно для бензилізохінолінових міорелаксантів, таких як атракуріум. Тому підбір препаратів для седативної терапії у хворих з ГПМГ є не до кінця вирішеним питанням анестезіології та інтенсивної терапії.

Пацієнти з ГПМГ, які потребують ШВЛ, часто мають поганий прогноз. Оптимальний час трахеостомії та її вплив на смертність пацієнтів з ГПМГ залишаються невизначеними. Був проведений систематичний огляд і метааналіз термінів трахеостомії та їх зв'язок із загальною смертністю від усіх причин. Вторинними результатами були вплив часу трахеостомії на неврологічні результати (modified Rankin Scale, mRS), тривалість перебування в лікарні (LOS) і LOS у відділенні інтенсивної терапії (BIT). Було проаналізовано тринадцять досліджень за участю 17 346 пацієнтів (середній вік = 59,8 років, жінки 44%) які відповідали критеріям включення. Внутрішньомозковий крововилив, субарахноїдальний крововилив, гострий ішемічний інсульт склали 83%, 12% і 5% відомих інсультів відповідно. Середній час до трахеостомії становив 9,7 днів. Загальна зареєстрована смертність від усіх причин (з урахуванням подальшого спостереження) становила 15,7%. Кожен п'ятий пацієнт мав хороший неврологічний результат (mRS 0–3; середня тривалість спостереження становила 180 днів). Загалом пацієнти знаходилися на штучній вентиляції легень протягом приблизно 12 днів і мали LOS у відділенні інтенсивної терапії 16 днів і LOS у лікарні – 28 днів. Метарегресійний аналіз із використанням часу трахеостомії як постійної змінної не показав статистично значущого зв'язку між часом трахеостомії та смертністю ($\beta = -0,3$, 95% ДІ = $-2,3-1,74$, $p = 0,8$). [64].

Відновлення адекватного спонтанного дихання, дренажної функції трехеобронхіального дерева при порушеннях повноцінної церебральної ауторегуляції є одним з найбільш складних етапів лікування хворих із ГПГМ.

Відлучення від респіратор та екстубація при ГПГМ є важливою проблемою інтенсивної терапії. У середньому терміни механічної вентиляції легень при ГПГМ становлять 15–35 днів. Частота невдач при екстубації (тобто потреби у повторній інтубації протягом 48 годин після відлучення) у цих пацієнтів досягає 31–38 % [12]. Як наслідок, в цій популяції дуже висока частота невинуватено пізніх екстубацій. Побоювання щодо можливої невдачі при екстубації призводять до її відкладання, що не дає гарантії успіху, але так само збільшує частоту вентилятор-асоційованої пневмонії (ВАП), тривалість вентиляції та тривалість і вартість лікування, як і сама невдала екстубація. Замість очікування повного відновлення свідомості більш перспективною є оцінка за шкалою VISAGE: VISual pursuit (стеження поглядом), Swallowing (ковтальний рефлекс), AGE (вік), оцінка за шкалою коми Глазго [65].

Таким чином, незважаючи на численні роботи, в яких висвітлюється питання інтенсивної терапії ГПГМ та ГРДС, багато проблем є далекими до вирішення, особливо коли два патологічні стани виникають у одного хворого. Залишаються не вирішеними проблеми як початку МВЛ у таких хворих, її технологія (VCV, PCV), адаптація хворих до МВЛ, час накладання трахеостоми та процес відлучення хворих від МВЛ. А деякі технології та параметри МВЛ (наприклад, такі як величини ПТКВ), які є корисними та вкрай необхідними при ГРДС, викликають сумніви при ГПГМ. Все це зумовлює проведення все нових досліджень у цій галузі інтенсивної терапії.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на розвиток анестезіології та інтенсивної терапії, неврології та нейрохірургії летальність, інвалідизація пацієнтів із ГПМГ залишається дуже високою. Причиною цього є як первинне пошкодження головного мозку так і наслідки проведення інтенсивної терапії. Хворі з ГПМГ досить часто вимагають пролонгованої МВЛ, що в свою чергу може спровокувати ГРДС, вентиляційно-асоційоване пошкодження легень у вигляді вентиляційно-асоційованої пневмонії, баро- та волюмотравми легень. Пошкодження легень у таких хворих призводить до вторинного пошкодження головного мозку. Крім того технології респіраторної терапії ГРДС часто є непридатні для лікування ГПМГ і тут треба знайти оптимальний баланс між ними.

2.1. Умови проведення дослідження

Нами було проведено відкрите контрольоване рандомізоване дослідження для порівняння методів МВЛ у хворих з ГПМГ. Було проаналізовано ефективність трьох технологій МВЛ у хворих з ГПМГ: механічна вентиляція легень контрольована по тиску, об'єму та IntelliVen-ASV (в режимі «пошкодження ЦНС»).

Дослідження виконано згідно рекомендацій Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації для проведення біомедичних досліджень з участю людини, як об'єкта дослідження та схвалене регіонарним комітетом з етики (протокол засідання з питань біомедичної етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького № 4 від 12.04.2019 р., витяг з протоколу № 9 від 25.09.2023 р.).

Дисертаційну роботу було виконано на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького під керівництвом д. мед. н., професора Я.М. Підгірного.

Дослідження було спрямоване на вивчення доцільності та ефективності використання трьох різних технологій МВЛ у хворих з ГПМГ.

Дизайн дослідження. Для дослідження ефективності та доцільності запропонованих методик МВЛ у хворих з ГПМГ проведено проспективне відкрите контрольоване клінічне дослідження.

Всі пацієнти, які увійшли в дослідження, чи представники пацієнтів, які не могли приймати рішення у зв'язку з важкістю стану були поінформовані про його характер. Всі пацієнти чи законні їх представники підписали інформаційну згоду на участь у дослідженні.

Дані проспективного клінічного спостереження розпочиналася з моменту включення пацієнтів в дослідження і продовжувалася до переведення їх у відділення нейрохірургії/неврології чи смерті. У дослідження були включені пацієнти, що відповідали всім критеріям включення та не підпадали під жоден з критеріїв виключення, наведених нижче.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: у дослідження включалися пацієнти із ознаками ГПМГ, віком від 18 до 65 років. У всіх хворих була підтверджена та задокументована ГПМГ і ознаки респіраторної дисфункції.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження: пацієнти виключались з дослідження, якщо було з'ясовано інкурабельні пошкодження головного мозку, невиліковні захворювання в стадії декомпенсації. Вибуття з дослідження відбувалося за бажанням пацієнта і законних представників пацієнта.

Оцінка ефективності застосованих методик лікування.

Основними кінцевими точками дослідження були: термін перебування пацієнта у АРІТ, на МВЛ та рівень 28-денної летальності.

Проміжними критеріями оцінки визначено: динаміка рівня прозапальних цитокінів, гемодинаміки, киснево-транспортної системи крові,

виникнення нозокоміальної пневмонії, загального стану хворих (за APACHE II) та поліорганної дисфункції (за SOFA).

Етичні та регуляторні аспекти дослідження.

Авторизація клінічного дослідження була надана Вченою радою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (витяг з протоколу № 11-18 від 21.11.2018 року). Протокол дослідження отримав позитивне рішення Етичної комісії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (витяг з протоколу № 4 від 22.04.2019 року, витяг з протоколу № 9 від 25.09.2023 року).

2.2. Клінічна характеристика хворих та базисна інтенсивна терапія.

В основу роботи покладено власний досвід курації та аналіз історій хвороб 226 пацієнтів віком від 18 до 65 років із ГПГМ, які вимагали проведення респіраторної терапії у вигляді МВЛ. Хворі були госпіталізовані у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) 8-ї комунальної клінічної лікарні міста Львова та Львівської обласної клінічної лікарні з грудня 2017 року по травень 2022 року.

Розподіл пацієнтів до груп та підгруп дослідження. Обстежено 226 хворих з ГПГМ з респіраторною дисфункцією, які вимагали МВЛ. Хворі були розділені на три групи: перша група хворих, це хворі в яких МВЛ проводилася за VCV технологією (79 хворих), у другій групі хворих МВЛ проводили за PCV технологією (67 хворих) і в третій групі хворих (80 пацієнтів) МВЛ проводили за IntelliVent-ASV технологією в режимі «пошкодження ЦНС». Клінічна характеристика обстежених хворих подана в таблицях 2.1. Тяжкість стану хворих оцінювали за шкалою APACHE II. Тяжкість поліорганної дисфункції оцінювали за шкалою SOFA.

При поступленні хворих у ВАІТ їм проводились постійний кардіо-

респіраторний моніторинг та моніторинг функцій ЦНС.

Інтенсивна терапія була спрямована на протезування вітальних функцій та інфекційний контроль (слідкували за температурною реакцією хворого, його лейкоцитарною формулою, рівнем С-реактивного білку та прокальцитоніну).

Показами до переводу хворих на МВЛ були: порушення свідомості до рівня 9-10 і менше балів за шкалою ком Глазго, порушення ковтального рефлексу, тенденція до тахіпноє (ЧД більше 34-35 в 1 хв), участь в акті дихання допоміжних м'язів, аритмію дихальних рухів, тенденція до гіпокапнії ($\text{PaCO}_2 < 32-34$ мм рт. ст.). Ми намагалися вчасно переводити хворих на МВЛ не допускаючи наростання глибини коми до 8 і менше балів за шкалою Глазго, чи виникнення гіпоксії у хворого. У всіх пацієнтів, які були включені в дослідження SpO_2 було не нижче 90-92%. Таким чином показами до початку МВЛ були порушення ритму дихання (тахіпноє, участь допоміжної мускулатури, небезпека аспірації через виникнення коми), а не чисто легеневі проблеми.

З ціллю адаптації хворих до МВЛ ми намагалися підібрати максимально комфортні параметри вентиляції для конкретного пацієнта. Ми намагалися утриматися від таких препаратів як сибазон, тіопентал натрію та натрію оксибутират для адаптації до МВЛ оскільки вони перешкоджали відслідковувати неврологічну симптоматику у пацієнтів з ГПГМ. При необхідності фармакологічної адаптації до МВЛ ми використовували дексмететомідин в дозі 0,2 – 1 мкг/кг/год. Слід зазначити, що в літературі є лише поодинокі роботи в яких згадується застосування дексмететомідину з ціллю адаптації до МВЛ хворих з ГПГМ.

В групу хворих, яким МВЛ проводили за PCV технологією PCV увійшло 67 пацієнтів (29,64%) хворих (27 осіб чоловічої статі, 40 – жіночої). У 79 (34,95%) хворих (40 осіб чоловічої статі і 39 осіб жіночої статі) МВЛ проводили за VCV технологією. МВЛ в режимі IntelliVent-ASV поводили у 80 пацієнтів (35,39%), 38 із них були чоловічої статі і 42 – жіночої статі.

Таблиця 2.1

Характеристика хворих з ГПГМ

Параметри	Група хворих з МВЛ в режимі PCV	Група хворих з МВЛ в режимі VCV	Група хворих з МВЛ в режимі IntelliVent-ASV
Стать, чол./жінки	27/40	40/39	38/42
Вік хворих, роки	41,5 ± 1,5	40,5 ± 0,5	45,5 ± 1,5
Діагноз хворих			
Гострий мозковий інсульт (кровоилив епідуральний)	9	14	15
Гострий мозковий інсульт (субдуральний кровоилив)	10	12	10
Гострий мозковий інсульт (мозкова гематома)	12	14	14
Гострий мозковий інсульт (інфаркт мозку)	11	13	18
Гострий мозковий інсульт (лакунарний інсульт)	12	9	16
Черепно-мозкова травма (менше 10 балів за шкалою ком Глазго)	13	17	15
Кількість оперативних втручань, (%)			
Декомпресійна трепанація черепа, видалення	8 (11,9%)	11 (13,9%)	15 (18,75%)

гематоми			
Супутня патологія, кількість випадків, (%)			
	61 (915%)	60 (75,94%)	78 (97,5%)
Ішемічна хвороба серця	7	9	13
Ожиріння III	2	1	2
Гіпертонічна хвороба	48	46	54
Цукровий діабет	3	4	9
Тяжкість стану за APACHE II	21, 61±1,1	23,52±0,8	25,25±1,71
Тяжкість СПОД за SOFA	11,8±0,5	13,95±1,15	16,11±1,1
Летальність	31 (46,26%)	26 (32,9%)	21 (26,25%)*
Всього хворих померло	78		

Примітка: * $p < 0,05$

Спеціальні дослідження, оцінка ефекту лікування, виявлення побічних явищ проводилися за графіком (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Точки контролю

Параметри	Скринінг	Періоди обстеження та лікування – х(доба)						Період спостереження
Дні дослідження	0	X ₁	X ₃	X ₅	X ₇	X ₁₀	X ₁₄	1 – 28
Інформована згода	+							
Анамнез	+							
Загальноклінічні та біохімічні дослідження	+	+	+	+	+	+	+	
Спеціальні інструментальні та лабораторні дослідження	+	+	+	+	+	+	+	

згідно протоколу								
Рандомізоване розподілення до груп лікування	+							
Оцінка тяжкості стану за шкалами APACHE II та SOFA	+	+	+	+	+	+	+	+
Виявлення і реєстрація побічних явищ та ускладнень	+	+	+	+	+	+	+	+

Базисна інтенсивна терапія.

Діагностику та контроль стану пацієнтів здійснювали сумісно з неврологами, нейрохірургами та радіологами. Хірургічні втручання виконані згідно нормативних документів, які регламентують роботу нейрохірургів з пацієнтами у яких наявна ЧМТ.

Лікування хворих з ГПГМ ми проводили за наступними кроками:

А. Початкова інтенсивна терапія.

- Первинну реанімацію/ресусцитацію розпочинали негайно після встановлення діагнозу ГПГМ з метою досягнення наступних показників:
 - Рівень ЦВТ до досягнення показників норми;
 - Рівень САТ ≥ 65 мм.рт.ст;
 - Темп сечовиділення $\geq 0,5$ мл/кг/годину;
 - Сатурація змішаної венозної крові $SvO_2 \geq 70\%$.
- Якщо в перші 6 годин вказаний рівень сатурації змішаної крові не досягав 70% при рівні ЦВТ = 70 – 100 мм вод ст., проводили трансфузію еритроцитів для підвищення рівня гематокриту $> 30\%$ або призначали

інфузію добутаміну до 20 мкг/кг/хв.

В. Антибактеріальна терапія.

1. Емпіричну антибактеріальну терапію розпочинали при наявності у хворого підвищеної температури тіла, лейкоцитозу чи наявності незрілих форм більше 10%, підвищеного рівня СРП та прокальцитоніну.
2. Через 48 – 72 години після стартової емпіричної антибіотикотерапії оцінювали її ефективність з наступною деескалацією.

С. Контроль стану септичних джерел за їх наявності здійснювали сумісно з профільними фахівцями з використанням відповідних методів діагностики, інвазивних і малоінвазивних технологій для додаткового хірургічного дренування.

Д. Інфузійна терапія.

1. Інфузійна терапія проводилася з застосуванням кристалоїдів (збалансованих полііонних розчинів) під контролем рівня натрію плазми крові та її осмолярності.
2. З метою корекції гіповолемії початкова швидкість інфузії кристалоїдів у перші 30 хвилин складала 20 мл/кг.

При відсутності адекватної відповіді (зростання САТ і ЦВТ) початкова навантажувальна проба повторювалася до досягнення програмованих кінцевих пунктів. Коли об'єм інфузійної терапії, необхідний для нормалізації показників гемодинаміки, перевищував 30 мл/кг – розпочинали введення розчину 20% альбуміну.

Е. Застосування вазопресорних засобів.

1. У випадку відсутності очікуваного ефекту при проведенні інфузійної терапії: нормалізації САТ і органної перфузії, розпочинали

вазопресорну терапію.

2. Препаратом вибору був норадреналін.

Ф. Інотропна терапія.

При збереженні артеріальної гіпотензії в поєднанні з підвищеним ЦВТ і $SvO_2 \leq 70\%$ проводили пробну інфузію добутаміну до 20 мкг/кг/хв, окремо, або у поєднанні з вазопресором (якщо такий використовувався).

Г. Кортикостероїди.

1. У хворих з катехоламін-резистентним шоком призначали гідрокортизон в дозі 200 мг на добу на пролонговану інфузію. Після стабілізації гемодинаміки та відміни вазопресорів та інотропних препаратів подальше введення гідрокортизону припиняли.

Н. Призначення препаратів крові

1. При умові ліквідації тканинної гіпоперфузії та при відсутності додаткових порушень, таких як ішемія міокарда, тяжка гіпоксемія, масивна крововтрата, трансфузія еритроцитів проводилася при концентрації гемоглобіну нижче 70 г/л, для досягнення цільової концентрації гемоглобіну від 70 до 90 г/л.
2. Свіжозаморожену плазму призначали хворим з порушенням коагуляції лише під час кровотечі.
3. В жодному випадку не було показів до трансфузії тромбоцитарної маси.

І. Респіраторна терапія

Гіпоксія – це фактор вторинного пошкодження головного мозку. Зниження насичення крові киснем приводить до розширення мозкових судин, збільшення внутрішньосудинного об'єму крові і підвищення ВЧТ. З іншого

боку нема даних про те, що гіпероксія покращує результати лікування. Ми намагалися проводити респіраторну терапію таким чином щоб насичення гемоглобіну киснем було в межах фізіологічної норми (P_{aO_2} 75-100 мм рт ст; SpO_2 93-100%).

Не меншу увагу ми приділяли гіпо-/гіперкапнії. Гіпервентиляція, а отже гіпокапнія зумовлює спазм головного мозку, зменшується внутрішньосудинний об'єм крові та знижується ВЧТ, але при цьому знижується мозковий кровотік, що приводить до формування вторинних джерел ішемічного пошкодження головного мозку. Гіпервентиляцію ми використовували як короткотерміновий метод зниження ВЧТ. Гіперкапнія призводить до розширення мозкових судин, збільшення внутрішньосудинного об'єму крові та підвищення ВЧТ. Ми намагалися утримувати напруження CO_2 в межах фізіологічної норми – 35-45 мм рт ст. при необхідності терміново зменшити ВЧТ ми знижували P_{aCO_2} до 28-30 мм рт ст. Гіпервентиляцію ми використовували у випадку дислокації головного мозку (раптове погіршення неврологічної симптоматики; розвиток мідріазу, анізокорії і ін.), як одну з модальностей інтенсивної терапії високого ВЧТ поряд із застосуванням гіперосмолярних препаратів. Також гіпервентиляцію ми використовували при розвитку рефрактерної внутрішньочерепної гіпертензії. Гіпервентиляція в такій ситуації використовувалася як модальність інтенсивної терапії другої лінії, поряд з такими методами як гіпотермія, барбітурати, декомпресивна краніотомія.

1. Абсолютним показанням до штучної вентиляції легень було зниження коефіцієнту оксигенації $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 200$ мм рт. ст. та/або порушення механіки дихання (тахіпное, участь допоміжної мускулатури в акті дихання).

- 1.1 Респіраторна терапія у хворих першої групи (респіраторна терапія за технологією VCV) проводилася за наступними параметрами вентиляції: V_t – 7-8 мл/кг ідеальної маси тіла, R_{ate} (f) – 15-16 / хв, I : E = 1:1,5 – 1:1 (T_i = 1,5 – 2,5 с), Insp Pause 0,3-0,4 с (або 15-20% від часу

вдиху, або 5-10% від дихального циклу), PEEP – 5-7 см вод. ст., інспіраторний потік (V_{INSP}) – 50-55 л/хв, $\text{FiO}_2 \leq 60\%$.

1.2. Респіраторна терапія у хворих другої групи (респіраторна терапія за технологією PCV) проводилася з наступними параметрами вентиляції: P_{CONTROL} 15-18 см вод ст, PEEP – 6-8 см вод ст, співвідношення I : E 1-2, 1-1,5 ($T_I = 1,5 - 2$ с), FiO_2 0,5 - 0,6, P_{RAMP} – 75 мс, R_{ate} (f) – 15-16 / хв. Ми намагалися досягнути $\text{SaO}_2 \geq 90\%$, $\text{PaO}_2 \geq 65$ мм.рт.ст, $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \geq 200,0$, $\text{PvO}_2 \geq 30$ мм.рт.ст, $\text{SvO}_2 \geq 65\%$, PaCO_2 – 35-45 мм рт. ст., за рахунок P_{insp} (P_{peak}) ≤ 35 см вод. ст., $P_{\text{control}} \leq 27$ см вод. ст., PEEP ≤ 15 см вод. ст., $P_{\text{mean}} \leq 20$ см вод. ст., I : E = 1:1,5 – 1:1 ($T_I = 1,5 - 2,5$ с), $\text{FiO}_2 \leq 60\%$, $V_e = 100-140$ мл/кг/хв, $V_{\text{TE}} = 6-8$ мл/кг.

1.3 Респіраторна терапія у хворих третьої групи (респіраторна терапія за технологією «IntelliVent-ASV»). Ця технологія є подальшою еволюцією режиму Adaptive Support Ventilation (ASV), яка в інтерактивному режимі забезпечує керування хвилинною вентиляцією легень та оксигенацію артеріальної крові методом регуляції дихального об'єму, ПТКВ та FiO_2 . Даний алгоритм здійснюється за рахунок безперервної оцінки інформації, яка надходить з інтегрованих в апарат пульсоксиметричного та капнографічного модулів, а також параметрів механіки дихання. Тиск вдиху для досягнення цільового дихального об'єму і оптимальна частота дихання розраховуються як в режимі ASV на основі рівнянь OTIS і Mead.

В цій технології лікар ставить перед апаратом МВЛ три завдання: забезпечити цільовий рівень хвилинної вентиляції (при будь-якій дихальній активності хворого), підтримка EtCO_2 в заданих межах і підтримка SpO_2 не нижче цільового значення.

Ця технологія МВЛ дозволяє лікарю проводити вентиляцію пацієнтів із нормальними легеньми, ГРДС, ХОЗЛ та з пошкодженим головним мозком. При цьому повністю зберігається дихальна

активність пацієнта. Лікар може вносити поправки в цільову V_E в процентах від розрахункової величини хвилинної вентиляції. Співвідношення примусових та спонтанних вдихів визначається дихальною активністю хворого. Тиск підтримки вдиху задається за принципом мінімально достатнього.

Керування V_E проводиться на основі інформації яка надходить з капнометричного датчика (E_TCO_2). За цими даними апарат вносить корективи в величину тиску вдиху для досягнення цільової V_E в межах 70-200 мл/кг ІМТ (ідеальної маси тіла). При стандартному налаштування цільові границі V_E знаходяться між 35 та 41 мм рт. ст. Якщо рівень E_TCO_2 зростає то апарат збільшує тиск вдиху і таким чином збільшуючи V_E . Якщо виникає гіпокапнія то апарат зменшує тиск вдиху знижуючи хвилинну вентиляцію та сповільнює елімінацію CO_2 .

Керування оксигенацією основана на інформації, яка надходить до апарату з пульсоксиметра. В основу роботи цієї програми покладені результати роботи по дослідженню ARDS Network 2000 року (N Engl J Med 2000). Ця програма підбирає оптимальне FiO_2 / PEEP так щоб підтримати SpO_2 в межах 94-97%.

Ця технологія респіраторної терапії показала свою ефективність у хворих після кардіохірургічних операцій, у хворих з ХОЗЛ та ГРДС [66] та добре себе зарекомендувала при відлученні пацієнта від МВЛ. Проте в літературі є обмаль робіт, які б досліджували цю технологію у хворих з гострим пошкодженням головного мозку [67].

