

ОПОВІДНИЙ ОГЛЯД

# Лікування черепно-мозкової травми середнього та тяжкого ступеня: оновлення для реаніматолога



Герт Мейфройдт<sup>1\*</sup>, П'єр Буза<sup>2</sup>, Майкл П. Казер<sup>1</sup>, Рендалл Чеснат<sup>3</sup>, Софі Рим Хамада<sup>4</sup>, Раймунд Хельбок<sup>5</sup>, Пітер Хатчінсон<sup>6</sup>, Ендрю І. Р. Маас<sup>7</sup>, Джеффри Менлі<sup>8</sup>, Девід К. Менон<sup>9</sup>, Вірджинія Ф. Джей Ньюкомб<sup>9</sup>, Мауро Оддо<sup>10</sup>, Кьяра Робба<sup>11</sup>, Лорі Шаттер<sup>12</sup>, Мартін Сміт<sup>13</sup>, Еваут В. Штейерберґ<sup>14</sup>, Ніно Стоккетті<sup>15</sup>, Фабіо Сільвіо Такконе<sup>16</sup>, Ліндсі Вілсон<sup>17</sup>, Еліза Р. Заньєр<sup>18</sup>, Джузеппе Сітеріо<sup>19,20</sup>.

©Springer verlag GmbH Germany. Part of Springer Nature, відредаговане видання, 2023 р.

## Анотація

Черепно-мозкова травма (скор. - ЧМТ) була й залишається одним з найбільш смертельних і виснажливих станів у світі. Сучасне клінічне лікування пацієнтів з тяжкою ЧМТ в основному спрямоване на зменшення вторинних ушкоджень та оптимізацію балансу між доставкою та споживанням субстрату. Додає оптимізму в в цьому напрямку те, що за останні десятиліття мультимодальний моніторинг став більш доступним, і були опубліковані клінічні протоколи, які рекомендують потенційні втручання для корекції патофізіологічних порушень. Незважаючи на те, що для багатьох рекомендованих втручань все ще бракує доказів з рандомізованих клінічних досліджень, ці протоколи та алгоритми можуть бути корисними для визначення чітких стандартів терапії. Йдеться про ті випадки, коли нові методи лікування можуть суттєво покращити стан пацієнтів з ЧМТ, якщо запустити більш ефективні та точні алгоритми й протоколитапії, до яких згодом можна додавати нові втручання або порівнювати з ними. Протягом останнього десятиліття більше уваги приділяється й комплексному лікуванню, при якому гемодинамічні, респіраторні, запальні або коагуляційні порушення виявляються і лікуються відповідним чином. Щодо траєкторій одужання, то тут на сьогодні існує значна варіабельність. Незважаючи на те, що більша частина відновлення відбувається в перші місяці після ЧМТ, тим не менш, суттєві зміни можуть відбуватися і на більш пізній стадії. Тож нейропрогнозування у таких пацієнтів є складним завданням, оскільки існує ризик здійснення самонавіяних передбачень, які викликають занепокоєння. У цій статті представлено всебічний і практичний огляд сучасної найкращої практики клінічного ведення та довгострокових результатів ЧМТ середнього та тяжкого ступеня у дорослих пацієнтів, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, внутрішньочерепний тиск, церебральний перфузійний тиск, відділення інтенсивної терапії, нейромоніторинг, догоспітальне лікування.

## Вступ

Як не сумно та неохоче це визнавати, але факт залишається фактом: черепно-мозкова травма (ЧМТ) залишається одним з найбільш смертельних і

виснажливих захворювань у світі, від якого страждають люди різного віку, в тому числі діти, працездатне населення та люди похилого віку. Реальний рівень захворюваності важко визначити, але, за оцінками дослідження "Глобальний тягар недуги", він становить близько 27 мільйонів випадків на рік у всьому світі [1]. Більшість цих випадків припадає на країни з низьким та середнім рівнем доходу, і між цими різними країнами та в їхніх межах продовжує існувати величезна різниця в результатах ування. На жаль, пошуки специфічних

\*Кореспонденція: geert.meyfroidt@kuleuven.be

<sup>1</sup>Кафедра та лабораторія інтенсивної терапії, Університетські лікарні Льовен та KU Leuven, м. Льовен, Бельгія.

Повна інформація про авторів доступна в кінці статті.

нейропротекторних засобів при ЧМТ виявилися невдалими [2]. Виходячи з цього, сучасний підхід до лікування пацієнтів з тяжкою ЧМТ спрямований, в основному, на зменшення вторинного пошкодження мозку - каскаду подій, спричинених фізіологічними реакціями після первинної травми. Сюди входять набряк і гематоми, що призводять до підвищення внутрішньочерепного тиску (скор. - ВЧТ), а також механічне викривлення навколишніх тканин мозку або зменшення надходження енергетичних субстратів, що є потенційними причинами додаткового пошкодження мозку та погіршення клінічних результатів. Оптимізація балансу між доставкою та споживанням субстрату - основна терапевтична мета. Треба визнати, що ця стратегія може бути достатньо складною для постійного виконання, навіть у високоспеціалізованих центрах, оскільки оптимальні фізіологічні показники можуть змінюватися не тільки між пацієнтами, але й всередині одного пацієнта в міру еволюції захворювання з часом. За останні десятиліття мультимодальний моніторинг став більш доступним, а клінічні та дослідницькі зусилля зосереджені на розробці протоколів й алгоритмів лікування, заснованих безпосередньо на індивідуалізованій прецизійній медицині, в надії на те, що це покращить результати лікування окремих пацієнтів. У цьому огляді максимально узагальнено сьогоденний стан літератури з питань лікування тяжкої ЧМТ у дорослих, з метою надання всебічного і практичного бачення сучасних найкращих практик клінічного менеджменту й визначення сфер, де наразі бракує емпіричних доказів.

**Таблиця 1. Цілі початкової реанімації**

Параметр	Показник/цілі	Обґрунтування
Кров'яний тиск	Середній КТ >80 мм рт.ст. Систолічний КТ >100 або 110 мм рт.ст.	Зберігає ЦК
SpO <sub>2</sub>	>90%	Запобігає гіпоксії мозку
EtCO <sub>2</sub>	30-35 мм рт.ст.	Зберігає ЦК
Гемоглобін	>7 г/дл	Запобігає гіпоксії мозку
Антикоагулянт	Усунення	Обмеження крововтрати та розширення геморагічних контузій

Докази для цих цільових значень отримані на основі асоціацій між цільовими показниками та результатами. Доказів щодо лікування відповідно до цих цільових значень, отриманих у рандомізованих контрольованих дослідженнях, - наразі недостатньо.  
САТ - систолічний артеріальний тиск; ДАТ - середній артеріальний тиск; SpO<sub>2</sub> - периферична сатурація кисню; EtCO<sub>2</sub> - кінцевий приплив CO<sub>2</sub>, Hb - гемоглобін.

## КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ

Лікування черепно-мозкової травми змінилося за останнє десятиліття: від догматичного підходу, коли ізольований внутрішньочерепний контроль плутали з лікуванням ЧМТ, - до мультимодального підходу, при якому патофізіологічні порушення виявляються і лікуються відповідно до них.

## Перші години

### Цілі початкової реанімації

Раннє лікування черепно-мозкової травми - це безперервний процес, що починається з польових умов, й закінчується травматологічним відділенням. Сорткування та переведення до спеціалізованих нейроtraumatологічних центрів може бути рекомендовано в залежності від місцевих умов, але це виходить за рамки даного огляду. На догоспітальному та ранньому госпітальному етапах основного терапевтичного метою є уникнення вторинних ушкоджень головного мозку (зокрема, гіперперфузії, гіпоксії та значної кровотечі) (див. - Таблицю 1).

Відомо, що у кількох дослідженнях повідомлялося про гірші неврологічні наслідки у пацієнтів з гіпотензивною ЧМТ. Зв'язок між систолічною гіпотензією (<90 мм рт.ст.) і гіршими наслідками був описаний раніше [3]. У широкому діапазоні тиску (40-119 мм рт.ст.) існує лінійний зв'язок між найнижчим догоспітальним систолічним артеріальним тиском (скор. - САТ) і скоригованою на ступінь тяжкості травми ймовірністю летального результату [4]. В цьому аспекті різні настанови відрізняються за цільовими показниками та пороговими значеннями, надаючи рекомендації підтримувати середній артеріальний тиск вище 80 мм рт.ст. [5], або ж утримувати САТ вище 100 мм рт.ст. для пацієнтів з ЧМТ віком від 50 до 69 років, та вище 110 мм рт.ст. - для пацієнтів молодшого (15-49 років) або старшого (більше 70 років) віку [6, 7]. Питання про те, чи слід індивідуалізувати ранню цільову величину артеріального тиску на основі оцінки цереброваскулярної авторегуляції, наприклад, за допомогою транскраніальної доплерографії (ТКД) для оптимізації діастолічної швидкості кровотоку (>20 см/с) та індексу пульсації (<1,4), - залишається дискусійним [8]. На перфузію мозку також сильно впливає системний парціальний тиск вуглекислого газу (PaCO<sub>2</sub>), тож слід уникати гіпо- та гіперкапнії. У інтубованих пацієнтів з ЧМТ завжди необхідно контролювати кінцевий рівень CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) [9], а вентиляцію коригувати до цільового рівня 30-35 мм рт.ст. [7], який згодом теж слід скоригувати, як тільки буде доступний аналіз газів артеріальної крові.

