

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ОЛЕНЮК ДІАНА ВІКТОРІВНА

УДК: 616.714+616.831]-001-07-036.882-085:612.56:612.22(043.3/.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ЗА
ПОКАЗНИКАМИ ТЕМПЕРАТУРИ ТА ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Діана Оленюк

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, Царьов Олександр
Володимирович

Дніпро – 2025

АНОТАЦІЯ

Оленюк Д.В. Інтенсивна терапія черепно-мозкової травми за показниками температури та церебральної оксигенації. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за направленням 22 – Охорона здоров'я, 222 – Медицина. – Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2025.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти.

Дисертаційна робота присвячена вивченню, обґрунтуванню та застосуванню у клінічній практиці методів інтенсивної терапії спрямованих на поліпшення церебрального метаболізму та оксигенації у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою.

Дослідження проведене на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради» у період з 2020 до 2023 рр.

Методологія проведеного дослідження була обрана відповідно до положень Гельсінської декларації та інших міжнародних і вітчизняних документів, у яких висвітлено біоетичні принципи проведення наукових досліджень (протокол засідання комісії з біомедичної етики ДДМУ протокол №27 від 16.04.2025 р). Інформована згада була отримана від всіх обстежених пацієнтів або їх офіційних представників перед початком дослідження.

До дослідження було включено 98 пацієнтів, що були розділені на дві групи та чотири підгрупи. Перша група була створена з метою дослідити стан церебрального метаболізму у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою (ЧМТ) асоційованою з розвитком гіпертермії, на підставі дослідження зв'язку між температурою ядра тіла та рівнем лактату югулярної крові, рівнем стаурації

югулярної крові ($SjvO_2$) при застосуванні технології цільового температурного контролю (ЦТК). Вона включала у себе 2 підгрупи: підгрупа 1.1 ($n=30$) - контрольна – пацієнти з черепно-мозковою травмою та розвитком гіпертермії з використанням стандартного комплексу інтенсивної терапії з наступними вихідними параметрами: температура ядра тіла $38,7^{\circ}\text{C}$ [38,6; 38,9], рівень лактату югулярної крові 2,8 ммоль/л [2,3; 3,2], рівень $SjvO_2$ 53,2% [51,4; 55,1] та рівнем свідомості за шкалою ком Глазго (ШКГ) 8,0 балів [7,0; 9,0].

Стандартний комплекс заходів включав: респіраторну підтримку, інфузійну терапію, підтримку АТсistolічного на рівні ≥ 100 мм рт. ст. для пацієнтів від 50 до 69 років, та ≥ 110 мм рт. ст. для пацієнтів від 18 до 49 років та старше 70 років, підтримку нормоглікемії, ранню нутритивну підтримку, аналгоседацію та контроль судомної активності, антибіотикопрофілактику, профілактику тромбоемболічних ускладнень, динамічний цілодобовий нейромоніторинг. При розвитку температури тіла $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ корекція гіпертермії проводилася за допомогою фармакологічної антипіретичної терапії та обкладання тіла пакетами із льодом в проекціях проходження магістральних судин.

Підгрупа 1.2 ($n=30$) - досліджувана – пацієнти з черепно-мозковою травмою та розвитком гіпертермії із застосовуванням технології цільового контролю температури в діапазоні $36,5\text{-}37,5^{\circ}\text{C}$ за допомогою гіпотерма «Blanketrol - II» (CSZ, США) з наступними вихідними параметрами: температура ядра тіла $39,0^{\circ}\text{C}$ [38,7; 39,6], рівень лактату югулярної крові 3,6 ммоль/л [2,7; 4,1], рівень $SjvO_2$ 51,8% [49,6; 53,9] та рівнем свідомості за ШКГ 7,0 балів [6,0; 8,0]. Методка проведення контрольованої нормотермії передбачала розташування стравохідного температурного датчика «Temperature Probes Reusable 400 Series» (CSZ, США) назо- або ороезофагально на глибину 32-38 см. Термодатчик приєднувався до гіпотерма «Blanketrol - II», який конструктивно має можливість підключення 3-х ковдр, в яких циркулює охолоджена вода. Для індукції та

послідуючого підтримання заданої температури, одна ковдра розташовувалась під пацієнтом, друга на пацієнті, що забезпечує ефективне охолодження тіла.

Критерії включення в дослідження для першої групи: вік пацієнта >18 років, перші 24 години від моменту розвитку гіпертермії (як з проведенням, так і без проведення оперативного нейрохірургічного втручання), вихідний рівень неврологічного дефіциту, який оцінювався за шкалою ком Глазго, в діапазоні 12-4 балів. Критерії виключення з дослідження: вік пацієнта <18 років, вагітність, рефрактерна артеріальна гіпотензія з використанням вазопресорної підтримки, рівень неврологічного дефіциту за шкалою ком Глазго > 12 і <4 балів, відмова пацієнта або його офіційних представників від участі в дослідженні. Дослідження проводилось на наступних етапах: 1-7 доба з моменту розвитку стійкої гіпертермії (температура ядра тіла >38,3°C) та при виписці зі стаціонару.

Друга група була створена з метою розробки індивідуального підходу до вибору стратегії гемотрансфузії з використанням додаткових тригерів (рівень венозної сатурації - SvO₂, коефіцієнт екстракції кисню - O₂ER) у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою, на підставі визначення толерантності до анемії. Вона включала у себе 2 підгрупи: підгрупа 2.1 (n=18) - контрольна – пацієнти з черепно-мозковою травмою і рівнем гемоглобіну (Hb) 70-90 г/л з використанням стандартного комплексу інтенсивної терапії та підгрупа 2.2 (n=20) - досліджувана – пацієнти з черепно-мозковою травмою і рівнем Hb 70-90 г/л у яких визначалася толерантність до анемії. У якості альтернативних тригерів використовувалися значення SvO₂ та O₂ER. Розрахунок коефіцієнту екстракції проводився за формулою $O_2ER = CaO_2 - CvO_2 / CaO_2$.

Критерії включення в дослідження для другої групи були наступні: вік пацієнта >18 років, наявність тяжкої черепно-мозкової травми, рівень гемоглобіну у діапазоні 70-90 г/л. Критеріями виключення були: вік менше 18 років, середній артеріальний тиск нижче 65 мм. рт. ст., олігурія, активна

кровотеча, застійна серцева недостатність, отруєння чадним газом або метгемоглобіноутворюючими сполуками, шок будь-якого походження.

Інтегративним показником ефективності інтенсивної терапії у всіх підгрупах пацієнтів залучених до дослідження з тяжкою ЧМТ була оцінка за допомогою шкали неврологічних результатів лікування CPC (Cerebral Performance Categories).

У дисертаційній роботі були отримані результати дослідження, що дозволили досягти реалізації основної мети роботи - підвищення ефективності інтенсивної терапії у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою шляхом обґрунтування і впровадження в клінічну практику таргетних значень показників температури та церебральної оксигенації на підставі вивчення патофізіологічних ланок вторинного пошкодження головного мозку.

Використання технології цільового температурного контролю дозволяє ефективно впливати на гіпертермію та поліпшити церебральний метаболізм, що підтверджується змінами динаміки температури та рівня лактату югулярної крові. Починаючи з 3-ї доби у досліджуваній групі температура тіла знизилася до $37,8^{\circ}\text{C}$ [37,6; 38,4], що було достовірно нижче ($p < 0,001$), ніж у контрольній групі $38,8^{\circ}\text{C}$ [38,4; 39,4], де зберігалася гіпертермія, а вже на 7-му добу температура в досліджуваній групі стабілізувалася в межах $37,5^{\circ}\text{C}$ [37,3; 37,9], тоді як у контрольній групі зберігалася тенденція до гіпертермії $37,8^{\circ}\text{C}$ [37,6; 38,1], зі збереженням статистично значущої різниці між групами ($p = 0,005$). Це підтверджує, що за допомогою технології цільового температурного контролю можна запобігти розвитку метаболічного стресу та знизити ступінь вторинного пошкодження головного мозку.

Кореляційний аналіз виявив сильний позитивний взаємозв'язок між рівнем температури ядра тіла та концентрацією лактату югулярної крові, що підтверджує вплив гіпертермії на розвиток метаболічних порушень та гіпоксії головного мозку. У загальній вибірці кореляція становила $r_s = 0,83$ (95% ДІ: 0,80–

0,86; $p < 0,001$), що свідчить про значну залежність між підвищенням температури та рівнем лактату югулярної крові. Аналіз по групах продемонстрував, що у контрольній групі кореляція була менш вираженою ($r_s = 0,71$, 95% ДІ: 0,63–0,77; $p < 0,001$), тоді як у досліджуваній групі цей зв'язок був значно сильнішим ($r_s = 0,93$, 95% ДІ: 0,91–0,95; $p < 0,001$). Це вказує на те, що застосування методики цільового температурного контролю дозволяє стабілізувати температурний режим та ефективніше впливати на церебральний метаболізм, що реалізується у більш швидкому зниженні рівня лактату у відповідь на нормалізацію температури тіла.

Застосування цільового температурного контролю у пацієнтів із тяжкою ЧМТ асоційованою з розвитком гіпертермії сприяє покращенню рівня $SjvO_2$. На 3-тю добу в групі з цільовим контролем температури рівень $SjvO_2$ становив 57,4% [54,0; 60,6] і був достовірно вищим порівняно з контрольною групою, де рівень $SjvO_2$ залишався на рівні 52,9% [50,6; 57,2] ($p < 0,001$). Достовірність різниці між групами зберігалася до сьомої доби спостереження, що свідчить про позитивний вплив ЦТК на оксигенацію головного мозку.

Проведений аналіз взаємозв'язку між температурою тіла та рівнем $SjvO_2$ у пацієнтів із тяжкою ЧМТ продемонстрував достовірний сильний негативний кореляційний зв'язок як для об'єднаної вибірки (без диференціації по днях) – $r_s = -0,81$ (95% ДІ: -0,84 – -0,78; $p < 0,001$), так і для кожної доби окремо – r_s в межах -0,87 – -0,67 ($p < 0,01$ для кожної доби окремо), що свідчить про зниження рівня $SjvO_2$ з підвищенням температури і навпаки.

Отримані результати демонструють, що застосування технології підтримки нормотермії у пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою асоціюється з покращенням неврологічного статусу порівняно зі стандартною терапією. Це підтверджується суттєвим зменшенням частки пацієнтів із тяжкими неврологічними порушеннями, що відповідають СРС 4, та збільшенням частки хворих із більш сприятливими результатами, що відповідають СРС 1–2, на

момент виписки. Таким чином, результати дослідження підтверджують ефективність методу цільового температурного контролю як стратегії нейропротекції, що може сприяти покращенню відновлення неврологічних функцій у пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою.

Виявлено, що низький рівень SvO₂ та підвищений O₂ER можуть вказувати на приховану нетолерантність до анемії, навіть при рівнях Hb, що перевищують традиційно прийнятий поріг для гемотрансфузії.

Аналіз підгрупи 2.2 показав, що проведення гемотрансфузії на підставі комплексу параметрів, що включав рівень гемоглобіну, SvO₂ та O₂ER сприяє достовірному покращенню доставки кисню до тканин, зниженню метаболічного стресу та відновленню киснево-транспортної функції крові (до гемотрансфузії середній рівень SvO₂ становив 64,2% [64,0; 64,75], тоді як після - підвищився до 69,0% [69,0; 69,75] (p = 0,031), медіанне значення O₂ER до гемотрансфузії становило 0,33 [0,32; 0,34], після 0,29 [0,29–0,30] (p = 0,031). Це підтверджує доцільність персоналізованої трансфузійної стратегії у критичних станах.

Пацієнти підгрупи 2.2 продемонстрували кращу динаміку неврологічного відновлення порівняно з підгрупою 2.1. Зокрема, на момент виписки зі стаціонару частка пацієнтів із гарними або помірними неврологічними наслідками (CPC 1–2) у підгрупі 2.2 становила 30%, тоді як у підгрупі 2.1 — лише 16,7%; тяжкий неврологічний дефіцит (CPC 4) зберігався у 11,1% пацієнтів підгрупи 2.1 та лише у 5% підгрупи 2.2. Це свідчить про клінічну доцільність персоналізованого підходу до трансфузійної терапії, що базується на індивідуальній толерантності до анемії.

Наукова новизна дослідження:

- доведено, що застосування технології цільового температурного контролю в умовах інтенсивної терапії тяжкої черепно-мозкової травми дозволяє не лише ефективно коригувати гіпертермію, але й досягати стабілізації церебрального

метаболізму, про що свідчить достовірне зниження рівня лактату югулярної крові;

- вперше встановлено наявність тісного кореляційного зв'язку між температурою тіла та показниками церебрального метаболізму і оксигенації (лактат югулярної крові, $SjvO_2$), що обґрунтовує використання методики цільового температурного контролю як інструменту регуляції церебрального гомеостазу;
- науково підтверджено, що контрольована нормотермія сприяє покращенню показників церебральної оксигенації, а також прискорює відновлення свідомості й зменшує частоту тяжких неврологічних порушень, що підвищує ефективність інтенсивної терапії;
- вперше запропоновано персоналізований підхід у визначення показань до гемотрансфузії у пацієнтів із тяжкою ЧМТ з урахуванням індивідуальної толерантності до анемії на основі показників SvO_2 та O_2ER , що дозволяє уникнути необґрунтованих або навпаки запізнілих гемотрансфузій.

Практичне та теоретичне значення дослідження. Результати дослідження поглиблюють уявлення про патофізіологічні механізми вторинного ушкодження головного мозку при тяжкій черепно-мозковій травмі. Вперше обґрунтовано значення температурного гомеостазу як ключового чинника, що впливає на церебральний метаболізм, оксигенацію та ступінь вторинного пошкодження головного мозку. Встановлено тісний кореляційний зв'язок між температурою тіла, рівнем лактату в югулярній крові та сатурацією венозної крові киснем, що дозволяє розглядати ці показники як інтегральні маркери метаболічного стану головного мозку.

Практичне значення дослідження полягає у впровадженні в клінічну практику методу цільового контролю температури, що забезпечує підтримання нормотермії як елемента нейропротекції. Запропоновано алгоритм застосування апаратної системи охолодження для досягнення та стабілізації цільових

температурних значень, що сприяє зниженню метаболічного стресу та покращенню показників церебральної оксигенації. Обґрунтовано доцільність щоденного моніторингу температури тіла, рівня лактату, сатурації $SjvO_2$, а також оцінки стану пацієнта за шкалами ШКГ і СРС як частини стандартного підходу в інтенсивній терапії.

Окремо доведено ефективність персоналізованого підходу до оцінки толерантності до анемії у пацієнтів із тяжкою ЧМТ. Замість орієнтації виключно на рівень гемоглобіну, запропоновано включати до моніторингу показники центральної венозної сатурації киснем та розрахунок коефіцієнту екстракції кисню, що дозволяє своєчасно виявляти приховану нетолерантність до анемії. Такий підхід підвищує точність трансфузійних рішень, запобігає гіпоксичним ускладненням та може бути використаний для удосконалення локальних клінічних протоколів інтенсивної терапії.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, ушкодження головного мозку, нейротравма, головний мозок, неврологічний дефіцит, гостре пошкодження мозку, нормотермія, цільовий температурний контроль, лактат югулярної крові, сатурація югулярної крові, гемотрансфузія, еритроцитарні компоненти крові, стратегії гемотрансфузії, інтенсивна терапія.

SUMMARY

Oleniuk D.V. Intensive Care of Traumatic Brain Injury Based on Temperature and Cerebral Oxygenation Parameters. – A Qualification Research Manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field 22 – Healthcare, specialty 222 – Medicine. – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2025.

The dissertation was completed at the Department of Anesthesiology, Intensive Care, and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education.

This dissertation is dedicated to the research, justification, and implementation into clinical practice of intensive care methods aimed at improving cerebral metabolism and oxygenation in patients with severe traumatic brain injury (TBI).

The study was conducted at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Municipal Enterprise “Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I.I. Mechnikov” of the Dnipropetrovsk Regional Council from 2020 to 2023.

The research methodology complied with the requirements of the Declaration of Helsinki and other international and national documents related to the bioethical principles of scientific research (meeting minutes of the Biomedical Ethics Committee of Dnipro State Medical University, Protocol No.27 16.04.2025). All participants were enrolled in the study after obtaining written informed consent.

The study included 98 patients, who were divided into two groups and four subgroups.

The first group was formed to study the state of cerebral metabolism in patients with severe traumatic brain injury associated with hyperthermia, based on the investigation of the relationship between core body temperature and the level of jugular venous lactate, SjvO₂ levels, using the technology of targeted temperature control. It included two subgroups: Subgroup 1.1 (n=30) – Control group – patients with TBI and hyperthermia treated using the standard intensive care protocol. Baseline parameters were as follows: core body temperature 38.7°C [38.6; 38.9], jugular venous lactate level

2.8 mmol/L [2.3; 3.2], S_{ijv}O₂ level 53.2% [51.4; 55.1], and Glasgow Coma Scale (GCS) score 8.0 [7.0; 9.0]. The standard treatment protocol included: respiratory support, infusion therapy, maintenance of systolic blood pressure \geq 100 mmHg for patients aged 50–69, and \geq 110 mmHg for patients aged 18–49 and over 70 years, normoglycemia management, early nutritional support, analgesia and sedation, seizure control, antibiotic prophylaxis, prevention of thromboembolic complications, and continuous 24-hour neuromonitoring. When body temperature \geq 38.3°C was detected, hyperthermia was corrected with pharmacological antipyretic therapy and ice packs applied to areas over large blood vessels.

Subgroup 1.2 (n=30) – Intervention group – patients with TBI and hyperthermia who received targeted temperature control in the range of 36.5–37.5°C using the hypothermia system "Blanketrol II" (CSZ, USA). Baseline parameters were: core body temperature 39.0°C [38.7; 39.6], jugular venous lactate level 3.6 mmol/L [2.7; 4.1], S_{ijv}O₂ level 51.8% [49.6; 53.9], and GCS score 7.0 [6.0; 8.0]. Controlled normothermia was achieved using an esophageal temperature sensor "Temperature Probes Reusable 400 Series" (CSZ, USA) placed nasally or orally to a depth of 32–38 cm. The sensor was connected to the "Blanketrol II" device, which allows connection of up to three blankets through which cooled water circulates. One blanket was placed under the patient and another on top, providing effective body cooling for both induction and maintenance of the target temperature. Inclusion criteria for the first group: age \geq 18 years, within the first 24 hours after hyperthermia onset (regardless of surgical intervention), initial neurological status assessed by GCS in the range of 12 to 4 points. Exclusion criteria: age <18 years, pregnancy, refractory arterial hypotension requiring vasopressors, GCS score >12 or <4 points, and refusal by the patient or their legal representatives to participate at any stage of the study.

The study was conducted at the following time points: days 1–7 after the onset of persistent hyperthermia (core temperature >38.3°C) and at discharge from the hospital.

The second group was designed to develop an individualized approach to the selection of transfusion strategy using additional triggers (venous oxygen saturation level and oxygen extraction ratio) in patients with severe traumatic brain injury, based on the assessment of anemia tolerance. This group included two subgroups: Subgroup 2.1 (n=18) – Control group: patients with TBI and hemoglobin levels of 70–90 g/L, treated according to the standard intensive care protocol. Subgroup 2.2 (n=20) – Study group: patients with TBI and hemoglobin levels of 70–90 g/L, whose anemia tolerance was assessed to determine the need for transfusion. Alternative transfusion triggers included SvO₂ and O₂ER. The oxygen extraction ratio was calculated using the formula: $O_2ER = (CaO_2 - CvO_2) / CaO_2$.

Inclusion criteria for the second group were: age ≥ 18 years, presence of severe TBI, and hemoglobin level between 70–90 g/L. Exclusion criteria included: age < 18 years, mean arterial pressure below 65 mmHg, oliguria, active bleeding, congestive heart failure, carbon monoxide or cyanide poisoning, and shock of any origin.

The integrative indicator of intensive care effectiveness for all subgroups of patients with severe TBI was the assessment of neurological outcomes using the Cerebral Performance Categories (CPC) scale.

The dissertation established research results that address the main aim of the study – to improve the effectiveness of intensive care in patients with severe TBI by substantiating and implementing target values for body temperature and cerebral oxygenation, based on the study of pathophysiological mechanisms of secondary brain injury.

The use of targeted temperature control (TTC) technology allowed for effective control of hyperthermia and improvement of cerebral metabolism, as evidenced by changes in temperature and lactate dynamics. Starting from day 3, body temperature in the study group decreased to 37.8°C [37.6; 38.4], which was significantly lower ($p < 0.001$) than in the control group – 38.8°C [38.4; 39.4], where hyperthermia persisted. By day 7, temperature in the study group stabilized at 37.5°C [37.3; 37.9],

while the control group continued to show a trend of hyperthermia – 37.8°C [37.6; 38.1], with a statistically significant difference between groups ($p=0.005$). This confirms that normothermia control can prevent metabolic stress and reduce the severity of secondary brain injury.

Correlation analysis revealed a strong positive relationship between core body temperature and jugular venous lactate concentration, confirming the effect of hyperthermia on the development of metabolic disorders and cerebral hypoxia. In the overall sample, the correlation coefficient was $r_s = 0.83$ (95% CI: 0.80–0.86; $p<0.001$), indicating a significant dependency between elevated temperature and lactate levels. Group analysis showed a weaker correlation in the control group ($r_s = 0.71$, 95% CI: 0.63–0.77; $p<0.001$), while the study group demonstrated a much stronger correlation ($r_s = 0.93$, 95% CI: 0.91–0.95; $p<0.001$). This indicates that controlled normothermia enables stabilization of thermal conditions and more effective influence on cerebral metabolism, reflected in a more rapid decrease in lactate levels in response to body temperature normalization.

Targeted temperature control in patients with severe TBI and hyperthermia was associated with improvement in S_jvO_2 levels. On day 3, the S_jvO_2 level in the TTC group reached 57.4% [54.0; 60.6], significantly higher compared to the control group – 52.9% [50.6; 57.2] ($p<0.001$). The statistical difference between groups persisted through day 7, indicating a positive effect of normothermia on cerebral oxygenation.

Analysis of the relationship between body temperature and S_jvO_2 levels in patients with severe TBI showed a strong and significant negative correlation for the combined sample (regardless of day): $r_s = -0.81$ (95% CI: -0.84 to -0.78; $p<0.001$), and for each day individually – r_s ranged from -0.87 to -0.67 ($p<0.01$ for each day). This indicates that S_jvO_2 levels decrease as temperature increases, and vice versa.

The results demonstrate that controlled normothermia in patients with severe TBI is associated with more pronounced improvements in neurological status compared to standard therapy. This is evidenced by a significant reduction in the proportion of

patients with severe neurological impairment (CPC 4), and an increase in the proportion of patients with favorable outcomes (CPC 1–2) at the time of discharge.

Thus, the findings confirm the effectiveness of TTC as a neuroprotective strategy that can improve the recovery of neurological function in patients with severe traumatic brain injury.

It was found that low SvO₂ and elevated O₂ER may indicate hidden intolerance to anemia, even when hemoglobin levels exceed the traditionally accepted transfusion threshold.

Analysis of subgroup 2.2 showed that conducting transfusion based on a combination of parameters — hemoglobin level, SvO₂, and O₂ER — led to a statistically significant improvement in oxygen delivery to tissues, reduction of metabolic stress, and restoration of the blood's oxygen transport capacity: before transfusion, the median SvO₂ was 64.2% [64.0; 64.75]; after transfusion – 69.0% [69.0; 69.75] ($p = 0.031$). Median O₂ER before transfusion was 0.33 [0.32; 0.34]; after – 0.29 [0.29–0.30] ($p = 0.031$)

This confirms the feasibility of a personalized transfusion strategy in critical care.