В одній з своїх робіт по режиму IntelliVent-ASV J.-M. Arnal et al [22,23] показав безпечність даної технології у хворих з різним станом легеневої тканини, при цьому параметри оксигенації і вентиляції підбиралися автоматично в залежності від характеру легеневої патології (рестриктивна чи обструктивна). Технологія IntelliVent-ASV підбирає параметри вентиляції таким чином щоб driving pressure і

mechanical power для забезпечення необхідної оксигенації артеріальної крові були найнижчими.

Ще однією перевагою даної технології є можливість забезпечення вентиляції на більш низьких показниках FiO_2 оскільки уникання високих концентрацій кисню є однією з ключових цілей протективної вентиляції легень, а негативні наслідки гіпероксії є добре відомими (збільшення кількості абсорбційних ателектазів, пошкодження легень).

1.4 Для профілактики вентилятор–асоційованої пневмонії і попередження аспірації, поліпшення венозного відтоку з ЦНС хворі під час штучної вентиляції легень знаходилися в положенні з піднятим головним кінцем до 30 – 45°.

З ціллю визначення важливості підтримки тиску в манжетці інтубаційної/трахеостомічної трубки на виникнення нозокоміальної пневмонії було обстежено 72 хворих. В 40 хворих підтримували постійний тиск в манжетці в межах 28-29 см вод. ст. апаратом «IntelliCuff» (Hamilton, Швейцарія). У 32 хворих тиск в манжетці визначали ручним дискретним методом (манометр “Cuff Pressure Gauge” фірми VBM Medizin-technik GmbH, Німеччина). В цій групі хворих тиск в манжетці контролювали кожні 6 год і по потребі коригували його.

1.5 Питання про екстубацію трахеї вирішували на основі міжнародного протоколу «Evidence – based guidelines for weaning and discontinuation of ventilator support» [69] при досягненні хворим 3 балів за шкалою VISAGE.

К. Сedaція, аналгезія і нейром’язова блокада.

1. Застосовували сedaцію шляхом болюсного введення препаратів або безперервної їх інфузії із щоденним перериванням або зниженням доз один раз на добу в один і той самий час доби, для оцінки свідомості, з

метою визначення тривалості штучної вентиляції легень, можливості відлучення від респіратора чи необхідності продовження ШВЛ. Препаратом вибору для седації був дексметомідин.

2. Нейром'язова блокада розцінювалася, як вимушений захід і при необхідності проводилася коротким курсом до 48 годин, при коефіцієнті оксигенації $PaO_2/FiO_2 < 150$ мм рт. ст., для пацієнтів з гострим респіраторним дистрес-синдромом.

L. Контроль глікемії.

Глікемічний контроль проводили відповідно до протоколу нутритивної підтримки [ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition]. Рівень глікемії підтримували не вище 10 ммоль/л.

M. Замісна терапія ниркової недостатності.

При виникненні у хворих гострої ниркової недостатності застосовували гемодіаліз з контролем балансу рідини, рівня електролітів.

N. Профілактика стрес–виразок шлунково–кишкового тракту проводилася у хворих, що не отримували ентерального харчування з призначенням блокаторів H_2 –гістамінових рецепторів або інгібіторів протонної помпи.

P. Нутритивна підтримка.

1. Проводили пероральне або ентеральне (при необхідності) харчування, залежно від переносимості.
2. Застосовували поєднання ентерального та парентерального харчування при необхідності.

Методика ентерального харчування.

Ентеральне харчування розпочиналось через 12 – 24 години після виникнення ГПГМ, через назогастральний зонд, за методикою, яка наведена в таблиці 2.3, суміш – «Нутрікомп – Стандарт». Якщо через 24-48 годин від початку харчування немає можливості годувати хворого адекватно через високий залишковий об'єм шлунку, незважаючи на прокінетичну терапію, тоді зонд проводився за зв'язку Трейца. При нудоті, блювоті, судомках або діареї проводилось зменшення швидкості введення або концентрацію суміші. Харчування проводилось безперервним крапельним методом.

Таблиця 2.3

Технологія проведення ентерального харчування у хворих з ГПГМ

День інтенсивної терапії	Препарат	Швидкість (мл/год)	Розведення	Ккал/добу
0				
1	Ентеральне харчування	40	1:1	400
2		40	Не розбавляють	800
3		60		1200
4		80		1600
5		100		2000
6	Припиняють ентеральне харчування і переходять на оральне харчування якщо нема ознак сповільненого спорожнення шлунку			

2.3 Обґрунтування методів дослідження

Діагностика основного захворювання та лікування пацієнтів проводилося згідно Наказів МОЗ України та протоколів надання медичної

допомоги при невідкладних станах у пацієнтів з гострого мозкового інсульту (ішемічного та геморагічного) та ЧМТ.

Усім хворим проводили загальноклінічні та біохімічні дослідження крові.

Інтегральну оцінку тяжкості стану хворих оцінювали за шкалою APACHE II, тяжкість поліорганної дисфункції - за шкалою SOFA.

З ціллю діагностики наявності та контролю динаміки запалення визначали кількість лейкоцитів в периферичній крові та наявність незрілих форм, С-реактивний протеїн, фактор некрозу пухлини (TNF) та інтерлейкіни 2 та 6 (IL-2, IL-6). Цитокини визначали з допомогою твердофазового хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу за допомогою тестів “ЦИТОКИН-СТИМУЛ-БЕСТ” A8756 (TNF- α), IL-2 (A8772) та A8768 (IL-6). Для верифікації приєднання бактеріальної флори визначали прокальцитонін (ПКТ).

У критичних хворих особлива увага приділяється оцінці центральної гемодинаміки. Крім таких загальновизнаних показників як АТ, САТ, ЧСС, ЦВТ, за неінвазивною технологією за допомогою приліжкового монітору PVM-2701 (фірма Nihon Kohden, Японія) визначали ударний об'єм (УО) та серцевий викид (СВ).

Дослідження газового складу крові проводили шляхом прямого аналізу напруги кисню і рН середовища артеріальної та венозної крові апаратом ABL-520 фірми “Radiometer Copenhagen” (Данія). За величиною СІ та отриманими даними газового складу крові розрахунковим методом (Л.В.Усенко, Г.А.Шифрин, 1995, 2007) визначали величини постачання та споживання кисню ($DO_2 - VO_2$), співвідношення PaO_2/FiO_2 . Для оцінки киснево-транспортної функції еритроциту визначали 2,3-ДФГ (Виноградова І.Л. і співавтор., 1980;). Енергетичний баланс клітини оцінювали за рівнем глюкози, АТФ, лактату (визначали на біохімічному аналізаторі «Doctor Muller», Німеччина) та пірувату («Accutrend», США).

Дослідження проводили в першу добу (x_1) (етап 1), на 3 (x_3) (етап 2), 5 (x_5) (етап 3), 7 (x_7) (етап 4), 10 (x_{10}) (етап 5), 14 (x_{14}) (етап 6) та 28 день захворювання (x_{28}) (етап 7).

Всі прилади, використані в процесі роботи, пройшли попередню метрологічну перевірку.

2.4. Статистичні методи дослідження

Статистична обробка отриманих даних проводили непараметричними методами з допомогою стандартних комп'ютерних програм (Statistica Version 6, StatSoft, Inc.; SPSS Statistics 17.0, IBM) з визначенням середнього арифметичного (M), стандартного відхилення (SD). Різницю між незалежними групами обчислювали за Mann-Whitney, залежними – за Wilcoxon. Використовували також критерій χ^2 Pearson. Різницю вважали істотною при $p < 0,05$. Проводили також кореляційний аналіз Spearman з визначенням R , Pearson з визначенням коефіцієнта кореляції r , дисперсійний (ANOVA) і дискримінантний аналіз.

Розділ 3

«НЕ РЕСПІРАТОРНІ» ТЕХНОЛОГІЇ ПРОФІЛАКТИКИ ВЕНТИЛЯЦІЙНО-АСОЦІЙОВАНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ З ГПГМ

3.1 Вплив терміну накладання трахеостоми на виникнення вентиляційно-асоційованої пневмонії у хворих з ГПГМ

Нозокоміальна пневмонія, в тому числі вентиляційно-асоційована пневмонія є одним найбільш грізних ускладнень МВЛ. Вона є не тільки причиною зростання економічних затрат на лікування хворих, але і призводить до збільшення термінів МВЛ та й летальності взагалі.

Нами було проведено дослідження двох факторів, котрі теоретично могли мати вплив на виникнення вентиляційно-асоційованої пневмонії, а саме: час накладання трахеостоми хворим з ГПГМ, яким планується довготривала МВЛ та підтримка постійного тиску в манжетці інтубаційної/трахеостомічної трубки.

Для вирішеного вище вказаного завдання нами було проведено обстеження 31 хворого з першої групи, 27 хворих з другої групи та 32 хворих з третьої групи, що складало 40% хворих кожної групи. Всі 90 хворих були розділено на дві групи. У 40 хворих (1А група) операція трахеостомія була виконана на 6-7 добу МВЛ, а у 50 хворих (1Б група) трахеостому наклали на 2 - 3 добу МВЛ.

Вже в момент накладання трахеостоми було проведено бактеріологічне обстеження виділень із трахеї. Поряд з бактеріологічним обстеженням проводили фарбування мазка за Грамом. Останнє давало змогу зорієнтуватися в питанні чи маємо справу з Г(+) чи Г(-) збудниками. Мокроту вважали задовільною по якості якщо при макроскопії забарвленого за Грамом мазка з 100 разовим збільшенням знаходили менше 25 нейтрофілів і менше 10

епітеліальних клітин. Дані бактеріологічного обстеження та дані забарвлення мазка за Грамом співставляли з рентгенологічними і клінічними даними.

У таблиці 3.1 подано дані бактеріологічного обстеження.

Таблица 3.1

Бактеріологічна картина трахеобронхіального дерева у хворих

1А та 1Б груп

Патоген	1А група				1Б група			
	день трахестомії	3-4 день п/о	6-7 день п/о	13-14 день п/о	день трахестомії	3-4 день п/о	6-7 день п/о	13-14 день п/о
Str. epidermidis	10 ^{5*} (n = 20)	10 ⁷ (n = 32)	10 ⁶ (n = 10)	10 ⁵ (n = 8)	10 ^{2*} (n = 15)	10 ⁴ (n = 20)	10 ² (n = 40)	10 ⁴ (n = 32)
Str. pneumoniae	10 ^{5*} (n = 15)	10 ⁵ (n = 32)	10 ⁴ (n = 30)	10 ⁵ (n = 24)	10 ^{2*} (n = 5)	10 ² (n = 22)	10 ² (n = 36)	10 ³ (n = 8)
S. aureus	10 ⁴ (n = 10)	10 ⁷ (n = 24)	10 ⁵ (n = 30)	10 ⁵ (n = 22)	-	10 ⁴ (n = 18)	10 ² (n = 28)	10 ³ (n = 6)
Kl. pneumoniae	10 ³ (n = 8)	10 ⁸ (n = 20)	10 ⁶ (n = 24)	10 ⁵ (n = 36)	10 ² (n = 5)	10 ⁴ (n = 5)	10 ⁴ (n = 10)	10 ⁴ (n = 44)
E. coli	10 ² (n = 10)	10 ⁵ (n = 22)	10 ² (n = 24)	10 ⁴ (n = 38)	10 ² (n = 12)	10 ² (n = 8)	10 ⁴ (n = 20)	10 ² (n = 33)
Ps. aeruginosa	10 ² (n = 4)	10 ⁶ (n = 16)	10 ⁴ (n = 12)	10 ⁴ (n = 22)	-	10 ² (n = 4)	10 ² (n = 18)	10 ² (n = 22)
Ac. baumannii	10 ² (n = 8)	10 ^{7*} (n = 18)	10 ⁶ (n = 14)	10 ⁵ (n = 28)	-	10 ^{2*} (n = 8)	10 ³ (n = 22)	10 ⁴ (n = 28)

Примітка: $p < 0,05$

Критерієм клінічно значущої кількості мікроорганізмів ми вважали більше 10^4 КУО. Як видно з даних, які наведені в таблиці 3.1 вже на етапі накладання трахеостоми у більшій кількості хворих 1А групи були ознаки інфікування у порівнянні з кількістю хворих 1Б групи ($p < 0,05$). Серед патогенів найчастіше виділяли $\Gamma(+)$ флору, зокрема *Str.epidermidis* і *Str.pneumoniae*.

На більш пізніх термінах дослідження знову ж таки у більшій кількості хворих 1А групи виділяли патогени родини ентеробактерій (*K. pneumoniae* та *E. coli*) і що є ще більш тривожним фактом виділяли патогени групи неферментуючих $\Gamma(-)$ паличок – *Ps. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* (табл. 3.1).

Рання вентиляційно-асоційована пневмонія (3 - 4 доба після накладання трахеостоми) у 32 хворих 1А групи (80 % хворих) і у 20 хворих 1Б групи (40% хворих) була зумовлена $\Gamma(+)$ патогенами.

Пізня вентиляційно-асоційована пневмонія (6 - 7 доба після накладання трахеостоми) у 24 хворих 1А групи (60% хворих) була зумовлена $\Gamma(-)$ флорою родини ентеробактерій і у 12-14 хворих (30-32% хворих) – неферментуючими $\Gamma(-)$ паличками. У 10 хворих 1Б групи пізня вентиляційно-асоційована пневмонія була зумовлена *Kl. pneumoniae* (20% хворих), а у 20 хворих (40% хворих) – *E.coli*.

Слід зазначити що ми не застосовували антибіотиків при колонізації. Антибактеріальна терапію розпочинали при наявності ознак інфекційного процесу (температурна реакція організму, підвищений рівень СРП та прокальцитоніну) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Клінічна шкала оцінки легеневої інфекції (CRIS)

Ознака	Бали		
	0	1	2
Трехеальна секреція	відсутня	слизова	слизово-гнійна
Зміни на рентгенограмі	відсутня	дифузні	обмежені
Температура, °C	>36,5 або <38,4	>38,5 або <38,9	>39 або <36
Лейкоцити, 10 ⁹	> 4 або < 11	< 4 або > 11	< 4 або > 11 Юні форми більше 50%
PaO ₂ /FiO ₂	>240		< 240
Культуральне дослідження мокроти / забарвлення за Грамом	Немає росту	Ріст патогенної флори	Ріст патогенних бактерій і аналогічні бактерії при забарвленні за Грамом
Дані таблиці ми доповнювали визначенням СРБ та ПКТ, а показник PaO ₂ /FiO ₂ деколи заміняли співвідношенням сатурації до FiO ₂ (SpO ₂ / FiO ₂)			

При наявності клінічних ознак інфекції та позитивного забарвлення мазка за Грамом стартом антибактеріальної терапії були інгібітор захищений пеніциліни або інгібітор захищений цефтріаксон. В подальшому антибактеріальна терапія проводилася з врахуванням даних бактеріологічного обстеження. У випадку оксацилін-резистентного *S.aureus* препаратами вибору

були ванкоміцин (не призначали хворим з ознаками гострого пошкодження нирок), оксазолідони, гліцилцикліни або циклічні ліпопептиди.

У випадку клінічних ознак інфекції та Г(-) забарвлення мазку стартом антибактеріальної терапії були цефалоспорини третьої генерації (цефоперазон, цефтазидим). Слід зауважити, що більшість штамів родини ентеробактерій були штами з розширеним спектром β -лактамаз. В такому випадку застосовували карбапенеми або гліцилцикліни.

При підозрі на наявність неферментуючих Г(-) паличок використовували карбапенеми, тайгециклін чи цефтазидим/авібактам у поєднанні з поліміксином (колістином).

Призначаючи емпірично антибіотикотерапію ми враховували і термін виникнення пневмонії (табл 3.3, табл 3.4).

Таблиця 3.3

Емпірична антибіотикотерапія ранньої вентиляційно-асоційованої пневмонії (до 4 діб)

Препарат
Цефалоспорини без антисинегнійної активності (цефтріаксон, цефотаксим)
або
β лактами без антисинегнійної активності (амоксацилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам)
або
Карбапенем без антисинегнійної активності

Таблиця 3.4

Емпірична антибіотикотерапія пізньої вентиляційно-асоційованої пневмонії (більше 4 діб)

Препарат
Цефалоспорины з антисинегнійною активністю (цефепім, цефтазидим, цефоперазон) Або Карбапенем з антисинегнійною активністю (іміпінем, меропенем) Або β лактам з антисинегнійною активністю (цефоперазон/сульбактам, піперацилін/тазобактам, тікарцилін/клавуланат) Або Аміноглікозид При поднанні з Г(+) <i>інфекцією</i> : глікопептиди або оксазолідони

Оцінку ефективності емпіричної антибіотикотерапії оцінювали через 48-72 год з початку її застосування. Зміна антибіотикотерапії в цей термін була зумовлена прогресивним погіршенням стану хворого. При позитивному результаті лікування схему АБТ не міняли навіть при отриманні результатів бактеріологічного обстеження, які вказували на іншу чутливість мікроорганізмів.

Таким чином раннє проведення трахеостомії у хворих з ГПГМ прямо корелює з зменшенням частоти позитивних бактеріальних дослідження виділень з трахеобронхіального дерева ($R=0,625071$, $p=0,001868$), й з зменшенням частоти виявлення вентиляційно-асоційованої пневмонії ($R=0,704122$, $p=0,000255$).

3.2. Вплив стабільного тиску в манжетці інтубаційної/трахеостомічної трубки на виникнення вентиляційно-асоційованої пневмонії у хворих з ГПГМ

Нам не вдалося знайти в літературі робіт присвячених ролі тиску в ендотрахеальній/трахеостомічній манжетці в розвитку нозокоміальної пневмонії тому з ціллю визначення впливу постійного стабільного тиску в манжетці інтубаційної/трахеостомічної трубки на виникнення вентиляційно-асоційованої пневмонії ми обстежили 72 хворих (з усіх 226 хворих), котрі були розділені на дві групи: 1-а ретроспективна група хворих (32 пацієнти) у котрих після інтубації/трахеостомії з допомогою ручного манометра встановлювали тиск в манжетці – 28-29 см вод. ст. і контролювали його кожні 8-9 год (при потребі коригували). Для цього використовували манометр “Cuff Pressure Gauge” фірми VBM Medizin-technik GmbH (Німеччина). У 2-ї (контрольної) групи хворих (40 пацієнтів) в момент інтубації/трахестомії вимірювали тиск в манжетці з допомогою пристрою «IntelliCuff» (Hamilton, Швейцарія) і автоматично підтримували його постійно в межах 28-29 см вод. ст..

Таблица 3.5

Тиск в манжетці інтубаційної/трахеостомічної трубки протягом однієї доби

Групи хворих	1-а група хворих (n = 32)				2-а група хворих (n = 40)			
	Інтубація/ трахестомія	8-9 год	16-17 год	24 год	Інтубація/трахео стомія	8-9 год	16-17 год	24 год
Тиск см вод. ст.	29	26	24	23	29	29	29	29

Корекція тиску см вод. ст.	0	+3	+5	+6	0	0	0	0
-------------------------------	---	----	----	----	---	---	---	---

У хворих першої групи кожні 8-9 год тиск в манжетці знижувався на 3-4 см вод. ст., що вимагало постійної його корекції. У хворих другої групи тиск в манжетці автоматично утримувався на рівня 28-29 см вод. ст. протягом всього періоду проведення замірів (табл 3.5).

Проводили дослідження протягом 14 діб МВЛ.

Діагностика пневмонії проводилася за загально прийнятими критеріями: наявність хрипів в легенях, аспірація з трехеобронхіального дерева гнійного мокротиння, температура тіла вище 38⁰С, підвищені рівні С-реактивного протеїну, прокальцитоніну, кількість лейкоцитів в периферичній крові вище 9×10⁹/л та/або наявність незрілих форм більше 10%.

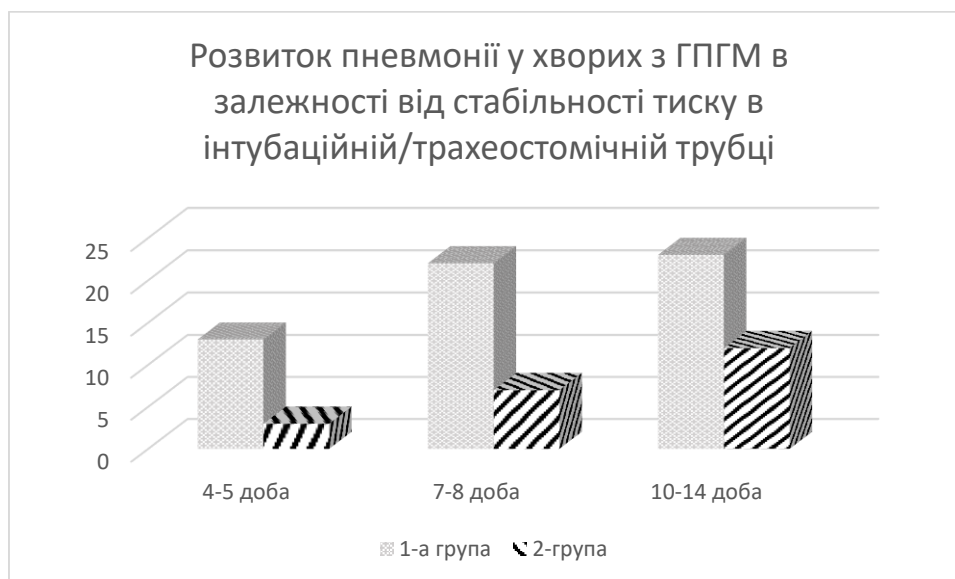


Рис 3.1 Розвиток пневмонії у хворих з ГПГМ з залежності від стабільності тиску в інтубаційній/трахеостомічній трубці.

Як показано на рис 3.1 у пацієнтів першої групи рання нозокоміальна пневмонія була виявлена у 13 осіб, а у хворих, яким підтримувався постійний тиск в інтубаційній/трахеостомічній трубці рання нозокоміальна пневмонія була виявлена у 3 хворих. Збудниками пневмонії у хворих обох груп був *Str. pneumoniae*.

На 7-8 добу проведення МВЛ у 22 хворих першої групи було виявлено пізню нозокоміальну пневмонію. У хворих другої групи пізню нозокоміальну пневмонію було виявлено у 7 хворих. Збудниками пізньої нозокоміальної пневмонії були мікроорганізми родини ентеробактерій (*K. pneumoniae*, *E. coli*). Така ж картина спостерігалася і на 10-14 добу дослідження, за винятком того що у 45% пацієнтів першої групи збудником пневмонії були неферментуючі Г(-) палички: *Ps.aeruginosa* (10^4 КУО), *Ac.baumannii* (10^7 КУО). У хворих другої групи збудниками нозокоміальної пневмонії і надалі були представники родини ентеробактерій.