Як наявність, так і тривалість гіпоксемічних епізодів (периферична сатурація кисню (SpO<sub>2</sub>) <90%) чітко асоціюються з підвищеною смертністю та

гіршими неврологічними наслідками [4, 10]. Отже, підтримання SpO<sub>2</sub> на мінімальному рівні вище цього порогового значення також є важливою метою ранньої реанімації.

Нарешті, необхідно зупинити кровотечу з супутніх травм, забезпечити підтримку рівня гемоглобіну >7 г/дл, та лікувати коагулопатію, швидко скасувавши терапевтичну антикоагуляцію, та розглянувши можливість введення тромбоцитів тим пацієнтам, які приймають антитромбоцитарні препарати, й, за необхідності, доповнити їх тромбоцитами і факторами згортання крові [5]. Повідомлялося, що транексамова кислота покращує рівень смертності та результати лікування пацієнтів із множинною травмою, а також у підгрупі пацієнтів з черепно-мозковою травмою середнього та тяжкого ступеня тяжкості (дивіться детальніше нижче).

## У відділенні інтенсивної терапії

### Вторинні ураження після травми

#### *Лікування підвищеного внутрішньочерепного тиску (включаючи показання до моніторингу)*

Контроль внутрішньочерепного тиску - є центральним елементом лікування черепно-мозкової травми, і моніторинг ВЧТ слід вважати стандартним при тяжкій ЧМТ. Моніторинг ВЧТ може здійснюватися за допомогою зовнішнього шлуночкового дренажу або інтрапаренхіматозного пристрою. Перший - недорогий, легкодоступний, він дозволяє дрениувати спинномозкову рідину. Другий - простий, не вимагає особливого догляду та має відносно низький рівень ускладнень, але коштує дорожче.

Показання до моніторингу ВЧТ та управління ним наразі перебувають у процесі еволюції, причому, концепція фіксованого порогу лікування знаходиться ще під питанням [11, 12]. В останньому виданні настанов Фонду черепно-мозкової травми (BTF) [6] зазначено: "Ведення пацієнтів з тяжкою ЧМТ з використанням даних моніторингу ВЧТ рекомендується для зниження госпітальної та 2-тижневої післятравматичної смертності" (рівень доказовості ІВ). Що стосується порогових значень ВЧТ, то ті ж самі настанови вказують на показник у 22 мм рт.ст. Спеціалізована допомога в межах та між спеціалістами, які займаються лікуванням ЧМТ, як видається, пов'язана з покращенням результатів та ефективності лікування. На теперішній час у всьому світі продовжує існувати значна варіабельність у використанні моніторингу ВЧТ, навіть між центрами з одного географічного регіону або однієї категорії доходу [13]. У 146-ти відділеннях інтенсивної терапії (скор. - ВІТ) у 42 країнах, які брали участь у дослідженні Synapse-ICU, 55% пацієнтів з черепно-мозковою травмою були підключені до монітора ВЧТ. Відзначимо, що шестимісячна смертність була нижчою у тих пацієнтів, які мали моніторинг ВЧТ [441/1318 (34%)], ніж у тих, хто його не мав [517/1049 (49%);  $p < 0,0001$ ], особливо - у пацієнтів з принаймні

однією неактивною зіницею [відношення ризиків (ВР) 0,35, 95% ДІ 0,26-0,47;  $p < 0,0001$ ]. Пацієнти з моніторингом ВЧТ лікувалися більш агресивно, про що свідчать вищі показники рівня терапевтичної інтенсивності (TIL) [9 (IQR 7-12)] порівняно з тими, хто не проходив моніторинг (5 [3-8];  $p < 0,0001$ ). Підвищення на один бал TIL, як було доведено, асоціювалося зі зниженням смертності (ВР 0,94, 95% ДІ 0,91-0,98;  $p = 0,0011$ ).

Можемо стверджувати: швидке виявлення та хірургічна евакуація внутрішньочерепних утворень має вирішальне значення. Адже ретельне клінічне спостереження та повторні комп'ютерні томографії (КТ) головного мозку можуть врятувати життя. Лікування ВЧТ при цьому може бути організоване за рівнями, як це запропоновано нещодавніми рекомендаціями Сіетльської консенсусної конференції з черепно-мозкової травми (SIBICC) [14, 15]. Модифікована версія алгоритмів SIBICC представлена на Мал. 1. Рівень 0 - це очікуваний рівень базової медичної допомоги у відділеннях інтенсивної терапії для всіх пацієнтів, у яких проводиться моніторинг ВЧТ. Якщо внутрішньочерепний тиск залишається підвищеним, пропонується лікування рівня 1. Багато пацієнтів повністю відповідають цьому рівню. До речі, загальним принципом лікування є використання «найнижчого можливого рівня лікування». Однак, якщо ВЧТ виявляється резистентним до лікування 1-го рівня, то розглядають лікування 2-го рівня. До нього включають оцінку ауторегуляції тиску та встановлення цільового рівня церебрального перфузійного тиску (ЦПТ) на основі її стану, як пояснюється нижче. Лікування 3-го рівня має найвищий ризик ускладнень. Він включає декомпресивну краніектомію, високі дози барбітуратів або легку гіпотермію. Ці методи лікування з високим ризиком потрібно застосовувати у найтяжчих ситуаціях, коли виживання з прийнятною якістю життя все ще є реальним.

За необхідності переходу на Рівень 1 може бути розглянута можливість проведення додаткового моніторингу, такого, як моніторинг напруги кисню в тканинах головного мозку (PbtO<sub>2</sub>) [15], який буде розглянуто нижче. Але перед тим, як переходити до наступного рівня, пацієнта слід повторно обстежити, щоб оцінити причину стійкого підвищення ВЧТ, і виключити очевидні причини, що можуть бути легко усунути, такі як недостатня седация або гіповентиляція. Крім того, завжди слід розглядати можливість проведення повторної КТ головного мозку для повторної оцінки інтракраніальної патології.

Пам'ятайте, що патофізіологія ЧМТ включає зазвичай набагато більше, ніж просто внутрішньочерепний надлишковий тиск. Хоча уникнення ішемічних або механічних пошкоджень внаслідок підвищеного ВЧТ є обов'язковим, проте зниження внутрішньочерепного тиску не лікує ні первинну черепно-мозкову травму, ні інші

патофізіологічні явища, такі як нейрозапалення або ексцитотоксичність. Й хоча ці дослідження все ще перебувають на стадії розробки, їхньою кінцевою метою є адаптація лікування до травми [11, 12]. Поріг ВЧТ у 22 мм рт.ст. може не бути абсолютним, і нещодавнє дослідження CENTER-TBI продемонструвало, що рівень ВЧТ  $18 \pm 4$  мм рт.ст. асоціюється з гіршими наслідками [16]. Крім того, вторинне пошкодження мозку внаслідок внутрішньочерепної гіпертензії – це не просто питання перетину певного порогу. Обсерваційні дослідження свідчать, що «доза ВЧТ», тобто поєднання інтенсивності та тривалості епізодів внутрішньочерепної гіпертензії, має ще кращий зв'язок з наслідками [16, 17]. А значить, наявність цього параметра біля ліжка хворого може допомогти у прийнятті клінічного рішення перед ескалацією терапії до більш високого рівня.

### *Лікування церебрального перфузійного тиску та гемодинаміки*

Церебральний перфузійний тиск (скор. – ЦПТ) – розраховується, як різниця між середнім артеріальним тиском (САТ) та внутрішньочерепним тиском (ВЧТ), та є критично важливим показником при лікуванні черепно-мозкової травми. Адже ЦПТ – це ключовий фактор доставки кисню [18] та субстрату [19]. Таким чином, лікування неадекватно низьких значень ЦПТ дозволить уникнути гіпоперфузії головного мозку. З іншого боку, важливим є запобігання надмірному підвищенню ЦПТ, оскільки воно може призвести до посилення перилезіального набряку. У пацієнтів з ЧМТ, що мають інтактну цереброваскулярну ауторегуляцію [20], підвищення і зниження ЦПТ можуть спричинити ауторегуляторну вазоконстрикцію і вазодилатацію відповідно. Навіть, якщо результуючі зміни об'єму мозкової крові є невеликими, тим не менш, у невідповідній внутрішньочерепній порожнині вони можуть призвести до значних змін ВЧТ. В той же час, спроби встановити єдиний універсальний цільовий показник САТ, який дозволяє уникнути шкоди як низького, так і високого ЦПТ, на основі зв'язку з наслідками в популяціях пацієнтів, призвели в підсумку до суперечливих рекомендацій. Попередні настанови [21] пропонували єдиний цільовий показник ЦПТ на рівні 70 мм рт.ст., який згодом був переглянутий у бік зниження до 60 мм рт.ст. через ризик кардіореспіраторних ускладнень. Сучасні настанови [6] рекомендують варіювати цільові значення ЦПТ між 60 і 70 мм рт.ст., визнаючи при цьому, що критичні порogi ЦПТ змінюються залежно від віку та наявності або відсутності цереброваскулярної ауторегуляції [22]. Сьогодні часто пропонують як альтернативу індивідуалізовані цілі ЦПТ, засновані на нейромоніторингу, , навіть незважаючи на те, що доказів з рандомізованих контрольованих досліджень в цьому напрямку бракує. Було досліджено кілька

фізіологічних показників, таких як PbtO<sub>2</sub> або індекс реактивності до тиску (PRx). Цільові значення для цих показників базуються на історичних зв'язках між контрольованими показниками та результатами. Так, у дослідженні COGITATE [23] вивчали безпечність і доцільність стратегії, спрямованої на досягнення оптимального значення ЦПТ (CPPopt), при якому цереброваскулярна ауторегуляція є найбільш активною. У групі втручання в цьому дослідженні кожні 4 години рівень ЦПТ адаптувався до CPPopt, розрахованого за допомогою PRx. Зрештою, COGITATE не продемонстрував переваги досліджуваної стратегії, але протокол цього дослідження може бути згодом вивчений у майбутніх інтервенційних клінічних дослідках.