Patients in subgroup 2.2 showed better dynamics of neurological recovery compared to subgroup 2.1. At the time of discharge, the proportion of patients with good or moderate neurological outcomes (CPC 1–2) in subgroup 2.2 was 30%, compared to only 16.7% in subgroup 2.1. Severe neurological deficits (CPC 4) persisted in 11.1% of subgroup 2.1 patients, but only 5% in subgroup 2.2. This indicates the clinical relevance of a personalized transfusion approach based on individual anemia tolerance.

Scientific novelty of the research. It has been proven that the use of targeted temperature control in the intensive care of patients with severe traumatic brain injury not only effectively corrects hyperthermia but also contributes to the stabilization of cerebral metabolism, as evidenced by a significant reduction in jugular venous lactate levels. For the first time, a strong correlation has been established between body

temperature and indicators of cerebral metabolism and oxygenation (jugular venous lactate, $SjvO_2$), justifying the use of TTC as a tool for regulating cerebral homeostasis. Scientific evidence has confirmed that controlled normothermia improves cerebral oxygenation, accelerates the recovery of consciousness, and reduces the incidence of severe neurological impairment, thereby increasing the effectiveness of intensive neuroprotection. For the first time, a personalized approach to determining indications for blood transfusion in patients with severe TBI has been proposed, taking into account individual anemia tolerance based on SvO_2 and O_2ER levels. This approach helps to avoid unjustified or delayed transfusions.

Practical and theoretical significance of the study. The results of the study deepen the understanding of the pathophysiological mechanisms of secondary brain injury in patients with severe TBI. For the first time, the role of temperature homeostasis has been substantiated as a key factor influencing cerebral metabolism, oxygenation, and the severity of secondary brain tissue damage. A strong correlation has been established between body temperature, jugular venous lactate level, and venous oxygen saturation, allowing these parameters to be considered integral markers of the brain's metabolic state. The practical significance of the study lies in the implementation of targeted temperature control in clinical practice to maintain normothermia as an element of neuroprotection. An algorithm for the use of hardware cooling systems has been proposed to achieve and maintain target temperature values, which reduces metabolic stress and improves cerebral oxygenation indicators.

The feasibility of daily monitoring of body temperature, lactate levels, $SjvO_2$ and assessment of the patient's condition using the GCS and CPC scales as part of the standard intensive care approach has been substantiated. The effectiveness of a personalized approach to assessing anemia tolerance in patients with severe TBI has been separately demonstrated. Instead of relying solely on hemoglobin levels, it is proposed to include monitoring of central venous oxygen saturation (SvO_2) and oxygen extraction ratio, which allows for the timely detection of hidden anemia intolerance.

This approach increases the accuracy of transfusion decisions, prevents hypoxic complications, and can be used to improve local clinical protocols for intensive care.

Keywords: *traumatic brain injury, brain damage, neurotrauma, brain, neurological deficit, acute brain injury, normothermia, targeted temperature control, jugular blood lactate, jugular venous oxygen saturation, blood transfusion, red blood cell components, transfusion strategies, intensive care.*

Список публікацій аспіранта за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Гіпертермія як фактор вторинного пошкодження головного мозку при черепно-мозковій травмі. Медицина невідкладних станів. 2024;20(2):70–76. DOI: 10.22141/2224-0586.20.2.2024.1667
2. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Вибір стратегії гемотрансфузії при тяжкій черепно-мозковій травмі. Запорізький медичний журнал. 2024;26(4):313–317. DOI: 10.14739/2310-1210.2024.4.299531
3. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Динаміка рівня югулярної сатурації кисню при застосуванні цільового температурного контролю у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. Вісник проблем біології і медицини. 2025;1(76):269-277 DOI: 10.29254/2077-4214-2025-1-176-269-277
4. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Встановлення тригерів до гемотрансфузії на підставі визначення толерантності до анемії у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. Перспективи та інновації науки. 2025;3(49):1744-1752 DOI: 10.52058/2786-4952-2025-3(49)-1744-1752
5. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Цільовий температурний контроль у поліпшенні церебрального метаболізму у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою асоційованою з розвитком гіпертермії. Медицина невідкладних станів. 2025;21(2):173–178. DOI: 10.22141/2224-0586.21.2.2025.1851

Наукові праці, що засвідчують апробацію дисертації

1. Оленюк ДВ. Гіпертермія при травматичному пошкодженні головного мозку та роль контрольованої нормотермії в її інтенсивній терапії. Матеріали XXI наукової конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки». Дніпро, 2021 р. с. 22.

2. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Контрольована нормотермія в комплексі інтенсивної терапії тяжкої черепно-мозкової травми. Матеріали Конгресу анестезіологів України, Київ 25-26 листопада 2022 р. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2022. №3 (96). с. 50.
3. Царьов ОВ, Оленюк ДВ. Вплив рівня гемоглобіну на функції головного мозку при тяжкій черепно-мозковій травмі. Матеріали Конгресу анестезіологів України, Київ 12-14 жовтня 2023 р. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2023. №3 (96). с. 92-93.

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..... | 21 |
| ВСТУП | 23 |
| РОЗДІЛ 1 | |
| ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ..... | 31 |
| 1.1. Епідеміологія черепно-мозкової травми..... | 31 |
| 1.2. Патологічні механізми розвитку черепно мозкової травми..... | 32 |
| 1.3. Особливості церебральної оксигенації | 37 |
| 1.4. Гіпертермія як фактор вторинного ушкодження головного мозку при черепно-мозковій травмі | 41 |
| 1.5. Вплив анемії та трансфузії еритроцитів на перебіг черепно-мозкової травми | 51 |
| РОЗДІЛ 2 | |
| МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 60 |
| 2.1. Загальна характеристика хворих | 60 |
| 2.2. Методи дослідження та їх обґрунтування | 66 |
| РОЗДІЛ 3 | |
| ВПЛИВ СТАНДАРТНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА НА ПОКАЗНИКИ ГОМЕОСТАЗУ ТА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ АСОЦІЙОВАНОЮ З РОЗВИТКОМ ГІПЕРТЕРМІЇ | 73 |
| РОЗДІЛ 4 | |
| ВПЛИВ ЦІЛЬОВОГО ТЕМПЕРАТУРНОГО КОНТРОЛЮ НА ПОКАЗНИКИ ГОМЕОСТАЗУ ТА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ПАЦІЄНТІВ З | |

| | |
|---|----|
| ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ АСОЦІЙОВАНОЮ З РОЗВИТКОМ ГІПЕРТЕРМІЇ..... | 89 |
|---|----|

РОЗДІЛ 5

| | |
|---|-----|
| ВСТАНОВЛЕННЯ ТРИГЕРІВ ДО ГЕМОТРАНСФУЗІЇ НА ПІДСТАВІ ВИЗНАЧЕННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО АНЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ..... | 105 |
|---|-----|

РОЗДІЛ 6

| | |
|---|-----|
| ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЦЕРЕБРАЛЬНИЙ МЕТАБОЛІЗМ, КИСНЕВО - ТРАНСПОРТНИЙ БАЛАНС ТА НЕВРОЛОГІЧНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ПРИ ТЯЖКІЙ ЧЕРЕПНО - МОЗКОВІЙ ТРАВМІ..... | 117 |
| ВИСНОВКИ..... | 132 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | 135 |
| ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 137 |
| ДОДАТКИ..... | 158 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ЧМТ** – черепно-мозкова травма
- ЦНС** – центральна нервова система
- АТФ** – аденозинтрифосфат
- CMRO₂** – швидкість споживання кисню мозком
- CaO₂** – артеріальне насичення киснем
- PtiO₂** – парціальний тиск кисню в тканинах мозку
- SjvO₂** – сатурація кисню у яремній вені
- CO₂** – вуглекислий газ
- АТ** – артеріальний тиск
- САТ** – середній артеріальний тиск
- ЧСС** – частота серцевих скорочень
- ВЧТ** – внутрішньочерепний тиск
- ВЧГ** – внутрішньочерепна гіпертензія
- ЦПТ** – церебральний перфузійний тиск
- МК** – мозковий кровотік
- Нб** – гемоглобін
- DO₂** – доставка кисню
- СВФ** – мозковий кровотік
- PaO₂** – парціальний тиск кисню в артеріальній крові
- ШКГ** – шкала ком Глазго
- IL-1** – інтерлейкін-1
- IL-6** – інтерлейкін-6
- TNF- α** – фактор некрозу пухлин альфа
- NIRS** – інфрачервона спектроскопія
- ГЕБ** – гематоенцефалічний бар'єр
- МВР** – основний білок мієліну

S100 – нейроспецифічний білок S100

NO – оксид азоту

VO₂ – споживання кисню

TRALI – трансфузійно-асоційоване гостре пошкодження легень

O₂ER – коефіцієнт екстракції кисню

ЦТК – цільовий температурний контроль

PbtO₂ – парціальний тиск кисню в тканині мозку

ШВЛ – штучна вентиляція легень

CPC - Cerebral Performance Category Scale (Шкала оцінки наслідків ЧМТ)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми. Тяжка черепно-мозкова травма є глобальною медико-соціальною проблемою, що супроводжується високим рівнем летальності та тривалою інвалідністю, особливо у молодих осіб працездатного віку. Вторинне ушкодження головного мозку, яке формується протягом перших днів після травми, має критичне значення для прогнозу та є основною мішенню інтенсивної терапії [1, 2, 3].

Одним із факторів вторинного пошкодження головного мозку є розвиток гіпертермії. Група експертів визначила, що швидкість метаболізму кисню в мозку, рівень CO_2 , оксигенація тканини мозку та внутрішньочерепний тиск пов'язані з температурою незалежно від її етіології (інфекційного генезу або центрального) [4]. Також було виявлено, що у пацієнтів з ЧМТ, субарахноїдальним крововиливом та інсультом гіпертермія підвищує ризик ускладнень і, як вважається, пов'язана з несприятливими результатами лікування, включаючи підвищення летальності [5, 6]. Це підкреслює необхідність контролю нормотермії у пацієнтів з тяжкою ЧМТ. У рекомендаціях Міжнародної консенсусної конференції терапії тяжкої ЧМТ у Сіетлі (SIBICC'2019) вказано, що підтримання цільової температури ядра тіла у діапазоні нормальних значень ($36,0\text{--}37,5^\circ\text{C}$), повинно бути включене як доповнення до загальноприйнятих методів лікування [7].

Серед метаболічних показників особливої уваги заслуговує динаміка рівня лактату югулярної крові. Його слід розглядати як маркер, що відображає тканинну гіперперфузію, а також виступає в якості предиктора несприятливих наслідків лікування [8]. Так, у пацієнтів з тяжкою ЧМТ високий рівень лактату свідчить про порушення системної доставки кисню та розвиток мітохондріальної дисфункції [9, 10, 11].

У нещодавньому дослідженні було продемонстровано, що рівень лактату в якості маркера тяжкості пошкодження головного мозку, повинен бути включений у скринінг всіх пацієнтів з ЧМТ починаючи з догоспітального етапу, бо це може допомогти знизити смертність і покращити результати лікування, завдяки ранній, швидкій і кращій ідентифікації пацієнтів із групи ризику [12].

Оксиметрія яремної вени є одним із приліжкових та доступних методів, який використовується для моніторингу церебральної оксигенації, особливо у пацієнтів із ЧМТ. У ряді досліджень звертається увага на ранній моніторинг $SjvO_2$ для своєчасного виявлення змін у церебральному кровотоку, а також $SjvO_2$ визначається як фактор, який суттєво пов'язаний з прогнозом неврологічного відновлення при ЧМТ [13].

Рішення про гемотрансфузію традиційно ґрунтується на рівні гемоглобіну. Раніше вважали, що концентрація гемоглобіну <100 г/л (гематокрит $<30\%$) є показами для початку гемотрансфузії – це так звана ліберальна стратегія. Сучасні дослідження переглянули ці рівні з урахуванням ризиків і визначили більш безпечний рівень для початку трансфузії рівень $Hb \leq 70$ г/л – рестрективна стратегія. Однак для пацієнтів з черепно-мозковою травмою прийняття рішення про гемотрансфузію лише на підставі рівня гемоглобіну може бути не достатнім. Мозок є дуже чутливим до гіпоксії, а внаслідок порушення аутоцеребральної регуляції його здатність компенсувати анемію за рахунок збільшення мозкового кровотоку обмежена [14, 15].

На сьогодні не має однозначного консенсусу щодо питання оптимального рівня для старту трансфузії еритроцитів у цій групі пацієнтів. З огляду на це, найбільший інтерес становить так звана «сіра зона» рівня Hb у проміжку 70-90 г/л, що вказує на потребу пошуку нових тригерів для визначення оптимального періоду початку гемотрансфузії на основі індивідуального підходу [16].

Найбільш перспективними на сьогоднішній день виглядають рівень венозної сатурації та екстракція кисню.

Таким чином висока поширеність тяжкої черепно-мозкової травми, її значна роль у формуванні летальних наслідків та інвалідизації, а також складність патофізіологічних процесів, що супроводжують вторинне пошкодження головного мозку, зумовлюють необхідність пошуку нових, патогенетично обґрунтованих підходів до інтенсивної терапії. Враховуючи критичний вплив гіпертермії та анемії на церебральну оксигенацію, а також обмеженість традиційних підходів до моніторингу і тактики трансфузійної підтримки, доцільним є вивчення впливу методики цільового температурного контролю та оцінки індивідуальної толерантності до анемії на основі рівня югулярної сатурації, екстракції кисню та лактату. Це дозволить покращити результати лікування пацієнтів із тяжкою ЧМТ та сформуванати нові критерії ефективної та безпечної інтенсивної терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницьких робіт кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету: «Розробка нових технологій анестезіологічного забезпечення, лікування гострого і хронічного болю та цілеспрямованої інтенсивної терапії при критичних станах різного генезу» (Державний реєстраційний номер 0120U103122; термін виконання: 01.2020 - 11.2023 рр.) та «Розробка та удосконалення технологій підвищення безпеки анестезії, лікування болю та індивідуалізованої інтенсивної терапії у пацієнтів в критичних станах» (Державний реєстраційний номер 0123U104848; термін виконання: 01.2024 - 11.2027 рр.)

Мета роботи: підвищення ефективності інтенсивної терапії у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою шляхом обґрунтування і впровадження в клінічну практику індивідуалізованих значень показників температури та церебральної оксигенації на підставі вивчення патофізіологічних ланок вторинного пошкодження головного мозку.

Завдання дослідження:

1. Вивчити вплив методу цільового температурного контролю у комплексі інтенсивної терапії на швидкість нормалізації температурного гомеостазу у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою, асоційованою з розвитком гіпертермії.
2. Визначити взаємозв'язок між температурою тіла та рівнем лактату і сатурації киснем гемоглобіну югулярної крові для обґрунтування ролі температурного контролю в нормалізації церебрального метаболізму.
3. Дослідити динаміку рівня лактату і сатурації югулярної крові при проведенні цільового температурного контролю у пацієнтів з тяжкою ЧМТ, асоційованою з розвитком гіпертермії.
4. Провести порівняльний аналіз між стандартною інтенсивною терапією та включенням до неї цільового температурного контролю на динаміку неврологічного відновлення у пацієнтів з тяжкою ЧМТ, асоційованою з розвитком гіпертермії.
5. Визначити, у пацієнтів з тяжкою ЧМТ, стан показників прихованої нетолерантності до анемії на підставі аналізу доставки та споживання кисню при рівні гемоглобіну в діапазоні 70-90 г/л.
6. Обґрунтувати персоналізований підхід до визначення показань до гемотрансфузії у пацієнтів з тяжкою ЧМТ на основі інтегральної оцінки показників доставки та споживання кисню.

Об'єкт дослідження: порушення температурного гомеостазу та оксигенації тканин головного мозку у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії

Предмет дослідження: температурні, гемодинамічні та біохімічні показники; динаміка відновлення неврологічних функцій; зміни показників газообміну та кислотно-основного стану крові; кінцеві показники лікування:

рівень летальності та якість неврологічного відновлення при виписці з лікувального закладу.

Методи дослідження: лабораторні загальноклінічні (рівень гематокриту, гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів), лабораторні біохімічні (рівень лактату), показники газового та кислотно-лужного складу крові (P_{aO_2} , P_{vO_2} , P_{vCO_2} , P_{aCO_2} , S_{pO_2} , S_{aO_2} , S_{vO_2}), інструментальні (показники гемодинаміки АТсис., АТдиа., ЧСС), розрахункові (добовий діурез, САТ, рівень CaO_2 , CvO_2 , O_2ER), методи статистичної обробки даних.

Наукова новизна дослідження:

- доведено, що застосування технології цільового температурного контролю в умовах інтенсивної терапії тяжкої черепно-мозкової травми дозволяє не лише ефективно коригувати гіпертермію, але й досягати стабілізації церебрального метаболізму, про що свідчить достовірне зниження рівня лактату югулярної крові;

- вперше встановлено наявність тісного кореляційного зв'язку між температурою тіла та показниками церебрального метаболізму і оксигенації (лактат югулярної крові, S_{jvO_2}), що обґрунтовує використання методики цільового температурного контролю як інструменту регуляції церебрального гомеостазу;

- науково підтверджено, що підтримання нормотермії сприяє покращенню показників церебральної оксигенації, а також прискорює відновлення свідомості й зменшує частоту тяжких неврологічних порушень, що підвищує ефективність інтенсивної терапії;

- вперше запропоновано персоналізований підхід до визначення показань для гемотрансфузії у пацієнтів із тяжкою ЧМТ з урахуванням індивідуальної толерантності до анемії на основі показників S_{vO_2} та O_2ER , що дозволяє уникнути необґрунтованих або навпаки запізнених гемотрансфузій.

Практичне та теоретичне значення дослідження. Результати дослідження поглиблюють уявлення про патофізіологічні механізми вторинного пошкодження головного мозку при тяжкій черепно-мозковій травмі. Вперше обґрунтовано значення температурного гомеостазу як ключового чинника, що впливає на церебральний метаболізм, оксигенацію та ступінь вторинного пошкодження головного мозку. Встановлено тісний кореляційний зв'язок між температурою тіла, рівнем лактату в югулярній крові та сатурацією венозної крові киснем, що дозволяє розглядати ці показники як інтегральні маркери метаболічного стану головного мозку.

Практичне значення дослідження полягає у впровадженні в клінічну практику методу цільового температурного контролю, що забезпечує підтримання нормотермії як елемента нейропротекції. Запропоновано алгоритм застосування апаратної системи охолодження для досягнення та стабілізації цільових температурних значень, що сприяє зниженню метаболічного стресу та покращенню показників церебральної оксигенації. Обґрунтовано доцільність щоденного моніторингу температури тіла, рівня лактату, сатурації $SjvO_2$, а також оцінки стану пацієнта за шкалами ком Глазго і СРС як частини стандартного підходу в інтенсивній терапії.

Окремо доведено ефективність персоналізованого підходу до оцінки толерантності до анемії у пацієнтів із тяжкою ЧМТ. Замість орієнтації виключно на рівень гемоглобіну, запропоновано включати до моніторингу показники центральної венозної сатурації киснем та розраховувати коефіцієнт екстракції кисню, що дозволяє своєчасно виявляти приховану нетолерантність до анемії. Такий підхід підвищує точність трансфузійних рішень, запобігає гіпоксичним ускладненням та може бути використаний для удосконалення локальних клінічних протоколів інтенсивної терапії.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею, виконаною аспіранткою під керівництвом доктора медичних

наук, професора Царьова Олександра Володимировича. Визначення мети, формювання основних задач дослідження, розробка стратегії інтенсивної терапії у пацієнтів з тяжкою ЧМТ асоційованою з розвитком гіпертермії та алгоритм оцінки толерантності до анемії у пацієнтів з ТЧМТ на підставі визначення Hb, SvO₂, O₂ER - здійснювались спільно з науковим керівником. Авторкою був здійснений патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних джерел за темою наукової роботи, самостійно проведений підбір і обстеження 98 хворих включених у дослідження, виконана статистична обробка, інтерпретація та систематизація отриманих даних, підготовлені наукові публікації з оприлюдненням отриманих результатів дослідження та написані усі розділи дисертаційної роботи. Висновки та розробка практичних рекомендацій визначені разом з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Отримані результати дисертаційного дослідження були презентовані та обговорені у рамках міжнародних та національних науково-практичних конференціях: V Міжнародний Симпозіум «Нові горизонти анестезіології, інтенсивної терапії критичних станів та лікування болю» (м. Дніпро, 2021р.), XXI наукової конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки» (м. Дніпро, 2021р.), Конгрес анестезіологів України (м. Київ, 2022 р.), Конгрес анестезіологів України (м. Київ, 2023 р.),

Публікації. За темою дисертації опубліковано п'ять наукових публікацій, зокрема дві статті у журналі, що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus, одна стаття у виданні індексованому у міжнародній наукометричній базі Web of Science, дві статті у наукових журналах категорії В, які рекомендовані МОН України та три тези доповідей у збірниках міжнародних та національних науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою обсягом 163 сторінки друкованого тексту. Робота містить наступну

структуру: анотація (представлена українською та англійською мовами), перелік наукових публікацій авторки, перелік умовних скорочень, вступ, розділ присвячений огляду літератури, розділ з матеріалами та методами досліджень, чотири розділи з отриманими результатами проведеного дослідження, висновки, практичні рекомендації, перелік використаних джерел, додатки. Робота містить 14-ть таблиць, 18 рисунків та 3-и формули. Перелік використаних джерел складається з 173 джерела викладених на 20 сторінках.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Епідеміологія черепно-мозкової травми

Травматичне ушкодження головного мозку є складною, недостатньо дослідженою глобальною, не тільки медичною, а й соціально-економічною проблемою [1, 2].

Щороку черепно-мозкову травму у США отримує 1,7-2 мільйони людей, а загалом у світі приблизно 69 мільйонів [3, 17]. Це пов'язано з активними процесами урбанізації, впровадженням сучасних технологій, дорожньо-транспортними пригодами, військовими конфліктами та іншими факторами [17, 18]. Незважаючи на те, що рівень смертності від ЧМТ знизився за останнє десятиліття, інвалідність асоційована з ЧМТ продовжує залишатися на високому рівні. Сьогодні ЧМТ є основною причиною інвалідності серед дорослих віком до 40 років [19, 20].

Близько 50 % пацієнтів, які отримують помірну або тяжку ЧМТ навіть після проходження стаціонарного лікування та реабілітації мають проблеми у повсякденному функціонуванні, знижену якість життя або помирають у перші 5 років після травми [21, 22].

Центр контролю та профілактики захворювань США повідомляє, що орієнтовно 5,3 мільйони американців живуть з наслідками перенесеної ЧМТ. Приблизно половина американців, які отримали ЧМТ, мають принаймні якусь тимчасову інвалідність [22, 23]. В Іспанії щорічна кількість ЧМТ оцінюється у 200 нових випадків на 100 000 населення. З цих пацієнтів 70% мають добре відновлення, 9% померли на етапі транспортування, 6% померли під час госпіталізації, і 15% мають функціональну інвалідність [24]. Популяційна смертність від ЧМТ у Китаї оцінюється приблизно в 13 випадків на 100 000 осіб [25].

Часто постраждалі мають короткострокові або довгострокові емоційні, когнітивні, поведінкові та фізичні порушення, які не тільки впливають на пацієнтів та їх родини, а стають значною проблемою громадського здоров'я [26].