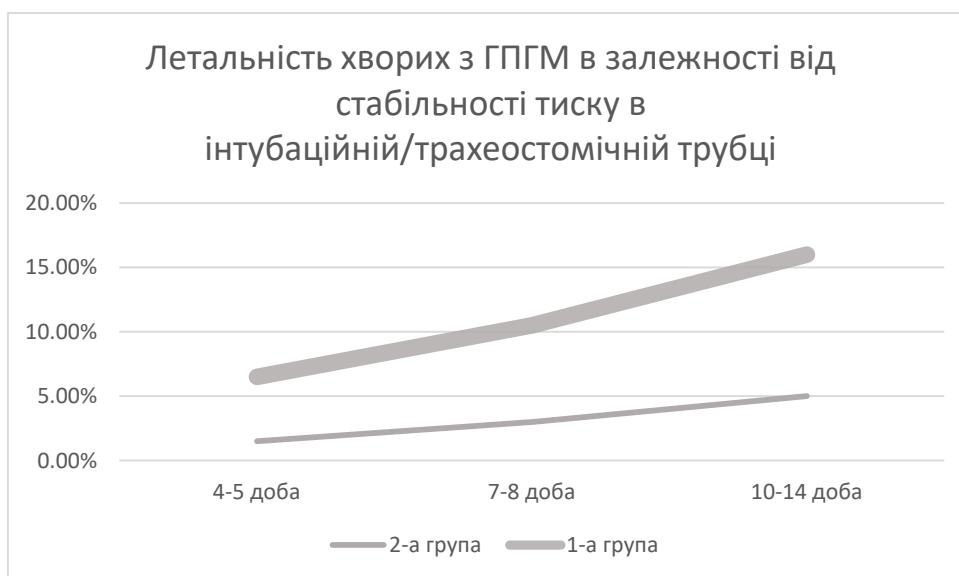


Рис 3.2 Летальність хворих з ГПГМ в залежності від підтримки постійного тиску в інтубаційній/трахеостомічній трубці.

Наприкінці дослідження летальність у хворих першої групи була достовірно вища за летальність хворих другої групи ($\chi^2=4,04$; $p=0,0445$).

В результаті проведеного дослідження можна зробити висновок про те, що ранні терміни накладання трахеостоми та постійна підтримка стабільного рівня тиску в інтубаційній/трахеостомічній трубці зменшує не тільки частоту виникнення нозокоміальної пневмонії, але й достовірно зменшує летальність у хворих з ГПГМ.

РОЗДІЛ 4.

РЕСПИРАТОРНІ ТЕХНОЛОГІЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ПОШКОДЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

4.1 Механічна вентиляція легень керована об'ємом у хворих з гострим пошкодженням головного мозку.

Механічна вентиляція легень керована об'ємом – це примусова вентиляція легень з встановленим лікарем об'ємом газової суміші, яка подається в легені хворого за одиницю часу. В літературі зустрічаються різні аббревіатури, які описують цю технологію: S(CMV) – синхронізована керована механічна вентиляція легень, A/C – асистована контрольована вентиляція, VCV – контрольована вентиляція легень за об'ємом. Характерною особливістю даної технології є відомий об'єм газової суміші який подається в легені за один вдих, а отже відомою є хвилинна вентиляція легень, проте невідомим є тиск в легенях, який створює цей об'єм.

Нами було проведено обстеження 79 хворих з ГПГМ яким МВЛ проводилася за VCV технологією. Характеристика хворих описана в другому розділі дисертації.

Показами до переводу хворих на МВЛ були: частота самостійного дихання < 10 або > 35 в 1хв, $PaCO_2 < 32$ або > 55 мм рт. ст., PaO_2 менше 70 мм рт. ст. при $FiO_2 > 0,45$, $SpO_2 < 90\%$, особливо коли це супроводжувалося ознаками енцефалопатії (ейфорія, неадекватна реакція на навколишнє середовище) та/або участю в акті дихання допоміжної мускулатури), оцінка за шкалою ком Глазго менше 10 балів (якщо є можливість оцінити).

Респіраторна терапія за технологією VCV проводилася за наступними параметрами вентиляції: V_t – 7-8 мл/кг ідеальної маси тіла, R_{ate} (f) – 15-16 / хв, $I : E = 1:1,5 - 1:1$ ($T_i = 1,5 - 2,5$ с), $Insp$ Pause 0,3-0,4 с (або 15-20% від часу

вдиху, або 5-10% від дихального циклу), РЕЕР – 5-7 см вод. ст., інспіраторний потік (V_{insp}) – 50-55 л/хв, $\text{FiO}_2 \leq 60\%$,

У всіх хворих контролювали показники центральної гемодинаміки протягом всього періоду МВЛ, тривав 16-18 діб (табл. 4.1).

При поступленні у відділення інтенсивної терапії у всіх хворих були ознаки гіпердинамічного типу кровообігу. САТ складав 98 ± 2 мм рт. ст., а СІ $5,5 \pm 1,5$ л/хв/м², що в певній мірі було зумовлене тахікардією (ЧСС 98 ± 2 1 хв). Це поєднувалося з високим гематокритом ($0,54 \pm 0,2$), зниженим темпом сечовиділення ($0,3 \pm 0,1$ мл/кг/год) та підвищеним рівнем лактату плазми крові ($3,9 \pm 0,3$ ммоль/л). В такій ситуації всім хворим було проведено інфузійну терапію кристалоїдними препаратами з розрахунку 30 ± 5 мл/кг МТ. Така тактика інтенсивної терапії дозволила вже протягом однієї доби достовірно ($p < 0,05$) вирівняти показники гемодинаміки, зменшити рівень лактату крові та збільшити темп сечовиділення (табл 4.1).

В подальшому за рахунок волемічної терапії, яка була забезпечена нутритивною терапією (перевагу, по можливості віддавали ентеральному шляху), ми утримували нормоволемію у хворих з ГПГМ протягом всього періоду перебування хворих у відділенні інтенсивної терапії. При необхідності нутритивну терапію доповнювали інфузійною терапією з застосуванням кристалоїдів та препаратами альбуміну.

Протягом всього періоду інтенсивної терапії відслідковували рівень натрію в сироватці крові хворих з ГПГМ. Рівень натрію намагалися утримати в межах 135-145 ммоль/л. При тенденції до гіпонатріємії в склад інфузійної терапії включали розчин 0,9% NaCl. Ознаки гіпернатріємії перш за все розцінювали як стан гіповолемії у хворого з ГПГМ. В деяких ситуаціях при гіпернатріємії застосовували салуретики.

Таблиця 4.1

**Показники центральної гемодинаміки, лактату та темпу
сечовиділення у хворих з ГПГМ в процесі проведення VCV**

	1-а доба (n=79)	2-а доба (n=77)	3-я доба (n=73)	4-а доба (n=69)	5-а доба (n=69)	10-а доба (n=53)	14-а доба (n=51)
CAT N = 70-90 мм рт. ст.	98±2	85±6 *	82±4	70 ± 6	75±6	73±2	70 ± 2
ЧСС N= 70-80 в 1 хв	98±2	78±4	72 ± 5	80 ± 5	78±6	80±6	78 ± 5
ЦВТ N= 50-100 мм вод. ст.	40±5	50±3	40±5	60±7	45±5	40±4	38 ± 4
CI N = 2,5-3,5 л/хв/м ²	5,5±1,5	3,7±1,0 *	3,7±0,5	3,5±0,5	3,7±0,5	2,5±1,5	2,9±0,9
Лактат N= 0,5 - 2,2 ммоль/л	3,9±0,3	2,4±0,3*	2,3±0,2	1,9±0,4	0,9±0,3	0,9±0,6	1,2±0,4
Темп сечовиділення N= 0,5-1 мл/кг/год	0,3±0,1	0,9±0,2	1,3±0,1	0,8±0,3	0,7±0,2	1,1±0,1	0,9±0,2
Гематокрит N= 0,35-0,45	0,54±0,2	0,44±0,2 *	0,34±0,3	0,44±0,2	0,41±0,3	0,34±0,2	0,37±0,3

Примітка: $p < 0,05$

У всіх хворих при поступленні у відділення інтенсивної терапії були ознаки запалення. С-реактивний протеїн був достовірно перевищував норму і становив $5,5 \pm 0,3$ мг/л ($p < 0,05$). Це прямо корелювало ($R=0,625071$, $p=0,001868$) з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів: $TNF = 7,5 \pm 1,5$

пг/мл, IL-2 = $17,0 \pm 1,7$ пг/мл та IL-6 = $26,2 \pm 3,2$ пг/мл і зворотно корелювало з рівнем прокальцитоніну плазми крові $0,3 \pm 0,1$ нг/мл ($R=-0,731225$, $p=0,000111$). Ми розцінювала таку ситуацію як наявність асептичного запального процесу у хворих з ГПГМ.

На третю добу інтенсивної/респіраторної терапії у хворих достовірно зменшився рівень прозапального цитокіну IL-2 до $5,1 \pm 1,2$ нг/мл ($p < 0,05$) та зростав IL-6 до $33,3 \pm 3,2$ пг/мл ($R=-0,785432$, $p=0,000015$).

В подальшому (на п'яту добу проведення інтенсивної/респіраторної терапії) достовірно зменшувалися рівні прозапальних цитокінів, але зростали рівні С-реактивного протеїну $12,4 \pm 0,3$ мг/л ($R=-0,810991$, $p=0,004414$) та прокальцитоніну $4,3 \pm 0,6$ нг/мл ($R=-0,759389$, $p=0,010840$). Така динаміка запального процесу нами була розцінена як виникнення ранньої нозокоміальної пневмонії у хворих з ГПГМ під час МВЛ в режимі VCV.

Таблиця 4.2

**Динаміка прозапальних цитокінів у хворих з ГПГМ в процесі
проведення МВЛ за технологією VCV**

Етапи дослідження	Група хворих	TNF (N=0-6 пг/мл)	IL-2 (N=0-10 пг/мл)	IL-6 (N=0-10 пг/мл)	СРП (N= < 1 мг/л)	Прокальцитонін (N= 0,5 нг/мл)
x ₁	1 (n=79)	$7,5 \pm 1,5^*$	$17,0 \pm 1,7^*$	$26,2 \pm 3,2^*$	$5,5 \pm 0,3^*$	$0,3 \pm 0,1$
x ₃	1 (n=73)	$6,9 \pm 1,1^*$	$5,1 \pm 1,2^{**}$	$33,3 \pm 3,2$	$7,2 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,2$
x ₅	1(n=69)	$4,5 \pm 1,5$	$9,9 \pm 1,5$	$11,9 \pm 2,2^{**}$	$12,4 \pm 0,3^{**}$	$4,3 \pm 0,6^{**}$
x ₁₀	1 (n=53)	$4,5 \pm 1,5$	$7,1 \pm 1,8$	$9,9 \pm 2,2$	$6,9 \pm 0,3^{**}$	$0,8 \pm 0,1$
x ₁₄	1 (n=47)	$3,5 \pm 0,5$	$8,0 \pm 1,1$	$11,1 \pm 1,2$	$1,5 \pm 0,3^{**}$	$0,5 \pm 0,1$

Примітка: *-відмінності від норми при $p < 0,05$;

**- відмінності від даних попереднього етапу дослідження при $p < 0,05$;

У всіх хворих з ГПГМ показами до переводу у відділення інтенсивної терапії були ознаки порушення свідомості (за шкалою ком Глазго 9-10 балів), які супроводжувалися ознаками респіраторної дисфункції. На момент поступлення у відділення у пацієнтів було виражене тахіпное (табл. 4.3), дихання було шумне та поєднувалося з участю допоміжних м'язів.

Початкові параметри МВЛ за VCV проводилася за наступними параметрами вентиляції: V_t – 7-8 мл/кг ідеальної маси тіла, R_{ate} (f) – 15-16 / хв, $I : E = 1:1,5 - 1:1$ ($T_i = 1,5 - 2,5$ с), $Insp$ Pause 0,3-0,4 с (або 15-20% від часу вдиху, або 5-10% від дихального циклу), $PEEP$ – 5-7 см вод. ст., інспіраторний потік (V_{insp}) – 50-55 л/хв, $FiO_2 \leq 60\%$.

Тахіпное прямо корелювало ($R = 0,679 \pm 0,012$, $p < 0,05$) з тенденцією до гіпокапнії (pCO_2 32 ± 3 мм рт. ст.). Гіпокапнія була ще одним показом до переведення хворих на МВЛ, оскільки вона має негативний вплив на перфузію головного мозку.

Звертає на себе увагу той факт, що постачання кисню у хворих з ГПГМ на момент їх поступлення у відділення ІТ було на нижній границі норми ($DO_2 = 628,4 \pm 11,5$ мл/хв·м²), а споживання кисню було достовірно ($p < 0,05$) нижчим за нормальне його значення ($VO_2 = 161,4 \pm 15,4$ мл/хв·м²). Нами виявлено прямий кореляційний зв'язок між показником VO_2 та АТФ еритроцитів ($R = 0,79 \pm 0,043$, $p = 0,044$). АТФ еритроцитів на момент поступлення хворих у відділення ІТ було також нижче норми ($АТФ = 2,98 \pm 0,11$ мкмоль/1гНб, $p < 0,05$). При цьому респіраторний індекс (PaO_2 / FiO_2) був практично в межах норми 340 ± 15 .

Цікавою була динаміка 2,3-ДФГ еритроцитів у хворих з ГПГМ. При поступленні хворих у відділення ІТ рівень 2,3-ДФГ еритроцитів був достовірно нижчим за норму і становив $3,18 \pm 0,13$ мкмоль/мл ($p < 0,05$). Зрозуміло що 2,3-ДФГ є необхідним для забезпечення транспорту кисню до тканин, і в тому числі до клітин центральної нервової системи. При поступленні хворих у відділення ІТ нами було відмічену пряму кореляцію між $VO_2 - 3,18 \pm 0,13$ мкмоль/мл та

2,3-ДФГ- $3,18 \pm 0,13$ мкмоль/мл ($R = 0,77 \pm 0,033$, $p = 0,034$). У нашому випадку низький рівень 2,3-ДФГ утримувався протягом 3 діб проведення МВЛ незважаючи на той факт, що величина споживання кисню на третю добу проведення інтенсивної/респіраторної терапії знаходилася в межах норми - $197,5 \pm 16,1$ мл/хв·м².

Таблиця 4.3

Киснево-транспортна система крові у хворих з ГПГМ в процесі проведення МВЛ за технологією VCV

Етапи дослідження	Група хворих	Постачання кисню (DO ₂), (N=640-1400 мл/хв·м ²)	Споживання кисню (VO ₂) (N=180-280 мл/хв·м ²)	p _a O ₂ / FiO ₂	pCO ₂ N= 35-45 мм рт ст	АТФ, (N=3,46± 0,47 (мкмоль/ 1гНв)	2,3-ДФГ, (N=4,77± 0,112 (мкмоль/мл)	ЧД (N = 14-18 в 1 хв)
x ₁	1(n=79)	628,4 ± 11,5*	161,4 ± 15,4*	340 ± 15*	32 ± 3	2,98 ± 0,11 *	3,18 ± 0,13	33 ± 2
x ₃	1(n=73)	839,5 ± 17,6	197,5 ± 16,1	305 ± 5	42 ± 2	3,26 ± 0,1	3,97 ± 0,12	16 ± 1
x ₅	1(n=69)	768 ± 8,2	198,9 ± 11,4	335 ± 5**	44 ± 3	3,57 ± 0,1**	4,5 ± 0,05	14 ± 2
x ₁₀	1(n=53)	699,12 ± 11,2	178,6 ± 6,7	301 ± 10	42 ± 3	3,67 ± 0,11	4,67 ± 0,12	14 ± 1
x ₁₄	1(n=51)	711,23 ± 19,6	182,0 ± 9,4	299 ± 8	48 ± 1	3,57 ± 0,21	4,82 ± 0,09	16 ± 2

Примітка: * – відмінності від норми при $p < 0,05$;

** – відмінності від даних попереднього етапу дослідження при $p < 0,05$

Треба відзначити прямий кореляційних зв'язок між АТФ еритроцитів та 2,3-ДФГ в першу – третю добу інтенсивної/респіраторної терапії (відповідно - $R=0,808781$, $p=0,004611$ і $R=0,646353$, $p=0,043454$) (рис 4.1).

Достовірне зростання АТФ еритроцитів у хворих з ГПГМ яким проводилася МВЛ керована об'ємом зростало на 4-5 добу проведення інтенсивної/респіраторної терапії і становило $3,57 \pm 0,1$ мкмоль/ 1гНв ($p < 0,5$).

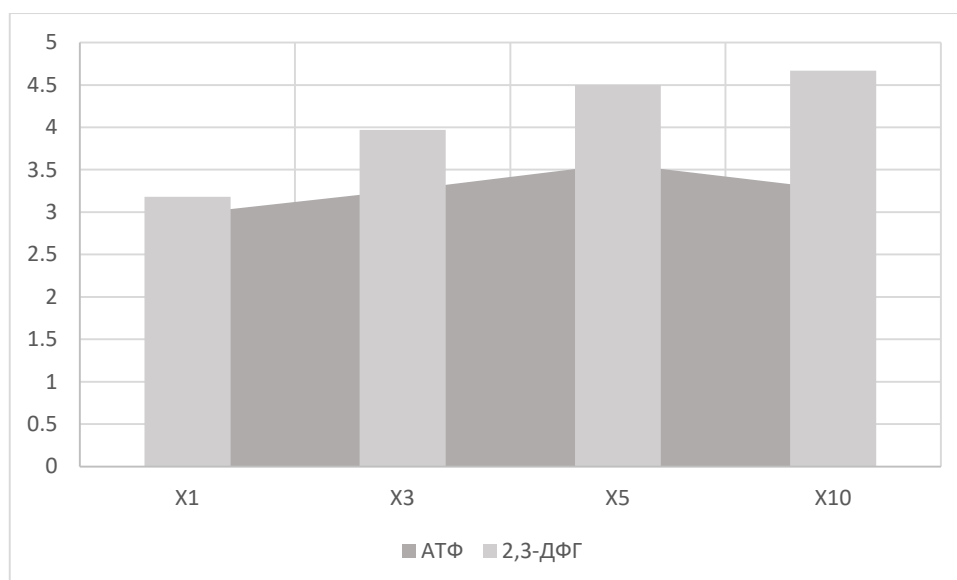


Рис. 4.1 Динаміка АТФ еритроцитів та 2,3-ДФГ у хворих з ГПГМ в процесі проведення МВЛ.

Тривалість МВЛ керованою об'ємом у хворих з ГПГМ становила $13 \pm 1,5$ доби. При вирішенні питання про відлучення хворих від МВЛ ми враховували декілька моментів. По-перше ми оцінювали хворих за шкалою VISAGE: VISual pursuit (стеження поглядом), Swallowing (ковтальний рефлекс), AGE (вік), оцінка за шкалою коми Глазго. По-друге ми оцінювали результати тетради Гейла (показати язик, стиснути руку в кулак, показати руку, можливість підняти голову і зігнути ногу в коліні). По-третє ми враховували RSBI (rapid shallow breathing index (f/V_t)) - індекс частого поверхневого дихання (частота дихання / дихальний об'єм в літрах). У разі прийняття рішення про відлучення хворого від МВЛ його переводили на СРАР технологією з тиском підтримки 13-14 см вод. ст., поступово зменшуючи його. При тиску підтримки 9-10 см вод. ст. хворого відлучали від апарату МВЛ та переводили на інсуфляцію кисню з швидкістю потоку 8-7 л/хв.

У 25 хворих (31,6% хворих) була виконана повторний перевід хворих на МВЛ, яка ще проводилася $2,1 \pm 1,1$ доби.

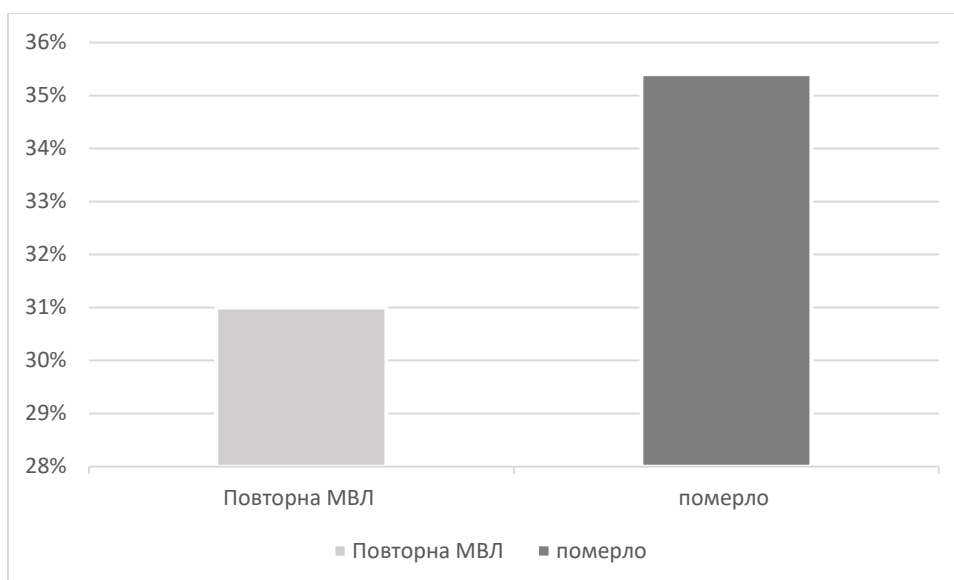


Рис 4.2 Частота повторної МВЛ та летальність у хворих з ГПГМ, яким поводитася МВЛ керована об'ємом.

В подальшому хворі були переведені у профільні неврологічні/нейрохірургічні відділення для подальшого лікування. За час перебування хворих на МВЛ померло 28 хворих, летальність при цьому становила 35,44%.

4.2. Механічна вентиляція легень керована тиском у хворих з гострим пошкодженням головного мозку.

У 67 хворих з ГПГМ МВЛ проводили за технологією керованою по тиску. Головною характеристикою такої технології є підтримка постійного тиску в дихальних шляхах протягом всього періоду вдиху. Перевагою даної технології є те, що лікар сам встановлює оптимальний тиск легень пацієнта, але мусить слідкувати за об'ємом дихальної суміші, який подається в дихальні шляхи хворого. Для цього відслідковується об'єм видиху пацієнта з допомогою датчика, який розташовується якомога ближче до інтубаційної/трахеостомічної трубки.

Покази до переводу хворих на МВЛ не відрізнялися від показів до переводу хворих за VCV технологією: частота самостійного дихання < 10 або > 35 в 1хв, $pCO_2 < 32$ або > 55 мм рт. ст., PaO_2 менше 70 мм рт. ст. при $FiO_2 > 0,45$, $SpO_2 < 90\%$, особливо коли це супроводжувалося ознаками енцефалопатії (ейфорія, неадекватна реакція на навколишнє середовище) та/або участю в акті дихання допоміжної мускулатури), оцінка за шкалою ком Глазго менше 10 балів (якщо є можливість оцінити).

Респіраторна терапія у даній групі хворих проводилася з наступними параметрами вентиляції: $P_{control}$ 15-18 см вод. ст., PEEP – 8-9 см вод. ст., співвідношення I : E = 1:2, 1:1,5 ($T_I = 1,5 - 2$ с), FiO_2 0,5-0,6, P_{RAMP} – 75 мс, R_{ate} (f) – 15-16 / хв. Ми намагалися досягнути $SaO_2 \geq 90\%$, $PaO_2 \geq 65$ мм рт. ст., $PaO_2 / FiO_2 \geq 200,0$, $PvO_2 \geq 30$ мм рт. ст., $SvO_2 \geq 65\%$, PCO_2 – 35-45 мм рт. ст., за рахунок P_{insp} (P_{peak}) ≤ 35 см вод. ст., $P_{control} \leq 27$ см вод. ст., PEEP ≤ 15 см вод. ст., $P_{mean} \leq 20$ см вод. ст., I : E = 1:1,5 – 1:1 ($T_I = 1,5 - 2,5$ с), $FiO_2 \leq 60\%$, V_e 100-140 мл/кг/хв, $V_{TE} = 6-8$ мл/кг.