Нещодавні рекомендації SIBICC [14, 15] намагаються інтегрувати мультимодальний моніторинг (ВЧТ, PbtO<sub>2</sub> та стан ауторегуляції) в алгоритми підтримки прийняття рішень. Виклик середнього КТ (скор. – СКТ), контрольоване дослідження індукованого та оборотного підвищення артеріального тиску з подальшою оцінкою клінічних та нейромоніторингових параметрів [14, 15, 24] – все це є прагматичним підходом до інтеграції фізіології в клінічну практику. Однак, треба підкреслити не тільки те, що докази на користь такого підходу наразі відсутні, але й те, що це потенційно ризиковане втручання, яке слід довіряти лише практикуючим лікарям, що мають досвід інтерпретації результатів [24, 25].

Цільовий ВЧТ може бути досягнутий за рахунок його зниження або підвищення середнього КТ. На практиці втручання, пов'язані з внутрішньочерепним тиском, є найбільш доцільними, коли він підвищений, і втручання, що застосовуються в цьому контексті, обговорюються вище. А підвищення СКТ можна досягти різними способами. Конкретні рекомендації в популяції постраждалих з травмою мозку щодо відносних переваг і недоліків переливання рідини порівняно з вазоактивними препаратами, а також вибору такого препарату для цієї мети, поки залишаються невизначеними. Рутинне раннє введення вазопресорів для підтримки ЦПТ може лише маскувати недостатню реанімацію. Навіть не приймаючи до уваги те, що оцінка об'ємного статусу у критично хворих пацієнтів є складним завданням, його треба оцінювати і перед початком введення вазопресорів, і, періодично, після цього. Використання об'ємної чутливості ВЧТ може призвести до перевантаження рідиною. А це вкрай небажано, оскільки навіть помірно підвищений баланс рідини асоціюється з погіршенням результату [26]. З іншого ж боку, слід також уникати гіповолемії. Стосовно вибору внутрішньовенних рідин обговоримо нижче.

Щодо вибору конкретного вазоактивного препарату в цій ситуації, то докази на користь якогось з них так само обмежені. Лише норадреналін, як видається, найбільш часто використовується на

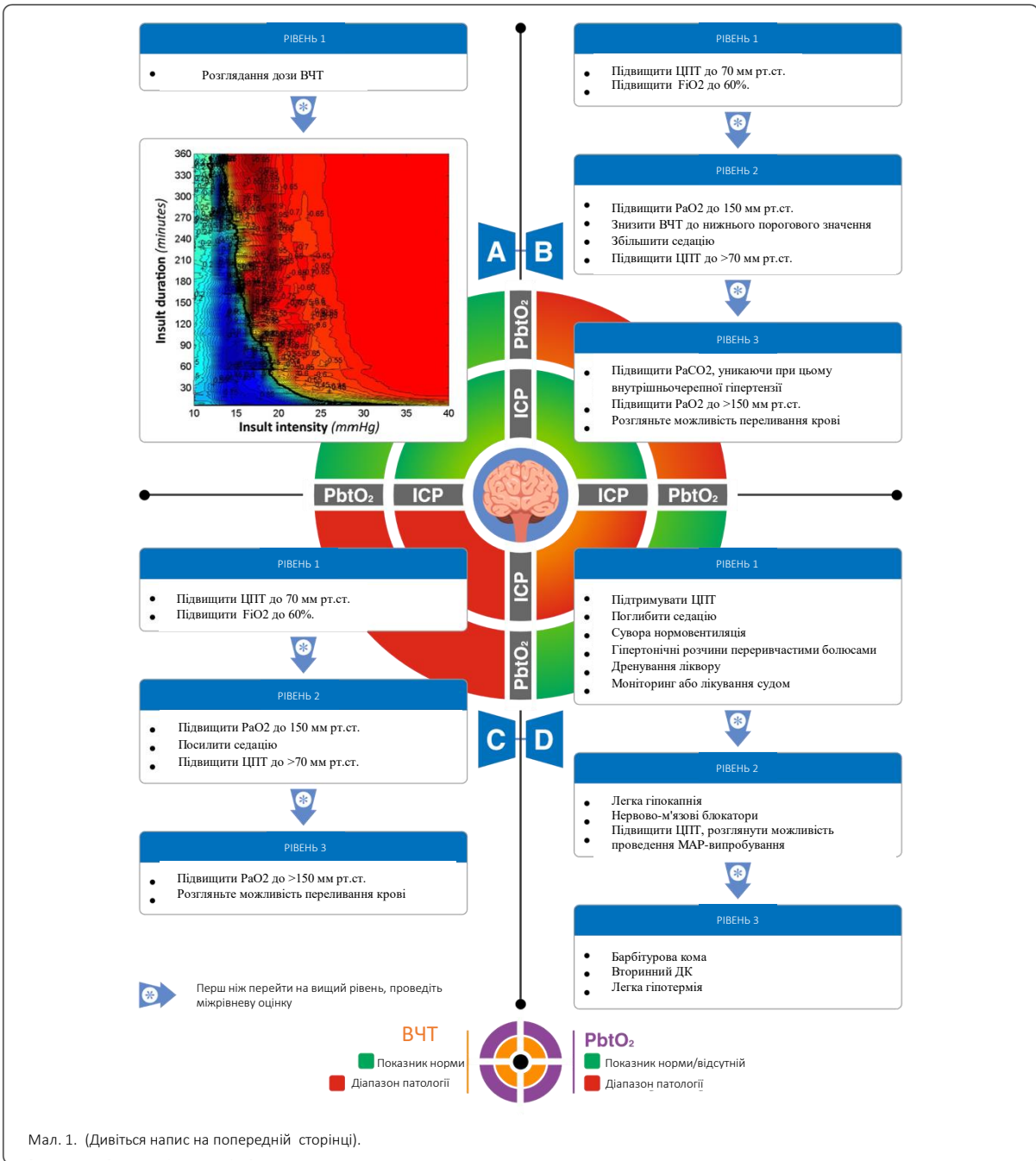
практиці порівняно з іншими інотропами [27]. Хоча серцевий викид може бути незалежно пов'язаний з церебральною перфузією, [28] його рідко контролюють, а ось САТ залишається найпоширенішою мішенню для управління кровообігом при черепно-мозковій травмі. Для посилення СКТ застосовують кілька вазопресорів (норадреналін, фенілефрин, дофамін і вазопресин) [29], але, як ми вже казали, доказів на підтримку вибору будь-якого окремого препарату недостатньо [30]. Розглянемо найбільш популярні з них. Отже, дофамін спричиняє менш передбачуване підвищення ЦПТ, ніж норадреналін [31]. Вазопресин та його аналоги (наприклад, терліпресин) слід застосовувати з обережністю через ризик гіпонатріємії (і подальшого набряку мозку) та надмірної вазоконстрикції. Враховуючи важливість підтримання ОЦК, то, ймовірно, краще уникати інодилаторів, таких як інгібітори фосфодіестерази, за умови, що немає особливих показань, та завжди комбінувати їх з вазопресорами. Ескалація потреби у вазопресорах

цілком може мати місце, й повинна спонукати до ретельної оцінки гемодинаміки (включаючи ехокардіографію або інвазивний моніторинг) та підозри на супутній сепсис або гіпофізарно-наднирникову недостатність. До речі, для останньої корисним показником може стати співвідношення «кортизол/С-реактивний білок» [32].

Будемо сподіватися, що майбутні дослідження зможуть таки надати тверді докази, що поточна політика ЦПТ, заснована на думці експертів, має вплив на клінічні результати. Вражає, що навіть фундаментальні аспекти управління ЦПТ, наприклад, такий як рівень, на якому визначається СКТ (середня пахвова лінія проти зовнішнього слухового проходу), залишаються непослідовними у застосуванні, як у дослідженнях, так і в клінічній практиці [33]. Але ж має бути зрозуміло, що для правильного розрахунку ЦПТ, й середній КТ, й внутрішньочерепний тиск повинні бути відкалібровані на рівні отвору Монро, що відповідає зовнішньому слуховому отвору (meatus acusticus).