Прямі витрати на лікування пацієнтів з ЧМТ можуть становити 13,1 мільярда доларів США на рік. Однак непрямі витрати ще більші; повідомляється, що витрати через втрату продуктивності складають 64,7 мільярда доларів США [27].

В Україні кількість випадків черепно-мозкової травми, коливається залежно від регіону та становить 2,3-6 випадків на 1000 населення та є причиною смерті 10–11 тис. громадян щороку. Такий показник відповідає рівню смертності 2,4 випадки на 10 000 населення (для прикладу цей показник у США — 1,8–2,2) [28]. Сьогодні на тлі гарячої фази війни в Україні ЧМТ є провідною причиною смерті на полі бою, а серед поранених, які вижили, її частота перевищує 40%. Відзначається тенденція до зростання кількості постраждалих з більш тяжкими травмами голови [29].

Таким чином черепно мозкова травма займає лідируючі позиції серед причин смертності та інвалідності у світі. Пошук нових методів впливу на ланки патогенезу є однією з пріоритетних завдань нейроінтенсивної терапії.

1.2. Патофізіологічні механізми розвитку черепно мозкової травми

Черепно-мозкова травма визначається як зміна функцій головного мозку у відповідь на вплив зовнішньої сили. Ця зовнішня сила передає механічну енергію до мозку в такій мірі, що порушує його здатність до нормального функціонування, при цьому ступінь ушкодження варіює в залежності від рівня енергії удару [30, 31].

Тяжка черепно-мозкова травма виникає внаслідок сильного зіткнення, прискорення-сповільнення та обертальних рухів головного мозку, що призводить до порушення його функціонування [32]. Патофізіологічні механізми

пошкодження головного мозку при черепно-мозковій травмі базуються на дії первинних і вторинних пошкоджуючих факторів.

Первинне пошкодження. Первинне пошкодження виникає безпосередньо у момент травми і розвивається за короткий час. Травмуюча сила, її інтенсивність та тривалість дії визначає об'єм, локалізацію та кількість первинних вогнищ. Окрім фокальних уражень, мозок також отримує розсіяні механічні пошкодження [33, 34]. У зоні травматичного ураження формуються вогнища некрозу мозкової тканини, відзначаються структурні зміни нейронів та гліальних клітин, синаптичні пошкодження. Порушується морфологічна цілісність судин та виникає їх тромбоз [35]. Навколо первинного вогнища формується зона, де клітини не мають суттєвого структурного пошкодження і зберігають свою життєздатність, однак критично реагують на порушення доставки кисню і глюкози. До первинного травматичного ураження мозку відносять внутрішньочерепні гематоми (епідуральна, субдуральна, інтрацеребральна та субарахноїдальна), забої мозку та дифузне аксональне пошкодження [36].

Вторинне пошкодження. Вторинне пошкодження мозку розвиваються за години, дні або тижні після події і пов'язані з фатальними наслідками. Вторинне пошкодження це вироблена еволюційно запальна реакція, що розвивається у відповідь на первинне механічне ушкодження. Під час якої у клітинах запускається комплекс деструктивних біохемічних реакцій, які мають тісний взаємозв'язок одна з одною [37]. Найбільш значимими серед них є порушення внутрішньоклітинного метаболізму, ексайтотоксичність, утворення вільних радикалів кисню з активацією перекисного окислення ліпідів, нейрозапалення, дефіцит нейротрофічних факторів, процеси апоптозу і некрозу клітин [36, 37]. Окрім того гостро пошкоджений мозок стає особливо чутливий до системних дисфункцій, таких як гіпотензія, гіпоксемія, анемія, гіпертермія, які можуть поглибити нейрональне пошкодження [17, 38, 39].

Таким чином вторинне пошкодження головного мозку призводить до порушення процесів ауторегуляції, розвитку потенційної ішемії мозку і запуску ішемічного каскаду [40]. Тому після первинної травми основною парадигмою ведення нейрореанімаційних пацієнтів є запобігання розвитку вторинного пошкодження головного мозку [17].

Череп є змкнутим простором, що містить всередині взаємопов'язані компоненти, кожен з яких займає певний об'єм цього простору. До 10-12% об'єму займає спино-мозкова рідина, кров займає від 5 до 10%, тканинна вода – близько 60-70%, і на долю твердого залишку припадає 10-15% від загального внутрішньочерепного об'єму. Згідно з положеннями доктрини Монро-Келлі всередині черепа обов'язково має бути баланс між трьома основними компонентами, а саме власне тканиною головного мозку, спинномозковою рідиною та кров'ю. При порушенні цього балансу, у випадку, коли об'єм одного з компонентів збільшується або виникає додатковий компонент (у контексті черепно-мозкової травми це внутрішньочерепні гематоми) у відповідь компенсаторно зменшується об'єм інших складових. Однак, у випадку, коли компенсаторні механізми не працюють виникає внутрішньочерепна гіпертензія і як наслідок до дислокаційного синдрому. У цьому випадку тканини мозку зміщуються притискаючись до кісткових структур або сполучнотканинних утворень, що спричиняє порушення функціонування головного мозку [41].

Одною з фізіологічних особливостей кровопостачання головного мозку є здатність до саморегуляції мозкового кровотоку. Феномен ауторегуляції мозкового кровотоку передбачає активацію механізмів, які забезпечують стабільність церебрального перфузійного тиску (ЦПТ), у відповідь, як на коливання системного артеріального тиску, так і внутрішньочерепного тиску (ВЧТ). Завдяки цьому механізму головний мозок має можливість забезпечити стабільний кровотік для задоволення метаболічних потреб незалежно від коливань системного АТ, положення голови у просторі та концентрації

розчиненого у крові CO_2 [42]. Значення ЦПТ інформативне як щодо визначення засобів лікування, так і прогнозу захворювання. Цільові значення ЦПТ знаходяться в діапазоні 50-70 мм рт. ст. Зниження ЦПТ менше 50 мм рт. ст. вказує на можливість виникнення ішемії мозку і потребує корекції [43].

Одним з головних факторів, що визначає рівень ЦПТ є внутрішньочерепний тиск. ВЧТ це гідростатичний тиск усередині черепної коробки, що залежить від об'єму головного мозку, спинномозкової рідини (ліквору) і крові в судинах мозку. У здорової людини в положенні лежачі на спині становить від 5 до 10 мм рт. ст. (верхня межа – 15 мм рт. ст.) [32].

При виснаженні компенсаторних механізмів, підтримуючих ВЧТ на постійному рівні, виникає невідповідність між об'ємом черепа та незмінним простором всередині черепа, що призводить до підвищення ВЧТ і, відповідно, до розвитку внутрішньочерепної гіпертензії (ВЧГ) [44]. У пацієнтів з травмою голови ВЧТ від 20 до 30 мм рт. ст. означає помірну внутрішньочерепну гіпертензію, 30-40 мм рт. ст. – середнього ступеня, а значення вище 40 мм рт. ст. – тяжка ВЧГ із загрозою для життя. Серед позачерепних факторів, що сприяють розвитку внутрішньочерепної гіпертензії відносяться: артеріальна гіпотонія, гіпоксія, гіпо- і гіперкапнія, гіпертермія, порушення водно-електролітного обміну [45, 46].

Внаслідок внутрішньочерепної гіпертензії знижується мозковий кровоток (МК) і порушується перфузія головного мозку. Таким чином підвищення ВЧТ має важливе прогностичне значення для оцінки перебігу і результату лікування ЧМТ [47, 48].

З розвитком ВЧГ запускається ланцюг патологічних реакцій, що призводить до порушення оксигенації і метаболізму нейронів. Варто відзначити, що у потерпілих з ЧМТ критичний поріг мозкового кровотоку при якому розвиваються необоротні пошкодження нейронів і клітин нейроглії становить 15 мл/100г/хв., порівняно з 5-8,5 мл/100г/хв. у пацієнтів з ішемічним інсультом [49].

При зниженні МК до зазначених показників запускається ішемічний каскад. Через порушення енергетичного метаболізму клітини втрачають здатність до підтримання сталого мембранного потенціалу та концентрації іонів. Як наслідок виникає вихід іонів калію (K^+) з клітин та надходження іонів натрію (Na^+) разом із водою у середину клітин, що у свою чергу зумовлює розвиток цитотоксичного набряку. Деполяризація мембран, що супроводжує цей процес, стимулює вивільнення великої кількості збуджуючих амінокислот, наприклад глутамат, аспартат. Надалі вони активують процес надходження у клітину надмірної кількості іонів кальцію (Ca^{2+}), який запускає каскад біохімічних реакцій за участю протеаз, ліпаз, нуклеаз. Активовані ферменти у поєднанні з підвищеним утворенням кисневих вільних радикалів спричиняють руйнування плазматичних мембран, пошкодження цитоскелета та як наслідок – загибель клітин. Це у свою чергу супроводжується вазоконстрикцією та підвищеною проникністю судинної стінки [50, 51, 52].

Через порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єру виникає проникнення компонентів плазми крові у ділянку травматичного пошкодження. Ці речовини мають виражені осмотичні властивості, що спричиняє надмірне накопичення рідини у міжклітинному просторі та обумовлює розвиток вазогенного набряку мозку. За рахунок збільшення об'єму міжклітинної рідини виникає підвищення внутрішньочерепного тиску, що додатково ускладнює церебральну перфузію, поглиблює гіпоксичні зміни та сприяє збільшенню обсягу ураження. Подальше прогресування набряку може викликати зміщення мозкових структур, компресію шлуночкової системи та розвиток транстенторіального вклинення або вклинення мигдаликів мозочка у великий потиличний отвір [53, 54, 55].

Не менш важлива у розвитку ішемії є експресія генів, які кодують фактори запалення. На цьому етапі активована ішемією мікроглія, астроцити, нейрони посилюють секрецію нейротоксичних медіаторів запалення, серед яких

найважливіше значення мають прозапальні цитокіни IL-1, IL-6, TNF- α . Під їх впливом посилюється продукція гострофазних білків (С-реактивний білок, фактори компліменту) та підвищується синтез токсичних сполук (лейкотрієнів, простагландину, кініну) [56, 57, 58].

Паралельно з розвитком вторинних пошкоджень, що виникають у відповідь на травматичне ушкодження, в клітинах активуються механізми нейропротекції та нейрорегенерації. Провідне значення в реалізації цих відновлювальних процесів мають ендogenous нейротрофічні фактори (НТФ) — специфічні внутрішньоклітинні білки з нейрорегуляторними властивостями, які здатні опосередковано впливати на активність клітинного геному, регулюючи виживання, ріст і відновлення нейронів. [58, 59, 60].

Таким чином, ключове значення в пошкодуючій дії на нейрони мають послідовно виникаючі патофізіологічні механізми:

- зниження МК
- глутаматно-кальцієва ексайтотоксичність
- утворення вільних радикалів
- оксидантний стрес
- місцеве запалення і генетично запрограмована загибель клітин.

Процеси вторинного ушкодження значно погіршують стан тяжкості пацієнтів з ЧМТ, погіршують відновлення психічної та моторної діяльності у пацієнтів і підвищують ризик розвитку несприятливого неврологічного результату.

1.3. Особливості церебральної оксигенації

Вага мозку становить лише 2% від маси людського тіла, але мозкова тканина використовує 25% глюкози та приблизно 20% кисню, спожитого організмом для нормальної роботи [61]. Кисень є життєво важливим для виживання нейронів. Оскільки мозок не може запасати і зберігати кисень, він

потребує безперервного надходження O_2 для забезпечення свого основного джерела енергії, яким є аденозинтрифосфат (АТФ) [62, 63, 64].

Церебральна оксигенація - це баланс між надходженням і споживанням кисню, який значною мірою відображає адекватність церебральної перфузії [13, 65, 66]. На забезпечення доставки кисню до мозку впливають такі параметри, як артеріальний тиск, рівень гемоглобіну, системна оксигенація, температура тіла та транспорт кисню до системи церебральної мікроциркуляції. Коли доставка кисню недостатня або клітини з різних причин не можуть його метаболізувати, це призводить до розвитку тканинної гіпоксії, яка виступає фактором вторинного пошкодження мозку, негативно впливаючі на перебіг та клінічний результат лікування у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. В зв'язку з чим, моніторинг церебральної оксигенації є важливою складовою розширеного нейромоніторингу у відділенні інтенсивної терапії [65, 67, 68].

Регулювання кровотоку та доставки кисню до мозкової тканини є критичним для функціонування мозку. $CMRO_2$ – це показник швидкості споживання кисню та енергетичного гомеостазу в мозку, у здорових людей в середньому становить 3,5 мл кисню/100 г тканини/1 хв. Важливо відзначити, що 75–80% енергії, споживаної нейронами, використовується в синапсах для відновлення потенціалів нейронної мембрани, втрачених під час деполяризації [69, 70, 71].

Кисень транспортується до мозкових клітин шляхом дифузії крові з капілярів до мітохондрій у яких він споживається як частина оксидативного метаболізму. Мітохондрії проявляють високу метаболічну активність та мають важливу роль у аеробному виробництві енергії, а їхня основна функція - виробництво АТФ за допомогою окисної фосфорилляції. Дисфункція мітохондрій є основним чинником у виникненні пошкодження клітин, впливає на оксидативну фосфорилляцію та видалення цитохрому С у цитозолі. Основними механізмами впливу є оксидативний стрес і перевантаження Ca^{2+} [69, 71, 72, 73].

Для моніторингу стану церебральної оксигенації існують різні інвазивні та неінвазивні технології, серед яких виділяють визначення сатурації кисню у югулярній вені ($SjvO_2$), рівня парціального тиску кисню у тканині мозку ($PtiO_2$) та методика інфра - червоної спектроскопії (NIRS), але останні два мають свої обмеження, включаючи їх вартість та недоступність особливо в країнах із середнім або низьким ресурсним забезпеченням [66, 74].

Оксиметрія яремної вени є одним із приліжкових та доступних методів, який використовується для моніторингу церебральної оксигенації, особливо у пацієнтів із ЧМТ. Цей метод базується на концепції, згідно з якою майже вся венозна система мозку впадає у внутрішні яремні вени через яремну цибулину. Яремний синус містить кров, що відтікає з обох півкуль головного мозку, причому приблизно 70% крові надходить з тієї ж самої півкулі, а 30% — із протилежної. У більшості пацієнтів одна сторона має домінуючий венозний відтік, і найчастіше це права сторона. Згідно з принципом Фіка, насичення гемоглобіну киснем, виміряне в яремній цибулині, відображає різницю між кількістю кисню, що надходить у мозок, і кількістю кисню, споживаного тканиною мозку [75, 76].

Причина, чому моніторинг $SjvO_2$ є кращим, ніж інші методи, полягає в тому, що він може контролювати насичення крові киснем у всьому мозку та фіксувати тенденцію зміни в реальному часі. Однак, оскільки моніторинг $SjvO_2$ оцінює рівень кисню в крові всього мозку, він менш чутливий до регіональної церебральної ішемії та гіпоксії. Таким чином, нормальне значення $SjvO_2$ не обов'язково вказує на відсутність регіональної церебральної ішемії. Однак низьке значення $SjvO_2$ завжди вказує на зниження церебрального кровотоку [13, 77].

Нормальне значення $SjvO_2$ знаходиться в діапазоні 55-75%. Рівень $SjvO_2 \geq 75\%$ вказує або на збільшення доставки кисню, або на зниження швидкості метаболічного споживання кисню в мозку. І навпаки, значення $SjvO_2 < 55\%$

вказують на зниження доставки кисню або збільшення $CMRO_2$. Було доведено, що яремна десатурація кисню пов'язана з несприятливими неврологічними наслідками ЧМТ [78, 79].

Рекомендації «Brain Trauma Foundation 2016» визначили рівень $SjvO_2 < 50\%$ критичним порогом (рекомендація рівня III) [80].

У ряді досліджень звертається увага на ранній моніторинг $SjvO_2$ для своєчасного виявлення змін у церебральному кровотоку, а також $SjvO_2$ визначається як фактор, який суттєво пов'язаний з прогнозом неврологічного відновлення при ЧМТ [13].

У пацієнтів із тяжкою ЧМТ моніторинг $SjvO_2$ допомагає виявити ішемію, яка може бути спричинена як системними, так і внутрішньочерепними факторами [81]. Одним з цих факторів є розвиток гіпертермії, яка чинить свій негативний вплив через різні механізми включаючи підвищення метаболізму у мозку, що призводить до поглиблення гіпоксичного пошкодження головного мозку. Було продемонстровано, що підвищений температурний градієнт має значну зворотну кореляцію з $SjvO_2$ при церебральному перфузійному тиску > 50 мм рт. ст. [4, 82].

Порушення доставки кисню зупиняє потік електронів та перериває утворення "протонного рушійного механізму", який важливий для виробництва АТФ. Звичайно, клітини можуть виробляти АТФ анаеробно за допомогою гліколізу. Однак цей процес менш ефективний, недостатній для метаболічних потреб, а також призводить до підвищення рівня лактату, зниженню рівня рН та розвитку поза- і внутрішньоклітинного ацидозу [71].

Серед метаболічних показників особливої уваги заслуговує динаміка рівня лактату. Його слід розглядати як маркер, що відображає тканинну гіперперфузію, а також виступає в якості предиктора несприятливих наслідків [8]. Так, у пацієнтів з тяжкою ЧМТ високий рівень лактату свідчить про порушення системної доставки кисню та розвиток мітохондріальної дисфункції [9, 10, 11].

Підвищений рівень лактату не є чітко та універсально визначеним, але більшість досліджень використовують граничні значення від 2,0 до 2,5 ммоль/л, тоді як «високий» рівень лактату, який тісно корелює з підвищенням рівня летальності, становить $>4,0$ ммоль/л. Підвищений рівень лактату асоційований з більшим неврологічним дефіцитом та більшою потребою у вазопресорній або респіраторній підтримці [8, 83, 84].

У нещодавньому дослідженні було продемонстровано, що рівень лактату в якості маркера тяжкості пошкодження головного мозку, повинен бути включений у скринінг всіх пацієнтів з ЧМТ починаючи з догоспітального етапу, бо це може допомогти знизити смертність і покращити результати лікування, завдяки ранній, швидкій і кращій ідентифікації пацієнтів із групи ризику [12].

Фактори які відіграють провідну роль у транспортуванні та використанні кисню головним мозком відображені у мнемоніці «THE MANTLE». Вона включає у себе T – температуру, H – гемоглобін, E – електролітний і кислотно-основний баланс, M – метаболізм, A – артеріальний тиск, N – нутритивний статус та рівень глюкози, T – артеріальний кисень, L – штучна вентиляція легень, E – набряк мозку та контроль ВЧТ [65].

У роботі основна увага приділена двом факторам: температурі та рівню гемоглобіна.

1.4. Гіпертермія як фактор вторинного ушкодження головного мозку при черепно-мозковій травмі

Терморегуляція, забезпечуючи на постійному рівні внутрішню температуру тіла, спрямована як на попередження порушень теплового балансу організму, так і на його відновлення. Сталість температури внутрішнього середовища (теплокровність або гомойотермність) являє собою досягнення еволюції, яке забезпечує нормальну діяльність центральної нервової системи у вищих організмів [85, 86]. У гомойотермних організмів температура центральних

областей тіла (ядра тіла) підтримується на постійному рівні з високою точністю. Коливання у діапазоні 1 °С спостерігаються протягом циркадного ритму, а також в діапазоні 0,5 °С у жінок, в залежності від фази менструального циклу [86]. Зокрема при функціонуванні «фізіологічного термостату» коливання температури головного мозку не перевищує кількох сотих градуса тому, що при зміні температури тіла на 1-1,5 °С різко знижується розумова і фізична працездатність [87, 88].

Нормальна температура тіла становить від 36,0 до 37,5°C з індивідуальною варіабельністю 0,5-1,0°C [85]. Згідно останніх міжнародних рекомендацій Товариства медицини критичних станів та Товариства інфекційних захворювань (SCCM/IDS) з оцінки лихоманки у дорослих пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії, які були опубліковані у 2023 році, гіпертермію визначають як підвищення температури тіла $\geq 38,3$ °C [89].

Приблизно у 50% пацієнтів відділень інтенсивної терапії є характерним розвиток гіпертермії. Найчастіше гіпертермічний синдром розвивається у пацієнтів нейрореанімаційного профілю, сягаючи рівня 70% [90, 91].

У цілому лихоманка є елементом скоординованої системної відповіді на імунологічну загрозу, яка включає вегетативні, поведінкові та нейроендокринні процеси. Хоча будь-яка лихоманка за визначенням є гіпертермією, не всі гіпертермічні реакції відносяться до лихоманки [92, 93]. Так, якщо підвищенню температури тіла не передувало екзогенний подразник, такий як інфекція, така реакція є гіпертермією, а не лихоманкою. Треба підкреслити, що у пацієнтів нейрореанімаційного профілю, тільки у 50 % випадків розвиток гіпертермії пов'язаний з інфекційним процесом [94, 95, 96].

Лихоманка є адаптивною реакцією, оскільки зміна контрольної точки регуляції є еволюційно важливим адаптивним механізмом направленим на боротьбу з патогенними мікроорганізмами [90]. Вказана адаптивна реакція включає в себе збільшення міграції нейтрофілів та секреції IL-1, проліферацію T-

лімфоцитів, підвищену продукцію інтерферону та секрецію хімічних речовин, які є антибактеріальними, протипухлинними та/або противірусними за своєю природою. Ця скоординована так звана «гострофазова реакція» може виникати у відповідь на запалення асоційоване з ЧМТ, оскільки гіпертермія може бути викликана не тільки інфекцією, а й ендогенними пірогенами, які виділяються при пошкодженні нейронів [97].

Під час лихоманки інфекційної етіології екзогенні пірогени, що є складовими елементами патогенних бактерій і вірусів впливають на лейкоцити, моноцити, макрофаги та лімфоїдну тканину стимулюючи вивільнення ендогенних пірогенів, які досягають до гіпоталамусу. Як наслідок запускається процес продукції нейромедіаторів запалення (в основному простагландинів), що і призводить до підвищення температури [98]. Підвищення температури тіла при інфекційному процесі може забезпечити захист організму кількома механізмами. По-перше, патогени часто демонструють оптимальну реплікацію при температура нижче 37 °С, таким чином підвищена температура тіла пригнічує розмноження збудників. По-друге, підвищення температури з 36 °С до 41,5 °С підвищує антимікробну активність багатьох класів антибіотики *in vitro*. По-третє, підвищення температури також може бути пов'язане з активацією механізмів вродженого імунітету. Проте, температура >40 °С асоційована з підвищенням рівня летальності, виступаючи фактором ушкодження органів і клітин, нівелюючи всі можливі позитивні ефекти гіпертермії [99, 100]. Загибель клітин, залежно від їхнього типу, розвивається при температурі >40-41 °С і збільшується в геометричній прогресії при подовженні часу впливу високої температури [88]. Температура тіла, яка дорівнює 42 °С, має назву «критичний термальний максимум». За такої температури порушується функція мітохондрій з розвитком клітинного енергодефіциту, який призводить до порушень внутрішньоклітинного іонного гомеостазу та мембранного потенціалу клітин. Причому, вказаний цитотоксичний ефект гіпертермії поширюється практично на

усі органи і тканини. Дегідратація, метаболічний ацидоз, місцева гіпоксія посилюють тканинне пошкодження, обумовлене розвитком гіпертермії [101, 102, 103, 104].