В загальному гемодинамічні параметри хворих з ГПГМ, яким проводилася МВЛ з PCV не відрізнялися від динаміки відповідних показників хворих, яким МВЛ проводилася за VCV технологією. При поступленні у відділення інтенсивної терапії у всіх хворих відмічали гіпердинамічний тип кровообігу: САТ становив 100 ± 2 мм рт. ст., ЧСС – 102 ± 2 в 1 хв, СІ - $5,8 \pm 1,4$ л/хв/м². Проведення інфузійної терапії кристалоїдними препаратами в межах добової потреби та переводу пацієнта на МВЛ стабілізувало параметри на межі фізіологічної норми: САТ становив 84 ± 6 мм рт. ст. ($p < 0,05$), ЧСС – $88 \pm$ в 1 хв ($p < 0,05$) та СІ - $3,9 \pm 1,0$ л/хв/м² ($p < 0,05$). В подальшому показники центральної гемодинаміки знаходилися в межах фізіологічної норми протягом всього періоду дослідження. На гемодинаміку не впливали параметри ШВЛ, зокрема величина позитивного тиску в кінці видиху в межах 8-9 см вод. ст. не впливала на ЦВТ (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Показники центральної гемодинаміки, лактату та темпу
сечовиділення у хворих з ГПГМ в процесі проведення RCV**

	1-а доба (n=67)	2-а доба (n=66)	3-я доба (n=63)	4-а доба (n=60)	5-а доба (n=59)	10-а доба (n=51)	14-а доба (n=40)
CAT N = 70-90 мм рт. ст.	100 ± 2	84±6 *	82±4	84 ± 6	85±6	83±2	78 ± 2
ЧСС N= 70-80 в 1 хв	102 ± 2	88±4 *	82 ± 5	80 ± 5	78±4	82±2	78 ± 2
ЦВТ N= 50-100 мм вод. ст.	55±5	50±5	45±5	55 ± 7	45±5	50±5	45 ± 4
CI N = 2,5-3,5 л/хв/м ²	5,8±1,4	3,9±1,0 *	3,7±0,5	3,6±0,4	3,7±0,5	3,5±1,0	3,9±0,3
Лактат N= 0,5 - 2,2 ммоль/л	4,2±0,3	2,5±0,2*	2,3±0,2	2,1±0,3	1,9±0,3	2,1±0,2	1,7±0,4
Темп сечовиділення N= 0,5-1 мл/кг/год	0,25±0,1	0,7±0,2	1,1±0,1	0,9±0,3	1,0±0,2	1,1±0,1	0,9±0,2
Гематокрит N= 0,35-0,45	0,56±0,02	0,42±0,02 *	0,38±0,03	0,44±0,02	0,39±0,03	0,37±0,02	0,37±0,03

Примітка: *-відмінності від норми при $p < 0,05$;

** - відмінності від попереднього етапу дослідження при $p < 0,05$

Як і у хворих з ГПГМ, яким МВЛ проводилася за RCV технологією, у хворих даної групи також були виражені явища запалення при їх поступленні у відділення інтенсивної терапії. Так рівень С-реактивного протеїну становив $7,5 \pm 0,7$ мг/мл, $p < 0,05$. Слід зазначити, що він зростає на 5-6 добу проведення

інтенсивної/респіраторної терапії. Враховуючи одночасне зростання в цей період прокальцитоніну - $5,3 \pm 0,6$ нг/мл ($R=0,586087$, $p=0,002616$) ми розцінювали таку ситуацію як розвиток нозокоміальної пневмонії. Це підтверджувалося даними фізикального та рентгенологічного обстеження. В цей період було скоригована антибактеріальна терапія, що протягом двох діб призвело до позитивних клінічних змін стану хворих та зменшення рівня СРП та прокальцитоніну.

Таблиця 4.5

**Динаміка прозапальних цитокінів у хворих з ГПГМ в процесі
проведення МВЛ за технологією RCV**

Етапи дослідження	Група хворих	TNF (N=0-6 пг/мл)	IL-2 (N=0-10 пг/мл)	IL-6 (N=0-10 пг/мл)	СРП (N= < 1 мг/л)	Прокальцитонін (N= 0,5 нг/мл)
x ₁	1 (n=67)	8,5±1,1*	15,8 ±3,1*	32,2±3,2*	7,5±0,7*	0,2±0,1
x ₃	1 (n=63)	7,9±1,1*	10,1±1,2	33,3±3,2	7,2±0,3	0,7±0,2
x ₅	1(n=59)	6,5±0,8	7,9±1,5**	9,9±2,2**	11,4±0,3**	5,3±0,6**
x ₁₀	1 (n=51)	5,5±1,2**	7,1±1,8	7,9±2,2	7,9±0,8	1,8±0,1
x ₁₄	1 (n=46)	4,5±0,7	7,8±0,9	10,1±1,1	2,5±0,5**	0,4±0,1

Примітка: *-відмінності від норми при $p < 0,05$;

** - відмінності від попереднього етапу дослідження при $p < 0,05$

У всіх хворих при поступленні у відділення ІТ були підвищені рівні прозапальних цитокінів. Так рівень TNF становив $8,5 \pm 1,1$ пг/мл, IL-2 $15,8 \pm 3,1$ пг/мл і IL-6 $32,2 \pm 3,2$ пг/мл (табл. 4.5). Достовірне зниження інтерлейкінів було відмічено на 5-6 добу проведення інтенсивної/респіраторної терапії ($p <$

0,05), а фактору некрозу пухлини достовірно знижувалося лише на 9-10 доби перебування хворих у відділенні ІТ (табл. 4.5).

При поступленні хворих в стаціонар у них було виражене тахіпное (ЧД = 34 ± 2 рухів в 1хв), з помірною участю дихальних м'язів, що прямо корелювало з гіпокапнією – PaCO_2 28 ± 3 мм рт. ст. ($R=0,704122$, $p=0,000255$). Враховуючи ці показники (а також рівень свідомості – 9-10 балів за шкалою ком Глазго) всі хворі були переведені на МВЛ за PCV-технологією.

Слід зазначити, що до переведення пацієнтів на МВЛ показники постачання кисню та респіраторного індексу достовірно не відрізнялися від нормальних їх значень. Але споживання кисню (VO_2 $159,4 \pm 11,4$ мл/хв·м²) та рівень АТФ ($2,78 \pm 0,11$ мкмоль/1г Нb) були достовірно знижені відносно їх нормальних значень та прямо корелювали між собою $R=0,660607$, $p=0,037588$. Рівень 2,3-ДФГ також був знижений вже при поступленні хворих у відділення ІТ - $3,08 \pm 0,03$ мкмоль/мл ($p < 0,05$). (рис. 4.3).

Проведення МВЛ за вище описаною технологією зумовило нормалізацію споживання кисню (VO_2 $197,5 \pm 16,1$ мл/хв·м²). Це прямо корелювало з зростанням АТФ еритроцитів ($R=0,586087$, $p=0,002616$) та 2,3-ДФГ ($R=0,646353$, $p=0,043454$).

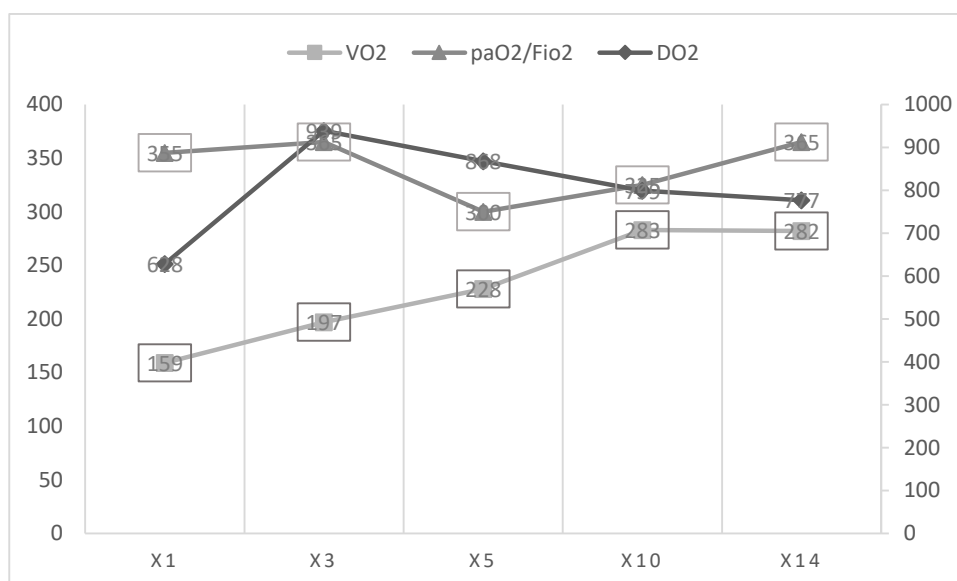


Рис 4.3 Динаміка DO_2 , VO_2 і PaO_2/FiO_2 у хворих з ГПГМ в процесі проведення МВЛ за PCV технологією.

Зниження респіраторного індексу на 5-6 добу проведення інтенсивної/респіраторної терапії співпадало з загостренням запального процесу і було ще одним свідченням виникнення нозокоміальної пневмонії у хворих з ГПГМ, яким МВЛ проводили за PCV технологією.

Таблиця 4.6

Киснево-транспортна система крові у хворих з ГПГМ в процесі проведення МВЛ за технологією PCV

Етапи дослідження	Група хворих	Постачання кисню (DO_2), (N=640-1400 мл/хв·м ²)	Споживання кисню (VO_2) (N=180-280 мл/хв·м ²)	PaO_2 / FiO_2	pCO_2 N= 35-45 мм рт ст	АТФ, (N=3,46± 0,47 (мкмоль/ 1гНв)	2,3-ДФГ, (N=4,77± 0,112 (мкмоль/мл)	ЧД (N = 14-18 в 1 хв)
x ₁	1(n=67)	628,1 ± 17,5*	159,4 ± 11,4*	355 ± 15	28 ± 3	2,78 ± 0,11 *	3,08 ± 0,03	34 ± 2
x ₃	1(n=63)	939,5 ± 11,6	197,5 ± 16,1**	365 ± 5	38 ± 2	3,46 ± 0,1	4,1 ± 0,12	15±1
x ₅	1(n=59)	868,3 ± 18,2	228,9 ± 11,4	300 ± 5**	46 ± 3	3,67 ± 0,1**	4,7 ± 0,05	14 ± 2
x ₁₀	1(n=51)	799,12 ± 32,2	283,6 ± 6,7	325 ± 10	44 ± 3	3,61 ± 0,14	4,67 ± 0,02	12 ± 1
x ₁₄	1(n=46)	777,23 ± 17,6	282,0 ± 4,4	365 ± 4	38 ± 1	3,67 ± 0,19	4,62 ± 0,11	12 ± 2

Примітка: * – відмінності від норми при $p<0,05$;

** – відмінності від даних попереднього етапу дослідження при $p<0,05$

В подальшому на всіх наступних етапах обстеження хворих показники киснево-транспортної системи крові не виходили з величини норми (табл. 4.6).

Тривалість МВЛ керованою тиском у хворих з ГПГМ становила $12 \pm 1,5$ доби і достовірно не відрізнялася від відповідного показника першої групи

хворих. Таким чином ми можемо зробити висновок про те що МВЛ за VCV та PCV технологіями не впливали на термін проведення інтенсивної/респіраторної терапії у пацієнтів із ГПГМ.

Питання про відлучення хворих від МВЛ вирішували аналогічно як і у хворих першої групи. У 23 хворих (34,3% хворих) були змушені повернутися до МВЛ, яка ще тривала $2 \pm 0,5$ доби.

З 67 хворих, які були включені в дослідження помер 21 хворий, і летальність при цьому склала 31,34% що достовірно не відрізнялося від відповідного показника хворих першої групи.

4.3. Механічна вентиляція легень в режимі IntelliVent-ASV у хворих з гострим пошкодженням головного мозку.

IntelliVent-ASV – це технологія МВЛ з допомогою якої апарат вирішує три завдання: забезпечує цільовий рівень хвилинної вентиляції (при будь-якій активності хворого), забезпечує підтримку нормокапнії та забезпечує нормальне насичення гемоглобіну киснем. Апарат забезпечує оптимальне співвідношення частоти дихання та дихального об'єму для зменшення роботи дихання з врахуванням його легеневої механіки. При цій технології МВЛ співвідношення примусових та спонтанних вдихів апарат встановлює в залежності від дихальної активності хворого.

Керування хвилинною вентиляцією легень ґрунтується на інформації, яка отримується з капнографу, а керування оксигенацією відбувається на основі інформації, яка отримується з пульсоксиметра.

При технології IntelliVent-ASV апарат розраховує серцево-легеневий індекс (Heart Lung Index - HLI). Цей індекс розраховується на основі варіації амплітуди пульсової хвилі, яка отримується з пульсоксиметра. Це відбувається за тим же принципом, який використовується при розрахунку варіабельності пульсового тиску (pulse pressure variation) за амплітудою пульсової хвилі при гемодинамічному моніторингу.

Технологія IntelliVent-ASV дозволяє проводити МВЛ не тільки у хворих з «нормальними легенями», ГРДС, хронічною гіперкапнією але й хворих з «пошкодженням головного мозку». Слід відзначити що МВЛ за технологією IntelliVent-ASV у хворих з ГПГМ є найменш вивченою.

Нами було обстежено 80 хворих з ГПГМ, яким МВЛ проводили за технологією IntelliVent-ASV. Покази до переведу хворих на МВЛ не відрізнялися від показів першої та другої групи хворих.

На початку МВЛ цільові границі $P_{et}CO_2$ знаходилася в межах 35 - 41 мм рт. ст., при цьому апарат підбирав оптимальну ХВЛ (70-200 мл/кг ідеальної маси тіла). На старті МВЛ FiO_2 встановлювали 0,4-0,5, а апарат встановлював РЕЕР в межах 8 -9 см вод. ст..

При поступленні хворих у відділення інтенсивної терапії показники центральної гемодинаміки у хворих з ГПГМ достовірно не відрізнялися від відповідних показників хворих першої та другої груп. У всіх хворих був гіперкінетичний тип кровообігу: САТ = 94 ± 2 мм рт ст., ЧСС = 112 ± 2 уд в 1хв. Незважаючи на це у хворих була виражена гіперлактатемія (лактат крові $4,4 \pm 0,3$ мкмоль/л). Нормалізація показників центральної гемодинаміки на другу добу проведення інтенсивної/респіраторної терапії (табл. 4.7) прямо корелювала з достовірним зменшенням рівня лактату в венозній крові ($R=0,704122$, $p=0,000255$). Частково це можна пояснити і нормалізацією показника гематокриту за рахунок волемічної терапії (стратегія, якої описана в другому розділі дисертації). Між показником гематокриту та рівнем лактату венозної крові була зворотня кореляційна залежність ($R=-0,810991$, $p=0,004414$).

Таблиця 4.7

Показники центральної гемодинаміки, лактату та темпу сечовиділення у хворих з ГПГМ в процесі проведення МВЛ за технологією IntelliVent-ASV

	1-а доба (n = 80)	2-а доба (n=76)	3-я доба (n=69)	4-а доба (n=68)	5-а доба (n=66)	10-а доба (n=62)	14-а доба (n=60)
CAT N = 70-90 мм рт. ст.	94 ± 2	94±6	88±4	86 ± 6	75±6	73±2	68 ± 2
ЧСС N= 70-80 в 1 хв	112 ± 2 *	88±4 **	82 ± 5	78 ± 2	78±4	76 ± 2	78 ± 2
ЦВТ N= 50-100 мм вод. ст.	50±5	50±5	50 ± 5	50 ± 10	45±5	55±5	50 ± 4
СІ N = 2,5-3,5 л/хв/м ²	6,2±1,1	3,9±1,0 *	2,7±0,5	2,6±0,4	2,7±0,3	2,5±0,4	2,9±0,3
Лактат N= 0,5 - 2,2 ммоль/л	4,4±0,3*	2,2±0,2**	2,3±0,2	1,7±0,3	1,9±0,3	1,9±0,2	1,7±0,4
Темп сечовиділення N= 0,5-1 мл/кг/год	0,3±0,1	0,8±0,2	1,5±0,1	0,9±0,3	1,1±0,2	0,9±0,1	0,9±0,2
Гематокрит N= 0,35-0,45	0,54±0,2 *	0,4±0,02 * *	0,38±0,03	0,44±0,01	0,39±0,03	0,37±0,02	0,37±0,03

Примітка: * відмінності від норми $p < 0,05$

** відмінності від попереднього етапу $p < 0,05$

При поступленні у відділення ІТ у всіх хворих з ГПГМ були підвищені рівні прозапальних цитокінів: TNF $7,9 \pm 0,6$ пг/мл, IL-2 $14,8 \pm 2,1$ пг/мл, IL-6 $32,2 \pm 1,2$ пг/мл та СРП $9,8 \pm 0,3$ мг/мл (табл. 4.8). Між показниками цитокінів та СРП спостерігався достовірний прямий кореляційний зв'язок, особливо виражений між IL-6 $32,2 \pm 1,2$ пг/мл та СРП $9,8 \pm 0,3$ мг/мл ($R=0,805122$, $p=0,00355$).

Таблиця 4.8

**Динаміка прозапальних цитокінів у хворих з ГПГМ в процесі
проведення МВЛ за технологією IntelliVent-ASV**

Етапи дослідження	Група хворих	TNF (N=0-6 пг/мл)	IL-2 (N=0-10 пг/мл)	IL-6 (N=0-10 пг/мл)	CRP (N= < 1 мг/л)	Прокальцитонін (N= 0,5 нг/мл)
x ₁	1 (n=80)	7,9±0,6*	14,8 ±2,1*	32,2±1,2*	9,8±0,3*	0,25±0,11
x ₃	1 (n=69)	6,6±0,6**	10,1±1,2**	13,3±3,2	4,2±0,3	0,3±0,2
x ₅	1(n=66)	6,3±0,4	8,9±1,3	8,9±1,2**	1,4±0,2**	2,3±0,6**
x ₁₀	1 (n=62)	4,5±1,1	8,1±1,4	7,9±2,2	1,9±0,3	3,8±0,1
x ₁₄	1 (n=60)	4,5±0,7	7,7±0,7	9,1±0,9	1,5±0,5	0,9±0,1

Примітка: *-відмінності від норми при $p < 0,05$;

** - відмінності від попереднього етапу дослідження при $p < 0,05$

Цю ситуацію ми розцінювали як виражений асептичний процес, оскільки рівень прокальцитоніну був в межах норми, що було розцінено як відсутність бактеріальної флори у хворих з ГПГМ та даному етапі їх лікування. Достовірне зниження рівня фактору некрозу пухлин та IL-2 наступало вже на третьому етапі дослідження (3-4 доба перебування хворих у відділення ІТ) та IL-6 на 5-6 добу проведення інтенсивної/респіраторної терапії.

В цей же термін зростав рівень прокальцитоніну, що було підставою до призначення антибіотикотерапії. Принципи антибіотикотерапії описано в третьому розділі даної роботи.

Таблиця 4.9

**Киснево-транспортна система крові у хворих з ГПГМ в процесі проведення МВЛ
за технологією IntelliVent-ASV**

Етапи дослідження	Група хворих	Постачання кисню (DO ₂), (N=640-1400 мл/хв·м ²)	Споживання кисню (VO ₂) (N=180-280 мл/хв·м ²)	p _a O ₂ / FiO ₂	pCO ₂ N= 35-45 мм рт. ст.	АТФ, (N=3,46± 0,47 (мкмоль/1гНв)	2,3-ДФГ, (N=4,77± 0,112 (мкмоль/мл)	ЧД (N = 14-18 в 1 хв)
x ₁	1(n=80)	621,1 ± 13,5*	144,4 ± 14,4*	345 ± 10	26 ± 3*	2,58 ± 0,11 *	3,18 ± 0,03*	36 ± 2*
x ₃	1(n=69)	1080,5 ± 32,6**	207,5 ± 13,1**	375 ± 5	36 ± 2**	3,66 ± 0,11**	4,15 ± 0,12	14±1**
x ₅	1(n=66)	688,3 ± 38,2	158,9 ± 10,4	320 ± 5**	42 ± 3	3,69 ± 0,1**	4,74±0,05**	14 ± 2
x ₁₀	1(n=62)	899,12 ± 42,2	263,6 ± 16,7	345 ± 15	40 ± 3	3,51 ± 0,11	4,57 ± 0,12	12 ± 1
x ₁₄	1(n=60)	877,23 ± 27,6	298,0 ± 41,4	365 ± 14	36 ± 1	3,57 ± 0,12	4,72 ± 0,13	12 ± 2

Примітка: * – відмінності від норми при p<0,05;

** – відмінності від даних попереднього етапу дослідження при p<0,05

У всіх хворих, при поступленні у відділення було виражене тахіпное (36 ± 2 дихальні рухи в 1 хв, p < 0,05), яке прямо корелювало з pCO₂ (R=0,704122, p=0,000255) та зворотно з АТФ еритроцитів (R=-0,731225, p=0,000111) та 2,3-ДФГ (R=-0,810991, p=0,004414). У хворих було недостовірне зниження постачання кисню – 612,1 ± 13,5 мл/хв/м² (p > 0,05) та достовірне зниження споживання кисню 144,4 ± 14 мл/хв/м² (p < 0,05). (табл. 4.9). VO₂ прямо корелювало з рівнем лактату - 4,4±0,3 ммоль/л (табл 4.7) (R=0,808781, p=0,004611).

Протягом 1-2 діб інтенсивної/респіраторної терапії вдалося збільшити постачання кисню в організм хворих з ГПГМ і що ще важливіше – вдалося збільшити споживання кисню клітинами хворих з ГПГМ яким інтенсивну респіраторну підтримку проводили за технологією IntelliVent-ASV.

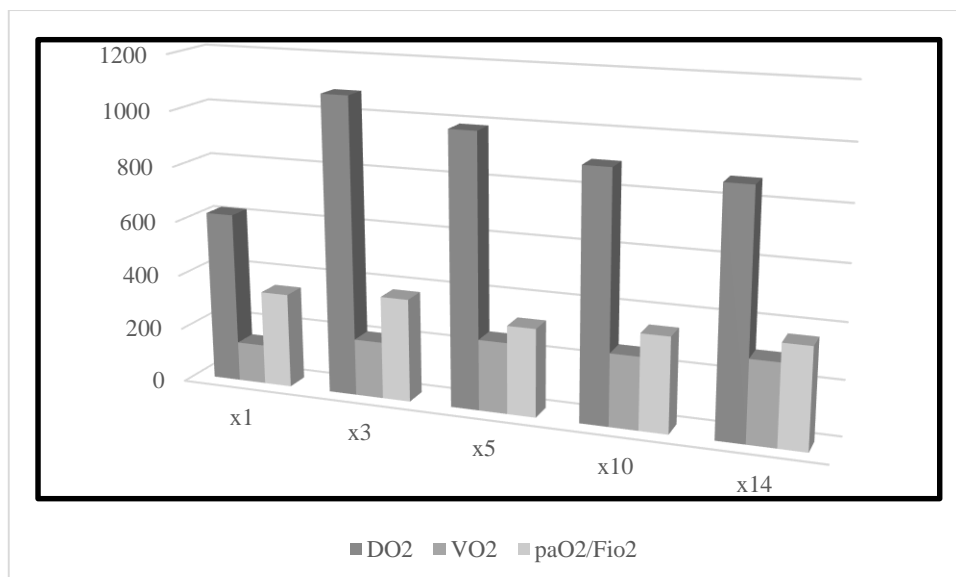


Рис 4.4 Динаміка DO_2 , VO_2 і PaO_2/FiO_2 у хворих з ГПГМ в процесі проведення МВЛ за IntelliVent-ASV технологією.