*(Дивіться малюнок на наступній сторінці).*

**Малюнок 1.** Алгоритм лікування внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) (модифікований з Міжнародної консенсусної конференції з тяжкої черепно-мозкової травми в Сіетлі (SIBICC)). У пацієнтів з моніторингом ВЧТ (з/без додаткового моніторингу кисню в мозку) ці представлені чотири рівні є відправною точкою для прийняття рішення про стратегію лікування. Рівень 0 - тобто базові стратегії (не включений в блок-схему) - застосовуються до пацієнтів з ЧМТ, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії (ВІТ), для яких було прийнято рішення про моніторинг ВЧТ. Мета нульового рівня - встановлення стабільного, нейропротекторного фізіологічного базового рівня незалежно від кінцевих показників ВЧТ. Седативні препарати та анальгетики нульового рівня спрямовані на комфорт і переносимість ШВЛ, терморегуляція - на уникнення лихоманки та ВЧТ >60 мм рт. ст. Вважається, що лікування нижчого рівня має більш сприятливий профіль побічних ефектів, ніж лікування вищого рівня, і зазвичай його необхідно застосовувати в першу чергу. Методи лікування будь-якого рівня вважаються еквівалентними, при цьому вибір одного методу лікування над іншим ґрунтується на індивідуальних особливостях пацієнта та на розсуд лікаря. До того, декілька методів з одного рівня можуть бути випробувані окремо або в комбінації з метою швидкого реагування. Лікар повинен розглянути можливість швидкого переходу до більш агресивних втручань вищого рівня, якщо пацієнт не реагує на існуюче лікування. **Панель А.** Зазвичай, пацієнти з ВЧТ нижче порогового значення не потребують лікування, за винятком станів, при яких наявне високе внутрішньочерепне навантаження, оскільки такий стан асоціюється з гіршими наслідками. Детальніше див. - [1]. Таким чином, у цій ситуації лікування може розглядатися навіть при тиску нижче класичного порогу 22 мм рт.ст. **Панель В.** Тут показаний консенсусний алгоритм лікування тяжкої черепно-мозкової травми з гіпоксією мозку та нормальним внутрішньочерепним тиском. **Панель С.** Показаний консенсусний алгоритм лікування тяжкої черепно-мозкової травми з внутрішньочерепною гіпертензією та гіпоксією головного мозку. **Панель D.** Це консенсусний алгоритм лікування тяжкої черепно-мозкової травми з внутрішньочерепною гіпертензією та нормальною оксигенацією головного мозку. Підкреслимо, що міжрівневі рекомендації заохочують до переоцінки стану пацієнта на предмет усунення причин резистентності до лікування. А перехід на вищий рівень слугує потенційним індикатором збільшення тяжкості захворювання. Оскільки вищі рівні являють собою втручання з підвищеним супутнім ризиком, ми рекомендуємо провести переоцінку базового інтра- та екстракраніального фізіологічного статусу пацієнта, а також переглянути хірургічний статус внутрішньочерепних об'ємних утворень, які раніше не вважалися операбельними



Мал. 1. (Дивіться напис на попередній сторінці).

### Цілі та управління мультимодального моніторингу

Для підтримки прийняття клінічних рішень у пацієнтів з ЧМТ додаткова фізіологічна інформація може бути отримана з різних моніторів. У деяких випадках показники ВЧТ і ЦПТ можуть бути корисно скориговані та дотримані на основі мультимодального моніторингу. Треба наголосити, що існує величезна варіабельність у застосуванні мультимодального моніторингу [27]. Це може бути пов'язано з відсутністю наукових даних клінічних випробувань щодо того, які процеси слід контролювати, і чи є моніторинг цих процесів економічно ефективним, а також, чи впливає він на результат [34]. Таким чином, можемо констатувати, що універсальних рекомендацій щодо показань до додаткового моніторингу не існує. Але у разі його застосування мультимодальний моніторинг при цьому повинен бути спрямований на визначення патології, що лежить в основі підвищення ВЧТ (наприклад, ішемія, гіперемія, набряк, порушення динаміки цереброспінальної рідини), а також - на визначення токсичності підвищення ВЧТ (наприклад, гіперперфузія, грижа). Проте, окрім потенційної користі для клінічного менеджменту, нейромоніторинг також може відігравати додаткову важливу роль у пошуку відповідного нейропротекторного лікування, визначенні цільових підгруп пацієнтів, які можуть отримати найбільшу користь від певної терапії, або для отримання уявлення про патофізіологічні процеси, що лежать в основі тяжкої ЧМТ, які ще не до кінця вивчені. Для більшої наочності у Таблиці 2 наведені рекомендовані на сьогодні цільові значення для деяких методів нейромоніторингу.

#### Моніторинг напруги кисню в тканинах мозку

Зазначимо, що неінвазивні інструменти для вимірювання кисню в мозку наразі не рекомендуються при черепно-мозковій травмі. Інвазивний PbtO<sub>2</sub>-моніторинг набуває популярності, як другий моніторинговий параметр при ЧМТ, що додається до моніторингу внутрішньочерепного тиску [35, 36]. Оксигенація мозку залежить від складної взаємодії доставки, дифузії, споживання та метаболізму кисню. Значення PbtO<sub>2</sub> нижче 20 мм рт.ст. асоціюються з гіршим результатом [36]. Для лікування гіпоксії головного мозку можна використовувати декілька втручань окремо або в комбінації. Наприклад, дослідження BOOST-II [37] продемонструвало доцільність комбінованого протоколу ICP-PbtO<sub>2</sub>. На основі значень ВЧТ і PbtO<sub>2</sub> у пацієнта було визначено чотири ситуації, коли обидва, жоден або тільки один параметр перебувають поза межами діапазону. Ця система також була включена в рекомендації SIBICC [15] (див. - Мал. 1).

На сьогоднішній день проводяться три рандомізовані контрольовані дослідження, які вивчають лікування низьких значень PbtO<sub>2</sub> при черепно-мозковій травмі: наступне дослідження BOOST-III (NCT03754114) [38], дослідження Brain

**Таблиця 2 Запропоновані цільові значення для деяких методів нейромоніторингу**

	Норма	Бажаний показник	Критичний показник
ВЧТ	~10 мм рт.ст.	<18-22 мм рт.ст.	<25 мм рт.ст.
ЦПТ	50-60 мм рт.ст.	60 (80) мм рт.ст.	<50 мм рт.ст.
PbtO <sub>2</sub>	~30 мм рт.ст.	20-25 мм рт.ст.	<15 мм рт.ст.
Співвідношення лактат/піруват	<25	<25	>40
Глюкоза в мозку	>1 ммоль/л	>0,8 ммоль/л	>0,5 ммоль/л
Температура мозку	~36,5°C	36,5-37°C	>37,5°C

Докази для цих цільових значень отримані на основі асоціацій між цільовими показниками та результатами. Наразі бракує доказів з рандомізованих контрольованих досліджень, що лікування пацієнтів з ЧМТ відповідно до цих цільових значень дійсно впливає на їхні результати.

ВЧТ - внутрішньочерепний тиск; ЦПТ - церебральний перфузійний тиск; PbtO<sub>2</sub> - кисень у тканинах мозку.

Oxygen Neuromonitoring in Australia and New Zealand Assessment Trial (BONANZA) (ACTRN12619001328167p) [39] та французьке дослідження OXY-TC [40] (NCT02754063).

#### Мікродіаліз головного мозку

Церебральний мікродіаліз дозволяє вимірювати вміст низькомолекулярних речовин (глюкози, лактату, пірувату, гліцерину, глутамату) у тканині головного мозку для виявлення нейроглікопенії, енергетичної метаболічної кризи, церебральної ішемії або ексцитотоксичності, які є незалежними предикторами смертності, та іноді передують внутрішньочерепній гіпертензії [41]. В консенсусній заяві експертів 2014 року були узагальнені рекомендації щодо впровадження мікродіалізу в клінічну практику [42]. Однак його використання все ще обмежується академічними центрами, в основному, для отримання чіткого патофізіологічного розуміння, а не як клінічного інструменту. У цьому контексті варто згадати, що церебральний мікродіаліз також можна використовувати для вимірювання нейронних/аксональних білків (наприклад, нейрофіламентного світла (NFL) і тау) та білків гліальної активації або дисфункції гематоенцефалічного бар'єру (наприклад, гліального фібрилярного кислого білка (GFAP)). Це потенційно може мати важливе значення для отримання інформації про еволюцію травми [43].

#### Пупілометрія

Серійна оцінка розміру та реактивності зіниць - це

фундаментальний компонент неврологічного обстеження пацієнтів з ЧМТ. В даний час оцінка здебільшого виконується медсестрами або лікарями за допомогою ручних ліхтариків-спалахів, а це не є кількісним показником, адже залежить від оператора [44].

Приймемо до уваги, що використовуючи інфрачервоний світлодіод і цифрову камеру, автоматизована пупілометрія може надати кількісну та об'єктивну інформацію про асиметрію зіниць, їх розмір, варіації звуження, латентність, швидкість звуження і розширення [45].

Автоматизована пупілометрія може мати кілька застосувань у пацієнтів з черепно-мозковою травмою. По-перше, завдяки зменшенню помилок в оцінці функції зіниць [46, 47] можливе більш точне й раннє виявлення нейропосилення та неврологічних ускладнень. По-друге, дослідниками було продемонстровано взаємозв'язок між неврологічним знічним індексом (NPI-200) Neuroptics і VOT, причому, значення менше 3 свідчать про підвищення VOT більше 20 мм рт.ст. [48]. Нарешті, багатоцентрове дослідження, що наразі триває, оцінює, чи можна використовувати пупілометрію для нейропрогнозування у пацієнтів з ЧМТ [49], подібно до того, як це робиться у пацієнтів із зупинкою серця [50]?

#### **Ультразвукове дослідження головного мозку**

Підкреслимо, що транскраніальна кольорова дуплексна ультразвукова діагностика (ТКДД) може бути корисним приліжковим інструментом при ЧМТ для виявлення внутрішньочерепних крововиливів, зміщення серединної лінії, гідроцефалії та цереброваскулярних змін [51].