Гіпертермія центрального походження. У 1936 році вперше було помічено, що пошкодження переднього гіпоталамусу у кішок призводить до лихоманки, яка не була пов'язана з будь-якими ознаками інфекції. В клінічну практику поняття о гіпертермії центрального походження, вперше ввів Т.С. Erikson в роботі «Neurogenic hyperthermia (a clinical syndrome and its treatment)», яка була опублікована в 1939 році в журналі «Brain». Знайдений ним клінічний феномен був ним виявлений в нейрохірургічній практиці. Він визначив її як стан який характеризується швидким підвищенням внутрішньої температури тіла, при низькій температурі шкірних покривів, що виникає внаслідок ураження головного мозку [104]. Проте на сьогоднішній день термін центральна гіпертермія залишається спірним, оскільки не існує достовірних методів діагностики і вона є діагнозом виключення [98, 103, 105, 106].

В одному з найбільших досліджень епідеміології розвитку гіпертермії, яке включало 13587 пацієнтів з гострими неврологічними станами, які лікувались у відділенні інтенсивної терапії, було виявлено підвищення температури тіла вище 37,5°C у 51%. Серед них за нозологією розвиток гіпертермії був зареєстрований: у 60% пацієнтів з тяжкою ЧМТ, у 54% з САК та у 37% з гострим ішемічним інсультом [107]. Але на жаль у дослідженні не має даних про етіологію гіпертермії.

З метою діагностики етіології гіпертермії необхідно ретельно обстежити пацієнта для виключення інфекційної природи, джерелом якої можуть бути інфекції дихальних шляхів, інтраабдомінальні інфекції, інфекції сечостатевої системи, катетер асоційовані інфекції, сепсис [108, 109]. Окрім того варто виключити венозний тромбоз верхніх або нижніх кінцівок як джерела підвищеної

температури [110]. Важливо проаналізувати призначення та виключити ліки які потенційно можуть спричинити лихоманку [111].

Інший можливий інструмент у діагностичній оцінці лихоманки включає оцінку сироваткових маркерів інфекції, серед яких особливої уваги заслуговує прокальцитонін [89, 111]. Рівень прокальцитоніну починає підвищуватися через 4 години після контакту з бактеріальними патогенами, досягаючи максимального рівня через 6-8 годин. Підвищення рівню прокальцитоніну відображає тяжкість перебігу інфекційного процесу, а динаміка його зниження від вихідних значень дозволяє оцінити ефективність застосованої антибіотикотерапії. У здорових осіб рівень прокальцитоніну становить $<0,05$ нг/мл, на низьку ймовірності системної бактеріальної інфекції вказує підвищення його рівня до $0,5$ нг/мл, високу ймовірності - підвищення у діапазоні $0,5-2$ нг/мл. Рівень понад 2 нг/мл свідчить про наявність системної бактеріальної інфекції. Однак незважаючи на те, що прокальцитонін є маркером системної бактеріальної інфекції, було виявлено підвищення його рівня при тяжких вірусних інфекціях (включаючи грип та COVID-19), що потенційно знижує його діагностичну цінність. Згідно останніх рекомендацій, з метою діагностики бактеріальної інфекції при низькій або середній ймовірності її розвитку у критичних пацієнтів з наявністю гіпертермії та при відсутності чіткого вогнища інфекції, рекомендується визначити рівень прокальцитоніну на додаток до клінічного обстеження [89].

В іншому дослідженні 526 пацієнтів нейрореанімаційного профілю, які мали температуру тіла $>38,3^{\circ}\text{C}$, ознаки синдрому системної запальної відповіді і ізольованого лейкоцитозу, були виявлені схожі ознаки між розвитком гіпертермії центрального генезу (яка була визначена у $46,8\%$ пацієнтів) та лихоманки інфекційного генезу. Єдина виявлена відмінність полягала у розвитку нейтрофіліозу який був більш виражений в групі пацієнтів з лихоманкою інфекційного генезу. Авторами були запропоновані наступні діагностичні критерії розвитку гіпертермії центрального генезу: гіпертермія, яка розвинулася

в перші 3 доби з моменту захворювання, негативні мікробіологічні посіви, нормальна рентгенографічна картина органів грудної клітини. Було також відзначено, що гіпертермія центрального генезу розвивається раніше, а триває довше інфекційної лихоманки (яка більш характерна для нейрореанімаційних пацієнтів старшої вікової групи), що обумовлює надмірне використання антибіотиків із наступним ризиком появи резистентних мікроорганізмів [89, 105, 112].

Виходячи з цього, були визначені великі діагностичні критерії розвитку гіпертермії центрального генезу:

- виникає в результаті пошкодження центрального механізму терморегуляції;
- діагноз встановлюють шляхом виключення інших причин, які могли викликати розвиток гіпертермії (венозний тромбоемболізм, гемотрансфузійні реакції, використання або відміна фармпрепаратів тощо);
- найчастіше має розвиток при тяжких ураженнях головного мозку;
- розвивається протягом перших трьох днів з моменту пошкодження ЦНС;
- температура тіла вища в порівнянні з розвитком лихоманки інфекційного генезу;
- резистентність до лікування фармакологічними жарознижуючими препаратами;
- тривалість протягом кількох днів або тижнів [98, 106].

Специфічні механізми дисфункції терморегуляції після ЧМТ множинні та взаємопов'язані. Є докази, що нестабільність температури після ЧМТ обумовлена прямим пошкодженням гіпоталамуса, аномальним мозковим кровотоком і змінами тону судин, які обмежують розсіювання тепла, метаболічними порушеннями, а також локальною та системною опосередкованою нейрогенною запальною відповіддю. Центральна гіпертермія може бути обумовлена прямим

ураженням гіпоталамуса. Частота ураження гіпоталамуса при аутопсії становить до 42% [113].

Наявність крові у лікворі (особливо у шлуночковій системі) також може стимулювати центр терморегуляції у гіпоталамусі та зумовлювати розвиток центральної гіпертермії. Розвиток гіпертермії може бути пов'язаний з продуктами розпаду гему, включаючи продукцію CO. Вважається, що внутрішньошлуночковий крововилив змінює функцію гіпоталамуса, що призводить до підвищення заданої температури, яка пов'язана з прямим пошкодженням центрів терморегуляції [114]. Це нашло підтвердження у експериментальному дослідженні на кроликах, в якому був виявлений розвиток гіпертермії і підвищення рівня простагландину E в лікворі після введення гемоглобіну у шлуночки [115].

Гіпертермія, як фактор вторинного нейронального пошкодження.

Температура головного мозку значною мірою залежить від метаболічної активності мозкової тканини. На відміну від інших органів, тепло, що виробляється в мозку розсіюється нелегко. Температура мозку залежить насамперед від трьох факторів: місцевого продукування тепла, температури кровоносних судин і мозкового кровотоку [116]. Швидкість метаболізму зростає приблизно на 20–25% при підвищенні внутрішньої температури тіла на 1,5–2 °C. Підвищення температури тіла зумовлює підвищення церебральної утилізації глюкози та швидкості церебрального метаболізму кисню, в середньому на 5–10% при підвищенні температури тіла на 1 градус °C. При цьому, виявлене 10% збільшення метаболізму головного мозку при підвищенні температури на 2 °C, здатне обумовити значне зниження церебрального кровотоку і відповідно оксигенації мозку [71]. В той же час продемонстровано, що гіпертермія не зменшує вміст кисню в тканинах мозку [117].

Слід зазначити, що більш висока температура тіла призводить до кращої здатності підтримувати поглинання кисню (VO_2), а активація під час гіпертермії

симпатичного відділу вегетативного нервової системи, змінюючи функціональний стан серцево - судинної системи в свою чергу впливає на зв'язок між $CMRO_2$ та мозковим кровотоком. Деякі автори припускають, що вазоконстрикція при гіпертермії спричиняє зниження мозкового кровотоку, однак є кілька сумнівів що до цього. По-перше, у гіперметаболічному стані під дією гіпертермії, такі фактори вазодилатації як гістамін, оксид азоту або простаноїди, можуть протидіяти вазоконстрикції. По-друге, артеріальний тиск істотно впливає на цереброваскулярну систему головного мозку. По-третє, гетерогенна реакція тону судин головного мозку може бути змінена самою гіпертермією та модифікацією щільності альфа- та бета-адренорецепторів [118].

До системних ефектів гіпертермії відносять підвищення проникності гематенцефалічного бар'єру (ГЕБ), яка є температурно залежною. Підвищена температура тіла порушує цілісність ГЕБ особливо при зневодненні. Так було відзначено значне збільшення транспорту речовин при температурі $>38-39$ °C, з подальшим прогресивним посиленням проникності ГЕБ при підвищенні температури тіла вище зазначеного рівня [85, 86, 87]. Виявлена кореляція між збільшенням температури і підвищенням внутрішньочерепного тиску у пацієнтів з ЧМТ. Згідно результатів останніх досліджень, було виявлено прямо пропорційне підвищення ВЧТ з розвитком внутрішньочерепної гіпертензії, при перевищенні температури $>37,5$ °C [118]. Збільшення температури мозку може пошкоджувати ендотеліальні клітини головного і спинного мозку, що призводить до дифузії сироваткових білків через ГЕБ сприяючи розвитку набряку мозку [119].

Посттравматична гіпертермія збільшує обсяги контузійних вогнищ, погіршує виживання нейронів, посилює травматичне аксональне пошкодження та погіршує неврологічні наслідки. На молекулярному та клітинному рівні гіпертермія призводить до підвищеного вивільнення цитокінів, більшої активності нейтрофілів і підвищених метаболічних витрат, підвищеного

накопичення лейкоцитів, збільшення проникності судин і пошкодження аксонів. Гіпертермія також збільшує утворення активних форм кисню та азоту, підвищує нейротрансмітерну ексайтотоксичність та активує апоптоз. Найбільш температурно - чутливими елементами нервових клітин є мітохондріальні та цитоплазматичні мембрани, причому незворотні зміни структури білка, очевидно, відбуваються при температурі $>40^{\circ}\text{C}$ [101]. При підвищенні температури швидкість пошкодження зростає, крім того, гіпертермія потенціює нейрональне пошкодження, викликане гіпоксією та ішемією [120]. Загибель клітин може розвиватися безпосередньо негайно. Висока температура може викликати набухання та некроз клітин у момент або невдовзі після дії теплового стресу. Більш помірна гіпертермія може спричиняти загибель клітин протягом наступних кількох днів [86, 88, 120, 121].

Інтегрально гіпертермія центрального генезу обумовлює розвиток наступних патофізіологічних ланок:

- підвищення продуктів енергетичного метаболізму (включаючи продукцію CO_2);
- збільшення споживання кисню;
- розвиток ацидозу;
- підвищення рівня глутамату та розвитку ексайтотоксичності;
- збільшенню церебрального кровотоку, що вторинно обумовлює підвищення ВЧТ;
- активації NO-медіаторного пошкодження;
- порушення функції іонних каналів, які регулюються температурою (насамперед кальцієвих та потенціал - пов'язаних калієвих);
- підвищення акумуляції лейкоцитів зі збільшенням температури;

- пошкодження ендотеліоцитів та розвиток вторинної підвищеної проникливості плазменних білків через ГЕБ з розвитком набряку головного мозку [86, 88, 98, 102, 120, 122].

В цілому, гіпертермія корелює з більш гіршими неврологічним прогнозом і більш високим рівнем смертності [118, 123]. Гіпертермія була визначена як важливий прогностичний фактор, який подовжує час перебування пацієнтів як у відділеннях інтенсивної терапії, так і у лікарні в цілому. Також виявлено триразове збільшення рівня смертності у пацієнтів з розвитком гіпертермії [97].

Було виявлено, що пацієнти які мали температуру головного мозку (яка була виміряна інтрапаренхиматозно) в перші 24 годин після отримання ЧМТ в діапазоні 36,5-38,0°C (внутрішньомозкова температура перевищує температуру тіла на 1,1 °C), мали меншу вірогідністю смерті, натомість температура мозку вища вказаного діапазону асоціювалась з високим рівнем смертності та поганим неврологічним відновленням [121, 124, 125, 126].

Напрямки інтенсивної терапії гіпертермії центрального генезу.

Боротьба з гіпертермією поділяється на фармакологічні і фізичні методи. Застосування жарознижувальних засобів (ацетамінофен, ібупрофен, диклофенак) є традиційним методом вибору при розвитку гіпертермічного синдрому. Стандарним антипиретичним препаратом в клінічній практиці є ацетамінофен, який використовують в добовій дозі 4-6 г/добу [127].

Фізичні методи включають реалізацію сучасної концепції цільового температурного контролю (ЦТК) (Target Temperature Control - ТТС), в основі якої спочатку малося на увазі проведення лікувальної гіпотермії. І тільки згодом - забезпечення контрольованої нормотермії. Реалізація ЦТК можлива, як за рахунок використання неінвазивних методів (охолоджувальні ковдри, мішки з льодом) та інвазивних (внутрішньовенні інфузії 4 °C розчинів кристалоїдів, езофагальне охолодження) [89, 127, 128, 129, 130, 131].

Отже, рання та точна діагностика гіпертермії, а також використання фармакологічних і фізичних методів боротьби з нею у пацієнтів з черепно-мозковою травмою може потенційно покращити перебіг та відновлення у ранньому післятравматичному періоді.

1.5. Вплив анемії та трансфузії еритроцитів на перебіг черепно-мозкової травми

Концентрація Hb є одним із показників оксигенації головного мозку. Доставка кисню (DO_2) у мозок характеризується вмістом артеріального кисню (CaO_2) та мозковим кровотоком (CBF): $DO_2 = CaO_2 \times CBF$, де $CaO_2 = (Hb \times SaO_2 \times 1.39) + PaO_2$. Мозковий кровоток визначається серцевим викидом і розміром церебральних судин. Згідно рівняння, значне зниження гемоглобіну може призвести до зниження DO_2 у мозку і приводити до тканинної гіпоксії, особливо якщо компенсаторні механізми скеровані на підтримку тканинної оксигенації не працюють. У відповідь на анемію збільшується серцевий викид завдяки активації каротидних та аортальних хеморецепторів, це призводить до підвищення частоти серцевих скорочень і ударного об'єму лівого шлуночка для збільшення мозкового кровотоку [17, 132, 133].

Церебральна вазодилатація відбувається за рахунок підвищеної продукції оксиду азоту (NO) ендотеліальними клітинами та периваскулярними нейронами з метою поліпшення мозкового кровотоку та збереження доставки кисню. Інші супутні механізми включають збільшення екстракції O_2 тканиною головного мозку і зниження в'язкості крові, що збільшує венозне повернення і знижує системний судинний опір для покращення перфузії мікроциркуляторного русла [17, 134].

У здорових людей ці компенсаторні механізми підтримують оксигенацію головного мозку до досягнення критичного порогового значення гемоглобіну,

який становить 50-60 г/л і нижче за який розвивається тканинна гіпоксія з прогресивним зниженням доставки кисню [17, 133, 135].

Клінічними наслідками гіпоксії є:

- Зниження кисневого насичення тканини мозку, що є передвісником несприятливих результатів після важкого травматичного ушкодження.
- Гіпоксично-ішемічне ушкодження мозку пов'язане зі значною смертністю та інвалідністю [136].
- Вторинна гіпоксія пов'язана з підвищеною продукцією цитокінів та сироваткових біомаркерів MBP та S100 [137].
- Підвищений рівень біомаркерів MBP, S100 та нейроспецифічної енолази асоціюється з несприятливим прогнозом [137].

Незалежно від тяжкості травми у більшості пацієнтів з важкою ЧМТ виникають порушення церебральної ауторегуляції мозкового кровотоку. Втрата ауторегуляції призводить до порушення компенсаторних механізмів, викликаючи поступове розширення судин і зниження CaO_2 . У дослідженнях за допомогою комп'ютерної томографії було показано, що глобальне зниження мозкового кровотоку відбувається протягом декількох годин після ЧМТ, що ще більше погіршує здатність мозку до компенсації [138, 139]. Як наслідок максимальний церебральний кровоток може бути досягнутий при більш високих порогових значеннях $\text{Hb} \sim 90$ г/л, а порушений цереброваскулярний резерв є недостатнім для підтримки адекватної доставки кисню нижче цього рівня гемоглобіну [17, 140, 141].

Черепно-мозкова травма може супроводжуватись гемодинамічною нестабільністю, через крововилив або нейрогенну серцеву недостатність, котрі обмежують здатність збільшувати серцевий викид для компенсації зниження CaO_2 [142].

Одним з важливих факторів у розвитку вторинних пошкоджень є порушення транспорту та доставки кисню до головного мозку. Тому анемія у

гострому періоді госпіталізації потребує особливої уваги клініцистів, а управління гемотрансфузією у пацієнтів з ЧМТ є однією з ключових складових нейроінтенсивної терапії [143, 144].

Починаючи зі статті R.C. Adam и J.S. Lundy «Anesthesia in cases of poor risk: Some suggestions for decreasing the risk», яка була опублікована у 1942 році, протягом наступних 60 років рівень гемоглобіну <100 г/л вважався тригером для проведення трансфузії еритроцитів. В наші часи, вказаний підхід розглядається як ліберальна стратегія гемотрансфузії [143]. І тільки відносно недавно було продемонстровано безпечність та оптимальність використання в якості тригера рівня гемоглобіну ≤ 70 г/л – так звана рестриктивна стратегія гемотрансфузії. У ряді досліджень продемонстровано, що використання ліберальної стратегії може бути пов'язане з розвитком ускладнень та продовженим перебуванням у стаціонарі [17, 145, 146].

Однак на сьогодні відсутня доказова база, яка чітко визначала б цільові рівні гемоглобіну в якості тригера для початку гемотрансфузії у пацієнтів з тяжкою ЧМТ. Продовжуються клінічні дослідження скеровані на порівняння ліберальної та рестриктивної стратегій гемотрансфузії для визначення оптимальних значень гемоглобіну для підвищення шансів на сприятливе функціональне та нейрокогнітивне відновлення [17].

Анемія нерідко супроводжує хворих з ЧМТ і майже половина з них отримує гемотрансфузію. Причина цієї анемії багатофакторна. До основних факторів належать втрата еритроцитів через саму травму, зниження кровотворення, втрата еритроцитів через часті забори крові, зниження виживання еритроцитів та розвиток гемодилуції обумовленої проведенням інфузійної терапії [17, 147, 148, 149].

За даними ряду досліджень, у більшості у пацієнтів з ЧМТ гемотрансфузія збільшує рівень оксигенації головного мозку [150]. Важливо, що трансфузія здатна підвищувати церебральну оксигенацію, але не покращує церебральний

метаболізм [151]. При цьому необхідно наголосити, що рівень гемоглобіну не є інформативним показником адекватності тканинної оксигенації.

Так, згідно результатів дослідження, приріст парціального тиску кисню у тканині головного мозку (P_{btO_2}) після гемотрансфузії не залежав від рівня церебрального перфузійного тиску, однак прямо пропорційно корелював з приростом концентрації гемоглобіну і обернено пропорційно – з базальною церебральною оксигенацією [152]. Тобто, для пацієнтів з анемією і низьким рівнем P_{btO_2} (<15 мм рт. ст.), гемотрансфузія має більш сприятливий ефект.

Анемія вважається маркером «тяжкості захворювання» у пацієнтів у критичному стані та включена до переліку параметрів для прогнозування ризику у відділеннях інтенсивної терапії. Але зв'язок між анемією та несприятливими наслідками у пацієнтів з ЧМТ є суперечливим [153].

Існує чітка клінічна рекомендація, що рівень $Hb \leq 70$ г/л вимагає проведення гемотрансфузії у критичних пацієнтів з тяжкою ЧМТ [154, 155, 156]. Проте точний поріг рівня гемоглобіну між 70 - 100 г/л залишається спірним питанням [17].

Важливим фактором, що впливає на прийняття рішення про проведення гемотрансфузії є наявність тяжких екстракраніальних травм. Це продемонстровано у ретроспективному багатоцентровому когортному дослідженні, де було проаналізовано 7062 випадки середньої та тяжкої ЧМТ, 1991 з яких отримали принаймні одну дозу еритроцитів [157]. Гемотрансфузія у 61% цих пацієнтів була пов'язана з тяжкими екстракраніальними пошкодженнями. Наявність таких факторів як жіноча стать, коагулопатія, сепсис, кровотеча, гіповолемічний шок, інші супутні захворювання значно підвищували потребу у трансфузії еритроцитів. Відзначено, що смертність, ускладнення, продовжений час перебування у стаціонарі були підвищені у пацієнтів, яким була проведена гемотрансфузія [17].

Також був оцінений вплив анемії та трансфузії еритроцитів у пацієнтів з ізольованою ЧМТ. В ході дослідження автори встановили, що у цієї групи пацієнтів анемія у переважній більшості виникла вже під час перебування у відділенні інтенсивної терапії, а не при надходженні до стаціонару. Автори відзначили, що гемотрансфузія була пов'язана з вищою смертністю, але при багатофакторному аналізі дійшли висновку, що саме трансфузія еритроцитів, а не безпосередньо сама анемія, вплинула на перебіг і результат лікування. У зв'язку з цим було рекомендовано уникати використання ліберальної стратегії гемотрансфузії [17, 158].

Використання високого тригерного порогу для гемотрансфузії (100 г/л) у пацієнтів з тяжкою ЧМТ асоціювалося з геморагічним прогресуванням травми, тим самим сприяючи підвищенню рівня смертності. Під геморагічним прогресуванням травми слід розглядати появу нових, або збільшення вже наявних гематом, ескалацію медикаментозного лікування чи потребу у хірургічному втручанні [159].

В рандомізованому клінічному дослідженні порівнювалися ефекти еритропоєтину та двох порогів рівня гемоглобіну для початку гемотрансфузії (70 г/л порівняно з 100 г/л) на неврологічне відновлення після ЧМТ (n=200). Сприятливе неврологічне відновлення було встановлено у 43% при використанні тригера гемотрансфузії, який дорівнював 70 г/л в порівнянні з 33% в групі пацієнтів де тригером був визначений поріг гемоглобіну 100 г/л. Більше того, була вища частота тромбоемболічних ускладнень при застосуванні ліберальної стратегії гемотрансфузії у порівнянні з рестриктивною (22% проти 8%). Проте кількість пацієнтів, включених у дослідження, була відносно невеликою [17, 160].

Рекомендації Американського товариства анестезіологів підтримують рестриктивну гемотрансфузійну стратегію (рівень гемоглобіну <80 г/л і значення гематокриту <25%) [89]. Британський комітет зі стандартів у гематології

аналогічно рекомендує цільовий поріг 70-90 г/л для хворих з ЧМТ, але для пацієнтів з ознаками церебральної ішемії цільовий рівень гемоглобіну збільшується до ≥ 90 г/л [161].

Американська асоціація банків крові (ААВВ) зазначила, що використання рестриктивної стратегії гемотрансфузії добре переноситься в більшості клінічних ситуацій. Але під час прийняття рішення про трансфузію компонентів крові тактика завжди повинна враховувати концентрацію гемоглобіну, загальний клінічний статус пацієнта та можливі альтернативні методи терапії [156].

Варто відзначити, що в рекомендаціях з лікування черепно-мозкової травми «Brain Trauma Foundation» 2016 року, відсутні коментарі відносно цільових значень гемоглобіну для початку проведення гемотрансфузії [80].

Було проведене міжнародне опитування серед п'яти товариств з інтенсивної терапії з різних регіонів світу, з метою визначити концентрацію гемоглобіну, еритроцитів та пороги гемотрансфузії у пацієнтів з гострою ЧМТ. Проаналізовано 868 пацієнтів. Більше половини клініцистів (54%) повідомили, що тригер для початку гемотрансфузії у пацієнтів з ЧМТ, який вони використовують у своїх відділеннях інтенсивної терапії є рівень гемоглобіну 70 - 80 г/л. Однак багато лікарів не проводили гемотрансфузію при фіксованому порозі гемоглобіну, а коригували тригер трансфузії на основі додаткових факторів. Причинами надання переваги рестриктивній стратегії гемотрансфузії було ризик розвитку ускладнень, пов'язаних із трансфузією еритроцитів, таких як трансфузійно – асоційоване гостре пошкодження легень (TRALI), інфекції та змінена імунна відповідь [17, 162].