На 5-6 добу інтенсивної терапії у IntelliVent-ASV хворих спостерігалось незначне зниження показників постачання та споживання кисню, яке ми пояснювали виникнення нозокоміальної пневмонії. Проведення антибактеріальної терапії сприяло поліпшення величин обох показників.

На наступних етапах дослідження динаміка показників киснево-транспортної системи крові не виходили за межі їх фізіологічної норми (табл. 4.9 та рис. 4.4).

Тривалість МВЛ у режимі IntelliVent-ASV у хворих з ГПГМ становила $9 \pm 0,5$ доби і достовірно відрізнялася від відповідного показника першої та другої груп хворих (відповідно - $R=0,724089$, $p=0,000139$ та $R=0,672727$, $p=0,033041$). Таким чином ми можемо зробити висновок про те що МВЛ за допомогою IntelliVent-ASV технології впливає на термін проведення інтенсивної/респіраторної терапії у хворих з ГПГМ.

Питання про відлучення хворих від МВЛ вирішували аналогічно як і у хворих першої та другої групи. У 12 хворих (15% хворих) автоматична апаратна спроба переведення хворих на самостійне дихання (weaning trial) була

перервана (пацієнт не зміг забезпечити цільовий рівень хвилинної вентиляції) і хворому продовжувалася МВЛ за технологією IntelliVent-ASV, яка ще тривала $1 \pm 0,5$ доби.

З 80 хворих, які були включені в дослідження померло 14 хворих, і летальність при цьому склала 17,5%, що достовірно відрізнялося від відповідного показника хворих першої та другої груп хворих.

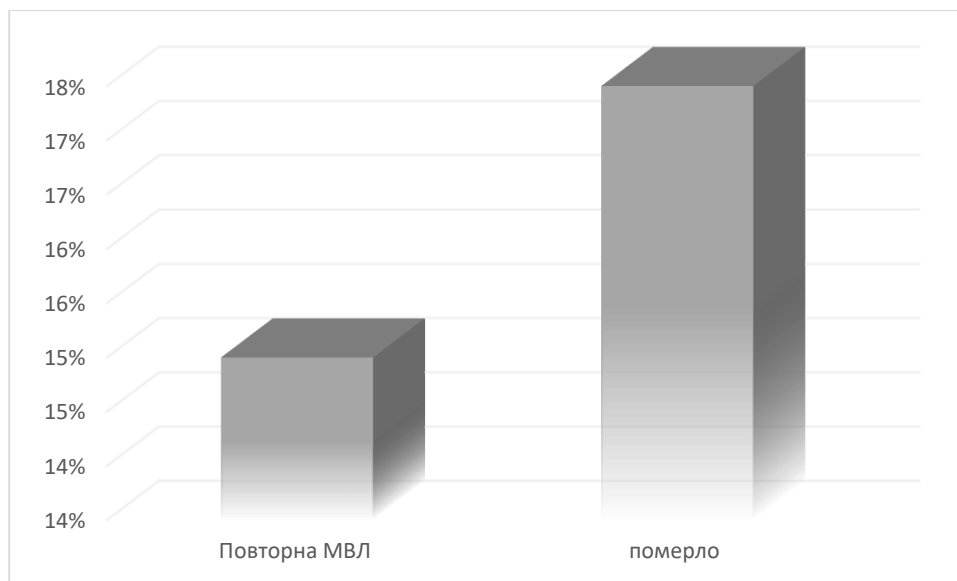


Рис 4.5 Повторна МВЛ та летальність у хворих з ГПГМ, яким МВЛ проводилася за IntelliVent-ASV технологією.

Таким чином МВЛ на IntelliVent-ASV технологією не тільки зменшує тривалість самої механічної вентиляції але й зменшує летальність у хворих з ГПГМ ймовірно це можна пояснити більш швидкому відновленню адекватного споживання кисню клітинами та швидшому відновленню рівня АТФ та 2,3-ДФГ еритроцитів.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬГЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Гостре пошкодження головного мозку до цього часу залишається грізним захворюванням і важливою проблемою неврології, нейрохірургії, анестезіології та інтенсивної терапії. В США щорічно більше 1 млн людей страдає від пошкодження головного мозку, з них помирає біля 50 тис хворих, а майже 80 тис – стає глибокими інвалідами. Причиною летальних наслідків лікування крім безпосереднього пошкодження головного мозку часто є пошкодження «супутніх» органів та систем, зокрема легень. Механічна вентиляція легень дозволяє до певної межі протектувати пошкоджені легені, але і вона має певні негативні сторони. У зв'язку з тим кожна наукова робота, яка присвячена темі удосконалення технології механічної вентиляції легень у хворих з ГПГМ є вкрай актуальною.

Нами було обстежено 226 хворих з ГПГМ з респіраторною дисфункцією, які вимагали МВЛ. Хворі були розділені на три групи: перша група хворих, це хворі в яких МВЛ проводилася на об'єм контрольованою технологією (79 хворих), у другій групі хворих МВЛ проводили за контрольованою тиском технологією (67 хворих) і в третій групі хворих (80 пацієнтів) МВЛ проводили за IntelliVent-ASV технологією в режимі «пошкодження ЦНС».

Одним з ускладнень МВЛ є вентиляційна асоційована пневмонія. Вона є не тільки причиною зростання економічних затрат на лікування хворих але приводить до збільшення термінів МВЛ та й летальності взагалі.

Нами було досліджено вплив терміну накладання трахеостоми та підтримки постійного тиску в манжетці інтубаційної/трахеостомічної трубки на розвиток вентиляційно-асоційованої пневмонії у хворих з ГПГМ,

Було проведено обстеження 31 хворого з першої групи, 27 хворих з другої групи та 32 хворих з третьої групи, що складало 40% хворих кожної групи. Всі 90 хворих були розділено на дві групи. У 40 хворих (1А група) операція трахеостомія була виконана на 6-7 добу МВЛ, А у 50 хворих (1Б група) трахеостому наклали на 2 - 3 добу МВЛ

Вже в момент накладання трахестомії було проведено бактеріологічне обстеження виділень з трахеї. Поряд з бактеріологічним обстеженням проводили фарбування мазка за Грамом. Мокроту вважали задовільною по якості якщо при макроскопії забарвленого за Грамом мазка з 100 разовим збільшенням знаходили менше 25 нейтрофілів і менше 10 епітеліальних клітин. Дані бактеріологічного обстеження та дані забарвлення мазка за Грамом співставляли з рентгенологічними і клінічними даними. Критерієм клінічно значущої кількості мікроорганізмів ми вважали більше 10^4 КУО.

Вже в момент накладання трахеостомії у більшості хворих 1А групи були ознаки інфікування ($p < 0,05$). Серед патогенів найчастіше виділяли Г(+) флору, зокрема *Str.epidermidis* і *Str.pneumoniae*.

На більш пізніх термінах дослідження знову ж таки у більшій кількості хворих 1А групи виділяли патогени родини ентеробактерій (*K. pneumoniae* та *E.coli*) і що є ще більш тривожним фактом виділяли патогени групи неферментуючих Г(-) паличок – *Ps.Aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* (таб. 3.1).

Рання вентиляційно-асоційована пневмонія (3 - 4 доба після накладання трахеостомії) у 32 хворих 1А групи (80 % хворих) і у 20 хворих 1Б групи (40% хворих) була зумовлена Г(+) патогенами.

Пізня вентиляційно-асоційована пневмонія (6 - 7 доба після накладання трахеостомії) у 24 хворих 1А групи (60% хворих) була зумовлена Г(-) флорою родини ентеробактерій і у 12-14 хворих (30-32% хворих) – неферментуючими Г(-) паличками. У 10 хворих 1Б групи пізня вентиляційно-асоційована

пневмонія була зумовлена *Kl. pneumoniae* (20% хворих), а у 20 хворих (40% хворих) – *E.coli*

Ми не застосовували антибіотиків при колонізації. Антибактеріальна терапію розпочинали при наявності ознак інфекційного процесу (температурна реакція організму, підвищений рівень СРП та прокальцитоніну).

При наявності клінічних ознак інфекції та позитивного забарвлення мазка за Грамом стартом антибактеріальної терапії були інгібіторзахищені пеніциліни або інгібітор захищений цефтріаксон. В подальшому антибактеріальна терапія проводилася з врахуванням даних бактеріологічного обстеження. У випадку оксацилін-резистентного *S.aureus* препаратами вибору були ванкоміцин (не призначали хворим з ознаками гострого пошкодження нирок), оксазолідони, гліцилцикліни або циклічні ліпопептиди.

У випадку клінічних ознак інфекції та Г(-) забарвлення мазку стартом антибактеріальної терапії були цефалоспорини третьої генерації (цефоперазон, цефтазидим). Слід зауважити, що більшість штамів родини ентеробактерій були штами з розширеним спектром β -лактамаз. В такому випадку застосовували карбапенеми або гліцилцикліни

При підозрі на наявність неферментуючих Г(-) паличок використовували карбапенеми, тайгециклін чи цефтазидим/авібактам у поєднанні з поліміксином (колістином).

Оцінку ефективності емпіричної антибіотикотерапії оцінювали через 48-72 год з початку її застосування. Зміна антибіотикотерапії в цей термін була зумовлена прогресивним погіршенням стану хворого. При позитивному результаті лікування схему антибіотикотерапії не змінювали навіть при отриманні результатів бактеріологічного обстеження, які вказували на іншу чутливість мікроорганізмів.

Таким чином раннє проведення трахеостомії у хворих з ГПГМ прямо корелює з зменшенням частоти позитивних бактеріальних дослідження виділень з трахеобронхіального дерева ($R=0,625071$, $p=0,001868$), а й із зменшенням частоти виявлення вентиляційно-асоційованої пневмонії ($R=0,704122$, $p=0,000255$).

Нам не вдалося знайти в літературі робіт присвячених ролі тиску в ендотрахеальній/трахеостомічній манжетці в розвитку нозокоміальної пневмонії. З ціллю визначення впливу постійного стабільного тиску в манжетці інтубаційної/трахеостомічної трубки на виникнення вентиляційно-асоційованої пневмонії ми обстежили 72 хворих (з усіх 226 хворих), котрі були розділені на дві групи: 1-а ретроспективна група хворих (32 пацієнти) у котрих після інтубації/трахеостомії з допомогою ручного манометра встановлювали тиск в манжетці – 28-29 см вод. ст. і контролювали його кожні 8-9 год (при потреби коригували його). Для цього використовували манометр “ Cuff Pressure Gauge ” фірми VBM Medizin-technik GmbH (Німеччина). У 2-ї (котрольної) групи хворих (40 пацієнтів) в момент інтубації/трахестомії вимірювали тиск в манжетці з допомогою пристрою «IntelliCuff» (Hamilton Швейцарія) і автоматично підтримували його постійно в межах 28-29 см вод. ст..

У хворих першої групи кожні 8-9 год тиск в манжетці знижувався на 3-4 см вод. ст., що вимагало постійної його корекції. У хворих другої групи тиск в манжетці автоматично утримувався на рівня 28-29 см вод ст протягом всього періоду проведення замірів.

У хворих першої групи рання нозокоміальна пневмонія була виявлена у 13 хворих а у хворих яким підтримувався постійний тиск в інтубаційній/трахеостомічній трубці рання нозокоміальна пневмонія була виявлена 3 хворих. Збудниками пневмонії у хворих обох груп був *Str. pneumoniae*.

На 7-8 добу проведення МВЛ у 22 хворих першої групи було виявлено пізню нозокоміальну пневмонію. У хворих другої групи пізню нозокоміальну пневмонію було виявлено у 7 хворих. Збудниками пізньої нозокоміальної пневмонії були мікроорганізми родини ентеробактерій (*K. pneumoniae*, *E. coli*). Така ж картина спостерігалася і на 10-14 добу дослідження, за винятком того, що у 45% пацієнтів першої групи збудником пневмонії були неферментуючі Г(-) палички: *Ps.aeruginosa* (10^4 КУО) *Ac.baumannii* (10^7 КУО). У хворих другої групи збудниками нозокоміальної пневмонії і надалі були представники родини ентеробактерій.

Наприкінці дослідження летальність у хворих першої групи була достовірно вища за летальність хворих другої групи ($\chi^2=4,04$; $p=0,0445$).

В результаті проведеного дослідження можна зробити висновок про те, що ранні терміни накладання трахеостоми та постійна підтримка стабільного рівня тиску в інтубаційній/трахеостомічній трубці зменшує не тільки частоту виникнення нозокоміальної пневмонії, але й достовірно зменшує детальність у хворих з ГПГМ.

У всіх хворих з ГПГМ показами до перевodu у відділення інтенсивної терапії були ознаки порушення свідомості до 9-10 балів за шкалою ком Глазго, які супроводжувалися ознаками респіраторної дисфункції.

Механічна вентиляція легень керована об'ємом – це примусова вентиляція легень з встановленим лікарем об'ємом газової суміші, яка подається в легені хворого за одиницю часу.

Нами було проведено обстеження 79 хворих з ГПГМ яким МВЛ проводилася за VCV технологією.

Показами до перевodu хворих на МВЛ були: частота самостійного дихання < 10 або > 35 в 1хв, $pCO_2 < 32$ або > 55 мм рт. ст., pO_{2ART} менше 70 мм рт. ст. при $FiO_2 > 0,45$, $spO_2 < 90\%$, особливо коли це супроводжувалося

ознаками енцефалопатії (ейфорія, неадекватна реакція на навколишнє середовище) та/або участю в акті дихання допоміжної мускулатури).

Респіраторна терапія за технологією VCV проводилася за наступними параметрами вентиляції: V_t – 7-8 мл/кг ідеальної маси тіла, R_{ate} (f) – 15-16 / хв, $I : E = 1:1,5 - 1:1$ ($T_i = 1,5 - 2,5$ с), $Insp$ Pause 0,3-0,4 с (або 15-20% від часу вдиху, або 5-10% від дихального циклу), PEEP – 5-7 см вод ст, інспіраторний потік (V_{INSP}) – 50-55 л/хв, $FiO_2 \leq 60\%$,

При поступленні у відділення АРІТ у хворих з ГПГМ були ознаки гіпердинамічного типу кровообігу. САТ складав 98 ± 2 мм рт. ст., а СІ $5,5 \pm 1,5$ л/хв/м², що в певній мірі було зумовлене тахікардією (ЧСС 98 ± 2 1 хв). Це поєднувалося з високим гематокритом ($0,54 \pm 0,2$), зниженим темпом сечовиділення ($0,3 \pm 0,1 \frac{мл}{кг}$ /год) та підвищеним рівнем лактату сировотки крові ($3,9 \pm 0,3$ ммоль/л). В такій ситуації всім хворим було проведено інфузійну терапію кристалоїдними препаратами з розрахунку 30 ± 5 мл/кг МТ. Така тактика інтенсивної терапії дозволила вже протягом однієї доби достовірно ($p < 0,05$) вирівняти показники гемодинаміки, зменшити рівень лактату крові та збільшити темп сечовиділення.

Протягом всього періоду інтенсивної терапії відслідковували рівень натрію в сироватці крові хворих з ГПГМ. Рівень натрію намагалися утримати в межах 135-145 ммоль/л. При тенденції до гіпонатріємії в склад інфузійної терапії включали розчин 0,9% NaCl. Ознаки гіпернатріємії перш за все розцінювали як стан гіповолемії у хворого з ГПГМ. В деяких ситуаціях при гіпернатріємії застосовували салуретики.

У всіх хворих при поступленні у відділення АРІТ були ознаки запалення. С-реактивний протеїн достовірно перевищував норму і становив $5,5 \pm 0,3$ мг/л ($p < 0,05$). Це прямо корелювало ($R=0,625071$, $p=0,001868$) з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів: $TNF = 7,5 \pm 1,5$ пг/мл, $IL-2 = 17,0 \pm 1,7$ пг/мл та $IL-6 = 26,2 \pm 3,2$ пг/мл і зворотно корелювало з рівнем прокальцитоніну

сивотки крові $0,3 \pm 0,1$ нг/мл ($R=-0,731225$, $p=0,000111$). Ми розцінювала таку ситуацію як наявність асептичного запального процесу у хворих з ГПГМ.

На третю добу інтенсивної/респіраторної терапії у хворих достовірно зменшився рівень прозапального цитокіну IL-2 до $5,1 \pm 1,2$ нг/мл ($p < 0,05$) та зростав IL-6 до $33,3 \pm 3,2$ пг/мл ($R=-0,785432$, $p=0,000015$)

В подальшому (на п'яту добу проведення інтенсивної/респіраторної терапії) достовірно зменшувалися рівні прозапальних цитокінів але зростали рівні С-реактивного протеїну $12,4 \pm 0,3$ мг/л ($R=-0,810991$, $p=0,004414$) та прокальцитоніну $4,3 \pm 0,6$ нг/мл ($R=-0,759389$, $p=0,010840$). Така динаміка запального процесу нами була розцінена як виникнення ранньої нозокоміальної пневмонії у хворих з ГПГМ під час МВЛ в режимі VCV.

На момент поступлення у відділення АРІТ у хворих було виражене тахипное. Дихання було шумне та поєднувалося з участю допоміжних м'язів, що було показом до початку МВЛ. Тахипное прямо корелювало ($R = 0,679 \pm 0,012$, $p < 0,05$) з тенденцією до гіпокапнії ($p\text{CO}_2$ 32 ± 3 мм рт ст). Гіпокапнія була ще одним показом до переведення хворих на МВЛ, оскільки вона має негативний вплив на перфузію головного мозку.

Початкові параметри МВЛ за VCV проводилася за наступними параметрами вентиляції: V_t – 7-8 мл/кг ідеальної маси тіла, R_{ate} (f) – 15-16 / хв, I : E = 1:1,5 – 1:1 (T_i = 1,5 – 2,5 с), Insp Pause 0,3-0,4 с (або 15-20% від часу вдиху, або 5-10% від дихального циклу), РЕЕР – 5-7 см вод ст, інспіраторний потік (V_{INSP}) – 50-55 л/хв, $\text{FiO}_2 \leq 60\%$,

Постачання кисню у хворих з ГПГМ на момент їх поступлення у відділення АРІТ було на нижній границі норми ($\text{DO}_2 = 628,4 \pm 11,5$ мл/хв·м²) а споживання кисню було достовірно ($p < 0,05$) нижчим за нормальне його значення ($\text{VO}_2 = 161,4 \pm 15,4$ мл/хв·м²). Нами виявлено прямий кореляційний зв'язок між показником VO_2 та АТФ еритроцитів ($R = 0,79 \pm 0,043$, $p = 0,044$). АТФ еритроцитів на момент поступлення хворих у відділення АРІТ було також

нижче норми ($ATФ = 2,98 \pm 0,11$ мкмоль/1гНв, $p < 0,05$). При цьому респіраторний індекс (p_aO_2 / FiO_2) був практично в межах норми 340 ± 15 .

При поступленні хворих у відділення АРІТ рівень 2,3-ДФГ еритроцитів був достовірно нижчим на норму і становив $3,18 \pm 0,13$ мкмоль/мл ($p < 0,05$). Зрозуміло що 2,3-ДФГ є необхідним для забезпечення транспорту кисню до тканин, і в тому числі до клітин центральної нервової системи. При поступленні хворих у відділення АРІТ нами було відмічену пряму кореляцію між VO_2 - $3,18 \pm 0,13$ мкмоль/мл та 2,3-ДФГ - $3,18 \pm 0,13$ мкмоль/мл ($R = 0,77 \pm 0,033$, $p = 0,034$) У нашому випадку низький рівень 2,3-ДФГ утримувався протягом 3 діб проведення МВЛ не зважаючи на той факт що величина споживання кисню на третю добу проведення інтенсивної/респіраторної терапії знаходилася в межах норми - $197,5 \pm 16,1$ мл/хв·м².

Треба відзначити прямий кореляційних зв'язок між АТФ еритроцитів та 2,3-ДФГ в першу – третю добу інтенсивної/респіраторної терапії (відповідно - $R=0,808781$, $p=0,004611$ і $R=0,646353$, $p=0,043454$).

Достовірно зростання АТФ еритроцитів у хворих з ГПГМ яким проводилася МВЛ керована об'ємом зростало на 4-5 добу проведення інтенсивної/респіраторної терапії і становило $3,57 \pm 0,1$ мкмоль/ 1гНв ($p < 0,5$)

Тривалість МВЛ керованою об'ємом у хворих з ГПГМ становила $13 \pm 1,5$ доби. При вирішенні питання про відлучення хворих від МВЛ ми враховували декілька моментів. По-перше ми оцінювали хворих за шкалою VISAGE: VISual pursuit (стеження поглядом), Swallowing (ковтальний рефлекс), AGE (вік), оцінка за шкалою коми Глазго. По друге ми оцінювали результати тетради Гейла (показати язик, стиснути руку в кулак рук, можливість підняти голову і зігнути ногу в коліні). По - третє ми враховувала RSBI (rapid shallowbreathing index (f / V_t) - індекс частого поверхневого дихання (частота дихання / дихальний об'єм в літрах). У разі прийняття рішення про відлучення хворого від МВЛ його переводили на СРАР

технологією з тиском підтримки 13-14 см вод ст, поступово зменшуючи його. При тиску підтримки 9-10 см вод ст хворого відлучали від апарату МВЛ та переводили на інсуфляцію кисню з потоком 8-7 л/хв.

У 25 хворих (31,6% хворих) була виконана повторний перевід хворих на МВЛ яка ще проводилася $2,1 \pm 1.1$ доби.

В подальшому хворі були переведені у профільні неврологічні/нейрохірургічні відділення до подальшого лікування. За час перебування хворих на МВЛ померло 28 хворих, летальність при цьому становила 35,44%.

У 67 хворих з ГПГМ МВЛ проводили за технологією керованою по тиску. Перевагою даної технології є те, що лікар сам встановлює оптимальний тиск легень пацієнта, проте мусить слідкувати за об'ємом дихальної суміші, який подається в дихальні шляхи хворого. Для цього відслідковується об'єм видиху пацієнта з допомогою датчика, який розташовується якомога ближче до інтубаційної/трахеостомічної трубки.

Покази до переведу хворих на МВЛ не відрізнялися від показів до переведу хворих за VCV технологією: частота самостійного дихання < 10 або > 35 в 1хв, $pCO_2 < 32$ або > 55 мм рт ст, pO_{2ART} менше 70 мм рт ст при $FiO_2 > 0,45$, $spO_2 < 90\%$, особливо коли це супроводжувалося ознаками енцефалопатії (ейфорія, неадекватна реакція на навколишнє середовище) та/або участю в акті дихання допоміжної мускулатури).