За допомогою ультразвуку внутрішньочерепну гіпертензію можна оцінити неінвазивно, хоча, оговоримо, ці методи недостатньо точні, щоб повноцінно замінити інвазивний моніторинг. Діаметр оболонки зорового нерва (ДЗН) понад 6 мм (вимірюється на 3 мм позаду сітківки за допомогою височастотного датчика з частотою не менше 7,5 МГц) вказує на підвищений внутрішньочерепний тиск [52]. Аналіз форми хвилі діастолічної швидкості кровотоку в середній мозковій артерії (СМА) та підвищений індекс пульсації (ІП - визначається, як: систолічна швидкість кровотоку (СШК) - діастолічна СШК/середня СШК) також можуть викликати підозру на підвищений ВЧТ [51, 53]. Ці інструменти можуть стати у нагоді, коли інвазивні методи недоступні (наприклад, у країнах з низьким рівнем доходу) або протипоказані (наприклад, при тяжкій коагулопатії), або в пограничних ситуаціях для дискримінації пацієнтів з ризиком розвитку внутрішньочерепної гіпертензії.

#### **Електроенцефалографія (ЕЕГ)**

В ході досліджень виявлено, що судомні та несудомні напади часто виникають після ЧМТ [54], нерідко залишаються невиявленими та слугують причиною

неврологічного погіршення, що піддається лікуванню. З цієї причини може бути корисним використання безперервного або переривчастого ЕЕГ-моніторингу, який також рекомендується в якості міжрівневої оцінки в рекомендаціях SIBICC [14, 15]. Крім того, інвазивний електрофізіологічний моніторинг може виявити кортикальні поширювані деполяризації, які виникають у 50% пацієнтів з черепно-мозковою травмою, і пов'язані з поганим результатом [55].

### **Позачерепні ускладнення**

#### **Контроль дихання**

Налаштування штучної вентиляції легенів (скор. – ШВЛ) при ЧМТ є важливим [6], адже воно може сприяти розвитку вторинної черепно-мозкової травми через тісний взаємозв'язок між церебральною і респіраторною динамікою, що, в свою чергу, впливає на ЦПВ, венозне повернення, вазомоторний тонус та доставку кисню. Легеневі ускладнення, такі як вентилятор-асоційована пневмонія (скор. - ВАП), є відносно поширеними у пацієнтів з ЧМТ, при чому, ускладнюють її до 30% випадків [56]. Стратегії захисту легень (СЗЛ), особливо - низький дихальний об'єм і тиск плато, можуть виявитися корисними [57] у цій популяції (див. - Таблицю 3), навіть, якщо вони пов'язані з ризиком підвищення  $\text{PaCO}_2$  і внутрішньочерепного тиску. Використання позитивного тиску в кінці видиху (РЕЕР) може покращити оксигенацію, альвеолярний рекрутинг та вентиляційно-перфузійну невідповідність, й може безпечно застосовуватися у пацієнтів з ЧМТ, але за умови підтримки гемодинамічної стабільності та уникнення альвеолярного гіперрозтягнення. Роль маневрів рекрутування, положення на спині та інших рятувальних заходів є менш визначеною, оскільки вони можуть мати негативний вплив на ВЧТ та ЦПТ (див. - Таблицю 3). Ці більш агресивні стратегії слід розглядати в кожному конкретному випадку, оцінюючи ризики та переваги лише після мультидисциплінарної оцінки. В окремих випадках дослідники використовували екстракорпоральні системи (видалення вуглекислого газу або екстракорпоральну мембранну оксигенацію) [58], хоча й з мінімальною системною антикоагуляцією або взагалі без неї, через ризик внутрішньочерепної кровотечі.

Основною метою ШВЛ при черепно-мозковій травмі - є уникнення як гіпоксії, так і гіпероксії. Сучасні настанови рекомендують, що оптимальний цільовий діапазон  $\text{PaO}_2$  у пацієнтів з ЧМТ має показник 80-120 мм рт.ст. Аналогічно треба уникати гіперкапнії (оптимальна цільова величина за відсутності підвищення внутрішньочерепного тиску - 35-45 мм рт.ст.). Однак, з іншого боку, легка короточасна гіпокапнія була запропонована, як частина лікування рефрактерної внутрішньочерепної гіпертензії [6]. Повідомляється, що центри, які використовують саме цю стратегію в поєднанні з моніторингом ВЧТ, мають подібні результати, на відміну від тих, які цього не роблять [59]. Таким чином, при визначенні параметрів і



цілей механічної вентиляції при ЧМТ необхідно, в першу чергу, знайти баланс між захистом мозку і легенів. Тож моніторинг  $P_{btO_2}$  може допомогти реаніматологам встановити цільові значення  $P_{aCO_2}$  і  $P_{aO_2}$ .

### Контроль рідини та трансфузії

Стандартний контроль рідини у пацієнтів з черепно-мозковою травмою спрямований на підтримання нормального гемодинамічного статусу під керівництвом інвазивного та неінвазивного моніторингу, до якого долучаються артеріальний тиск, баланс рідини та сечовиділення [60], і, навіть, венозна сатурація кисню й рівень лактату в крові та серцевий викид, або інший моніторинг гемодинаміки, якщо це необхідно. Кристалоїди - найкращі рідини для підтримки та реанімації, тоді як гіпотонічні рідини та альбумін - не рекомендуються [60]. Гіпертонічні сольові розчини, в якості підтримуючих або реанімаційних рідин, не мають переваг перед фізіологічними або збалансованими розчинами [61]. Що стосується лікування внутрішньочерепної гіпертензії, то вибір "оптимальної" гіпертонічної рідини між манітолом і гіпертонічним розчином поки що залишається невизначеним, адже обидва препарати демонструють порівнянну ефективність у зниженні внутрішньочерепного тиску у більшості досліджень [62]. Аби допомогти вирішити цю невизначеність, наразі проводиться багатоцентрове порівняльне дослідження (ISRCTN16075091) [63].

Розглянемо також переливання еритроцитарної маси. Воно, загалом, безпечне, але все ж таки має невеликий ризик імунних, гемолітичних та інфекційних ускладнень. Поріг гемоглобіну (Hb) для призначення трансфузії еритроцитів у пацієнтів з ЧМТ досі залишається дискусійним [64], а рандомізовані дослідження в цьому напрямку мають суперечливі результати. Для прикладу, у дослідженні EPO Severe TBI (n=200) таргетування концентрації Hb >10 г/дл, ані як не покращило 6-місячні неврологічні результати порівняно з обмежувальною стратегією, що передбачає проведення ПВТ при концентрації Hb >7 г/дл [65]. Однак, підкреслимо, що у цьому дослідженні показники Hb в "обмежувальній" контрольній групі були в діапазоні 8-9 г/дл, що ставить під сумнів інтерпретацію цих результатів та їх застосування в клінічній практиці. На противагу цьому, в іншому техніко-економічному дослідженні, значно меншому за обсягом (n=44), результати (а саме: госпітальна смертність і 6-місячний неврологічний статус) були кращими в ліберальній групі (RBCT, якщо Hb <9 г/дл), ніж в рестриктивній (RBCT, якщо Hb <7 г/дл) [66]. Ця суперечливість відображається у різній практиці відділень інтенсивної терапії щодо проведення RBCT [64]. В очікуванні більших рандомізованих досліджень, рішення про проведення НЗТ у пацієнтів з тяжкою травмою мозку, можливо, найкраще ґрунтується на індивідуальних системних та церебральних фізіологічних тригерах, що спрямовані на мультимодальний моніторинг [14, 15].

### Ускладнення з боку нирок

Гостре пошкодження нирок (скор. - ГПН) виникає в ранній період після ЧМТ. Воно вражає близько 10% пацієнтів з травмою мозку, причому у 20% випадків спостерігається тяжке ГПН, яке часто потребує ниркової замісної терапії [67, 68]. ГПН є незалежною детермінантою смертності та несприятливих довгострокових неврологічних наслідків [67], тоді як тяжке ГПН асоціюється з необхідністю накладання трахеостоми й тривалим перебуванням у стаціонарі [68]. Разом з існуючими факторами ризику (такими як хронічна хвороба нирок і цукровий діабет), потенційно модифікованими детермінантами ГПН постає вживання манітолу [69] та наявність гіперхлоремії [70]. Питання про те, чи можуть терапевтичні стратегії, спрямовані на профілактику ГПН у пацієнтів з черепно-мозковою травмою, також покращити довгострокові результати, наразі потребує подальшого з'ясування.

З іншого боку спектра ниркової функції, можемо стверджувати - підвищений нирковий кліренс помітно переважає у пацієнтів з нейроанімації та такими травмами, що вимагають особливої уваги до дозування гідрофільних препаратів, зокрема, антибіотиків [71].

### Харчування та контроль рівня глюкози

Попри те, що доклінічні нейрофізіологічні дані є обнадійливими, все ж немає переконливих доказів того, що дієтичні втручання покращують результати лікування черепно-мозкової травми [72]. Таким чином, управління харчуванням повинно надавати пріоритет запобіганню шкоди, спричиненої ним [73]. Початок ентерального харчування (скор. - ЕХ) протягом 48 годин може знизити інфекційну захворюваність, але не рівень смертності, порівняно з пізнім початком ЕХ та раннім парентеральним харчуванням (скор. - ПХ) [74, 75]. Обмежена кількість ЕХ, що надається через затримку спорожнення шлунка, яка виникає, зокрема, під час терапевтичної гіпотермії, не повинна викликати занепокоєння. Ці види харчування цілком можуть бути адаптивними до критичних станів та зниження швидкості метаболізму при гіпотермії [73, 76].