Друга частина клініцистів повідомила про використання інших значень рівня гемоглобіну для початку гемотрансфузії у пацієнтів з ЧМТ: 22% - рівень Hb ≤ 70 г/л, 28% - ≤ 80 г/л, 23% - ≤ 90 г/л і 27% - 100 г/л. Підвищення порогового рівня гемоглобіну було пов'язано з нецеребральними та церебральними факторами. Нецеребральні фактори включали ішемічну хворобу серця, активну кровотечу та

низьку сатурацію. Серед церебральних факторів основна увага була приділена показнику оксигенації тканин мозку ($P_{bt}O_2 < 15$ мм рт. ст.). Інші фактори, що впливали на тактику переливання, включали континентальне розташування, основну спеціальність лікаря та досвід роботи [17].

Цікаво, що 60% дослідників вважає необхідним проведення клінічних досліджень, для порівняння лише рестриктивної та ліберальної стратегій при пошкодженні мозку, натомість 40% пропонують порівнювати рестриктивну стратегію зі стратегією під контролем нейромоніторингу [162].

З впровадженням мультимодального нейромоніторингу у літературі почали з'являтися нові підходи до оцінки індивідуальних порогів гемоглобіну. Одне з досліджень [141] показало, що анемія сама по собі не є шкідливою для пацієнтів з тяжкою ЧМТ, проте поєднання низького рівня $P_{bt}O_2 (< 20$ мм. рт. ст.) та анемії ($Hb < 90$ г/л) асоціювалося з несприятливим неврологічним відновленням.

Однак, моніторинг кисневого насичення мозку у пацієнтів з травмою голови не застосовується рутинно, навіть у розвинутих країнах частота моніторингу $P_{ti}O_2$ не перевищує 19% [67].

Опитування проведене у 66 європейських нейротравматологічних центрах, які брали участь у проєкті CENTER - TBI, спрямоване на опис поточних підходів до трансфузії еритроцитів у пацієнтів з ЧМТ. Двадцять шість центрів (41%) вказали на цільовий рівень Hb між 70 та 90 г/л, а 38 центрів (59%) - понад 90 г/л. Загалом, спостерігається відсутність консенсусу між європейськими відділеннями інтенсивної терапії з питань трансфузії крові у пацієнтів з нейротравмою [17, 163].

Ще одне велике дослідження TRAIN схвалено Європейським товариством медицини інтенсивної терапії (ESCIM), рандомізувало пацієнтів з гострим пошкодженням головного мозку (ЧМТ, САК та внутрішньомозковим крововиливом), оцінкою за шкалою ком Глазго < 12 балів та рівнем гемоглобіну

≤ 90 г/л у перші 10 днів з моменту госпіталізації. А також розподіляло на 2 групи з використанням рестрективної стратегії орієнтованої на рівень гемоглобіну більше 70 г/л, або ліберальної з рівнем гемоглобіну більше 90 г/л. Автори дійшли висновку, що ліберальна стратегія переливання крові порівняно з обмежувальною стратегією сприяла нижчому рівню несприятливих неврологічних результатів серед пацієнтів із гострою травмою головного мозку. [17, 164].

Сьогодні і надалі продовжуються активні дослідження для визначення оптимального рівня Нв для його підтримки у пацієнтів з ЧМТ. Проводиться випробування NEMOTION (NCT03260478) у якому беруть участь пацієнти з ЧМТ (неврологічний дефіцит за шкалою ком Глазго ≤ 12 балів) і рівнем Нв ≤ 100 г/л. Запланований розміром вибірки 712 пацієнтів розподілених на 2 рівні групи: перша з використанням триггеру до гемотрансфузії за рівнем Нв ≤ 100 г/л, а друга - Нв ≤ 70 г/л. Планується оцінити рівень летальності, якість життя та неврологічний статус через 6 місяців [165].

Дуже важливий напрямок сучасних досліджень з метою визначення валідних маркерів нетолерантності до анемії у пацієнтів у критичних станах, базується на оцінці системних параметрів адекватності тканинної оксигенації, до яких належать показник екстракції кисню тканинами (O_2ER) та рівень лактату. Так, показник O_2ER становить у нормі 0,2-0,3 і вказує на те, що лише 20 - 30% кисню, доставленого в системні капіляри, поглинається тканинами. При досягненні $O_2ER = 0,5-0,6$ свідчить про розвиток дизоксії, тобто залежності споживання кисню тканинами від його доставки. Виходячи з цього, $O_2ER = 0,5$ може бути використаний як показник, що свідчить про необхідність проведення трансфузії еритроцитів, тобто в якості триггеру гемотрансфузії [16, 17, 166, 167, 168, 169].

Однак, незважаючи на значну кількість досліджень та даних, що дозволяють поглибити розуміння патофізіологічних процесів перебігу ЧМТ,

питання про оптимальний підхід до контролю температури та визначення тригерів до гемотрансфузії залишаються відкритими. Необхідні подальші клінічні дослідження, спрямовані на розробку індивідуальних підходів до терапевтичної нормотермії та толерантності до анемії для покращення прогнозу та функціонального відновлення пацієнтів із ЧМТ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих

2.1.1. Дизайн дослідження

Дисертаційна робота виконана на кафедрі анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО Дніпровського державного медичного університету під керівництвом д.мед.н., професора О.В. Царьова.

У процесі планування дослідження був створений його дизайн, що складався з п'яти етапів. На першому етапі здійснювався аналіз літературних джерел за обраною темою та визначався обсяг вибірки. Другий, третій і четвертий етапи передбачали проведення детального проспективного клініко-інструментально-лабораторного обстеження пацієнтів. На завершальному, п'ятому етапі, виконувалася статистична обробка та аналіз отриманих результатів.

Порівняльне проспективне клініко-інструментальне та лабораторне дослідження проведене для поглибленого вивчення порушень температурного гомеостазу, динаміки системної і церебральної оксигенації, кислотно-основного стану, динаміки відновлення неврологічних функцій, індивідуального рівня толерантності до анемії та прикінцевих показників ефективності лікування у пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою, що знаходились на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії.

Проведене дослідження повністю відповідає законодавству України і «Правилам етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією, Конвенцією Європейського Союзу відносно прав людини та біомедицини, що

підтверджується заключенням комісії з біоетики ДМУ (протокол №27 від 16.04.2025 р.)

Робота була виконана на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради» у період 2020-2023 рр. Лабораторні дослідження виконані на базі клінічної лабораторії КП «ДОКЛ ім. І.І. Мечникова» ДОР».

Інформована згода була отримана від всіх пацієнтів або їх офіційних представників перед проведенням дослідження.

2.1.2. Загальна характеристика пацієнтів та груп дослідження

Для реалізації мети роботи та розв'язання поставлених завдань було обстежено 108 пацієнтів, що перебували на стаціонарному лікуванні, з яких 98 було включено до дослідження і розділено на дві групи, які в свою чергу були розподілені на підгрупи (рис. 2.1).

Перша група була створена з метою дослідити стан церебрального метаболізму у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою асоційованою з розвитком гіпертермії, на підставі дослідження зв'язку між температурою ядра тіла та рівнем лактату югулярної крові, рівнем $SjvO_2$ при застосуванні технології цільового контролю температури. Вона включала у себе 2 підгрупи:

- підгрупа 1.1 (n=30) - контрольна – пацієнти з черепно-мозковою травмою та розвитком гіпертермії з використанням стандартного комплексу інтенсивної терапії;
- підгрупа 1.2 (n=30) - досліджувана – пацієнти з черепно-мозковою травмою та розвитком гіпертермії із застосуванням технології цільового контролю температури в діапазоні 36,5-37,5°C за допомогою гіпотерма «Blanketrol - II» (CSZ, США).

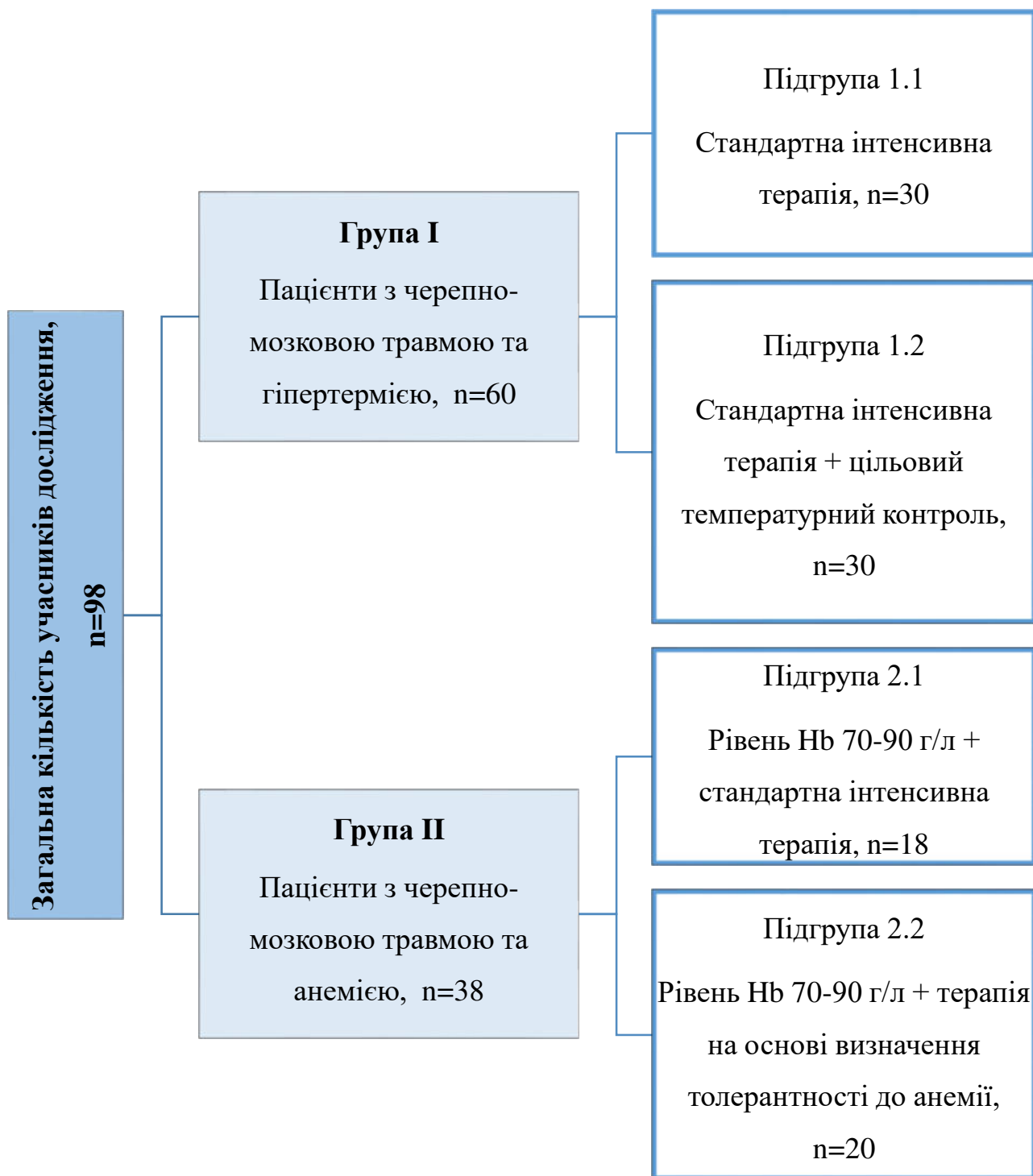


Рис. 2.1. Розподіл хворих по підгрупах дослідження.

Серед обстежених пацієнтів першої групи було 53 чоловіка (88,3 %) та 7 жінок (11,7 %) (табл. 2.1). Вік пацієнтів, що брали участь у дослідженні, варіював в межах 18-70 років. Питома вага осіб віком 18-40 років становила 59,2 %, 41-60 років – 37,6 %, 61-70 років – 3,2 % серед всіх учасників дослідження. Середній вік у контрольній підгрупі складав $44,68 \pm 10,79$ років, а в підгрупі пацієнтів з застосуванням технології цільового температурного контролю - $47,61 \pm 9,24$ років без статистично значущої різниці ($p=0,31$).

У першу групу дослідження були залучені пацієнти, що відповідали всім нижчезазначеним критеріям включення та не підпадали під критерії виключення.

Критерії включення в дослідження:

- вік пацієнта > 18 років;
- перші 24 години від моменту розвитку гіпертермії (як з проведенням, так і без проведення оперативного нейрохірургічного втручання);
- вихідний рівень неврологічного дефіциту, який оцінювався за шкалою ком Глазго, в діапазоні 12-4 балів.

Критерії виключення з дослідження:

- вік пацієнта < 18 років;
- вагітність;
- рефрактерна артеріальна гіпотензія з застосуванням вазопресорної підтримки;
- рівень неврологічного статусу за шкалою ком Глазго >12 і <4 балів;
- відмова пацієнта або його офіційних представників від участі в дослідженні на будь-якому з його етапів.

Дослідження проводилось на наступних етапах: 1-7 доба з моменту розвитку стійкої гіпертермії (температура ядра тіла $>38,3^{\circ}\text{C}$) та при виписці зі стаціонару.

Таблиця 2.1

Характеристика пацієнтів першої групи з черепно-мозковою травмою та їх розподіл в залежності від виду лікування

| Показники | Контрольна група (n=30) | Досліджувана група (n=30) |
|--|-------------------------------------|--|
| Вид лікування | стандартна антипіретична терапія | технологія цільового контролю температури |
| Вік, років (M±SD) | 44,68±10,79 | 47,61±9,24 |
| Співвідношення чоловіки/жінки, n | 26/4 | 27/3 |
| Вихідний рівень за шкалою ком Глазго, бали (Me [Q1; Q3]) | 8,0 [7,0; 9,0] | 7,0 [6,0; 8,0] |
| Вихідна температура ядра тіла, °C (Me [Q1; Q3]) | 38,7 [38,6; 38,9] | 39,0 [38,7; 39,6] |
| Вихідний рівень лактату югулярної крові ммоль/л | 2,8 [2,3; 3,2] | 3,6 [2,7; 4,1] |
| Вихідний рівень SjvO ₂ , % (Me [Q1; Q3]) | 53,2 [51,4; 55,1] | 51,8 [49,6; 53,9] |

Ургентне нейрохірургічне втручання було проведено у пацієнтів підгрупи 1.1 - у 57,9 %, підгрупи 1.2 – у 63,7 % випадків.

Друга група була створена з метою розробити індивідуальний підхід до вибору стратегії гемотрансфузії з використанням додаткових тригерів (рівень венозної сатурації, коефіцієнт екстракції кисню) у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою, на підставі визначення толерантності до анемії (табл. 2.2). Вона включала у себе 2 підгрупи:

- підгрупа 2.1 (n=18) - контрольна – пацієнти з черепно-мозковою травмою і рівнем Нb 70-90 г/л з використанням стандартного комплексу інтенсивної терапії
- підгрупа 2.2 (n=20) - досліджувана – пацієнти з черепно-мозковою травмою і рівнем Нb 70-90 г/л із визначенням толерантності до анемії.

Таблиця 2.2

Характеристика пацієнтів другої групи з черепно-мозковою травмою та їх розподіл в залежності від виду лікування

| Показники | Контрольна група (n=18) | Досліджувана група (n=20) |
|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Вид лікування | стандартна інтенсивна терапія | визначення толерантності до анемії |
| Вік, років (M±SD) | 45,37±9,24 | 46,28±10,93 |
| Співвідношення чоловіки/жінки, n | 17/1 | 18/2 |

Ургентне нейрохірургічне втручання було проведено у пацієнтів підгрупи 2.1 - у 50 %, підгрупи 2.2. – у 41,7 % випадків.

У другу групу дослідження були залучені пацієнти, що відповідали всім нижчезазначеним критеріям включення та не підпадали під критерії виключення.

Критерії включення в дослідження:

- вік пацієнта >18 років;
- наявність тяжкої черепно-мозкової травми;
- рівень гемоглобіну у діапазоні 70-90 г/л.

Критеріями виключення були:

- вік менше 18 років;
- середній артеріальний тиск нижче 65 мм рт. ст.;
- олігурія;
- активна кровотеча;
- застійна серцева недостатність;
- отруєння чадним газом або метгемоглобіноутворюючими сполуками;
- шок будь-якого походження.

2.2. Методи дослідження та їх обґрунтування

2.2.1. Клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження

При надходженні до лікувального закладу у пацієнтів всіх груп проводився збір анамнезу з визначенням причин розвитку травм або захворювань, часу, що минув від моменту захворювання і проводилось визначення антропометричних параметрів.

На кожному з етапів дослідження у всіх учасників проводився комплекс клінічного оцінювання, що передбачав вимірювання артеріального тиску за методом М.С. Короткова. Проводилось вимірювання систолічного і діастолічного артеріального тиску з наступним розрахунком середнього артеріального тиску. Частоту серцевих скорочень розраховувалась за пульсом. Пульсоксиметрію застосовували для моніторингу сатурації.

Визначались показники загального аналізу крові, кислотно - лужного та газового стану артеріальної та венозної крові.

У мікробіологічній лабораторії проводились посіви біологічних рідин на патогенних збудників з визначенням їх титру та чутливості до антибактеріальних препаратів.

Проводився аналіз змін електрокардіографічних показників.

Забезпечувався рентгенографічний контроль в динаміці стану органів грудної клітки.

Проводилася нейровізуалізація пошкоджень головного мозку, змін з боку органів грудної та черевної порожнин, а також малого тазу за допомогою спіральної комп'ютерної томографії.

Кожному пацієнту було встановлено катетер у внутрішню яремну вену за методикою Сельдінгера з використанням ультразвукової навігації.

У всіх пацієнтів проводилася оцінка глибини неврологічного дефіциту за шкалою ком Глазго.

Всі пацієнти отримували стандартний комплекс інтенсивної терапії згідно міжнародних рекомендацій «Керівництва по лікуванню тяжкої черепно-мозкової травми - 2016» (Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition) в умовах відділення інтенсивної терапії.

Цей комплекс заходів включав:

- респіраторну підтримку в умовах нормовентиляції з підтриманням нормоксії та рівня PaO₂ у діапазоні 35-45 мм рт.ст. з метою недопущення як гіповентиляції, так і гіпервентиляції;
- інфузійна терапія згідно добових потреб з суворим недопущенням розвитку гіповолемії;
- підтримка АТ систолічного ≥ 100 мм рт.ст. для пацієнтів від 50 до 69 років, та ≥ 110 мм рт.ст. для пацієнтів від 18 до 49 років та старше 70 років, САТ у діапазоні 60-70 мм рт.ст. з метою забезпечення

оптимального церебрального перфузійного тиску шляхом волемічного навантаження або використанням вазопресорних препаратів;

- підтримка нормоглікемії, тригером для початку інсулінотерапії є рівень глікемії >12 ммоль/л;
- при розвитку температури тіла $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ корекція гіпертермії проведенням фармакологічної антипіретичної терапії та обкладання тіла пакетами із льодом в проекціях проходження магістральних судин;
- рання нутритивна підтримка з метою досягнення рівня базальної калорійності у пацієнтів на 5, максимум 7 добу посттравматичного періоду;
- аналгоседація та контроль судомної активності;
- антибіотикопрофілактика в залежності від тяжкості відкритої ЧМТ та обсягу нейрохірургічного втручання та відповідно до чутливості виявленого збудника згідно результатів мікробіологічних посівів;
- за необхідності проведення трансфузії алогенних еритроцитів;
- суворе дотримання елементів асептики та антисептики, санація ротової порожнини, санація трахеобронхіального дерева;
- профілактика тромбоемболічних ускладнень низькомолекулярними гепаринами з 2 доби після отримання ЧМТ під контролем лабораторних показників стану системи гемостазу;
- профілактика стресорних виразкових пошкоджень шлунково-кишкового тракту;
- динамічний цілодобовий нейромоніторинг стану пацієнтів.

У досліджуваній підгрупі першої групи до наведеного вище стандартного комплексу інтенсивної терапії застосовувалась технологія цільового контролю температури за допомогою гіпотерма «Blanketrol - II» (CSZ, США) для

досягнення та підтримання цільового значення температури ядра тіла в діапазоні 36,5 - 37,5°C.

Кожному пацієнту провидили термометрію езофагальним методом, за допомогою стравохідного температурного датчика «Temperature Probes Reusable 400 Series» (CSZ, США) .

У досліджуваній підгрупі пацієнтам, що не мали протипоказань проводилась попередня підготовка до початку проведення технології цільового контролю температури, що включала в себе:

- проведення штучної вентиляції легень;
- встановлення одного центрального (яремного) та двох периферичних венозних доступів;
- забезпечення електрокардіомоніторингу, неінвазивного вимірювання артеріального тиску, вимірювання поверхневої температури тіла, моніторингу сатурації, капнографії;
- проведення аналгоседації;
- визначення з наступним контролем динаміки лабораторних показників загального аналізу крові, газового та кислотно-лужного складу крові.

Методика цільового температурного контролю передбачала розташування стравохідного температурного датчика «Temperature Probes Reusable 400 Series» (CSZ, США) після змащування лубрикантом, назо- або ороезофагально на глибину 32-38 см.

Термодатчик приєднувався до гіпотерма «Blanketrol - II» (CSZ, США), який конструктивно має можливість підключення 3-х ковдр, в яких циркулює охолоджена вода. Для індукції та послідуючого підтримання заданої температури, одна ковдра розташовувалась під пацієнтом, друга на пацієнтові, що забезпечує ефективне охолодження тіла. Після включення «Blanketrol - II» виставляли цільове значення температури ядра тіла - 36,5 °C і включали режим

охолодження. Апарат «Blanketrol - II» автоматично забезпечує досягнення і підтримання цільової T_{so} шляхом зворотного зв'язку, а також здійснює динамічний моніторинг температури ядра тіла пацієнта, води в ковдрах і заданих параметрів.

Вимірювання рівня лактату та $SjvO_2$ проводилось за допомогою біохімічного аналізатора в клінічній лабораторії КП «ДОКЛ ім. І.І. Мечникова».

Для всіх пацієнтів 2 групи розраховувався вміст кисню у артеріальній та венозній крові за формулами:

$$CaO_2 \text{ (ml/100 ml)} = (\text{Hb} \times 1,39) \times SaO_2$$

$$CvO_2 \text{ (ml/100 ml)} = (\text{Hb} \times 1,39) \times SvO_2, \text{ де}$$

CaO_2 - загальний вміст кисню в артеріальній крові;

CvO_2 - загальний вміст кисню в змішаній венозній крові;

Hb - рівень гемоглобіну

1,39 - константа Гюфнера;

SaO_2 – сатурація артеріальної крові;

SvO_2 – сатурація венозної крові.

А також коефіцієнт екстракції кисню тканинами (O_2ER) за наступною формулою:

$$O_2ER = CaO_2 - CvO_2 / CaO_2$$

Нормальне значення O_2ER становить 0,2-0,3 (20–30%).

Інтегративним показником ефективності інтенсивної терапії у всіх підгрупах пацієнтів залучених до дослідження з тяжкою ЧМТ була оцінка за допомогою шкали неврологічних результатів лікування CPC (Cerebral Performance Categories):

CPC 1 - функціональний стан мозку в нормі. Можливі незначні психологічні або неврологічні порушення, що не роблять істотного впливу на функцію мозку.