Респіраторна терапія у даній групі хворих проводилася з наступними параметрами вентиляції: $P_{CONTROL}$ 15-18 см вод ст, PEEP – 8-9 см вод ст, співвідношення I : E 1-2, 1-1,5 ($T_I = 1,5 - 2$ с), FiO_2 0,5-0,6, P_{RAMP} – 75 мс, R_{ate} (f) – 15-16 / хв. Ми намагалися досягнути $SaO_2 \geq 90\%$, $PaO_2 \geq 65$ мм.рт.ст, $PaO_2 / FiO_2 \geq 200,0$, $PvO_2 \geq 30$ мм.рт.ст, $SvO_2 \geq 65\%$, PCO_2 – 35-45 мм рт ст, за рахунок P_{insp} (P_{peak}) ≤ 35 см.вод.ст, $P_{control} \leq 27$ см.вод.ст., PEEP ≤ 15 см.вод.ст., $P_{mean} \leq 20$ см.вод.ст, I : E = 1:1,5 – 1:1 ($T_i = 1,5 - 2,5$ с), $FiO_2 \leq 60\%$,

$V_e = 100-140$ мл/кг/хв, $V_{TE} = 6-8$ мл/кг

При поступленні у відділення АРІТ у всіх хворих був гіпердинамічний тип кровообігу: САТ 100 ± 2 мм рт ст, ЧСС – 102 ± 2 в 1 хв, СІ - $5,8 \pm 1,4$ л/хв/м². Проведення інфузійної терапії кристалоїдними препаратами в межах добової потреби та переводу пацієнта на МВЛ стабілізувало параметри на межі фізіологічної норми: САТ становив 84 ± 6 мм рт ст ($p < 0,05$), ЧСС – $88 \pm$ в 1 хв ($p < 0,05$) та СІ - $3,9 \pm 1,0$ л/хв/м² ($p < 0,05$). В подальшому показники центральної гемодинаміки знаходилися в межах фізіологічної норми протягом всього періоду дослідження. На гемодинаміку на впливали параметри ШВЛ, зокрема величина позитивного тиску в кінці видиху в межах 8-9 см вод ст не впливала на ЦВТ.

У хворих даної групи також були виражені явища запалення при їх поступленні у відділення АРІТ. Так рівень С-реактивного протеїну становив $7,5 \pm 0,7$ мг/мл, $p < 0,05$. Слід зазначити що він зростав на 5-6 добу проведення інтенсивної/респіраторної терапії. Враховуючи одночасне зростання в цей період прокальцитоніну - $5,3 \pm 0,6$ нг/мл ($R=0,586087$, $p=0,002616$) ми розцінювали таку ситуацію як розвиток нозокоміальної пневмонії. Це підтверджувалося даними фізикального та рентгенологічного обстеження. В цей період було скоригована антибактеріальна терапія що протягом двох діб привело до позитивних клінічних змін стану хворих та зменшення рівня С-РП та прокальцитоніну.

У всіх хворих при поступленні в відділення АРІТ були підвищені рівні прозапальних цитокінів. Рівень TNF становив $8,5 \pm 1,1$ пг/мл, IL-2 $15,8 \pm 3,1$ пг/мл і IL-6 $32,2 \pm 3,2$ пг/мл. Достовірне зниження інтерлейкінів було відмічено на 5-6 добу проведення інтенсивної/респіраторної терапії ($p < 0,05$), а фактору некрозу пухлини достовірно знижувалося лише на 9-10 доби перебування хворих у відділенні АРІТ.

При поступленні хворих в стаціонар у них було виражене тахіпное ($\text{ЧД} = 34 \pm 2$ рухів в 1хв), з помірною участю дихальних м'язів, що прямо корелювало з гіпокапнією – $\text{pCO}_2 28 \pm 3$ мм рт ст ($R=0,704122$, $p=0,000255$). Враховуючи ці показники (а також рівень свідомості – 9-10 балів за шкалою ком Глазго) всі хворі були переведені на МВЛ за PCV-технологією.

Слід зазначити, що до переведення пацієнтів на МВЛ показники постачання кисню та респіраторного індексу достовірно не відрізнялися від нормальних їх значень. Але споживання кисню ($\text{VO}_2 159,4 \pm 11,4$ мл/хв·м²) та рівень АТФ ($2,78 \pm 0,11$ мкмоль/1гHb) були достовірно знижені відносно їх нормальних значень та прямо корелювали між собою $R=0,660607$, $p=0,037588$. Рівень 2,3-ДФГ також був знижений вже при поступленні хворих у відділенні АРІТ – $3,08 \pm 0,03$ мкмоль/мл ($p < 0,05$).

Проведення МВЛ за вище описаною технологією зумовило нормалізацію споживання кисню ($\text{VO}_2 197,5 \pm 16,1$ мл/хв·м²) вже на другу-третю добу респіраторної терапії. Це прямо корелювало з зростанням АТФ еритроцитів ($R=0,586087$, $p=0,002616$) та 2,3-ДФГ ($R=0,646353$, $p=0,043454$).

Зниження респіраторного індексу на 5-6 добу проведення інтенсивної/респіраторної терапії співпадало з загостренням запального процесу і було ще одним свідченням виникнення нозокоміальної пневмонії у хворих з ГПГМ яким МВЛ проводили за PCV технологією.

В подальшому на всіх наступних етапах обстеження хворих показники киснево-транспортної системи крові не виходили з величини норми.

Тривалість МВЛ керованою тиском у хворих з ГПГМ становила $12 \pm 1,5$ доби і достовірно не відрізнялася від відповідного показника першої групи хворих.

Таким чином ми можемо зробити висновок про те що МВЛ за VCV та PCV технологіями не впливали на термін проведення інтенсивної/респіраторної терапії у хворих з ГПГМ.

Питання про відлучення хворих від МВЛ вирішували аналогічно як і у хворих першої групи. У 23 хворих (34,3% хворих) були змушені повернутися до МВЛ, яка ще тривала $2 \pm 0,5$ доби.

З 67 хворих, які були включені в дослідження помер 21 хворий, і летальність при цьому склала 31,34% що достовірно не відрізнялося від відповідного показника хворих першої групи

IntelliVent-ASV – це технологія МВЛ з допомогою якої апарат вирішує три завдання: забезпечує цільовий рівень хвилинної вентиляції (при будь-якій активності хворого), забезпечує підтримку нормокапнії та забезпечує нормальне насичення гемоглобіну киснем. Апарат забезпечує оптимальне співвідношення частоти дихання та дихального об'єму для зменшення роботи дихання з врахуванням його легеневої механіки. При такій технології МВЛ співвідношення примусових та спонтанних вдихів апарат встановлює в залежності від дихальної активності хворого. Слід відзначити, що МВЛ за технологією IntelliVent-ASV у пацієнтів із ГПГМ є найменш вивченою.

Нами було обстежено 80 хворих з ГПГМ, яким МВЛ проводили за технологією IntelliVent-ASV. Покази до переведу хворих на МВЛ не відрізнялися від показів першої та другої групи хворих.

На початку МВЛ цільові границі E_TCO_2 знаходилася в межах 35 - 41 мм рт. ст. при цьому апарат підбирав оптимальну ХВЛ (70-200 мл/кг ідеальної маси тіла). На старті МВЛ FiO_2 встановлювали 0,4-0,5, а апарат встановлював РЕЕР в межах 8 см вод. ст..

При поступленні хворих у відділення АРІТ показники центральної гемодинаміки у хворих з ГПГМ достовірно не відрізнялися від відповідних показників хворих першої та другої груп. У всіх хворих був гіперкінетичний тип кровообігу: САТ = 94 ± 2 мм рт. ст., ЧСС = 112 ± 2 уд в 1хв. Незважаючи на це у хворих була виражена гіперлактатемія (лактат крові $4,4 \pm 0,3$ ммоль/л). Нормалізація показників центральної гемодинаміки на другу добу

проведення інтенсивної/респіраторної терапії прямо корелювала з достовірним зменшенням рівня лактату в венозній крові ($R=0,704122$, $p=0,000255$). Частково це можна пояснити і нормалізацією показника гематокриту за рахунок волемічної терапії (стратегія якої описана в другому розділі дисертації). Між показником гематокриту та рівнем лактату венозної крові була зворотня кореляційна залежність ($R=-0,810991$, $p=0,004414$).

При поступленні у відділення АРІТ у всіх хворих з ГПГМ були підвищені рівні прозапальних цитокінів: TNF $7,9 \pm 0,6$ пг/мл, IL-2 $14,8 \pm 2,1$ пг/мл, IL-6 $32,2 \pm 1,2$ пг/мл та СРП $9,8 \pm 0,3$ мг/мл. Між показниками цитокінів та СРП спостерігався достовірний прямий кореляційний зв'язок, особливо виражений між IL-6 $32,2 \pm 1,2$ пг/мл та СРП $9,8 \pm 0,3$ мг/мл ($R=0,805122$, $p=0,00355$).

Оскільки рівень прокальцитоніну був в межах норми ми розцінювали цю ситуацію як виражений асептичний процес.

Достовірне зниження рівня фактору некрозу пухлин та IL-2 наступало вже на третьому етапі дослідження (3-4 доба перебування хворих у відділеннях ІТ) та IL-6 – на 5-6 добу проведення інтенсивної/респіраторної терапії.

В цей же термін зростав рівень прокальцитоніну, що було підставою до призначення антибіотикотерапії. Принципи антибіотикотерапії описано в третьому розділі даної роботи.

У всіх хворих, при поступленні у відділення було виражене тахіпное (36 ± 2 дих рухи в 1 хв, $p < 0,05$), яке прямо корелювало з pCO_2 ($R=0,704122$, $p=0,000255$) та зворотно з АТФ еритроцитів ($R=-0,731225$, $p=0,000111$) та 2,3-ДФГ ($R=-0,810991$, $p=0,004414$). У хворих було недостовірне зниження постачання кисню – $612,1 \pm 13,5$ мл/хв/м² ($p > 0,05$) та достовірне зниження споживання кисню $144,4 \pm 14$ мл/хв/м² ($p < 0,05$). VO_2 прямо корелювало з рівнем лактату - $4,4 \pm 0,3$ ммоль/л (табл 4.7) ($R=0,808781$, $p=0,004611$).

Протягом 1-2 діб інтенсивної респіраторної терапії вдалося збільшити постачання кисню в організм хворих з ГПГМ і що ще важливіше – вдалося збільшити споживання кисню клітинами хворих з ГПГМ яким інтенсивну респіраторну підтримку проводили за технологією IntelliVent-ASV.

На 5-6 добу інтенсивної терапії у IntelliVent-ASV хворих спостерігалось незначне зниження показників постачання та споживання кисню, яке ми пояснювали виникненням нозокоміальної пневмонії. Проведення антибактеріальної терапії сприяло поліпшення величин обох показників.

На наступних етапах дослідження динаміка показників киснево-транспортної системи крові не виходили за межі їх фізіологічної норми.

Тривалість МВЛ керованою тиском у хворих з ГПГМ становила $9 \pm 0,5$ доби і достовірно відрізнялася від відповідного показника першої та другої груп хворих (відповідно - $R=0,724089$, $p=0,000139$ та $R=0,672727$, $p=0,033041$). Таким чином ми можемо зробити висновок про те що МВЛ за допомогою IntelliVent-ASV технології впливає на термін проведення інтенсивної/респіраторної терапії у хворих з ГПГМ.

Питання про відлучення хворих від МВЛ вирішували аналогічно як і у хворих першої та другої групи. У 12 хворих (15% хворих) автоматична апаратна спроба переведення хворих на самостійне дихання (weaning trial) була перервана (пацієнт не зміг забезпечити цільовий рівень хвилинної вентиляції) і хворому продовжувалася МВЛ за технологією IntelliVent-ASV, яка ще тривала $1 \pm 0,5$ доби.

З 80 хворих, які були включені в дослідження помер 14 хворий, і летальність при цьому склала 17,5% що достовірно відрізнялося від відповідного показника хворих першої та другої груп хворих.

На основі проведеного дослідження ми робимо висновок про те, що МВЛ за IntelliVent-ASV технологією не тільки зменшує тривалість самої механічної вентиляції але й зменшує летальність у хворих з ГПГМ. Ймовірно це можна

пояснити швидшому відновленню адекватного споживання кисню клітинами та швидшому відновленню рівня АТФ та 2,3- ДФГ еритроцитів.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі висвітлено та обґрунтовано нові рішення, які розв'язують конкретні наукові завдання, а саме – вивчено можливості різних технологій механічної вентиляції легень у хворих з гострим пошкодженням головного мозку. Проведено вивчення їх вплив на гемодинаміку, запалення та киснево-транспортну систему пацієнтів із ГПГМ під час проведення МВЛ. Обґрунтовано доцільність ранньої трехеостомії та підтримки постійного тиску в манжетці інтубаційної/трахеостомічної трубки у хворих з ГПГМ. Удосконалено технологію фармакологічної адаптації хворих до МВЛ.

1. Показами до переводу хворих з ГПГМ на МВЛ крім P_{aO_2} менше 70 мм рт. ст. чи $SpO_2 < 90\%$ при $FiO_2 > 0,45$ треба вважати: частоту самостійного дихання < 10 або > 35 в 1хв, $P_{aCO_2} < 32$ або > 55 мм рт ст., особливо коли це супроводжується ознаками енцефалопатії (ейфорія, неадекватна реакція на навколишнє середовище) та/або участю в акті дихання допоміжної мускулатури), оцінка за шкалою ком Глазго менше 10 балів (якщо є можливість оцінити) .
2. Респіраторна терапія за технологією VCV у хворих з ГПГМ, яка проводиться за наступними параметрами вентиляції: V_t – 7-8 мл/кг ідеальної МТ, R_{ate} (f) – 15-16 / хв, I : E = 1:1,5 – 1:1 ($T_i = 1,5 - 2,5$ с), $Insp$ Pause 0,3-0,4 с (або 15-20% від часу вдиху, або 5-10% від дихального циклу), РЕЕР – 5-7 см вод. ст., інспіраторний потік (V_{INSP}) – 50-55 л/хв, $FiO_2 \leq 60\%$, дозволяє утримувати нормодинамічний тим центральної гемодинаміки впродовж всього

періоду МВЛ, сприяє стабілізації ознак запалення, протягом трьох діб сприяє відновленню постачання та споживання кисню та 2,3-ДФГ і АТФ еритроцитів.

3. Респіраторна терапія у хворих з ГПГМ керована тиском проведена за загально прийнятими параметрами за винятком того, що вже на початку МВЛ ПТКВ становить 8-9 см вод. ст. не впливає негативно на неврологічний стан пацієнта, його гемодинаміку, на 5-6 добу знижує рівень інтерлейкінів, протягом однієї доби МВЛ сприяє нормалізації постачання кисню (VO_2 $197,5 \pm 16,1$ мл/хв·м²), це прямо корелювало з зростанням АТФ еритроцитів ($R=0,586087$, $p=0,002616$) та 2,3-ДФГ ($R=0,646353$, $p=0,043454$).
4. Летальність хворих з ГПГМ, тривалість перебування на МВЛ, частота виникнення нозокоміальної інфекції та частота невдалих спроб відлучення від МВЛ не залежить від того, що МВЛ проводиться за технологією керування тиском чи об'ємом.
5. У хворих з ГПГМ МВЛ проведена за IntelliVent-ASV технологією (програма «пошкодження ЦНС») нормалізація показників гемодинаміки протягом першої доби МВЛ корелює з зменшенням рівня лактату крові та прозапальних цитокінів. В той же термін відновлюється постачання та споживання кисню (відповідно $1080,5 \pm 32,6$ та $207,5 \pm 13,1$ мл/хв·м²) та корелює з стабілізацією показників 2,3-ДФГ еритроцитів ($4,15 \pm 0,12$ мкмоль/ 1гНв) і АТФ еритроцитів ($3,66 \pm 0,11$ мкмоль/ 1гНв)
6. Тривалість МВЛ за IntelliVent-ASV технологією у хворих з ГПГМ становила $9 \pm 0,5$ доби і достовірно відрізнялася від відповідного показника першої та другої груп хворих (відповідно - $R=0,724089$, $p=0,000139$ та $R=0,672727$, $p=0,033041$).
7. З 80 хворих, яким МВЛ проводилася за IntelliVent-ASV технологією померло 14 хворих, і летальність склала 17,5%, що достовірно

відрізнялося від відповідного показника хворих першої (35,44%.) та другої (31,34%) груп хворих.

8. Підтримка стабільного тиску в манжетці інтубаційної/трахеостомічної трубки в межах 28-28 см вод. ст. з допомогою пристрою «IntelliCuff» (Hamilton Швейцарія) достовірно зменшує частоту виникнення нозокоміальної пневмонії та летальність.
9. Проведення трахеостомії на 2-3 добу у хворих з ГПГМ, яким показана тривала МВЛ прямо корелює з зменшенням частоти позитивних бактеріальних дослідження виділень з трахеобронхіального дерева ($R=0,625071$, $p=0,001868$), й з зменшенням частоти виявлення вентиляційно-асоційованої пневмонії ($R=0,704122$, $p=0,000255$).
10. Адаптація хворих з ГПГМ до МВЛ з допомогою дексметомідину в дозі 0,2 – 1 мкг/кг/год. дозволяє проводити респіраторну терапію за вибраними параметрами, не суттєво впливає на показники гемодинаміки, яку при необхідності доцільно коригувати з допомогою доведеного введення кристалоїду. Застосування дексметомідину дозволяє оцінювати рівень свідомості хворих та можливість відлучення хворих від МВЛ.
11. При вирішенні питання про відлучення хворих від МВЛ доцільно враховувати декілька моментів. По-перше треба оцінити хворих за шкалою VISAGE: VISual pursuit (стеження поглядом), Swallowing (ковтальний рефлекс), AGE (вік), оцінка за шкалою коми Глазго. По-друге врахувати результати тетради Гейла (показати язик, стиснути руку в кулак рук, можливість підняти голову і зігнути ногу в коліні). По-третє доцільно вирахувати RSBI (rapid shallowbreathing index (f/V_t)) – індекс.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

В результаті проведених клінічних досліджень та сучасних методів біомедичної статистики можемо сформулювати певні практичні рекомендації для лікарів анестезіологів, неврологів та нейрохірургів щодо лікування хворих з гострим пошкодженням головного мозку, яким проводиться механічна вентиляція легень:

1. Рання трахестомія (2-3 доба механічної вентиляції легень) прямо корелює з зменшенням частоти позитивних бактеріальних дослідження виділень з трахеобронхіального дерева ($R=0,625071$, $p=0,001868$), й з зменшенням частоти виявлення вентиляційно-асоційованої пневмонії ($R=0,704122$, $p=0,000255$).
2. Підтримка стабільного тиску в манжетці інтубаційної/трахеостомічної трубки з допомогою манометра “Cuff Pressure Gauge” фірми VBM Medizin-technik GmbH (Німеччина) в межах 28-29 см вод ст сприяє зменшенню частоти виникнення нозокоміальної пневмонії у хворих з гострим пошкодженням головного мозку, які знаходяться на механічній вентиляції легень.
3. Показами до перевodu хворих на МВЛ слід вважати: частоту самостійного дихання < 10 або > 35 в 1хв, $pCO_2 < 32$ або > 55 мм рт ст, pO_{2ART} менше 70 мм рт ст при $FiO_2 > 0,45$, $spO_2 < 90\%$, особливо коли це супроводжувалося ознаками енцефалопатії (ейфорія, неадекватна реакція на навколишнє середовище) та/або участю в акті дихання допоміжної мускулатури).
4. Проведення МВЛ у хворих з ГПГМ за VCV – технологією доцільно проводити за наступними параметрами: V_t – 7-8 мл/кг ідеальної маси тіла, R_{ate} (f) – 15-16 / хв, $I : E = 1:1,5 - 1:1$ ($T_i = 1,5 - 2,5$ с), $Insp$ Pause 0,3-0,4 с (або 15-20% від часу вдиху, або 5-10%

від дихального циклу), РЕЕР – 5-7 см вод ст, інспіраторний потік (V_{INSP}) – 50-55 л/хв, $\text{FiO}_2 \leq 60\%$,

5. При проведенні МВЛ з PCV технологією у хворих з ГПМГ слід досягнути $\text{SaO}_2 \geq 90\%$, $\text{PaO}_2 \geq 65$ мм.рт.ст, $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \geq 200,0$, $\text{PvO}_2 \geq 30$ мм.рт.ст, $\text{SvO}_2 \geq 65\%$, $\text{PCO}_2 - 35-45$ мм рт ст, за рахунок P_{insp} (P_{peak}) ≤ 35 см.вод.ст, $\text{P}_{\text{control}} \leq 27$ см.вод.ст., РЕЕР ≤ 15 см.вод.ст., $\text{P}_{\text{mean}} \leq 20$ см.вод.ст, $\text{I} : \text{E} = 1:1,5 - 1:1$ ($\text{Ti} = 1,5 - 2,5$ с), $\text{FiO}_2 \leq 60\%$, $\text{Ve} = 100-140$ мл/кг/хв, $\text{V}_{\text{TE}} = 6-8$ мл/кг
6. На початку МВЛ за технологією IntelliVent-ASV ХВЛ повинна забезпечити границі ETCO_2 в межах 35 - 41 мм рт ст На старті МВЛ FiO_2 доцільно встановлювати в межах 0,4-0,5, а РЕЕР в межах 8 -9 см вод ст.