Щодо помірних доз мікроелементів, які забезпечуються стандартними ЕН-препаратами, маємо стверджувати - вони можуть не компенсувати ранні втрати або преморбідний дефіцит [77]. Особливо це стосується коматозних пацієнтів - клінічні ознаки дефіциту мікроелементів можуть бути легко проігноровані [78]. А ось стратегії раннього щедрого введення мікроелементів порівняно з цільовою корекцією після ЧМТ - не досліджувалися [78]. Щодо контролю рівня глюкози, то рекомендації стосовно цього змінювалися протягом останніх десятиліть. Аналіз підгруп знакового Левенського рандомізованого контрольованого дослідження (скор. - РКД) показав, що жорсткий контроль глюкози (ТГК) покращив короткострокові та довгострокові результати у 63 пацієнтів з ізольованою черепно-мозковою травмою [79]. Далі у мета-аналізі 7 РКД (N=1013) було виявлено, що ТГК позитивно впливав на виникнення нових інфекцій, тривалість

перебування у відділенні інтенсивної терапії та довгострокові неврологічні результати, навіть, незважаючи на те, що гіпоглікемія виникала частіше [80]. Однак, ці дослідження здебільшого проводилися до 2011 року й передбачали раннє щодне призначення ЕН та/або ПН. На противагу цьому, субдослідження 391 пацієнта з черепно-мозковою травмою у дослідженні NICE-SUGAR, в якому порівнювали інтенсивний (глюкоза <6 ммоль/л або 106 мг/дл) та звичайний (глюкоза <10 ммоль/л або 180 мг/дл) контроль рівня глюкози, не виявило різниці в результатах. Але, з іншого боку, воно показало вищу частоту гіпоглікемії в групі інтенсивного контролю [81]. Ще один мета-аналіз 10 РКД (N=1066) підтвердив цей вищий ризик тяжкої гіпоглікемії, пов'язаний з інтенсивним контролем. В той же час, як було доведено, ТГК знижує ризик несприятливих неврологічних наслідків, але, знов таки, не смертність [82]. Виходячи з результатів цих досліджень, можемо констатувати: універсальну цільову величину глюкози важко встановити, і ТГК, ймовірно, слід проводити тільки в центрах, здатних здійснювати інтенсивний контроль, уникаючи при цьому гіпоглікемії. В іншому випадку прийнятною є цільова концентрація глюкози, яка дозволяє уникнути гіпоглікемії при досягненні рівня <10 ммоль/л (180 мг/дл).

### **Рання мобілізація та реабілітація**

У критично хворих пацієнтів з травмами, що не пов'язані з пошкодженням головного мозку, рання мобілізація у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) є доцільною та безпечною, адже вона призводить до кращих функціональних і нейрокогнітивних результатів [83]. Щоправда, питання ранньої мобілізації у ВІТ пацієнтів зі звичайною ЧМТ та пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою загалом залишається недостатньо вивченим. Наразі бракує доказів рандомізованих контрольованих досліджень ранньої мобілізації з підняттям голови [84]. Хоча дані спостережень свідчать таки про потенційну користь цього [85], а одне невелике проспективне дослідження продемонструвало навіть доцільність такої мобілізації [86].

Стосовно реабілітації можемо відзначити наступне. Величезні відмінності в напрямленнях на реабілітацію після тяжкої ЧМТ продовжують існувати між різними системами охорони здоров'я та всередині них [87]. Це ускладнює висновки про оптимальні траєкторії та показання для раннього направлення на реабілітацію. Згідно з Кокранівським аналізом 2015 року, перевага раннього початку реабілітації після травми мозку є обмеженою, тоді як більш інтенсивні програми можуть бути пов'язані з більш раннім функціональним відновленням [88].

### **Коагулопатія**

Травматична коагулопатія (скор. - ТК) - це складне мультифакторне порушення гемостазу, яке виникає у 25% тяжко травмованих пацієнтів. Вона асоціюється з

підвищеною захворюваністю та чотириразовим збільшенням рівня смертності [89]. ТК виникає одразу після травми й характеризується гіпофібриногенемією, гіперфібринолізом, системною антикоагуляцією та ендотеліальною дисфункцією, а ще споживанням і дисфункцією тромбоцитів [90]. Тож початкове лікування повинно бути спрямоване, насамперед, на зупинку можливої кровотечі, у більшості випадків з екстракраніальних джерел, та усунення летальної триади - коагулопатії, ацидозу та гіпотермії. Всім пацієнтам з множинними травмами, які кровоточать, слід призначати якомога раніше, впродовж перших 3 годин, транексамову кислоту. В ізольованій черепно-мозковій травмі дослідження CRASH3 показало зниження смертності, пов'язаної з ЧМТ, саме при застосуванні транексамової кислоти (ТКА) в підгрупі пацієнтів з легкою та середньої тяжкості ЧМТ (9-15 балів за шкалою коми Глазго) впродовж перших 3 годин [91]. Але цього не відбулось при важкій ЧМТ. Більше того, систематичний огляд 9 РКД (включаючи CRASH3) у 14747 пацієнтів з ізольованою ЧМТ [92] не виявив такої переваги ТКА щодо рівня смертності (навіть при зменшенні поширення гематоми), а також щодо збільшення ризику небажаних явищ. Таким чином, резюмуємо: ТКА не показана при тяжкій ізольованій черепно-мозковій травмі, але може розглядатися при ЧМТ легкого та середнього ступеня тяжкості, якщо її вводити протягом перших 3 годин [93].

Отже, рання та цілеспрямована гемостатична реанімація може бути досягнута за допомогою своєчасного та збалансованого використання компонентів крові та реанімаційних рідин, хірургічного контролю пошкоджень, моніторингу гемостазу за допомогою в'язко-еластичних тестів та раннього гемодинамічного моніторингу для підтримки балансу ліквору [94]. Очевидно, що це ще більш актуально при травмах мозку, оскільки прогресування геморагічних уражень у внутрішньочерепному відділі може безпосередньо загрожувати життю [95]. Стратегії лікування коагулопатії у пацієнтів з ЧМТ такі ж самі, як і при позачерепних травмах, хоча деякі експерти, в той же час, виступають за більш високий рівень тромбоцитів (>100 Г/л) [90]. Також має вирішальне значення при ЧМТ раннє емпіричне переливання крові у співвідношенні (1:1:1). Нещодавнє РКД показало зниження смертності у пацієнтів з ЧМТ (особливо - з екстракраніальними ушкодженнями), які отримували раннє переливання плазми на догоспітальному етапі [96].

Також слід наголосити, що ЧМТ є незалежним фактором ризику венозних тромбоемболічних подій (ВТЕ). Гіперкоагуляція зумовлена надмірним утворенням тромбіну та запаленням [89]. Тож на ранній стадії, до початку застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ), для профілактики ВТЕ треба застосовувати переривчасту пневматичну компресію. Через 24-72 години, після досягнення гемостазу, низькомолекулярні гепарини можна безпечно

розпочинати без підвищеного ризику крововиливу, але за умови, що повторна нейровізуалізація не виявляє ознак прогресування гематоми, хоча при цьому існує значна варіабельність у часі початку НМГ, він коливається від 1 до 7 днів [97].

### Запалення

Коагуляція та запалення - це взаємопов'язані процеси. Вторинні пошкодження мозку можуть бути спровоковані запальною реакцією на ЧМТ. Малюнок 2 наочно пояснює гострий, залежний від віку запальний молекулярний каскад, який призводить до погіршення перебігу черепно-мозкової травми, та викликає екстракраніальні ускладнення [98]. Крім того, описано складну поліантігенну відповідь як у гострій, так і в хронічній фазах, що триває роками після травми. А гостре підвищення рівня аутоантитіл IgM до мієлін-асоційованого глікопептиду (скор. - МАГ) веде до гірших наслідків [99]. Персистенція МАГ IgM асоціюється з хронічним рівнем світла нейрофіламентів - маркером пошкодження аксонів, який, в свою чергу, асоціюється з нейродегенерацією білої речовини [43]. Хоча ця реакція ще не до кінця зрозуміла, проте пошук специфічного лікування, спрямованого на усунення запального каскаду, дотепер був безуспішним [2], тож дослідження все ще тривають.

В цьому аспекті варто звернути увагу й на лихоманку. Лихоманка - поширене явище у пацієнтів з черепно-мозковою травмою, що спостерігається у 79% пацієнтів [100], і може бути ознакою інфекційних ускладнень або центральних порушень терморегуляції. Хоча лікування інфекції виходить за рамки цього огляду, але, очевидно, що воно надзвичайно важливе. Додамо також, що цілеспрямоване управління температурою поза контролем ВЧТ, безпосередньо спрямоване на уникнення лихоманки або підтримання суворої нормотермії, може бути нейропротекторним, але, на жаль, наразі бракує доказів з інтервенційних досліджень, щоб продемонструвати вплив такого підходу на результати лікування [101]. Як видається, показники PbtO<sub>2</sub> не впливають на епізоди лихоманки, якщо попередньо не призначена артеріальна гіпотензія [100].