Працездатність збережена;

CPC 2 - помірні порушення функції мозку у вигляді геміплегії, судом, атаксії, дизартрії, стійких порушень пам'яті або розумової діяльності, але при цьому свідомість збережена, пацієнт здатний до самообслуговування. Часткова втрата працездатності;

CPC 3 - тяжкі порушення функції мозку, при цьому свідомість збережена, але пізнавальні здібності обмежені - пацієнт потребує догляду (важкі порушення пам'яті, тетраплегія, деменція). інвалідизація;

CPC 4 - свідомість відсутня - кома, вегетативний стан;

CPC 5 - смерть мозку.

Неврологічні наслідки перенесеної тяжкої ЧМТ за шкалою CPC оцінювалися на наступних етапах дослідження: краще значення в момент знаходження пацієнта в ВІТ та при виписці з лікувального закладу.

2.2.2. Методи математично-статистичного аналізу отриманих результатів

Проводився розрахунок основних статистичних характеристик: кількість спостережень (n), середньої арифметичної (M), медіани (Me), відносних величин (P), стандартного відхилення (SD), середньої похибки (SE) середньої та відносної величини, 95% довірчих інтервалів (95% ДІ) медіани і середньої та відносної величини.

Перевірка нормальності розподілу кількісних показників виконувалася за допомогою критеріїв Колмогорова-Смирнова ($K-S$ test) та Шапіро-Вілка ($SW-W$ test), перевірка гіпотези про рівність дисперсій – за критеріями Фішера та Левіна.

Залежно від типу даних (кількісні та якісні) закону розподілу (нормальний, ненормальний) визначення статистичної значущості відмінностей проводилося з використанням параметричних та непараметричних методів. Порівняння незалежних груп за кількісними ознаками з нормальним розподілом значень проводилося з використанням критерію Стьюдента (t), а для непов'язаних вибірок

з ненормальним розподілом або з нерівністю дисперсій використовувався критерій Манна-Уїтні (U);

Для обчислення міри зв'язку між досліджуваними ознаками використовували метод рангової кореляції Спірмена (r_s). Обчислення 95% довірчих інтервалів коефіцієнтів кореляції проводилось із застосуванням перетворення Фішера. Перевірка статистичної значущості відмінностей між коефіцієнтами кореляції між групами здійснювалась за допомогою тесту, що базується на z-статистиці Фішера [170, 171].

Кореляції візуалізувалися за допомогою діаграм розсіювання з використанням еліпсів та ліній регресії з 95% ДІ [172]. Центр еліпса встановлюється у точці, що відповідає середнім значенням досліджуваних змінних. Орієнтація еліпса визначається кутом, отриманим за допомогою функції $\arctan 2$ відносно власних векторів, що дозволяє відобразити напрямок залежності. Таким чином, форма еліпса на графіку дає можливість візуально оцінити силу зв'язку: при слабкій кореляції еліпс набуває майже круглої форми, а при сильній кореляції еліпс стає видовженим, а його нахил вказує на характер залежності (позитивний чи негативний).

За рівень помилки першого роду вибрали значення $p=0,05$. Значення $p<0,05$ ($<5\%$) вважалось критично значущим для всіх проведених видів аналізу [173].

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася з використанням методів біостатистичного аналізу, які реалізовані в пакетах безкоштовного програмного забезпечення Kingsoft Office Software (WPS Office) та інтегрованого середовища розробки JupyterLab (<https://jupyter.org>).

РОЗДІЛ 3

ВПЛИВ СТАНДАРТНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА НА ПОКАЗНИКИ ГОМЕОСТАЗУ ТА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ АСОЦІЙОВАНОЮ З РОЗВИТКОМ ГІПЕРТЕРМІЇ

3.1. Динаміка температурного статусу

Гіпертермії у пацієнтів з ЧМТ є серйозним ускладненням, яке сприяє розвитку вторинного пошкодження мозку шляхом посилення нейрозапальних процесів, підвищення внутрішньочерепного тиску, збільшення церебрального метаболізму та підвищеного утворення вільних радикалів. Гіпертермія пов'язана з гіршими неврологічними наслідками, збільшенням смертності та тривалішим перебуванням у відділенні інтенсивної терапії. Рання діагностика та ефективний контроль температури є ключовими складовими для покращення прогнозу пацієнтів.

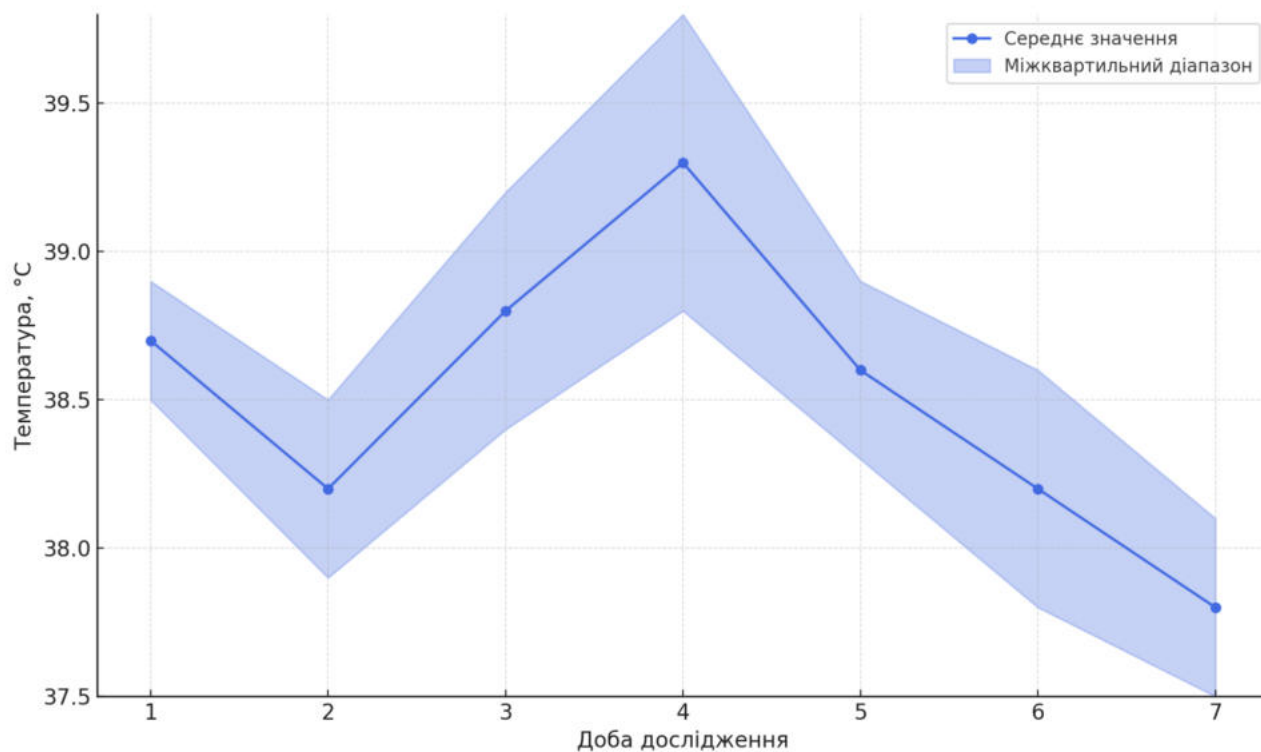
Нами проведено дослідження з оцінки впливу стандартного комплексу інтенсивної терапії на динаміку температури, церебрального метаболізму та відновлення неврологічного статусу.

Після встановлення розвитку гіпертермії (температура тіла $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$) у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою, які включені до підгрупи 1.1, було проведено аналіз динаміки температури ядра тіла впродовж 7-ми добового періоду дослідження.

Динаміка середніх значень максимальної температури ядра тіла за добу представлена на рис 3.1.

Проведений аналіз середніх значень температури тіла за період 7-ми добового спостереження продемонстрував, що у першу добу дослідження температура ядра тіла становила $38,7^{\circ}\text{C}$ [38,6; 38,9] ($p=0,008$) і відповідала

критеріям розвитку гіпертермії. Виникнення підвищення температури на цьому етапі може свідчити як про розвиток первинної запальної відповіді на черепно-мозкову травму, так і про порушення центральних механізмів терморегуляції, через ураження гіпоталамусу. На другу добу спостережень температура ядра тіла була нижчою і складала 38,2°C [37,9; 38,8], однак вказані зміни не були



достовірними ($p=0,406$).

Рис. 3.1. Динаміка середніх значень температури ядра тіла за добу у пацієнтів підгрупи 1.1

Починаючи з третьої доби спостереження, відзначено достовірне ($p<0,001$) підвищення температури до 38,8°C [38,4; 39,4], що відповідає загостренню нейрозапальних процесів і є критично важливою ознакою, яка свідчить про ризик погіршення неврологічних функцій та посилення пошкодження мозкової тканини. На цьому етапі важливо максимально обмежити подальше зростання

температури ядра тіла для запобігання поглиблення нейрогенного пошкодження, швидкість розвитку якого зростає на тлі розвитку гіпертермії.

Пік температури спостерігався на четверту добу, коли її середнє значення досягло рівня 39,3°C [38,8; 39,8], що вказувало на розвиток стійкої гіпертермії.

Однак, з п'ятої доби відзначалось достовірне ($p < 0,001$) зниження температури ядра тіла, яка становила 38,6°C [38,4; 38,9], але залишалась вищою за нормотермічні значення. Тобто, ці зміни вказують на вплив гіпертермії як фактору патогенезу пошкодження головного мозку.

На шосту добу температура продовжувала поступово знижуватись до рівня 38,1°C [37,8; 38,4] ($p < 0,001$). Таке поступове зниження може вказувати на початок стабілізації церебрального метаболізму.

На останню сьому добу спостережень середнє значення температури ядра тіла досягло рівня 37,8°C [37,6; 38,1], але все одно залишалось вищими за цільовий рівень ($p = 0,005$). Незважаючи на позитивну тенденцію, температура на цьому етапі залишається фактором ризику подальшого поглиблення вторинного пошкодження мозку.

Таким чином, отримані результати у пацієнтів підгрупи 1.1 свідчать про те, що застосування стандартного комплексу інтенсивної терапії є недостатньо ефективним у забезпеченні належного контролю температури у пацієнтів з тяжкою ЧМТ. Це підтверджується вираженим розвитком та тривалим збереженням гіпертермії протягом перших діб після отримання ЧМТ. Найбільша інтенсивність гіпертермії спостерігалася на третю-четверту добу, що відповідає активній фазі вторинних нейрозапальних процесів та може істотно погіршувати неврологічне відновлення. Попри поступове зниження температури, повної нормалізації показників до кінця періоду дослідження досягнуто не було.

3.2. Динаміка змін лабораторних показників, гемодинаміки та діурезу при проведенні стандартного комплексу інтенсивної терапії

Аналіз динаміки змін показників загального аналізу крові у пацієнтів підгрупи 1.1 представлені у таблиці 3.1.

На початку дослідження гематокрит становив $0,33 \pm 0,06$ л/л, поступово підвищувався на 6,1% до $0,35 \pm 0,05$ л/л на третю добу, після чого стабілізувався в межах $0,34 \pm 0,04$ - $0,35 \pm 0,09$ л/л.

Рівень еритроцитів мав незначні коливання: у першу добу становив $4,70 \pm 0,36 \times 10^{12}/л$ з наступним зниженням на другу добу на 2,1% ($4,60 \pm 0,26 \times 10^{12}/л$). Надалі він стабілізувався на рівні $4,60 \pm 0,19$ - $4,80 \pm 0,21 \times 10^{12}/л$, а на сьому добу збільшився на 2,1% порівняно з найнижчим рівнем.

Концентрація гемоглобіну у першу добу становила $126,00 \pm 7,65$ г/л і зменшилась на 3,2% до третьої доби ($122,00 \pm 10,65$ г/л), після чого спостерігалася тенденція до відновлення, досягаючи $129,00 \pm 4,55$ г/л на сьому добу (збільшення на 5,7% порівняно з мінімальним значенням).

На першу добу дослідження рівень лейкоцитів становив $8,74 \pm 3,58 \times 10^9/л$. Поступово відмічалось підвищення їх вмісту: на 2-гу добу у вигляді тенденції на 47,1% ($p=0,86$), а з третьої доби це підвищення мало вже достовірний характер – на 52,4% ($p=0,04$) по відношенню до вихідного значення. Вказане посилення розвитку лейкоцитозу зберігалось також і на послідуєчих етапах. Так, на 7-у добу спостереження підвищення цього показника досягало 5,6% ($p=0,038$) порівняно з початковим рівнем.

Рівень тромбоцитів демонстрував тенденцію до зростання з $229,91 \pm 95,4 \times 10^9/л$ у першу добу до $280,00 \pm 79,50 \times 10^9/л$ на четверту добу. Надалі їх рівень знижувався, але залишався стабільним у межах $270,00 \pm 74,3 \times 10^9/л$ на сьому добу. Це може бути пов'язано з активацією системи гемостазу у відповідь на травму та запалення.

Після ЧМТ відзначено стабілізацію гематокриту та еритроцитів, незначне коливання гемоглобіну з подальшим відновленням, достовірне зростання лейкоцитів і підвищення тромбоцитів.

Таблиця 3.1.

Динаміка показників загального аналізу крові у пацієнтів підгрупи 1.1 на етапах дослідження

| Показник | 1 доба | 2 доба | 3 доба | 4 доба | 5 доба | 6 доба | 7 доба |
|-------------------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| Гематокрит, л/л | 0.33±0.06 | 0.34±0.06 | 0.35±0.05 | 0.35±0.09 | 0.34±0.07 | 0.34±0.05 | 0.34±0.04 |
| Еритроцити, x10 ¹² /л | 4.70±0.36 | 4.60±0.26 | 4.60±0.19 | 4.60±0.25 | 4.70±0.32 | 4.70±0.23 | 4.80±0.21 |
| Гемоглобін, г/л | 126.00±7.65 | 124.00±8.54 | 122.00±10.65 | 126.00±9.17 | 128.00±7.43* | 125.00±6.61 | 129.00±4.55 |
| Лейкоцити, x10 ⁹ /л | 8.74±3.58 | 12.85±3.37* | 13.32±2.49* | 12.89±3.14* | 10.57±2.71 | 9.56±2.58 | 9.23±2.77 |
| Тромбоцити, x10 ⁹ /л | 229.91±95.4 | 267.86±77.1 | 278.31±87.2 | 280.00±79.50 | 275.00±68.20 | 272.00±75.4 | 270.00±74.3 |

Примітка: * - p<0,05 відносно до вихідного рівня за t-критерієм Стьюдента

У пацієнтів з тяжкою ЧМТ підгрупи 1.1 відзначалася наступна динаміка змін функціональних показників серцево-судинної, дихальної та ниркової систем представлена у таблиці 3.2.

На 1 добу дослідження АТ систолічний становив $128,33 \pm 11,24$ мм рт. ст. На 2-гу добу знизився на 9,6% ($p < 0,05$), з наступним підвищенням на 3-ю добу (+3,2%, $p < 0,05$) і поступово стабілізувався на рівні $120,8 \pm 8,35$ мм рт. ст. до 7-ї доби.

Діастолічний артеріальний тиск демонстрував наступну динаміку: з $75,83 \pm 4,93$ мм рт. ст. на 1 добу він знизився на другу добу на 10,8% ($p < 0,05$), на 3-тю добу зріс на 8,6% ($p < 0,05$) і залишався відносно стабільним до завершення дослідження.

Відповідно, САТ мав аналогічні зміни: у першу добу становив $98,05 \pm 6,31$ мм рт. ст., з наступним зниженням на 7,7% ($p < 0,05$) на 2-гу добу та підйомом на 8,2% ($p < 0,05$) на 3-тю, після чого відзначено поступове зниження і стабілізація.

Частота серцевих скорочень у першу добу становила $85,33 \pm 15,34$ уд/хв. На 2-гу добу відзначалося збільшення на 15,8% ($p < 0,05$), на 3-тю добу – зниження на 4,2%, а на 4-ту добу – підйом на 16,2%. Починаючи з 5 доби ЧСС поступово знижувалось і становило $80,32 \pm 3,98$ уд/хв. на 7 добу.

У 100% випадків пацієнти групи 1.1 на вихідному етапі потребували проведення респіраторної підтримки, що було обумовлено тяжкістю ЧМТ і, як наслідок, пригніченням свідомості на рівні коматозного стану. Пролонгацію респіраторної підтримки до 7 доби дослідження потребували 97% пацієнтів даної підгрупи.

Добовий діурез на початку дослідження був $1423,86 \pm 258,40$ мл/доб., на 2-гу добу знизився на 4,2%, після чого з 3-ї доби спостерігалось достовірне його збільшення (до +13,5% на 4-ту добу, $p < 0,05$), з максимумом на 7-му добу (+18,3%).

Таблиця 3.2.

Динаміка змін показників серцево-судинної, дихальної та ниркової систем у пацієнтів підгрупи 1.1 на етапах дослідження

| Показник | 1 доба | 2 доба | 3 доба | 4 доба | 5 доба | 6 доба | 7 доба |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| АТ систолічний, мм рт. ст. | 128,33±11,24 | 116±7,07* | 132,5±10,10* | 124,16±7,59 | 123,33±9,78 | 121,66±7,99 | 120,8±8,35 |
| АТ діастолічний, мм рт. Ст. | 75,83±4,93 | 67,62±6,40* | 82,33±3,73* | 82,66±6,45 | 80,17±5,40 | 79,5±4,21 | 77,6±5,82 |
| САТ, мм.рт.ст | 98,05±6,31 | 90,53±7,26* | 106,07±3,50* | 93,78±3,80 | 92,88±4,04 | 92,01±4,56 | 92,0 ± 4,78 |
| ЧСС, уд/хв. | 85,33±15,34 | 98,82±13,73* | 94,66±12,95 | 99,16±5,10 | 90,91±6,14 | 82,66±4,71 | 80,32±3,98 |
| Проведення ШВЛ, % пацієнтів | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 97 |
| Добовий діурез, мл | 1423,86± 258,40 | 1364,18± 224,40 | 1558,30± 205,99* | 1616,67± 393,35* | 1566,69± 232,14* | 1435,51± 283,42* | 1684,33± 317,50 |

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно до вихідного рівня за t-критерієм Стьюдента

3.3. Динаміка змін рівня лактату югулярної крові

Одним із ключових показників метаболічного стану у пацієнтів з тяжкою черепно - мозковою травмою є концентрація лактату в плазмі крові, яка безпосередньо відображає ступінь гіперперфузії тканин головного мозку.

Динаміка змін середнього рівня лактату югулярної крові протягом періоду спостереження у пацієнтів підгрупи 1.1 мала поступовий характер із вираженим піком, який припадав на середину терміну моніторингу і відображена на рис. 3.2.

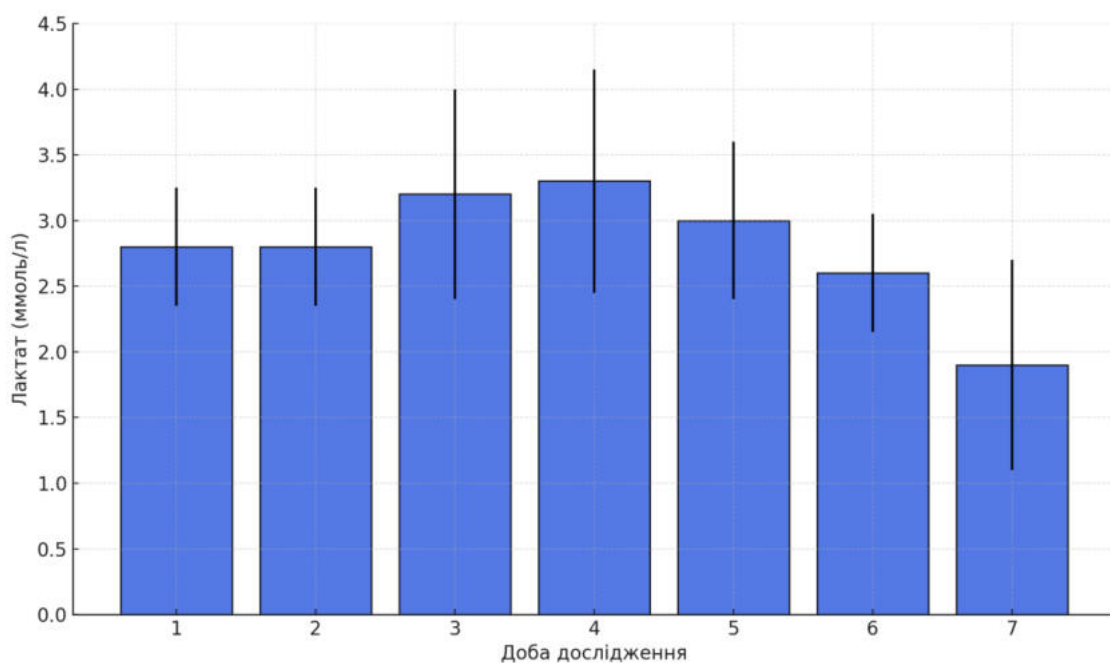


Рис. 3.2. Динаміка середніх значень лактату югулярної крові за добу у пацієнтів підгрупи 1.1

На першу добу спостереження середня концентрація лактату югулярної крові становила 2,8 ммоль/л [2,3; 3,2] ($p=0,019$), що вже вказувало на наявність початкового метаболічного стресу, ймовірно, пов'язаного з первинним ушкодженням мозкової тканини, недостатньою оксигенацією, початковим порушенням аеробного метаболізму та розвитком компенсаторного

гіпергліколізу. Протягом другої доби спостереження рівень лактату залишався стабільним без суттєвих змін.

Починаючи з третьої доби відзначено достовірне підвищення рівня лактату югулярної крові до рівня 3,2 ммоль/л [2,6; 4,0] ($p=0,004$). Максимальне підвищення концентрації лактату на тлі гіпертермії спостерігалось на четверту добу, коли його рівень досяг 3,3 ммоль/л [2,9; 4,2] ($p<0,001$), це свідчило про прогресування гіпоксично-ішемічного ураження тканин головного мозку та мітохондріальну дисфункцію, надмірну активацію анаеробного гліколізу, що призвело до перевантаження і виснаження компенсаторних механізмів енергозабезпечення, поглиблюючи пошкодження мозкової тканини.

З п'ятої доби дослідження рівень лактату югулярної крові достовірно ($p<0,001$) почав поступово знижуватись і становив 3,0 ммоль/л [2,6; 3,6], це можна розглядати як часткову адаптацію до дисфункції клітинного енергетичного метаболізму.

На шосту добу рівень лактату югулярної крові досяг концентрації 2,6 ммоль/л [2,2; 3,1], але все ще продовжував залишатися підвищеним ($p<0,001$). На цьому добу спостереження продовжилась тенденція, до зниження та нормалізації рівня лактату, який становив 1,9 ммоль/л [1,1; 2,7] ($p=0,167$). Подібна динаміка свідчила про поступову нормалізацію метаболічних процесів, однак залишалась потреба у подальшому ретельному контролі й корекції рівня лактату югулярної крові для мінімізації ризику несприятливих віддалених наслідків.

Таким чином, виявлена динаміка концентрації лактату югулярної крові у пацієнтів підгрупи 1.1 свідчить про недостатню ефективність стандартної інтенсивної терапії у стабілізації церебрального метаболізму та зниженні вираженості гіпоксично-ішемічного ураження. Початкове стабільне підвищення рівня лактату, з його подальшим значним наростанням на третю-четверту добу та повільною тенденцією до зниження у наступні дні спостереження, демонструє

недостатню ефективність існуючих терапевтичних підходів для нормалізації метаболічних порушень.