Література

1. Ананьев ЕП, Полупан АА, Мацковский ИВ, и др. Использование режима IntelliVent-ASV для поддержки целевого диапазона EtCO₂ у пациентов с тяжелой ЧМТ. Вопросы нейрохирургии. 2017;5:6368. <https://doi.org/10.17116/neiro201781563>
2. Белкин АА, Ершов ВИ, Иванова ГЕ. Нарушение глотания при неотложных состояниях – постинтубационная дисфагия. Анестезиология и реаниматология. 2018; 4:76-82. [doi:10.17116/anaesthesiology201804176](https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201804176)
3. Горбачев ВИ, Лохов АВ, Горбачева СМ. К вопросу о респираторной поддержке с тяжелыми формами инсультов на догоспитальном этапе. Скорая медицинская помощь. 2018;3(19):69-74. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2018-19-3-56-61>
4. Горячев АС, Савин ИА. Основы ИВЛ. Донецк: ЛАНДОН-XX1; 2014. 252 с.
5. Грицан АИ, Колесниченко АП, Власенко АВ, и др. Диагностика и интенсивная терапия острого дистресс-синдрома: клинические рекомендации. 2015. С. 19
6. Дубров СО. Лікування черепно-мозкової травми: головна мета - зберегти мозок. Здоров'я України. Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія. 2021; 1(44): 27.
7. Дубров СО, Суслов ГГ, Биліна ВМ, та ін. Інтенсивна терапія пацієнтів із черепно-мозковою травмою: чи є можливість покращити результати лікування? Медицина невідкладних станів. 2016; 3(74): 51-7.
8. Еременко АА, Комнов РД, Титов ПА, Герасименко СА, Чакал ДА. Сравнение интеллектуального режима Intellivent-ASV с традиционным подходом к прекращению ИВЛ у пациентов после неосложненных кардиохирургических операций. Вест. анестезиологии и

- реаниматологии. 2021; 18 (3):36-46. doi:10.21292/2078-5658-2021-18-3-36-45
9. Ершов ВИ, Грицан АИ, Белкин АА, Заболотских ИБ, Горбачев ВИ, Лебединский КМ, и др. Российское многоцентровое наблюдательное клиническое исследование «Реестр респираторной терапии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (RETAS)»: вопросы искусственной вентиляции легких. Анестезиология и реаниматология. 2021;6:25-34. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202106125>
 10. Ершов ВИ, Грицан АИ, Белкин АА, Заболотских ИБ, Горбачев ВИ, Лебединский КМ, и др. Российское многоцентровое наблюдательное клиническое исследование «Реестр респираторной терапии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (RETAS)»: сравнительный анализ исходов ОНМК при осуществлении ИВЛ. Вестн. интенсивной терапии им А. И. Салтанова. 2020;4:28-41. doi:10.21320/1818-474X-2020-4-28-41
 11. Криштофер ДА, Клігуненко ОМ, Кравець ОВ, Єхалов ВВ, Ляшенко ОВ. Вентиляція легень у хворих з важкою черепно-мозковою травмою: огляд рекомендацій. 2021; Медицина невідкладних станів. 2021;17 (6): 28-34. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.6.202124>
 12. Крылов ВВ, Петриков СС, Рамазанов ГР. Нейрореаниматология: практ. руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 176 с.
 13. Крылов ВВ. Нейрохирургия и нейрореаниматология. М.: ИД «АБВ-пресс»; 2018. 792 с.
 14. Лихолетова НВ, Горбачев ВИ. Анализ исходов заболевания у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения при проведении респираторной терапии. Журн. неврологии и психиатрии им С. С. Кирсанова. 2018;6(118): 37-42. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181186137>.
 15. Лукьянчиков ВА, Солодов АА, Шетова ИМ, Штадлер ВД, Крылов ВВ. Церебральная ишемия при нетравматическом субарахноидальном

- кровоизлиянии вследствие разрыва интракраниальных аневризм. Вестн. неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2020;9:38-56. <https://doi.org/10.33920/med-01-2009-04>
16. Мальцева ЛА, Месенцев НФ, Гришин ВИ, Базиленко ДВ, Билан ОН. Международные рекомендации по проведению интенсивной терапии при остром респираторном дистресс-синдроме. Медицина неотложных состояний. 2016;4(75): 111-3. doi: 1-22141/2224-0586.4.75.2016.75828
 17. Снісарь ВІ, Лацинський ОР. Штучна вентиляція легенів при черепно-мозковій травмі. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2015; 2: 25-34. doi: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(71\).2015.84821](https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(71).2015.84821)
 18. Ярошевский АИ, Грицан АИ, Авдеев СН, Власенко АВ, Еременко АА, Заболотских ИБ, и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Анестезиология и реаниматология. 2020; 2: 5-39. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>
 19. Aghadavoudi O, Alikiaii B, Sadeghi F. Comparison of respiratory and hemodynamic stability in patients with traumatic brain injury ventilated by two ventilator modes: Pressure regulated volume control versus synchronized intermittent mechanical ventilation. Adv Biomed Res. 2016; (5): 175. doi: 10.4103/2277-9175.190991
 20. Alsherbini K, Goyal N, Metter EJ, Pandhi A, Tsivgoulis G, Huffstatler T, et al. Predictors for Tracheostomy with External Validation of the Stroke-Related Early Tracheostomy Score (SETscore). Neurocrit Care. 2019 Feb;30(1):185-92. doi: 10.1007/s12028-018-0596-7
 21. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):747-55. doi: 10.1056/NEJMs1410639
 22. Arnal J-M, Garnerio A, Novonti D. Closed-loop ventilation mode in Intensive Care Unit: a randomized controlled trial comparing the numbers of manual ventilator setting changes. Minerva Anestesiologica. 2018;84 (1):58-67. doi:10.23736/S0375-9393.17.11963-2

23. Arnal J-M, Saoli M, Garnerio A. Airway and transpulmonary driving pressures and mechanical ventilated icu patients. *Heart Lung*. 2020; 49 (4):427-34. doi:10.1016/j.hrtlng.2019.11.001
24. Asehnoune K, Mrozek S, Perrigault PF et al. A Multi-Faceted Strategy to Reduce Ventilation-Associated Mortality in Brain-Injured Patients. The BI-VILI Project: A Nationwide Quality Improvement Project. *Intensive Care Med*. 2017; 43(7): 957-70. doi: 10.1007/s00134-017-4764-6
25. Asehnoune K, Roquilly A, Cinotti R. Respiratory Management in Patients with Severe Brain Injury. *Crit Care*. 2018; 22: 76. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1994-0>
26. Asehnoune K, Seguin P, Lasocki S, et al. Extubation success prediction in a multicentric cohort of patients with severe brain injury. *Anesthesiology*. 2017 Aug;127(2):338-46. doi: 10.1097/ALN.0000000000001725
27. Bahloul M, Bouchaala K, Baccouche N, Chtara K, Chelly H, Bouaziz M. The role of cardiac dysfunction and post-traumatic pulmonary embolism in brain-lung interactions following traumatic brain injury. *Acute Crit Care*. 2022 May;37(2):266-8. doi: 10.4266/acc.2022.00374
28. Ball L, Battaglini D, Pelosi P. Postoperative respiratory disorders. *Curr Opin Crit Care*. 2016 Aug;22(4):379-85. doi: 10.1097/MCC.0000000000000312
29. Baptistella AR, Mantelli LM, Matte L, Carvalho MEDRU, Fortunatti JA, Costa IZ, et al. Prediction of extubation outcome in mechanically ventilated patients: Development and validation of the Extubation Predictive Score (ExPreS). *PLoS One*. 2021 Mar 18;16(3):e0248868. doi: 10.1371/journal.pone.0248868. eCollection 2021
30. Bassi TG, Rohrs EC, Fernandez KC, et al. Brain injury after 50 h of lung-protective mechanical ventilation in a preclinical model. *Sci Rep*. 2021 Mar 3;11(1):5105. doi: 10.1038/s41598-021-84440-1
31. Bassi ThG, Rohrs EC, Fernandez KC, Ornowska M, Nicholas M, Gani M, et al. Transvenous Diaphragm Neurostimulation Mitigates Ventilation-

- associated Brain Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Dec 15;204(12):1391-402. doi: 10.1164/rccm.202101-0076OC
32. Battaglini D, De Rosa S, Godoy DA. Crosstalk Between the Nervous System and Systemic Organs in Acute Brain Injury. *Neurocrit Care*. 2023 Apr 20. doi: 10.1007/s12028-023-01725-1
 33. Battaglini D, Delpiano L, Masuello D, Leme Silva P, Rocco PRM, Matta B, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on brain oxygenation, systemic oxygen cascade and metabolism in acute brain injured patients: a pilot physiological cross-sectional study. *J Clin Monit Comput*. 2023 Jul 15. doi: 10.1007/s10877-023-01042-0
 34. Battaglini D, Siwicka Gieroba D, Brunetti I, et al. Mechanical ventilation in neurocritical care setting: a clinical approach. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021; 35:207-20. doi: 10.1016/j.bpa.2020.09.001
 35. Becher T, van der Staay M, Schadler D. Calculation of mechanical power for pressure-controlled ventilation. *Intens Care Med*. 2019; 45 (9):1321-3. doi:10.1007/s00134-019-05636-8
 36. Beitler JR, Ghafouri TB, Jinadasa SP, et al. Favorable neurocognitive outcome with low tidal volume ventilation after cardiac arrest. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 May 1;195(9):1198-206. doi: 10.1164/rccm.201609-1771OC
 37. Bellani G, Pham T, Laffey J, et al. Incidence of acute respiratory distress syndrome-reply. *JAMA*. 2016;316:347. doi: 10.1001/jama.2016.6471
 38. Beqiri E, Smielewski P, Guérin C, Czosnyka M, Robba Ch, Bjertnæs L, Frisvold SK. Neurological and respiratory effects of lung protective ventilation in acute brain injury patients without lung injury: brain vent, a single centre randomized interventional study. *Crit Care*. 2023 Mar 20;27(1):115. doi: 10.1186/s13054-023-04383-z
 39. Bien MY, Shui Lin Y, Shih CH, Yang YL, Lin HW, Bai KJ, et al. Comparisons of predictive performance of breathing pattern variability measured during T-piece, automatic tube compensation, and pressure support

- ventilation for weaning intensive care unit patients from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2011 Oct;39(10):2253-62. doi: 10.1097/CCM.0b013e31822279ed
40. Boone MD, Jinadasa SP, Mueller A et al. The Effect of Positive End-Expiratory Pressure on Intracranial Pressure and Cerebral Hemodynamics. *Neurocrit Care.* 2017; 26(2): 174-181. doi: 10.1007/s12028-016-0328-9
 41. Borsellino B, Schultz MJ, Gama de Abreu M, Robba Ch, Bilotta F. Mechanical ventilation in neurocritical care patients: A systematic literature review. *Expert Rev Respir Med.* 2016; 10 (10): 1123-32. doi: 10.1080/17476348.2017.1235976
 42. Bos LD, Schouten LR, van Vught LA, et al. Identification and validation of distinct biological phenotypes in patients with acute respiratory distress syndrome by cluster analysis. *Thorax.* 2017;72:876-83. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209719
 43. Bos LDJ, Scicluna BP, Ong DSY, et al. Understanding heterogeneity in biologic phenotypes of acute respiratory distress syndrome by leukocyte expression profiles. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:42-50. doi: 10.1164/rccm.201809-1808OC
 44. Bösel J. Use and Timing of Tracheostomy After Severe Stroke. *Stroke.* 2017 Sep;48(9): 2638-43. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017794
 45. Botta M, Wenstedt EFE, Tsonas AM, Buiteman-Kruizinga LA, van Meenen DMP, Korsten HHM, et al. Effectiveness, safety and efficacy of INTELLiVENT-adaptive support ventilation, a closed-loop ventilation mode for use in ICU patients - a systematic review. *Expert Rev Respir Med.* 2021 Nov;15(11):1403-1413. doi: 10.1080/17476348.2021.1933450
 46. Brain Trauma Foundation: guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. 4th ed. Neurosurgery. 2017; 80 (1): 6-15.
 47. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress

- syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010 Mar 3;303(9):865-73. doi: 10.1001/jama.2010.218
48. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:438-42. doi: 10.1164/rccm.201605-1081CP
49. Brown SM, Grissom CK, Moss M, et al. Nonlinear imputation of Pao₂/Fio₂ from Spo₂/Fio₂ among patients with acute respiratory distress syndrome. *Chest*. 2016;150:307-13. doi: 10.1016/j.chest.2016.01.003
50. Bruder EA, Ball IM, Ridi S, Pickett W, Hohl C. Single induction dose of etomidate versus other induction agents for endotracheal intubation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 8;1(1):CD010225. doi: 10.1002/14651858.CD010225.pub2
51. Bruni A, Garofalo E, Pelaia C, et al. Mechanical ventilation in brain injured patients: seeing the forest for the trees. *J Thorac Dis*. 2017; 9(10): 3483-7. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.08.149>
52. Bugedo G, Retamal J, Bruhn A. Driving pressure: a marker of severity, a safety limit, or a goal for mechanical ventilation? *Crit Care* 2017 Aug 4;21(1):199. doi: 10.1186/s13054-017-1779-x
53. Buiteman-Kruizinga LA, van Meenen DM, Bos LD, van der Heiden PLJ, Paulus F, Schultz MJ. A closed-loop ventilation mode that targets the lowest work and force of breathing reduces the transpulmonary driving pressure in patients with moderate-to-severe ARDS. *Intensive Care Med Exp*. 2023 Jul 14;11(1):42. doi: 10.1186/s40635-023-00527-1
54. Burns KEA, Rizvi L, Cook DJ, et al. Ventilator weaning and discontinuation practices for critically ill patients. *JAMA*. 2021;325(12):1173-84. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.2384>
55. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, et al. ARDS subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6:691-8. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30177-2

56. Capdevila M, De Jong A, Aarab Y, Vonarb A, Carr J, Molinari N, et al. Which spontaneous breathing trial to predict effort to breathe after extubation according to five critical illnesses: the cross-over GLOBAL WEAN study protocol. *BMJ Open*. 2023 Jul 12;13(7):e070931. doi: 10.1136/bmjopen-2022-070931
57. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery*. 2017; 80 (1), 6-15. DOI 10.1227/neu.0000000000001432
58. Chacón-Aponte AA, Dura'n-Vargas E' A, Are' val Carrillo JA, et al. Brain – lung interaction: a vicious cycle in traumatic brain injury. *ACC* 2022 Feb;37(1):35-44. doi: 10.4266/acc.2021.01193
59. Chatburn RL, Liu PH. The Evolution of Intermittent Mandatory Ventilation. *Respir Care*. 2023 Mar;68(3):417-428. doi: 10.4187/respcare.10184
60. Chen L, Jonkman A, Pereira SM, et al. Driving pressure monitoring during acute respiratory failure in 2020. *Curr Opin Crit Care*. 2021 Jun 1;27(3):303-10. doi: 10.1097/MCC.0000000000000827
61. Ciliberti P, Cardim D, Giardina A, Groznik M, Ball L, Giovannini M, et al. Effects of short-term hyperoxemia on cerebral autoregulation and tissue oxygenation in acute brain injured patients. *Front Physiol*. 2023 Feb 8;14:1113386. doi: 10.3389/fphys.2023.1113386. eCollection 2023
62. Cinotti R, Dordonnat-Moynard A, Feuillet F, et al. Risk factors and pathogens involved in early ventilator-acquired pneumonia in patients with severe subarachnoid hemorrhage. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33(5): 823-30. doi: 10.1007/s10096-013-2020-8
63. Cinotti R, Mijangos JC, Pelosi P, et al. Extubation in neurocritical care patients: && the ENIO international prospective study. *Intensive Care Med*. 2022 Nov;48(11):1539-50. doi: 10.1007/s00134-022-06825-8
64. Combes A, Bréchet N, Luyt C-E, Schmidt M. Indications for extracorporeal support: why do we need the results of the EOLIA trial? *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2018;113:21-5. doi: 10.1007/s00063-017-0371-0

- 65.Constantin J-M, Jabaudon M, Lefrant J-Y, et al. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:870-80. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30138-9
- 66.Da Silva AR, Novais MCM, Neto MG, Correia HF. Predictors of extubation failure in neurocritical patients: A systematic review. *Aust Crit Care*. 2023 Mar;36(2):285-91. doi: 10.1016/j.aucc.2021.11.005.
- 67.Dabbagh A, Esmailian F, Aranki S. Postoperative critical care for adult cardiac surgical patients Secind Edition Cham. Springer Intern Publishung AG, part of Springer Nture; 2018. 672 p. doi: 10.1007/978-3-319-75747-6
- 68.De Courson H, Massart N, Asehnoune K, Cinotti R. Risk factors of extubation failure in neurocritical patients with the most impaired consciousness. *Intensive Care Med*. 2023 Aug 23. doi: 10.1007/s00134-023-07189-3
- 69.Della Torre V, Badenes R, Corradi F, Racca F, Lavinio A, Matta B, Bilotta F,Robba C Acute respiratory distress syndrome in traumatic brain injury: how do we manage it? *J Thorac Dis*. 2017; 9(12):5368-81. doi: 10.21037/jtd.2017.11.03
- 70.Digitale J, Burns G, Fong N, Boesel J, Robba Ch, Stevens RD, et al. Development of a core outcome set for ventilation trials in neurocritical care patients with acute brain injury: protocol for a Delphi consensus study of international stakeholders. *BMJ Open*. 2023 Sep 4;13(9):e074617. doi: 10.1136/bmjopen-2023-074617
- 71.Dres M, Bassi GL. Reducing Ventilator-associated Brain Injury by Diaphragm Neurostimulation: Racking the Diaphragm to Protect the Brain? *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Dec 15;204(12):1355-7. doi: 10.1164/rccm.202110-2312ED
- 72.El Sayed MJ, Tamim H, Mailhac A, Mann NC Impact of prehospital mechanical ventilation: A retrospective matched cohort study of 911 calls in

- the United States. *Medicine* 2019; 98(4):e13990.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013990>
73. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jul 15;188(2):220-30. doi: 10.1164/rccm.201212-2169OC
 74. Famous KR, Delucchi K, Ware LB, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:331-8. doi: 10.1164/rccm.201603-0645OC
 75. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/ European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1253-63. doi: 10.1164/rccm.201703-0548ST
 76. Fan TH, Huang M, Gedansky A, et al. Prevalence and outcome of acute respiratory distress syndrome in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Lung*. 2021 1 Dec;199(6):603-10. doi: 10.1007/s00408-021-00491-1
 77. Fielding-Singh V, Matthay MA, Calfee CS. Beyond Low Tidal Volume Ventilation: Treatment Adjuncts for Severe Respiratory Failure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2018 Nov;46(11):1820-31. doi: 10.1097/CCM.0000000000003406
 78. Frisvold S, Coppola S, Ehrmann S, Chiumello D, Guérin C. Respiratory challenges and ventilatory management in different types of acute brain-injured patients. *Crit Care*. 2023 Jun 23;27(1):247. doi: 10.1186/s13054-023-04532-4
 79. Frisvold SK, Robba Ch, Guérin C. What respiratory targets should be recommended in patients with brain injury and respiratory failure? *Intensive Care Med*. 2019 May;45(5):683-6. doi: 10.1007/s00134-019-05556-7

80. Gattinoni L, Collini F, Camporota L. Mechanical power: meaning, uses and limitations. *Intensive Care Med.* 2023 Apr;49(4):465-7. doi: 10.1007/s00134-023-06991-3
81. Gattinoni L, Marini JJ, Collino F, Maiolo G, Rapetti F, Tonetti T, et al. The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past. *Crit Care.* 2017 Jul 12;21(1):183. doi: 10.1186/s13054-017-1750-x
82. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med.* 2016; 42:1567-75. doi: 10.1007/s00134-016-4505-2
83. Giardina A, Cardim D, Ciliberti P, Battaglini D, Ball L, Kasprovicz M, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on cerebral hemodynamics in acute brain injury patients. *Front Physiol.* 2023 May 2;14:1139658. doi: 10.3389/fphys.2023.1139658. eCollection 2023
84. Giosa L, Busana M, Pasticci I, et al. Mechanical power at a glance: a simple surrogate for volume-controlled ventilation. *Intensive Care Med Exp.* 2019 Nov 27;7(1):61. doi: 10.1186/s40635-019-0276-8
85. Goddard SL, Rubenfeld GD, Manoharan V, et al. The randomized educational acute respiratory distress syndrome diagnosis study: a trial to improve the radiographic diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2018;46:743-8. doi: 10.1097/CCM.0000000000003000
86. Godet T, Chabanne R, Marin J, Kauffmann S, Futier E, Pereira B, et al. Extubation Failure in Brain-injured Patients: Risk Factors and Development of a Prediction Score in a Preliminary Prospective Cohort Study. *Anesthesiology.* 2017 Jan;126(1):104-14. doi: 10.1097/ALN.0000000000001379
87. Godoy DA, Rovegno M, Jibaja M. Extubation After Acute Brain Injury: An Unsolved Dilemma!! *Neurocrit Care.* 2023 Sep 5. doi: 10.1007/s12028-023-01828-9

88. Godoy DA, Seifi A, David Garza D et al. Hyperventilation Therapy for Control of Posttraumatic Intracranial Hypertension. *Front Neurol.* 2017; (8): 250. doi: 10.3389/fneur.2017.00250
89. González-López A, López-Alonso I, Pickerodt PA, von Haefen C, Amado-Rodríguez L, Reimann H, et al. Lung Purinoceptor Activation Triggers Ventilator-Induced Brain Injury. *Crit Care Med.* 2019 Nov;47(11):e911-e918. doi: 10.1097/CCM.0000000000003977
90. Gouvea Bogossian E, Peluso L, Creteur J, Taccone FS. Hyperventilation in Adult TBI Patients: How to Approach IT? *Frontiers in Neurology.* 2021; 11:580859. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.580859>
91. Graseelli G, Calfee CS, Camporola L. ESICM Guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping, and respiratory support strategies. *Intensive Care Med.* 2023; 49(7): 727-59. <https://doi.org/10.1004/s00134-023-070507>
92. Gregory AJ, Engelman DT, Williams JB. Cardiac Surgery ERAS In book O. Ljungqvist, N.K. Francis, R.D. Urman Enhanced Recovery After Surgery A Complete Guide to Optimizing Outcomes, Cham; Springer Nature Switzerland AG; 2020. 488 p. doi:10.1007/978-3-33443-7
93. Guérin C, Albert RK, Beitler J, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med.* 2020;46:2385-96. doi: 10.1007/s00134-020-06306-w
94. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013 Jun 6;368(23):2159-68. doi: 10.1056/NEJMoa1214103
95. Guo L, Wang W, Zhao N, Guo L, Chi C, Hou W, et al. Mechanical ventilation strategies for intensive care unit patients without acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care.* 2016 Jul 22;20(1):226. doi: 10.1186/s13054-016-1396-0
96. Gupta N, Singh VK, Jafa S. Correlation of positive end-expiratory and intracranial pressure using the ultrasonographic-guided measurement of optic

- nerve sheath diameter in traumatic brain injury patients. *Neurol India*. 2021 Nov-Dec;69(6):1670-4. doi: 10.4103/0028-3886.333532
97. Hasslacher J, Steinkohl F, Ulmer H, et al. Increased risk of ventilator-associated pneumonia in patients after cardiac arrest treated with mild therapeutic hypothermia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2022 Jul;66(6):704-12. doi: 10.1111/aas.14063
 98. Hawryluk GWJ, Aguilera S, Buki A, et al. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med*. 2019 Dec;45(12):1783-94. doi: 10.1007/s00134-019-05805-9
 99. Helmerhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH, et al. Bench-to-bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit Care*. 2015 Aug 17;19(1):284. doi: 10.1186/s13054-015-0996-4
 100. Hodgson C, Cooper DJ, Arabi Y, Bennett V, Bersten A, Brickell K, et al. Permissive Hypercapnia, Alveolar Recruitment and Low Airway Pressure (PHARLAP): a protocol for a phase 2 trial in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Resusc*. 2018 Jun;20(2):139-49
 101. Huang M, Gedansky A, Hassett CE, Price C, Fan TH, Stephens RS, et al. Pathophysiology of Brain Injury and Neurological Outcome in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Scoping Review of Preclinical to Clinical Studies. *Neurocrit Care*. 2021 Oct;35(2):518-27. doi: 10.1007/s12028-021-01309-x
 102. Humayun M, Premraj L, Shah V and Cho S-M. Mechanical ventilation in acute brain injury patients with acute respiratory distress syndrome *Neurocrit Care*. 2021; (35):518-27. doi: 10.1007/s12028-021-01309-x
 103. Ibrahim AS, Aly MG, Abdel-Rahman KA, Mohamed MA, Mehany MM, Aziz EM. Semi-quantitative Cough Strength Score as a Predictor for Extubation Outcome in Traumatic Brain Injury: A Prospective Observational Study. *Neurocrit Care*. 2018 Oct;29(2):273-9. doi: 10.1007/s12028-018-0539-3

104. Jaber S, Quintard H, Cinotti R, et al. Risk factors and outcomes for airway failure versus non-airway failure in the intensive care unit: a multicenter observational study of 1514 extubation procedures. *Crit Care*. 2018; 22:1352-412. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2150-6> -
105. Jakkula P, Reinikainen M, Hastbacka J et al. Targeting two different levels of both arterial carbon dioxide and arterial oxygen after cardiac arrest and resuscitation: a randomized pilot trial. *Intensive Care Med*. 2018; (44): 2112-21. doi: 10.1007/s00134- 018-5453-9
106. Jiang L, Wu Y, Zhang Y, Lu D, Yan K, Gao J. Effects of intraoperative lung-protective ventilation on clinical outcomes in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2021 Jun 28;21(1):182. doi: 10.1186/s12871-021-01402-w
107. Jiang X, Zhu Y, Zhen S, Wang L. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in neurocritical patients: a cohort study. *J Clin Monitor Comput*. 2022 Dec;36(6):1621-8. doi: 10.1007/s10877-022-00805-5
108. Johnson WD, Griswold DP. Traumatic brain injury: a global challenge. *Lancet Neurol*. 2017 Dec;16(12):949-50. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30362-9
109. Jubran A. Monitoring patient mechanics during mechanical ventilation. *Crit Care Clin*. 1998 Oct;14(4):629-53. doi: 10.1016/s0749-0704(05)70024-5
110. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, et al. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16:S23-40. doi: 10.1097/PCC.0000000000000432
111. Koutsoukou A, Katsiari M, Orfanos SE, et al. Respiratory mechanics in brain injury: A review. *World J Crit Care Med*. 2016; 5: 65-73. doi: 10.5492/wjccm.v5.i1.65