### Результати лікування в довготерміновій перспективі

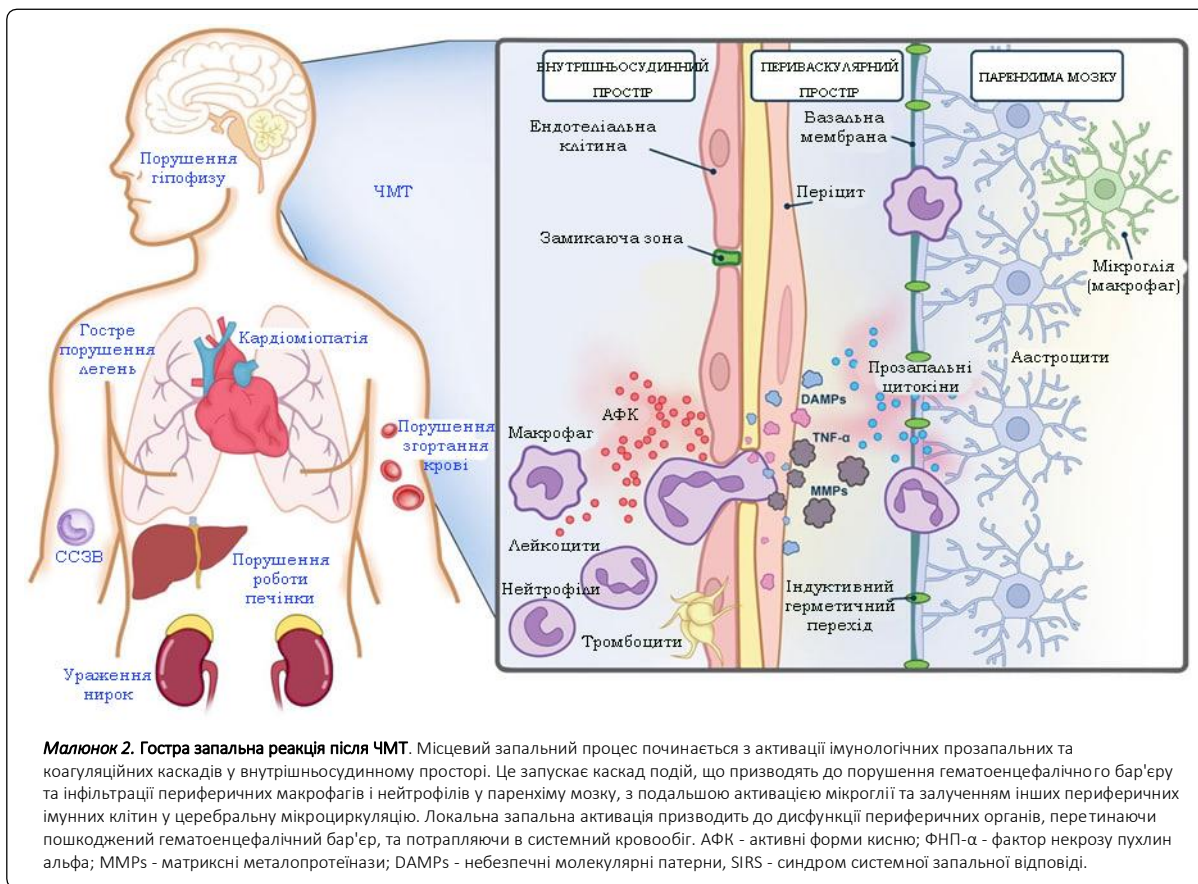
#### Нейропрогнозування

Повністю погоджуємось, що відомий стародавній афоризм Гіппократа: "Немає травми голови, яка була б надто важкою, щоб впадати у відчай, і надто легкою, щоб її ігнорувати", залишається актуальним і сьогодні. На жаль, все ще трапляються випадки смерті пацієнтів з черепно-мозковою травмою, яких можна було б запобігти, коли вони, як то кажуть, "заговорили і померли". Тоді як на іншому кінці спектру тяжкості ЧМТ (3-5 балів за шкалою GCS) деякі пацієнти зрештою одужують. Отже експертами в цій галузі рекомендується бути обережними при лікуванні й не припиняти його занадто рано. Вісімдесят шість

відсотків пацієнтів з ЧМТ, які помирають у відділеннях інтенсивної терапії, уходять з життя саме після відміни заходів з підтримання життя [102]. Приблизно у половини пацієнтів відміна цих заходів відбувалась протягом 72 годин після травми. Це однозначно викликає занепокоєння, з огляду на ризик самодійснення пророцтв щодо скасування заходів з підтримки життя внаслідок прогнозованого або оціненого несприятливого результату [103], особливо, коли це робиться в умовах недосконалості прогностичних моделей.

Слід відзначити, що досягнення в галузі патофізіологічного розуміння можуть покращити прогностичне моделювання, а зростаюча доступність великих даних і комп'ютерних наук поступово прокладає шлях до більш точної прогностичної оцінки, аніж та, що може бути отримана на основі клінічного досвіду лікарів. Такі оцінки можуть бути використані для надання пацієнтам та їхнім родичам об'єктивної інформації про очікуваний результат, а ще - для стратифікації пацієнтів для клінічних випробувань, заради підтримки прийняття медичних рішень і для порівняння якості медичної допомоги. Прогностичні моделі IMPACT та CRASH для прогнозування результату з вихідними характеристиками є надійними й пройшли широку зовнішню валідацію [104]. Однак, вони пояснюють лише 35% дисперсії результатів [105]. Наразі триває робота над оновленням моделей відповідно до сучасної практики, та вивчення додаткової цінності інших предикторів, таких як біомаркери крові, поглиблена інформація з КТ та магнітно-резонансної томографії (МРТ), а також використання сучасних методів ЕЕГ. Для прикладу: наявність глибших уражень на МРТ, на рівні двостороннього таламуса або стовбура мозку, збільшує ризик несприятливого неврологічного результату [106, 107]. Ймовірно, точна локалізація ураження має важливе значення, а ураження в дорсальній частині стовбура мозку є більш прогностичним, ніж його ураження в інших місцях [108]. Дифузійна МРТ - метод, здатний виявити приховані структурні пошкодження в сірій і білій речовині, які невидимі на звичайних знімках - є перспективним для прогнозування виходу з коми у пацієнтів з дуже важкою черепно-мозковою травмою [109]. А ще удосконалена ЕЕГ з методами машинного навчання дозволила визначити активацію мозку та реакцію пацієнтів, які перебувають у комі, що потенційно може сприямовувати реабілітаційні втручання [110]. Доведено також, що біомаркери крові, включаючи нейрофіламентне світло (НФС, пов'язане з пошкодженням аксонів) і гліальний фібрилярний кислотний білок (GFAP), що виділяються з астроцитів і мікроглії після травми, пов'язані з тягарем травми, визначеним на КТ [111]. Пік НФС (від 10 днів до 6 тижнів після травми) асоціюється зі ступенем нейродегенерації білої речовини та функціональним результатом через один рік у пацієнтів з ЧМТ середнього та важкого ступеня тяжкості [43].

Треба визнати, що за останні десятиліття частка



пацієнтів похилого віку з ЧМТ зросла [112]. Проте, незалежно від віку, з підвищеним ризиком несприятливого результату асоціюється ще й слабкість, і нещодавно розроблений CENTER-TBI так званий «індекс слабкості» [113] може виявитись корисним для стратифікації пацієнтів похилого віку.

Отже, ми довели, що у відділенні інтенсивної терапії з багатим інформаційним середовищем прогностичне моделювання може стати ще одним кроком вперед для прогнозування порушень фізіологічного функціонування, таких як підвищення ВЧТ, ще до того моменту, як ці порушення стануть клінічно очевидними [114, 115]. В такому випадку терапевтичні втручання можуть бути розпочаті раніше, ніж будуть досягнуті критичні порогові. Ми припускаємо, що майбутні дослідження повинні бути зосереджені саме на динамічному моделюванні прогнозування, включаючи нову інформацію, яка стає доступною з плином часу. Передові обчислювальні підходи в галузі машинного навчання відкривають можливості для високовимірних наборів даних.

### ВЧТ - хронічний стан?

Доведено, що більша частина відновлень після черепно-мозкової травми відбувається в перші місяці - до перших 2 років. Однак, суттєві зміни можуть відбутися навіть через два десятиліття після травми мозку [116]. Наразі існує значна варіабельність щодо

траєкторій відновлення [117], в яких пацієнти можуть демонструвати як покращення, так і погіршення стану через місяці або роки після травми [116, 118]. Повторимось: необхідно бути вкрай обережним, коли прогнозовані ймовірності, отримані за допомогою прогностичних інструментів, трансформуються в рішення щодо лікування окремих пацієнтів, навіть, при очевидно руйнівних пошкодженнях [119].

Хоча результат значною мірою залежить від початкової тяжкості ЧМТ, але останні дані літератури в цій галузі демонструють, що навіть пацієнти з легкими травмами можуть мати значні довгострокові наслідки. Неповне відновлення часто визначається, як оцінка за розширеною шкалою Глазго (GOSE) менше 8 балів, оскільки це свідчить нам, що людина не повернулася до нормального життя в повному обсязі. Через півроку після травми показник GOSE менше позначки «8» було виявлено у понад 60% пацієнтів з легкою ЧМТ (13-15 балів за шкалою GCS), які відповідали критеріям для проведення КТ [120]. Навіть серед пацієнтів, які перебувають на амбулаторному лікуванні у відділенні невідкладної допомоги, приблизно кожна третя особа має оцінку за шкалою GOSE менше 8 балів через 6 місяців [121]. Тож маємо прийняти факт: оскільки більшість черепно-мозкових травм протікає в легкій формі, ці дані вказують на значний соціально-економічний тягар, який часто недостатньо враховується існуючими службами охорони здоров'я.

Крім того, прогностичні моделі функціонального результату та персистенції постконтузійних симптомів для легкої ЧМТ є особливо неточними, та потребують подальшого й всебічного уточнення відповідних кінцевих точок та предикторів [122].