3.4. Динаміка змін сатурації югулярної крові

Сатурація кисню югулярної крові є важливим показником церебрального метаболізму, що відображає співвідношення доставки та споживання кисню тканинами головного мозку. У пацієнтів із тяжкою черепно - мозковою травмою та супутньою гіпертермією цей показник може суттєво змінюватися, що пов'язано з високими метаболічними потребами та підвищеним споживанням кисню пошкодженими тканинами.

Динаміка змін середнього рівня $SjvO_2$ протягом періоду спостереження у пацієнтів підгрупи 1.1 продемонстрована у таблиці 3.3

На початку спостереження (1 доба) медіана $SjvO_2$ у пацієнтів підгрупи 1.1 знаходилась на рівні 53,2% [51,4; 55,1], що вказує на порушення доставки і утилізації кисню які є характерними для гострого періоду тяжкої ЧМТ.

На другу добу було відзначено тенденцію до зростання показника $SjvO_2$ до 56,2% [54,5; 58,1], проте ця динаміка носила недостовірний характер ($p=0,274$), що свідчить про відносно нестабільний рівень церебральної оксигенації.

На третю добу відбулось незначне зниження рівня югулярної сатурації до 52,9% [50,6; 57,2], проте клінічне значення цього зниження обмежене, незважаючи на статистично достовірні зміни ($p=0,002$).

З четвертої доби спостереження встановлене достовірне ($p<0,001$) поступове зростання рівня $SjvO_2$. Так, на 4-ту добу медіана показника становила 53,5% [48,5; 59,4], що, попри відносно невисокі абсолютні цифри, свідчить про початок поступової адаптації тканин головного мозку до існуючих метаболічних умов. На 5-ту добу показник залишався приблизно на тому ж рівні—53,6% [52,3; 61,9]. З 6-ї доби фіксувалося більш суттєве покращення рівня $SjvO_2$ до 57,0%

[54,5; 64,9] ($p=0,006$), що демонструвало поступову стабілізацію метаболізму та кисневого забезпечення мозку.

Таблиця 3.3.

Динаміка середніх значень рівня S_{јv}O₂ у пацієнтів підгрупи 1.1

| Етап дослідження | Рівень S _{јv} O ₂ , % | p |
|------------------|---|----------|
| 1 доба | 53,2 [51,4; 55,1] | p=0,095 |
| 2 доба | 56,2 [54,5; 58,1] | p=0,274 |
| 3 доба | 52,9 [50,6; 57,2] | p=0,002* |
| 4 доба | 53,5 [48,5; 59,4] | p<0,001* |
| 5 доба | 53,6 [52,3; 61,9] | p<0,001* |
| 6 доба | 57,0 [54,5; 64,9] | p=0,006* |
| 7 доба | 59,7 [56,3; 69,9] | p=0,017* |

На сьому добу дослідження рівень S_{јv}O₂ мав достовірно позитивну динаміку та підвищився до 59,7% [56,3; 69,9] ($p=0,017$) і відповідав цільовим значенням рівня югулярної сатурації.

Отже, у пацієнтів підгрупи 1.1 динаміка югулярної сатурації характеризувалась поступовим, повільним покращенням протягом 7-ми денного періоду спостереження. Незважаючи на початково знижений рівень церебральної

оксигенації, з 4-ї доби зафіксовано стабільне та статистично достовірне зростання показників, що вказувало на поступове відновлення балансу доставки та споживання кисню мозковими тканинами.

3.5. Динаміка неврологічного статусу, рівень летальності та результатів лікування тяжкої ЧМТ

Проводилась оцінка неврологічного статусу у пацієнтів підгрупи 1.1 з тяжкою черепно-мозковою травмою та стандартною інтенсивною терапією. Для оцінки стану свідомості та неврологічного дефіциту використано шкалу ком Глазго.

На початковому етапі дослідження медіана неврологічного дефіциту відповідала 8,0 балам за шкалою ком Глазго, з наступним поступовим повільним покращенням неврологічного статусу, що проілюстровано на рис 3.3.

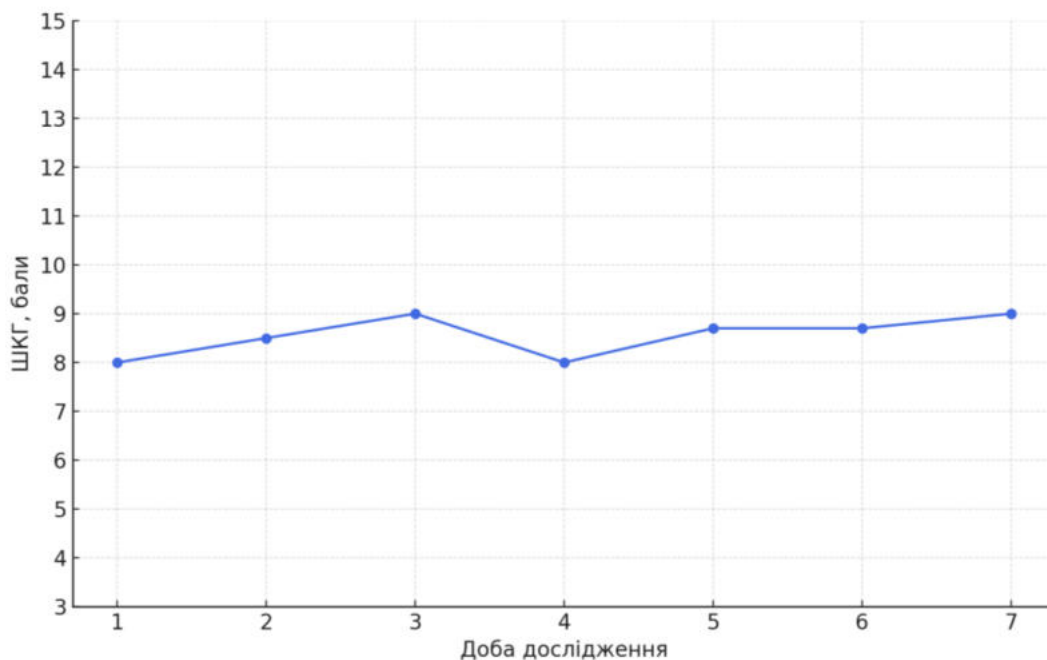


Рис. 3.3. Динаміка середніх значень за шкалою ком Глазго у пацієнтів підгрупи 1.1

У пацієнтів підгрупи 1.1. на першу добу від моменту розвитку гіпертермії середній бал за шкалою коми Глазго становив 8,0 балів [7,0; 9,0]. На другу добу дослідження спостерігалася тенденція до покращення – медіана балів підвищилася до 8,5 балів [7,0; 10,0] ($p=0,154$) і продовжувала зростав впродовж третьої доби досягнувши 9,0 балів [7,2; 10,0] однак ці зміни носили не достовірний характер ($p=0,303$). Це може вказувати на початкові процеси відновлення свідомості у частини пацієнтів.

Однак на четверту добу, яка відповідала піковому періоду гіпертермії, відзначено погіршення неврологічного статусу: середні значення за ШКГ знизилися до 8,0 балів [7,0; 10,8]. Це можна пояснити негативним впливом високої температури на функціональний стан головного мозку та, відповідно, гальмуванням процесів нейрокогнітивного відновлення у цій підгрупі.

Починаючи з п'ятої доби поряд зі зниженням температури ядра тіла, було зафіксовано поступове відновлення рівня свідомості до 8,5 балів [7,0; 11,0], на шосту добу суттєвої динаміки не спостерігалось, а зміни залишалися статистично недостовірними ($p=0,661$).

На 7-му добу рівень свідомості за ШКГ досяг 9,0 балів [6,0; 12,0], що відповідало сопору та демонструвало загальну позитивну тенденцію до покращення стану пацієнтів у підгрупі 1.1 на тлі стабілізації порушень терморегуляції ($p=0,352$).

Таким чином, у пацієнтів підгрупи 1.1 спостерігалось повільне відновлення неврологічного статусу на фоні гіпертермії, з незначною позитивною динамікою у перші дні та погіршенням на четверту добу, що збігалось з піком температури тіла. Починаючи з п'ятої доби, на тлі зниження температури відзначалося поступове покращення рівня свідомості. Це свідчить про негативний вплив стійкої гіпертермії на темпи нейровідновлення та підкреслює необхідність контролю температурного режиму для оптимізації процесів відновлення мозкових функцій.

Рівень летальності у підгрупі 1.1 складав 16,6% (n=5), всі вони померли в умовах ВАІТ, з яких двоє померлих пацієнтів мали початковий рівень гіпертермії 38,3-39,5°C, а троє з померлих пацієнтів мали розвиток гіпертермії з вихідною температурою тіла >39,5°C.

Для оцінки наслідків перенесеної тяжкої ЧМТ проводилась оцінка за шкалою СРС результати якої представлені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4.

Неврологічні наслідки ЧМТ за шкалою СРС у пацієнтів підгрупи 1.1. в умовах ВІТ та при виписці із лікувального закладу

| Шкала СРС | Значення, % (n) | |
|-----------|------------------------|-----------------------|
| | в умовах ВІТ (n=30) | при виписці (n=25) |
| СРС 1 | 0 (0) | 8 (2) |
| СРС 2 | 10 (3) | 28 (7) |
| СРС 3 | 53,3 (16) | 48 (12) |
| СРС 4 | 36,7 (11) | 16 (4) |

Неврологічні наслідки тяжкої ЧМТ у пацієнтів підгрупи 1.1 оцінювалися за шкалою СРС у два ключові періоди: під час перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) та на момент виписки з лікувального закладу.

На етапі інтенсивної терапії пацієнти демонстрували переважно тяжкі та дуже тяжкі порушення функцій головного мозку. Оцінка за шкалою СРС показала, що жоден пацієнт не мав гарного неврологічного статусу (СРС 1) у цей період. Лише у 10% (n=3) пацієнтів відзначали помірні неврологічні порушення

(СРС 2). Основну частину (90%) складали пацієнти із тяжким порушеннями мозкових функцій: СРС 3 був зафіксований у 53,3% (n=16), а СРС 4 - у 36,7% (n=11) пацієнтів.

При оцінці стану пацієнтів, що вижили (n=25) на момент виписки зі стаціонару була відзначена позитивна динаміка у відновленні неврологічного статусу. Гарне відновлення, що відповідало категоріям СРС 1-2, спостерігалось у 36% випадків. Зокрема, категорія СРС 1 (повне або близьке до повного відновлення) була досягнута у 8% (n=2) пацієнтів, тоді як помірні порушення (СРС 2)—у 28% (n=7). Проте значна кількість пацієнтів продовжувала демонструвати суттєві неврологічні дефіцити. На момент виписки категорія СРС 3 зберігалася у 48% (n=12) випадків, а тяжкий неврологічний дефіцит СРС 4 - у 16% (n=4).

Таким чином, незважаючи на позитивну тенденцію до покращення стану протягом перебування у стаціонарі, 64% пацієнтів мали незадовільний рівень відновлення (СРС 3-4) на момент завершення лікування. Отримані результати корелювали із динамікою неврологічного відновлення за шкалою ком Глазго та підтверджували високий рівень інвалідизації пацієнтів підгрупи 1.1 після перенесеної тяжкої ЧМТ.

Висновок за розділом. Стандартна інтенсивна терапія виявилася недостатньою для ефективного контролю гіпертермії, стабілізації церебрального метаболізму та покращення неврологічних наслідків у пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою (ЧМТ).

Гіпертермія розвивалася протягом перших діб, досягаючи піку (39,3°C) на 4-ту добу, що посилювало нейрозапальні процеси та підвищувало ризик вторинного пошкодження мозку. Повної нормалізації температурного режиму до кінця дослідження було не досягнуто. Підвищений рівень лактату югулярної крові (2,8-3,3 ммоль/л) вказував на гіперперфузію тканин головного мозку і

порушення метаболізму, що загострювалися під час піку гіпертермії. Попри тенденцію до зниження після 5-ї доби, рівень лактату залишався підвищеним. Первинне зниження $SjvO_2$ до 53,2% свідчило про церебральну гіпоксію, а поступове зростання з 4-ї доби не забезпечило повного відновлення кисневого балансу.

За шкалою ком Глазго пацієнти мали початково виражений неврологічний дефіцит (8,0 балів), із погіршенням на 4-ту добу, що збігалось з піком гіпертермії. На момент виписки 64% пацієнтів мали значні неврологічні порушення (CPC 3-4), а летальність у підгрупі становила 16,6%.

Таким чином, стандартна інтенсивна терапія виявилася недостатньою для ефективного контролю гіпертермії, стабілізації церебрального метаболізму та покращення неврологічних наслідків у пацієнтів із тяжкою ЧМТ.

Дані, наведені у розділі, опубліковані у наступних роботах:

1. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Гіпертермія як фактор вторинного пошкодження головного мозку при черепно-мозковій травмі. Медицина невідкладних станів. 2024;20(2):70–76. DOI: 10.22141/2224-0586.20.2.2024.1667
2. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Динаміка рівня югулярної сатурації кисню при застосуванні цільового температурного контролю у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. Вісник проблем біології і медицини. 2025;1(76):269-277 DOI: 10.29254/2077-4214-2025-1-176-269-277
3. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Цільовий температурний контроль у поліпшенні церебрального метаболізму у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою асоційованою з розвитком гіпертермії. Медицина невідкладних станів. 2025;21(2):173–178. DOI: 10.22141/2224-0586.21.2.2025.1851

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ЦІЛЬОВОГО ТЕМПЕРАТУРНОГО КОНТРОЛЮ НА ПОКАЗНИКИ ГОМЕОСТАЗУ ТА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ АСОЦІЙОВАНОЮ З РОЗВИТКОМ ГІПЕРТЕРМІЇ

4.1 Динаміка температурного статусу

Забезпечення контрольованої нормотермії є перспективним методом, спрямованим на запобігання розвитку гіпертермії та її негативних наслідків. Використання апаратної технології контролю температури тіла дозволяє підтримувати температуру тіла в межах фізіологічної норми і знижує ризик вторинного ушкодження головного мозку.

Було проведено дослідження з оцінки впливу методу цільового температурного контролю на динаміку температури ядра тіла, церебральний метаболізм та відновлення неврологічного статусу.

У пацієнтів, що були включені до підгрупи 1.2 зафіксовано розвиток гіпертермії (температура тіла $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$), після чого застосовано технологію цільового температурного контролю за допомогою гіпотерма «Blanketrol - II».

Проведено аналіз динаміки температури ядра тіла впродовж всього 7-ми добового періоду дослідження. Динаміка середніх значень максимальної температури ядра тіла за добу продемонстрована на рис. 4.1.

На першу добу спостереження у всіх пацієнтів підгрупи було зафіксовано розвиток гіпертермії на рівні $39,0^{\circ}\text{C}$ [38,7; 39,6] ($p=0,008$). На другу добу було відзначено початкове зниження температури ядра тіла до рівня $38,3^{\circ}\text{C}$ [38,0; 38,7] однак ці зміни носили не достовірний характер ($p=0,406$). Така динаміка може

бути інтерпретована як початок нормалізації терморегуляторної відповіді на застосування контрольованої нормотермії.

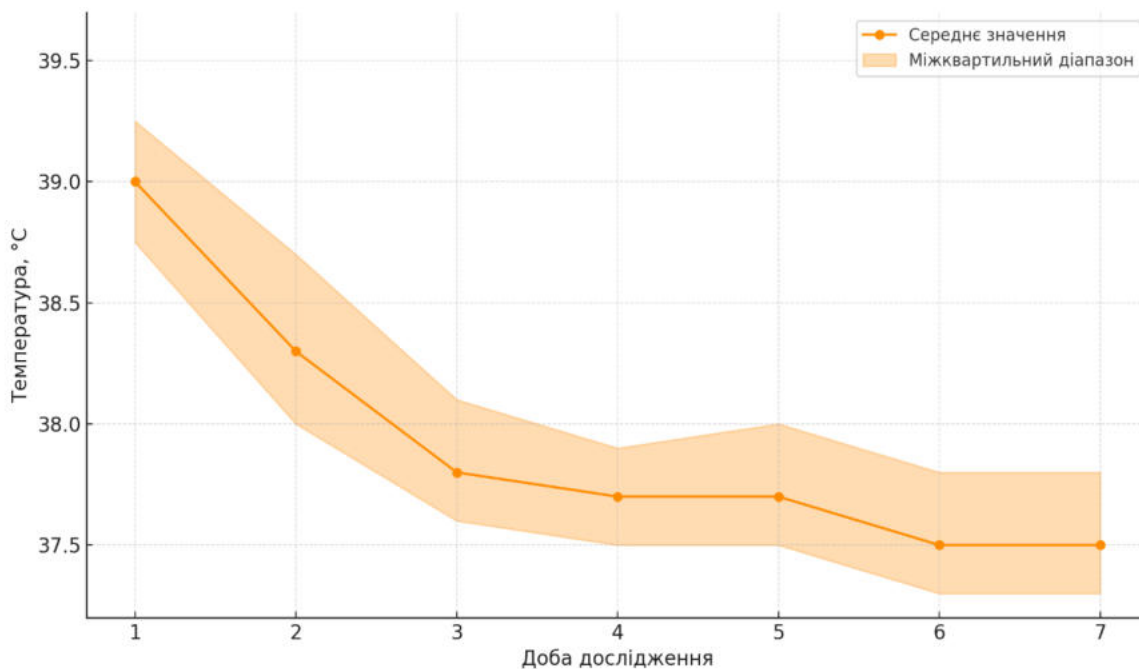


Рис. 4.1. Динаміка середніх значень температури ядра тіла за добу у пацієнтів підгрупи 1.2

Найбільш виражене статистично значуще ($p < 0,001$) зниження температури ядра тіла було відзначено на 3-4 добу, яке становило $37,8^{\circ}\text{C}$ [$37,6; 38,4$] на третю та $37,7^{\circ}\text{C}$ [$37,6; 38,2$] на четверту добу дослідження. Це свідчило про стабільний контроль над процесами терморегуляції завдяки використаному методу цільового температурного контролю, який сприяв поліпшенню аутоцеребральної регуляції, мозкового кровотоку та допомагав вплинути на патофізіологічні ланки вторинного нейронального пошкодження.

На п'яту добу середні значення температури ядра тіла залишались стабільними і становили $37,7^{\circ}\text{C}$ [$37,5; 38,0$] ($p < 0,001$). На шосту добу температура продовжувала достовірно знижуватись досягнувши рівня $37,5^{\circ}\text{C}$ [$37,3; 38,0$] ($p < 0,001$). До цього часу більшість пацієнтів мали стабільні показники

гемодинаміки, меншу потребу у додаткових фармакологічних засобах та більш прогнозований перебіг захворювання.

На сьому добу середнє значення температури ядра тіла досягли цільових значень і склали $37,5^{\circ}\text{C}$ [37,3; 37,9] ($p=0,005$).

Таким чином, у пацієнтів підгрупи 1.2 спостерігалось поступове зниження температури ядра тіла та стійке підтримання нормотермії, що свідчить про ефективний вплив на процеси терморегуляції завдяки застосуванню технології цільового температурного контролю. Відсутність виражених гіпертермічних коливань та повторного підвищення температури може свідчити про стабільність терморегуляторної відповіді та мінімізацію ризиків вторинних уражень головного мозку у пацієнтів з тяжкою ЧМТ, що підтверджує ефективність використаної технології як методу оптимізації метаболічного стану головного мозку.

4.2. Динаміка змін лабораторних показників, гемодинаміки та діурезу при проведенні комплексу інтенсивної терапії із застосуванням ЦТК

Результати дослідження змін показників загального аналізу крові у пацієнтів підгрупи 1.2 наведено у таблиці 4.1.

Протягом дослідження відмічена позитивна динаміка з боку еритроцитарної ланки крові. Рівень гематокриту, що на першу добу становив $0,32 \pm 0,04$ л/л, поступово зростав і на сьому добу досяг значення $0,34 \pm 0,02$ л/л. Кількість еритроцитів зросла з $4,0 \pm 0,16 \times 10^{12}/\text{л}$ на першу добу до $5,1 \pm 0,18 \times 10^{12}/\text{л}$ на сьому добу ($p < 0,05$). Паралельно відзначалося зростання рівня гемоглобіну – з $121,12 \pm 9,13$ г/л на початку спостереження до $129,54 \pm 7,10$ г/л на сьому добу дослідження ($p < 0,05$). Така динаміка може бути свідченням поступового відновлення киснево-транспортної функції крові, а також покращення стану мікроциркуляції під впливом застосування ЦТК.

Таблиця 4.1.

Динаміка показників загального аналізу крові у пацієнтів підгрупи 1.2 на етапах дослідження

| Показник | 1 доба | 2 доба | 3 доба | 4 доба | 5 доба | 6 доба | 7 доба |
|-------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| Гематокрит, л/л | 0,32±0,04 | 0,31±0,03 | 0,32±0,03 | 0,33±0,03 | 0,33±0,02 | 0,34±0,01 | 0,34±0,02 |
| Еритроцити, х10 ¹² /л | 4,0±0,16 | 4,3±0,19 | 4,5±0,25 | 4,6±0,21 | 4,8±0,24* | 4,9±0,15* | 5,1±0,18* |
| Гемоглобін, г/л | 121,12±9,13 | 123,63±7,63 | 124,78±8,51 | 126,38±6,32 | 128,46±4,50* | 128,87±6,20* | 129,54±7,10* |
| Лейкоцити, х10 ⁹ /л | 9,73±2,77 | 11,33±2,47 | 11,65±1,98 | 10,18±2,54 | 9,67±3,22 | 8,61±2,36 | 7,48±1,93* |
| Тромбоцити, х10 ⁹ /л | 188,43±85,52 | 194,67±86,49 | 203,67±91,62 | 156,69±73,88 | 234,67±66,49 | 246,69±53,88* | 257,63±83,26* |

Примітка: * - p<0,05 відносно до вихідного рівня за t-критерієм Стьюдента

Була відзначена тенденція до нормалізації кількості лейкоцитів: після початкового підвищення до максимуму на третю добу ($11,65 \pm 1,98 \times 10^9/\text{л}$), показник поступово знижувався, досягнувши на сьому добу значення $7,48 \pm 1,93 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Це свідчить про зменшення системної запальної відповіді організму.

Визначено значну варіабельність у кількості тромбоцитів, яка на початковому етапі залишалась в межах норми, а починаючи з п'ятої доби демонструвала достовірне зростання. Якщо на першу добу кількість тромбоцитів становила $188,43 \pm 85,52 \times 10^9/\text{л}$, то вже на сьому добу вона досягла $257,63 \pm 83,26 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Це може свідчити про активізацію тромбоцитарної ланки гемостазу та адаптивні реакції організму у відповідь на нормалізацію температури.

Отримані результати свідчать про позитивний вплив цільового температурного контролю на гематологічні показники у пацієнтів підгрупи 1.2.

У першу добу дослідження систолічний артеріальний тиск становив $134,0 \pm 13,81$ мм рт. ст. На 2-гу добу зафіксовано його зниження на 3,7% ($129,0 \pm 10,62$ мм рт. ст.), а з починаючи з 3-ї доби — достовірне поступове зниження та стабілізація до $118,33 \pm 6,87$ мм рт. ст. на 7-му добу ($p < 0,05$).