112. Lahiri S, Mayer SA, Fink ME, et al. Mechanical ventilation for acute stroke: a multi-state population-based study. *Neurocrit Care*. 2015;23(1):28-32. doi: 10.1007/s12028-014-0082-9
113. Lai Ch, Shi R, Beurton A, Moretto F, Ayed S, Fage N, et al. The increase in cardiac output induced by a decrease in positive end-expiratory pressure reliably detects volume responsiveness: the PEEP-test study *Critical Care*. 2023; 27:136. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04424-7>
114. Lazaridis C. Brain-Lung Conflicts and Patterns of Mechanical Ventilation. *Crit Care Med*. 2021 Jul 1;49(7):1200-2. doi: 10.1097/CCM.0000000000004957
115. Li J, Gelb AW, Flexman AM, et al. Definition, evaluation, and management of brain relaxation during craniotomy. *Br J Anaesth*. 2016; 116: 759-69. <https://doi.org/10.1093/bja/aew096>
116. Li J, Luo Z, Li X, Huang Z, Han J, Li Z, Zhou Z, Chen H. Effect of different transpulmonary pressures guided mechanical ventilation on respiratory and hemodynamics of patients with ARDS: a prospective randomized controlled trial. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2017 Jan;29(1):39-44. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.01.009
117. Liu S, Wan X, Wang S, et al. Posttraumatic cerebral infarction in severe traumatic brain injury: characteristics, risk factors and potential mechanisms. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2015; 157(10): 1697-704. doi: 10.1007/s00701-015-2559-5
118. Liu X, Jiang Y, Jia X, et al. Identification of distinct clinical phenotypes of acute respiratory distress syndrome with differential responses to treatment. *Crit Care*. 2021;25:320. doi: 10.1186/s13054-021-03734-y
119. Luo B, Chen HX, Song XD, Wang L, Zhao L, Tang XP. Timing of Tracheostomy in Patients with Intracerebral Haemorrhage: A Propensity-Matched Analysis. *Curr Neurovasc Res*. 2022;19(3):367-77. doi: 10.2174/1567202619666220920122935

120. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017;16(12):987-1048. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X. -
121. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, et al. Evidence based guidelines for weaning and discontinuation of ventilator support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians, the American Association for Respiratory Care and American College of Critical Care Medicine. *Chest.* 2001; 120 (6 Suppl): 375S-395S. doi:10.1378/chest.120.6_suppl.375S
122. Madan A. Correlation between the levels of SpO₂ and PaO₂. *Lung. India.* 2017; 34(3): 307-8. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_106_17
123. Martin MJ, Moua T. Mechanical Ventilation and Predictors of In-Hospital Mortality in Fibrotic Interstitial Lung Disease With Acute Respiratory Failure: A Cohort Analysis Through the Paradigm of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2020 Jul;48(7):993-1000. doi: 10.1097/CCM.00000000000004366
124. Mascia L, Grasso S, Fiore T et al. Cerebro-pulmonary interactions during the application of low levels of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med.* 2005; (31): 373-9. [https:// doi.org/10.1007/s00134-004-2491-2](https://doi.org/10.1007/s00134-004-2491-2)
125. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 Dec 15;304(23):2620-7. doi: 10.1001/jama.2010.1796
126. Matin N, Sarhadi K, Crooks CP, et al. Brain – lung crosstalk: management of concomitant severe acute brain injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* 2022; 24:383-408. doi: 10.1007/s11940-022-00726-3

127. Matthay MA, Thompson BT, Ware LB. The Berlin definition of acute respiratory distress syndrome: should patients receiving high-flow nasal oxygen be included? *Lancet Respir Med*. 2021;9:933-6. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00105-3
128. Maung AA, Kaplan LJ. Waveform analysis during mechanical ventilation. *Curr Probl Surg*. 2013 Oct;50(10):438-46. doi: 10.1067/j.cpsurg.2013.08.007
129. McCredie VA, Ferguson ND, Pinto RL, Adhikari NK, Fowler RA, Chapman MG, et al. Canadian Critical Care Trials Group. Airway Management Strategies for Brain-injured Patients Meeting Standard Criteria to Consider Extubation. A Prospective Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Jan;14(1):85-93. doi: 10.1513/AnnalsATS.201608-1620
130. Meng L, Gelb AW. Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide. *Anesthesiology*. 2015;122:196-205. doi: 10.1097/ALN.0000000000000506
131. Miao MY, Chen W, Zhou YM, Gao R, Song DJ, Wang SP, et al. Validation of the flow index to detect low inspiratory effort during pressure support ventilation. *Ann Intensive Care*. 2022 Sep 26;12(1):89. doi: 10.1186/s13613-022-01063-z
132. Minhas JS, Panerai RB, Robinson TG. Modelling the cerebral haemodynamic response in the physiological range of PaCO₂ Physiological Measurement. 2018; 39(6):065001. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aac76b>
133. Montigaud Y, Georges Q, Leclerc L, Clotagatide A, Louf-Durier A, Pourchez J, et al. Impact of gas humidification and nebulizer position under invasive ventilation: preclinical comparative study of regional aerosol deposition. *Sci Rep*. 2023 Jul 8;13(1):11056. doi: 10.1038/s41598-023-38281-9
134. Moreira M, Fernandes D, Pereira E, Monteiro E, Pascoa R, Dias C. Is There a Relationship Between Optimal Cerebral Perfusion Pressure-Guided

- Management and PaO₂/FiO₂ Ratio After Severe Traumatic Brain Injury? *Acta Neurochir Suppl.* 2018;126:59-62. doi: 10.1007/978-3-319-65798-1_13
135. Moss M, Ulysse CA, Angus DC, Heart N, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. Reply *N Engl J Med.* 2019;381:787-8. doi: 10.1056/NEJMc1908874
 136. Mrozek S, Gobin J, Constantin JM, Fourcade O, Geeraerts T. Crosstalk between brain, lung and heart in critical care. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020 Aug;39(4):519-30. doi: 10.1016/j.accpm.2020.06.016
 137. Munoz-Bendix C, Beseoglu K, Kram R. Extracorporeal decarboxylation in patients with severe traumatic brain injury and ARDS enables effective control of intracranial pressure. *Crit Care.* 2015 Oct 30;19:381. doi: 10.1186/s13054-015-1088-1
 138. Nair AB, Cohen MJ, Flori HR. Clinical Characteristics, Major Morbidity, and Mortality in Trauma-Related Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2020 Feb;21(2):122-8. doi: 10.1097/PCC.0000000000002175
 139. Nakayama R, Bunya N, Takeuchi M, Nishimura M. Possibli overestimation of chtst wall driving pressure and underestimation of airway closure. *Intensive Care Med.* 2023 Feb;49(2):258-9. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06945-1>
 140. Nemer SN, Caldeira JB, Santos RG. et al. Effects of posi-tive end-expiratory pressure on brain tissue oxygen pressure of severe traumatic brain injury patients with acute respiratory distress syn- drome: A pilot study. *J Crit Care.* 2015; 30(6): 1263-6. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.07.019
 141. Neto SA, Deliberato RO, Johnson AEW, et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med.* 2018 Nov;44(11):1914-22. doi: 10.1007/s00134-018-5375-6

142. Ni YN, Wang YM, Liang BM, Liang ZA. The effect of hyperoxia on mortality in critically ill patients: a systematic review and meta analysis. *BMC Pulm Med.* 2019; 19(1): 53. doi: 10.1186/s12890-019-0810-1.
143. Noto MJ, Wheeler AP. Mechanical ventilation, clinical trials, and glaciers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Jul 15;188(2):128-30. doi: 10.1164/rccm.201304-0802ED
144. Oddo M, Crippa IA, Mehta S et al. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit Care.* 2016; 20(1): 128. doi: 10.1186/s13054-016-1294-5
145. Okonkwo DO, Shutter LA, Moore C, et al. Brain oxygen optimization in severe traumatic brain injury phase-II: a phase ii randomized trial. *Crit Care Med.* 2017 Nov;45(11):1907-14. doi: 10.1097/CCM.00000000000002619
146. Ono S. Building a better machine learning model of extubation for neurocritical care patients. *Intensive Care Med.* 2023 Jan;49(1):119-20. doi: 10.1007/s00134-022-06922-8
147. Papazian L, Aubron C, Brochard L, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2019 Jun 13;9(1):69. doi: 10.1186/s13613-019-0540-9
148. Pelosi P, Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Anzueto A, Putensen C, Raymondos K, et al. Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1482-92. doi: 10.1097/CCM.0b013e31821209a8
149. Picetti E, Pelosi P, Taccone FS, et al. VENTILatOry strategies in patients with severe traumatic brain injury: the VENTILO Survey of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care.* 2020 Apr 17;24(1):158. doi: 10.1186/s13054-020-02875-w
150. Piran P, Stevens RD. Lung-protective ventilation and adjunctive strategies to manage respiratory failure: are they safe in the neurological patient? *Curr Opin Crit Care.* 2021 Apr 1;27(2):115-9. doi: 10.1097/MCC.0000000000000809

151. Pitoni S, D'Arrigo S, Grieco DL, et al. Tidal volume lowering by instrumental dead space reduction in brain-injured ARDS patients: effects on respiratory mechanics, gas exchange, and cerebral hemodynamics. *Neurocrit Care*. 2021 Feb;34(1):21-30. doi: 10.1007/s12028-020-00969-5
152. Premraj L, Camarda Ch, White N, Godoy DA, Cuthbertson BH, Rocco PRM, et al. Tracheostomy timing and outcome in critically ill patients with stroke: a meta-analysis and meta-regression. *Crit Care*. 2023 Apr 1;27(1):132. doi: 10.1186/s13054-023-04417-6
153. Ptaszkowska L, Ptaszkowski K, Halski T, Taradaj J, Dymarek R, Paprocka-Borowicz M. Immediate effects of the respiratory stimulation on ventilation parameters in ischemic stroke survivors: A randomized interventional study (CONSORT). *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(38):e17128. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017128>
154. Quiñones-Ossa GA, Durango-Espinosa YA, Padilla-Zambrano H, et al. Current status of indications, timing, management, complications, and outcomes of tracheostomy in traumatic brain injury patients. *J Neurosci Rural Pract*. 2020; 11(2):222-9
155. Rabinstein AA, Cinotti R, Bösel J. Liberation from Mechanical Ventilation and Tracheostomy Practice in Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care*. 2023 Apr;38(2):439-46. doi: 10.1007/s12028-023-01693-6
156. Racca F, Geraci C, Cremascoli L, Ruvolo D, Piccolella F, Romenskaya T, et al. Invasive Mechanical Ventilation in Traumatic Brain Injured Patients with Acute Respiratory Failure. *Rev Recent Clin Trials*. 2023;18(1):3-11. doi: 10.2174/1574887117666220826164723.
157. Rajajee V, Riggs B, Seder DB. Emergency Neurological Life Support: Airway, Ventilation, and Sedation. *Neurocrit Care*. 2017; 27 (Suppl 1): 4-28. doi: 10.1007/s12028-017-0451-2
158. Rezoagli E, Petrosino M, Rebora P, Menon DK, Mondello S, Cooper DJ, et al. High arterial oxygen levels and supplemental oxygen administration in traumatic brain injury: insights from CENTER-TBI and OzENTER-TBI.

- Intensive Care Med. 2022 Dec;48(12):1709-25. doi: 10.1007/s00134-022-06884-x
159. Rincon F, Ghosh S, Dey S, et al. Impact of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after traumatic brain injury in the United States. *Neurosurgery*. 2012;71(4):795-803. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182672ae5
 160. Riviello ED, Kiviri W, Twagirimugabe T, et al. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali modification of the berlin definition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:52-9. doi: 10.1164/rccm.201503-0584OC
 161. Robba Ch, Badenes R, Battaglini D, et al. Ventilatory settings in the initial 72 h & and their association with outcome in out-of-hospital cardiac arrest patients: a preplanned secondary analysis of the targeted hypothermia versus targeted normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2) trial. *Intensive Care Med*. 2022 Aug;48(8):1024-38. doi: 10.1007/s00134-022-06756-4
 162. Robba Ch, Ball L, Battaglini D, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on lung ultrasound patterns and their correlation with intracranial pressure in mechanically ventilated brain injured patients. *Crit Care* 2022; 26:31. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03903-7>.
 163. Robba Ch, Ball L, Nogas S, Battaglini D, Messina A, Brunetti I, et al. Effects of Positive End-Expiratory Pressure on Lung Recruitment, Respiratory Mechanics, and Intracranial Pressure in Mechanically Ventilated Brain-Injured Patients. *Front Physiol*. 2021 Oct 18;12:711273. doi: 10.3389/fphys.2021.711273. eCollection 2021
 164. Robba Ch, Bonatti G, Battaglini D, Rocco PRM, Pelosi P. Mechanical ventilation in patients with acute ischemic stroke: from pathophysiology to clinical practice. *Crit Care*. 2019; 23(1):388. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2662-8>
 165. Robba Ch, Camporota L, Citerio G. Acute respiratory distress syndrome complicating traumatic brain injury. Can opposite strategies

- converge? *Intensive Care Med.* 2023 May;49(5):583-6. doi: 10.1007/s00134-023-07043-6
166. Robba Ch, Galimberti S, Graziano F, et al. Tracheostomy practice and timing in traumatic brain-injured patients: a CENTER-TBI study. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5):983-94
 167. Robba Ch, Ortu A, Bilotta F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory distress syndrome in trauma patients: a case series and systematic literature review. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017; 82(1):165-73
 168. Robba Ch, Poole D, McNett M, Asehnoune K, et al. Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine consensus. *Intensive Care Med.* 2020 Dec;46(12):2397-410. doi: 10.1007/s00134-020-06283-0
 169. Robba Ch, Rebora P, Banzato E, et al. Incidence, risk factors, and effects on outcome of ventilator-associated pneumonia in patients with traumatic brain injury: analysis of a large, multicenter, prospective, observational longitudinal study. *Chest.* 2020;158(6):2292-303. doi: 10.1016/j.chest.2020.06.064
 170. Roberts BW, Karagiannis P, Coletta M, et al. Effects of PaCO₂ derangements on clinical outcomes after cerebral injury: a systematic review. *Resuscitation.* 2015 Jun;91:32-41. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.03.015
 171. Rohrs EC, Bassi TG, Nicholas M, Wittmann J, Ornowska M, Fernandez KC, et al. Risk factors for ventilator-induced-lung injury develop three to five times faster after a single episode of lung injury. *Can J Respir Ther.* 2023 Apr 11;59:103-10. doi: 10.29390/cjrt-2022-075. eCollection 2023
 172. Roquilly A, Cinotti R, Jaber S, et al. Implementation of an evidencebased extubation readiness bundle in 499 brain-injured patients. A before-after evaluation of a quality improvement project. *J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(8):958-66. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0116oc>

173. Ruggieri F, Beretta L, Corno L, et al. Feasibility of protective ventilation during elective supratentorial neurosurgery: a randomized, crossover, clinical trial. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2018 Jul;30(3):246-50. doi: 10.1097/ANA.0000000000000442
174. Sahetya SK, Wu TD, Morgan B, Herrera Ph, Roldan R, Paz E, et al. Mean Airway Pressure As a Predictor of 90-Day Mortality in Mechanically Ventilated Patients *Crit Care Med* . 2020 May;48(5):688-95. doi: 10.1097/CCM.00000000000004268
175. Schenck EJ, Oromendia C, Torres LK, et al. Rapidly improving ARDS in therapeutic randomized controlled trials. *Chest*. 2019;155:474-82. doi: 10.1016/j.chest.2018.09.031
176. Silva PL, Macedo Rocco PR, Pelosi P. Ten reasons to use mechanical power to guide ventilator settings in patients without ARDS. In book: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*; 2020. P. 37-50. https://doi.org/10.1007/978-3-030-37323-8_3
177. Sinha P, Delucchi KL, McAuley DF, et al. Development and validation of parsimonious algorithms to classify acute respiratory distress syndrome phenotypes: a secondary analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2020;8:247-57. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30369-8
178. Sinha P, Delucchi KL, Thompson BT, et al. Latent class analysis of ARDS subphenotypes: a secondary analysis of the statins for acutely injured lungs from sepsis (SAILS) study. *Intensive Care Med*. 2018;44:1859-69. doi: 10.1007/s00134-018-5378-3
179. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury *N Engl J Med*. 2014 Mar 6;370(10):980. doi: 10.1056/NEJMc1400293
180. Spina S, Capriles M, De Santis Santiago R, Florio G, Teggia-Droghi M, Grassi L, et al. Development of a Lung Rescue Team to Improve Care of Subjects With Refractory Acute Respiratory Failure. *Respir Care*. 2020 Apr;65(4):420-6. doi: 10.4187/respcare.07350. Epub 2020 Feb 4

181. Stevens RD, Puuybasset L The brain-lung-brain axis *Intensive Care Med.* 2011 Jul;37(7):1054-6. doi: 10.1007/s00134-011-2233-1
182. Steyerberg EW, Wiegers E, Sewalt C Case-mix, care pathways, and outcomes in patients with traumatic brain injury in CENTER-TBI: a European prospective, multicentre, longitudinal, cohort study. *Lancet Neurol.* 2019; 18(10):923-34
183. Taran S, Cho SM, Stevens RD. Mechanical Ventilation in Patients with Traumatic Brain Injury: Is it so Different? *Neurocrit Care.* 2023 Feb;38(1):178-91. doi: 10.1007/s12028-022-01593-1
184. Taran S, Pelosi P, Robba C. Optimizing oxygen delivery to the injured brain. *Curr Opin Crit Care.* 2022 Apr 1;28(2):145-56. doi: 10.1097/MCC.0000000000000913
185. Tas J, Bos KDJ, Le Feber J, Beqiri E, Czosnyka M, Haeren R, et al. Inducing oscillations in positive end-expiratory pressure improves assessment of cerebrovascular pressure reactivity in patients with traumatic brain injury. *J Appl Physiol* (1985). 2022 Sep 1;133(3):585-92. doi: 10.1152/japplphysiol.00199.2022
186. Tejerina EE, Pelosi P, Robba Ch, et al. Evolution over time of ventilatory & management and outcome of patients with neurologic disease. *Crit Care Med.* 2021 Jul 1;49(7):1095-106. doi: 10.1097/CCM.0000000000004921
187. Tejerina EE, Robba Ch, Del Campo-Albendea L, Pelosi P, Muriel A, Peñuelas O, et al. Weaning Outcomes in Patients with Brain Injury. *Neurocrit Care.* 2022 Dec;37(3):649-59. doi: 10.1007/s12028-022-01584-2
188. Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Ann Transl Med.* 2017;5:286. doi: 10.21037/atm.2017.07.08
189. Urner M, Jüni P, Hansen B, Wettstein MS, Ferguson ND, Fan E. Time-varying intensity of mechanical ventilation and mortality in patients with

- acute respiratory failure: a registry-based, prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(9):905–913. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30325-8. -
190. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2006 May;34(5):1311-8. doi: 10.1097/01.CCM.0000215598.84885.01
 191. Vincent JL, Taccone FS, He X. Harmful Effects of Hyperoxia in Postcardiac Arrest, Sepsis, Traumatic Brain Injury, or Stroke: The Importance of Individualized Oxygen Therapy in Critically Ill Patients. *Can Respir J.* 2017; 2017. doi: 10.1155/2017/2834956
 192. Vlaar AP, Wolthuis EK, Hofstra JJ, Roelofs JJ, Boon L, Schultz MJ, et al. Mechanical ventilation aggravates transfusion-related acute lung injury induced by MHC-I class antibodies. *Intensive Care Med.* 2010 May;36(5):879-87. doi: 10.1007/s00134-010-1802-z
 193. Wahlster S, Sharma M, Taran S, Town JA, Stevens RD, Cinotti R, et al. ENIO Study Group Collaborators. Utilization of mechanical power and associations with clinical outcomes in brain injured patients: a secondary analysis of the extubation strategies in neuro-intensive care unit patients and associations with outcome (ENIO) trial. *Crit Care.* 2023 Apr 20;27(1):156. doi: 10.1186/s13054-023-04410-z
 194. Wahlster S, Town JA, Battaglini D, Robba C. Brain-lung crosstalk: how should we manage the breathing brain? *BMC Pulm Med.* 2023 May 23;23(1):180. doi: 10.1186/s12890-023-02484-7
 195. Wang R, Cai L, Zhang J, He M, Xu J. Prediction of Acute Respiratory Distress Syndrome in Traumatic Brain Injury Patients Based on Machine Learning Algorithms. *Medicina (Kaunas).* 2023 Jan 15;59(1):171. doi: 10.3390/medicina59010171
 196. Wang S, Zhang L, Huang K, Lin Z, Qiao W, Pan S. Predictors of extubation failure in neurocritical patients identified by a systematic review

- and meta-analysis. PLoS One. 2014 Dec 8;9(12):e112198. doi: 10.1371/journal.pone.0112198. eCollection 2014
197. Wei W, Sun Z, He S, et al. Mechanical ventilation induces lung and brain injury through ATP production, P2Y1 receptor activation and dopamine release. Bioengineered. 2022 Feb;13(2):2346-59. doi: 10.1080/21655979.2021.2022269
 198. Wendel Garcia PD, Caccioppola A, Coppola S, et al. Latent class analysis to predict intensive care outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome: a proposal of two pulmonary phenotypes. Crit Care. 2021;25:154. doi: 10.1186/s13054-021-03578-6
 199. Wick KD, Matthay MA, Ware LB. Pulse oximetry for the diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2022;10:1086-98. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00058-3.
 200. Williamson CA, Sheehan KM, Tipirneti R, Roark CD, Pandey AS The Association between spontaneous hyperventilation, delayed cerebral ischemia, and poor neurological outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. Neurocritical Care. 2015; 23(3):330-8. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0138-5>
 201. Yoshida T, Grieco DL, Brochard L. Guiding ventilation with transpulmonary pressure. Intensive Care Med. 2019 Apr;45(4):535-8. doi: 10.1007/s00134-018-5483-3
 202. Zhang Z, Zheng B, Liu N, et al. Mechanical power normalized to predicted body weight as a predictor of mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 2019 Jun;45(6):856-64. doi: 10.1007/s00134-019-05627-9
 203. Ziaka M, Exadaktylos A. ARDS associated acute brain injury: from the lung to the brain. Eur J Med Res. 2022 Aug 13;27(1):150. doi: 10.1186/s40001-022-00780-2

204. Ziaka M, Exadaktylos A. Brain – lung interactions and mechanical ventilation in patients with isolated brain injury. 2021 Oct 13;25(1):358. doi: 10.1186/s13054-021-03778-0
205. Zochios V, Brodie D, Shekar K, Schultz MJ, Parhar KKS. Invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome receiving extracorporeal support: a narrative review of strategies to mitigate lung injury. *Anaesthesia*. 2022 Oct;77(10):1137-51. doi: 10.1111/anae.15806