До речі, довгострокові наслідки ЧМТ також включають підвищений ризик розвитку неврологічних захворювань, зокрема, епілепсії та інсульту [123]. Крім того, черепно-мозкова травма безпосередньо пов'язана з когнітивними розладами, що часто впливають на виконавчу функцію, робочу пам'ять, призводячи до хронічних дегенеративних процесів. Адже деменція не є рідкістю [124-126] навіть у пацієнтів з очевидно легкою ЧМТ, особливо у тих, які мають повторні струси мозку [125]. Це цілком підтверджується довготривалими невропатологічними дослідженнями, та є вагомим аргументом на користь визнання ЧМТ хронічним захворюванням, що має наслідки у постраждалих протягом усього життя [126].

#### **Нейровідновлення: експериментальні методи лікування**

Маємо визнати, що експериментальні зусилля зі сприяння відновлення при ЧМТ були спрямовані останнім часом на пробудження механізмів розвитку нейронів, перепрограмування локального мікросередовища від шкідливої функції до корисної за допомогою клітинної або генної терапії, а також на сприяння адаптивній пластичності [127]. Серед клітинних методів терапії найбільш перспективні - мезенхімальні стромальні клітини (скор. - МСК). Доклінічні дослідження продемонстрували позитивний вплив МСК на сприятливі результати [128]. Проте клінічні дослідження ще знаходяться на початковому етапі. Результати першого рандомізованого дослідження 2-ї фази, в якому вивчалася інтрацеребральна імплантація алогенних модифікованих МСК у пацієнтів, що мають черепно-мозкову травму з хронічним руховим дефіцитом, продемонстрували попередню ефективність щодо рухової дисфункції [129]. Тож, МСК - є імунопривілейованими. Таким чином, можна передбачити, що МСК від донорів можуть зберігатися в якості готових клітинних лікарських засобів, і бути доступними для пацієнтів з ЧМТ без затримки в терапії.

Також привертає увагу розробка клітинних скафолдів, які за своєю будовою подібні до позаклітинного матриксу мозку (ЕСМ) [130]. Хондроїтинсульфатні глікозаміноглікани (ХС) є основними компонентами ЕСМ та ключовими регуляторами сигналізації факторів росту й гомеостазу нейрональних стовбурових клітин у мозку. Недавні дослідження показують, що інженерні матриці КС (eCS) можуть потенціювати відновлення мозку після черепно-мозкової травми. Крім того, імплантати матриці eCS, навантажені нейротрофічними факторами, сприяють ангиогенезу, підтримують синаптичну стабільність, а також ведуть до когнітивного відновлення, що може стати раціональним підходом для сприяння відновленню після ЧМТ.

Процеси самовідновлення також відбуваються після ЧМТ, вони стимулюються ендогенними факторами росту, й можуть тривати тижнями. Однак, їх зазвичай недостатньо, щоб протистояти прогресуванню травми при ЧМТ [131]. Відповідно, стало важливою терапевтичною мішенню забезпечення тканини середовищем, здатним відновити, замінити або регенерувати пошкоджені клітини мозку та імунної системи.

#### **Висновок**

Отже, підіб'ємо підсумки. Лікування черепно-мозкової травми значно змінилося за останнє десятиліття: від догматичного підходу, коли контроль внутришньочерепного тиску ізольовано плутали з лікуванням травми мозку, - до більш мультимодального підходу, при якому патофізіологічні порушення виявляються та відповідно лікуються (див. - Таблицю 4). Але маємо визнати й те, що подальші дослідження цих патофізіологічних механізмів все ще потребують кількісної оцінки часових зв'язків і залежностей. Крім того, лікування системних ускладнень ЧМТ, таких як гіперкоагуляція або недостатність харчування, тепер є частиною стандартних протоколів лікування. На жаль, теж треба визнати, для багатьох рекомендованих втручань все ще бракує доказів з рандомізованих клінічних досліджень. Проте настанови SIBICC тепер таки забезпечують чіткий стандарт терапії, до якого можна додавати нові втручання або порівнювати їх з ним.

**Таблиця 4 Контроль ЧМТ тяжкого ступеня: основні концептуальні моменти****Початковий контроль**

Початкова догоспітальна та госпітальна реанімація Запобігає виникненню та лікує гіпотонію, гіпоксію, анемію.

**Контроль повторного ураження**

Контроль підвищеного ВЧТ Контроль ВЧТ дозволяє титрувати терапію відповідно до тяжкості внутрішньочерепної гіпертензії у пацієнтів з тяжкою ЧМТ. Алгоритми SIBICC забезпечують концептуальну основу для багаторівневого підходу. Лікування ЧМТ передбачає більше, ніж просто лікування підвищеного ВЧТ.

Контроль ЦПТ Оптимізація перфузії мозку може бути складним завданням, тому має бути корисним додатковий моніторинг кисню в тканинах мозку або церебро-судинної ауторегуляції.

Комплексний контроль Слід застосовувати для відповіді на конкретне патофізіологічне питання.

**Екстракраніальні ускладнення**

Контроль дихання Захисна вентиляція легень є найкращою стратегією. Уникайте гіпоксії, гіпероксії, гіпокапнії й гіперкапнії.

Контроль рідини Оцінка об'ємного статусу, як у загальних критично хворих пацієнтів. Вибір оптимального гіпертонічного розчину все ще залишається невизначеним.

Трансфузія Різноманітність тригерів трансфузії відображає брак доказів.

Гостре ураження нирок Виникає у 10% пацієнтів з ЧМТ, та пов'язане з незадовільними довгостроковими результатами.

Контроль харчування Управління харчуванням повинно надавати пріоритет запобіганню шкоди, спричиненої харчуванням, тобто: уникати гіперглікемії, призначати мікроелементи на ранніх стадіях, а затримка ентерального харчування не повинна викликати занепокоєння.

Мобілізація та реабілітація Рання мобілізація можлива, але користь від неї досі невідома. Раннє направлення на реабілітацію може бути пов'язане з більш раннім функціональним покращенням.

Контроль коагуляції ТХА слід призначати всім пацієнтам з множинними травмами, що кровоточать менше 3 годин. ТХА може розглядатися при ізольованій ЧМТ легкого та середнього ступеню тяжкості, але не тяжкої ЧМТ. Існує значна варіабельність у часі початку застосування НМГ. Перед початком НМГ слід застосувати переривчасту пневматичну компресію.

*ВЧТ - внутрішньочерепний тиск, ЧМТ - черепно-мозкова травма, SIBICC - Міжнародна консенсусна конференція з тяжкої черепно-мозкової травми в Сієтлі, ЦПТ - церебральний перфузійний тиск, ТХА - транексамова кислота, НМГ - низькомолекулярний гепарин.*

**Внесок авторів**

Усі автори зробили внесок у написання окремих частин цього тексту. ГМ написав перший проект і підготував остаточний варіант рукопису. Перше редагування було зроблено ГК. Всі автори вичитали перший проект та внесли виправлення. Також всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису.

конкретного фінансування. Герт Мейфройдт працює під керівництвом фламандського уряду (Дослідницький фонд Фландрії (FWO) в якості старшого клінічного дослідника (1843118 N), він має проектне фінансування від Левенського університету (C24/17/072).

**Заяви****Конфлікт інтересів**

МРС отримує фінансування від Дослідницького фонду

**Фінансування**

Для цього рукопису не було отримано жодного

Фландрії (FWO) (грант № 1832817N) та Onderzoeksraad, KU Leuven (грант № C24/17/070), а також від приватної благодійної організації "Допоможи дітям Брандвондена". AIPM декларує отримання інституційної підтримки CENTER-TBI від 7-ої Рамкової програми Європейського Союзу (грант 602150), й додаткову підтримку від Hannelore Kohl Stiftung (Німеччина), OneMind (США), Integra LifeSciences Corporation (США) та від NeuroTrauma Sciences (США). Особисті гонорари були отримані від Presuura Neuro (DSMB) і NeuroTrauma Sciences, що не увійшли до обсягу цієї роботи. DKM повідомляє про отримані гранти, гонорари за консультації або оплату освітньої діяльності від NeuroTrauma Sciences LLC, Lantmannen AB, GlaxoSmithKline Ltd, Calico LLC, Cortirio Ltd, які не стосуються представленої роботи. VFJN має грант від Roche Pharmaceuticals, пов'язаний з біомаркерами крові та ЧМТ. М.О. - є консультантом і членом Науково-консультативної ради з нейропедагогіки. MS - головний редактор журналу нейрохірургічної анестезіології. FST отримував гонорари за лекції від INTEGRA та є членом консультативної ради журналу Neuroptics - все поза межами представленої роботи. GC

повідомляє про гранти й особисті гонорари, як члена спікерського бюро та члена консультативної ради від INTEGRA і Neuroptics - все поза межами представленої роботи. Інші автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### **Примітка видавця**

Springer Nature зберігає нейтралітет щодо юрисдикційних претензій до опублікованих карт та інституційної приналежності.

Springer Nature або його ліцензіар (наприклад, товариство, чи інший партнер) володіє ексклюзивними правами на цю статтю відповідно до видавничої угоди з автором(-ами) або іншим правовласником(-ами); самостійне архівування автором прийнятої рукописної версії цієї статті регулюється виключно умовами такої видавничої угоди та чинним законодавством.

**Отримано: 1 лютого 2022 року**

**Прийнято: 9 квітня 2022 року**

**Опубліковано онлайн: 20 травня 2022 року**