Діастолічний артеріальний тиск у першу добу становив $80,0 \pm 7,07$ мм. рт. ст. Незначне зниження відзначено на 2-гу добу ($77,46 \pm 3,94$ мм рт. ст.). У наступні дні АТ діастолічний демонстрував коливання в межах фізіологічної норми. На сьому добу дослідження показник становив $75,0 \pm 5,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Середній артеріальний тиск на початку дослідження складав $98,61 \pm 9,47$ мм рт. ст. Його значення змінювалось відповідно до динаміки систолічного та діастолічного АТ: на 2-гу добу – $95,27 \pm 6,53$ мм рт. ст., на 3-тю – $94,68 \pm 3,46$ мм рт. ст., на 4-ту – $93,09 \pm 6,32$ мм рт. ст.

Таблиця 4.2.

Динаміка змін показників серцево-судинної, дихальної та ниркової систем у пацієнтів підгрупи 1.2 на етапах дослідження

| Показник | 1 доба | 2 доба | 3 доба | 4 доба | 5 доба | 6 доба | 7 доба |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| АТ систоличний, мм рт. ст. | 134,0±13,81 | 129±10,62 | 126,83±7,59* | 124,96±8,71* | 124,16±4,93* | 119,16±7,59* | 118,33±6,87* |
| АТ діастолічний, мм рт. ст. | 80±7,07 | 77,46±3,94 | 79,16±4,93 | 77,16±5,34 | 78,33±3,72 | 76,66±4,71* | 75,0±5,0* |
| САТ, мм рт. ст. | 98,61±9,47 | 95,27±6,53 | 94,68±3,46 | 93,09 ± 6,32 | 93,84±4,47* | 91,08±3,92* | 89,95±4,51* |
| ЧСС, уд/хв. | 91,66±11,65 | 89,42±8,76 | 84,08±12,02* | 79,0±7,50* | 77,5±4,83* | 76,83±4,77* | 76,94±5,66 |
| Проведення ШВЛ, % пацієнтів | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 97 | 80 |
| Добовий діурез, мл | 1368,54± 180,45 | 1554,17± 198,86 | 1650± 285,43 | 1766,67± 246,08 | 1896,67± 356,22* | 1950,83± 282,41* | 2075± 248,74* |

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно до вихідного рівня за t-критерієм Стьюдента

Вже з 5-ї доби зафіксовано достовірне зниження - $93,84 \pm 4,47$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), яке продовжилося до 7-ї доби – $89,95 \pm 4,51$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Така тенденція демонструє поступову нормалізацію перфузійного тиску.

Частота серцевих скорочень у пацієнтів на 1-шу добу становила $91,66 \pm 11,65$ уд/хв. Починаючи з 2-ї доби, спостерігалось стійке зниження цього показника: $89,42 \pm 8,76$ уд/хв., на 3-тю добу — достовірне зменшення до $84,08 \pm 12,02$ уд/хв. ($p < 0,05$), на 4-ту добу — $79,0 \pm 7,50$ уд/хв. ($p < 0,05$), а на 5-ту — $77,5 \pm 4,83$ уд/хв. ($p < 0,05$). Зниження ЧСС зберігалось до кінця дослідження — $76,94 \pm 5,66$ уд/хв. на 7 добу, що свідчить про зменшення симпатoadреналової активності на фоні нормалізації температури.

Потреба у респіраторній підтримці із застосуванням штучної вентиляції легень на 1 добу дослідження складала 100%, що пов'язано з тяжкістю ЧМТ та рівнем свідомості, що відповідав комі I ступеня. Така потреба зберігалася до 5-ї доби включно. На 6-ту добу ШВЛ потребували 97% пацієнтів, а на 7-му – 80%, що свідчить про позитивну динаміку неврологічного відновлення пацієнтів з тяжкою ЧМТ.

У першу добу добовий діурез складав $1368,54 \pm 180,45$ мл. На 2-гу добу відзначалося збільшення до $1554,17 \pm 198,86$ мл (+13,6%), а на 3-тю – до $1650,0 \pm 285,43$ мл (+6,2%). З 4-ї доби спостерігалось достовірне зростання: $1766,67 \pm 246,08$ мл, з максимумом на 7-му добу — $2075,0 \pm 248,74$ мл ($p < 0,05$).

4.3. Динаміка змін рівня лактату югулярної крові

Для діагностики впливу цільового температурного контролю на метаболічний баланс головного мозку, вивчали її вплив на динаміку рівня лактату югулярної крові, який є маркером ефективності системної доставки кисню. Дослідження цієї динаміки дозволило встановити ступінь метаболічних порушень, оцінити ефективність застосованих лікувальних стратегій та

обґрунтувати доцільність використання ЦТК як складової інтенсивної терапії у пацієнтів з тяжкою ЧМТ.

У пацієнтів підгрупи 1.2, які отримували додаткове охолодження з метою підтримки нормотермії, рівень лактату югулярної крові демонстрував поступову динаміку до зниження впродовж тижневого періоду спостереження на тлі нормалізації температури ядра тіла (рис. 4.2).

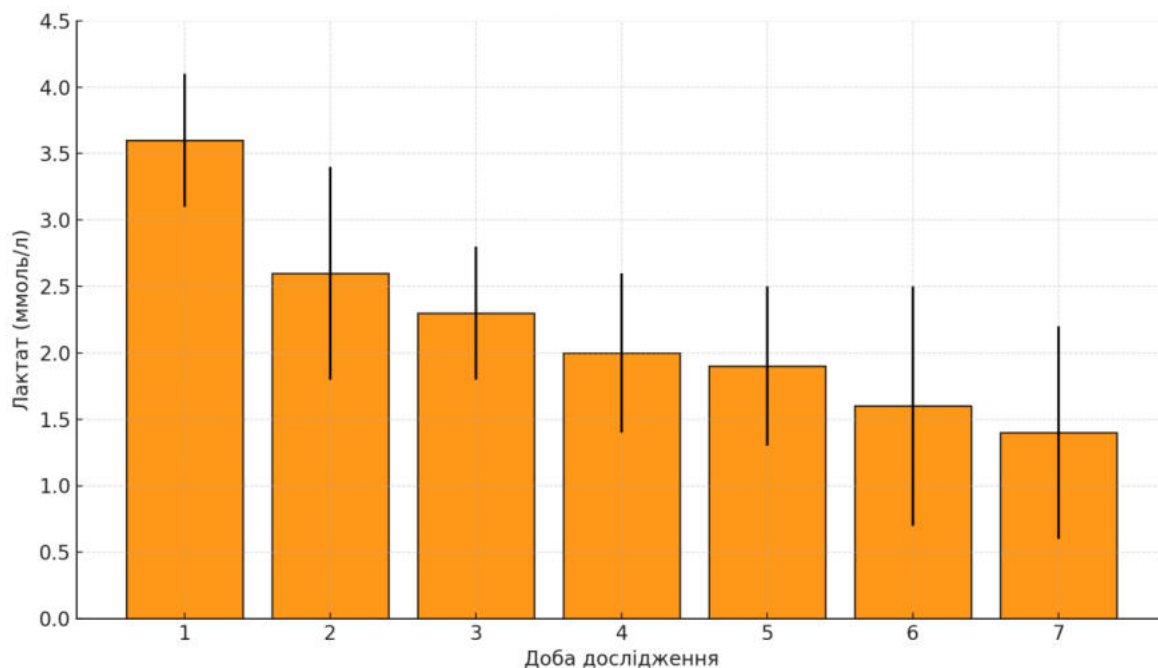


Рис. 4.2. Динаміка середніх значень лактату югулярної крові за добу у пацієнтів підгрупи 1.2

Середній рівень лактату югулярної крові у першу добу дослідження у цій підгрупі склав 3,6 ммоль/л [2,7; 4,1] ($p=0,019$), що відображало розвиток порушень церебрального метаболізму. На другу добу концентрація лактату мала тенденцію до зниження і становила 2,6 ммоль/л [2,4; 3,4], однак ці зміни були статистично не значущими ($p=0,971$).

В подальшому спостерігалось достовірне ($p<0,001$) зниження рівня лактату югулярної крові, яке становило 2,3 ммоль/л [1,9; 2,8] на 3-ю добу та 2,0 ммоль/л [1,7; 2,6] на 4-ту добу. Ця тенденція свідчила про нормалізацію церебральної

перфузії і відповідності церебральної потреби в кисні та його доставки клітинам, а також про перехід до більш стабільного енергозабезпечення нейронів під впливом контрольованої нормотермії.

На п'яту добу рівень лактату югулярної крові продовжував надалі достовірно ($p < 0,001$) знижуватись, наближаючись до рівня цільових значень і становив 1,9 ммоль/л [1,5; 2,5].

На шосту добу показники продовжували залишатись у межах цільових значень з подальшою тенденцією до зниження 1,6 ммоль/л [1,2; 2,5], що може свідчити про стійку нормалізацію метаболізму та покращення оксигенації тканин головного мозку ($p < 0,001$).

На сьому добу рівень лактату югулярної крові стабілізувався на рівні 1,4 ммоль/л [1,0; 2,2], що вказувало на переважання аеробного метаболізму та ефективну компенсацію посттравматичних змін в енергетичному балансі нейронів.

Таким чином, у пацієнтів підгрупи 1.2 спостерігалось стійке та достовірне зниження рівня лактату югулярної крові, що відображає оптимізацію церебрального метаболізму під впливом цільового контролю температури. Вже на третю та четверту добу було досягнуто статистично значуще зниження рівня лактату, що є важливим показником стабілізації процесів аеробного метаболізму в головному мозку та зменшення враженості церебральної гіперперфузії та стресорного гіпергліколізу. До сьомої доби рівень лактату югулярної крові наближався до фізіологічних значень, що свідчить про відновлення ефективного використання кисню, зменшення анаеробного гліколізу і таким чином зниження поглиблення вторинного пошкодження мозку.

4.4. Динаміка змін сатурації югулярної крові

Застосування цільового контролю температури є терапевтичним підходом, спрямованим на зменшення церебрального кисневого запиту та покращення

метаболізму головного мозку після тяжкої ЧМТ. Підтримка нормальної температури тіла сприяє зниженню швидкості метаболічних реакцій, що у свою чергу, потенційно призводить до покращення югулярної сатурації кисню. Тому показник $SjvO_2$ у цих умовах слугує чутливим маркером ефективності терапевтичних заходів, що може бути застосований у пацієнтів з тяжкою ЧМТ асоційованої з гіпертермічним синдромом.

Динаміка змін середнього рівня $SjvO_2$ протягом періоду спостереження у пацієнтів підгрупи 1.2 продемонстровано у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Динаміка середніх значень рівня $SjvO_2$ у пацієнтів підгрупи 1.2

| Етап дослідження | Рівень $SjvO_2$, % | p |
|------------------|----------------------|----------|
| 1 доба | 51,8 [49,6; 53,9] | p=0,095 |
| 2 доба | 55,1 [51,2; 56,9] | p=0,274 |
| 3 доба | 57,4 [54,0; 60,6] | p=0,002* |
| 4 доба | 60,2 [55,8; 64,9] | p<0,001* |
| 5 доба | 62,4 [56,5; 67,8] | p<0,001* |
| 6 доба | 66,0 [57,6; 69,9] | p=0,006* |
| 7 доба | 70,2 [64,8; 78,0] | p=0,017* |

У першу добу після травми у підгрупі 1.2 спостерігався низький рівень $SjvO_2$ - 51,8% [49,6; 53,9], що вказує на наявність церебральної гіпоксії. Проте вже з другої доби дослідження медіана сатурації мала тенденцію до зростання і досягла рівня 55,1% [51,2; 56,9], однак ці зміни носили не достовірний характер ($p=0,274$).

Починаючи з третьої доби спостереження відзначене достовірне зростання рівня $SjvO_2$ до 57,4% [54,0; 60,6] ($p=0,002$), що свідчило про поступове поліпшення церебрального метаболізму у відповідь на забезпечення нормотермії.

На четверту добу було відмічене достовірне зростання $SjvO_2$ яке становило 60,2% [55,8; 64,9] ($p<0,001$), що відповідало цільовим значенням і відображало нормалізацію споживання кисню тканиною мозку.

На п'яту добу продовжувалась позитивна динаміка у зростанні рівня $SjvO_2$, яка сягнула рівня 62,4% [56,5; 67,8] ($p<0,001$). Шоста доба продемонструвала ще більш значне зростання медіани $SjvO_2$ до 66% [57,6; 69,9] ($p=0,006$), підкреслюючи стійкість і стабільність покращення церебральної оксигенації під впливом цільового контролю температури.

Найбільший ефект спостерігався до кінця першого тижня лікування (7 доба), коли $SjvO_2$ досягла найвищих значень - 70,2% [64,8; 78,0] ($p=0,017$). Цей результат є свідченням того, що тривале застосування цільового контролю температури здатне значною мірою компенсувати гіпоксично - ішемічні зміни в тканинах головного мозку.

Отримані результати демонструють виражений сприятливий ефект ЦТК, що відображалось у поступовому та достовірному покращенні $SjvO_2$ протягом усього періоду спостереження. Це дозволяє розглядати цільовий контроль температури як ефективний терапевтичний підхід для оптимізації церебрального метаболізму після тяжкої ЧМТ.

4.4 Динаміка неврологічного статусу, рівень летальності та результатів лікування тяжкої ЧМТ

Оцінка неврологічного статусу за шкалою ком Глазго у підгрупі 1.2 відображена на рис. 4.3. Так, на вихідному рівні середній ступінь неврологічного дефіциту відповідав 7,0 балам за шкалою ком Глазго, однак на наступних етапах дослідження відзначено поступове покращення неврологічного статусу.

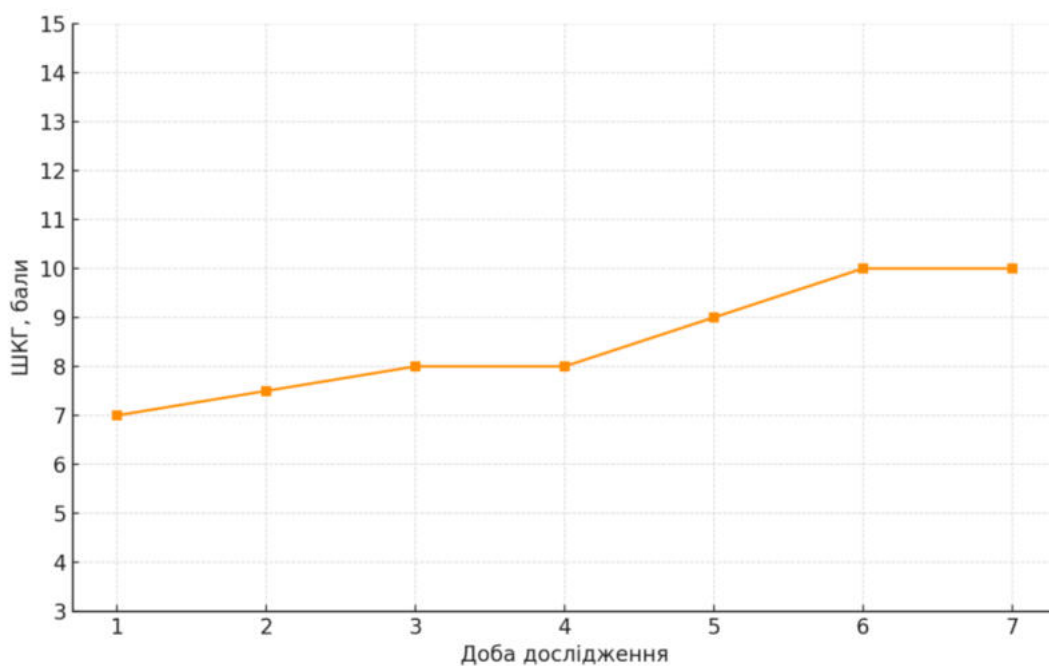


Рис. 4.3. Динаміка неврологічного статусу у пацієнтів підгрупи 1.2.

У пацієнтів підгрупи 1.2 на першу добу дослідження середній бал за шкалою коми Глазго становив 7,0 [6,0; 8,0]. На другу добу спостерігалася тенденція до покращення неврологічного статусу, медіана ШКГ підвищилася до 7,5 балів [6,2; 8,8] ($p=0,154$). Це може вказувати на початкове відновлення свідомості у частини пацієнтів. Впродовж третьої доби рівень неврологічного дефіциту продовжував знижуватися досягнувши 8,0 балів [6,2; 9,0], проте ці зміни не мали достовірного характеру ($p=0,303$). На четверту добу відзначалася стабілізація неврологічного статусу – медіана ШКГ залишалася на рівні 8,0 балів [6,2; 10,0] ($p=0,829$).

Починаючи з п'ятої доби, було зафіксовано поступове відновлення неврологічного статусу і медіана ШКГ зросла до 9,0 балів [7,0; 10,0] ($p=0,738$). На шосту добу позитивна динаміка зберігалася, а рівень свідомості підвищився до 10,0 балів [7,0; 11,0]. Проте статистично ці зміни залишалися недостовірними ($p=0,661$).

На сьому добу рівень свідомості за ШКГ стабілізувався на рівні 10,0 балів [7,2; 12,0], що демонструвало загальну позитивну тенденцію до відновлення неврологічного статусу ($p=0,352$).

Таким чином, у пацієнтів підгрупи 1.2 спостерігалось поступове відновлення неврологічного статусу з тенденцією до покращення. Починаючи з п'ятої доби, відзначалася позитивна динаміка у відновленні рівня свідомості, що зберігалось до кінця періоду спостереження. Це свідчить про сприятливий вплив цільового контролю температури на відновлення свідомості.

Рівень летальності у підгрупі 1.2 складав 10% ($n=3$), всі пацієнти померли в умовах ВАІТ, з яких один померлий мав початковий рівень гіпертермії 38,3-39,5°C, а двоє з померлих пацієнтів мали розвиток гіпертермії з вихідною температурою тіла $>39,5^\circ\text{C}$.

Для оцінки наслідків перенесеної тяжкої ЧМТ проводилась оцінка за шкалою СРС результати якої представлені у таблиці 4.4

Оцінювання проводилось під час перебування у відділенні інтенсивної терапії та на момент виписки з лікувального закладу.

На етапі проведення інтенсивної терапії більшість пацієнтів демонстрували значні порушення мозкових функцій. За результатами оцінки за шкалою СРС, жоден пацієнт не мав гарного неврологічного статусу (СРС 1) у цей період. Лише 13,3% ($n=4$) пацієнтів мали помірні неврологічні порушення (СРС 2). Основну частину хворих склали пацієнти із тяжкими неврологічними дефіцитами: категорія СРС 3 була зафіксована у 50% ($n=15$), а СРС 4—у 36,7% ($n=11$) випадків.

Таблиця 4.4.

Неврологічні наслідки ЧМТ за шкалою СРС у пацієнтів підгрупи 1.2. в умовах ВІТ та при виписці із лікувального закладу

| Шкала СРС | Значення, % (n) | |
|-----------|------------------------|-----------------------|
| | в умовах ВІТ (n=30) | при виписці (n=27) |
| СРС 1 | 0 (0) | 10 (3) |
| СРС 2 | 13,3 (4) | 33,3 (10) |
| СРС 3 | 50 (15) | 40 (12) |
| СРС 4 | 36,7 (11) | 6,7 (2) |

При оцінці стану пацієнтів, що вижили, на момент виписки з лікарні відзначалася позитивна динаміка у відновленні неврологічного статусу.

Гарне відновлення, що відповідало категорії СРС 1, спостерігалось у 10% (n=3) пацієнтів, а помірні неврологічні порушення (СРС 2) - у 33,3% (n=10) випадків. Водночас 40% (n=12) пацієнтів мали стійкі залишкові неврологічні порушення, що відповідали категорії СРС 3. Тяжкий неврологічний дефіцит (СРС 4) зберігався у 6,7% (n=2) випадків.

Таким чином, незважаючи на позитивну тенденцію до відновлення протягом стаціонарного лікування, у 46,7% пацієнтів (СРС 3-4) залишався виражений неврологічний дефіцит на момент виписки.

Висновок за розділом. Проведене дослідження дозволило підтвердити ефективність застосування ЦТК у пацієнтів з тяжкою ЧМТ. Під впливом

цільового температурного контролю відзначено стабільне та статистично достовірне зниження температури тіла протягом періоду спостереження, що створювало найбільш оптимальні умови для відновлення неврологічних функцій, за рахунок зниження проявів вторинного ушкодження головного мозку і покращення церебральної оксигенації.

Динаміка лактату югулярної крові підтвердила суттєве зменшення метаболічного стресу вже з третьої - четвертої доби після отримання ЧМТ. Встановлено, що підтримка нормотермії сприяє переходу церебрального метаболізму на більш ефективне аеробне забезпечення енергією, що проявилось у вираженому зниженні концентрації лактату до фізіологічних значень.

Дослідження югулярної сатурації кисню також показало позитивний вплив цільового контролю температури на церебральний метаболізм із поступовим і достовірним підвищенням рівня сатурації, що свідчило про покращення оксигенації та зменшення гіпоксично - ішемічних процесів у тканинах головного мозку.

Оцінка неврологічного статусу за шкалою коми Глазго виявила поступову тенденцію до покращення, особливо починаючи з п'ятої доби лікування.

Неврологічні наслідки, оцінені за шкалою СРС, продемонстрували суттєву позитивну динаміку до моменту виписки з лікувального закладу, хоча значний відсоток пацієнтів (46,7%) все ще мав виражений неврологічний дефіцит.

Таким чином, цільовий контроль температури є важливим ефективним терапевтичним підходом у лікуванні пацієнтів із тяжкою ЧМТ, здатним оптимізувати церебральний метаболізм, мінімізувати вторинні пошкодження мозку та поліпшити прогноз захворювання.

Дані, наведені у розділі, опубліковані у наступних роботах:

1. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Динаміка рівня югулярної сатурації кисню при застосуванні цільового температурного контролю у пацієнтів з тяжкою

- черепно-мозковою травмою. Вісник проблем біології і медицини. 2025;1(76):269-277 DOI: [10.29254/2077-4214-2025-1-176-269-277](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-1-176-269-277)
2. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Цільовий температурний контроль у поліпшені церебрального метаболізму у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою асоційованою з розвитком гіпертермії. Медицина невідкладних станів. 2025;21(2):173–178. DOI: 10.22141/2224-0586.21.2.2025.1851
 3. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Контрольована нормотермія в комплексі інтенсивної терапії тяжкої черепно-мозкової травми. Матеріали Конгресу анестезіологів України 25-26 листопада 2022 р. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2022. №3 (96). С. 50
 4. Оленюк ДВ. Гіпертермія при травматичному пошкодженні головного мозку та роль контрольованої нормотермії в її інтенсивній терапії. Матеріали XXI наукової конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки». Дніпро, 2021 р. С. 22

РОЗДІЛ 5

ВСТАНОВЛЕННЯ ТРИГЕРІВ ДО ГЕМОТРАНСФУЗІЇ НА ПІДСТАВІ ВИЗНАЧЕННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО АНЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ

На сьогодні не має однозначного консенсусу щодо питання оптимального рівня гемоглобіну для старту трансфузії еритроцитів у пацієнтів з тяжкою ЧМТ. Останні дослідження свідчать про кращий рівень неврологічного відновлення у пацієнтів із ЧМТ до яких використовувалась ліберальна стратегія гемотрансфузії, хоча її застосування може бути асоційоване з гемотрансфузійними ускладненнями. Враховуючи чутливість мозку до гіпоксії та обмежені компенсаторні механізми, рішення про трансфузію крові у пацієнтів з ЧМТ не може базуватися лише на рівні гемоглобіну, що вказує на потребу пошуку нових тригерів для визначення оптимального періоду початку гемотрансфузії на основі індивідуального підходу.

Найбільш перспективними альтернативними тригерами до гемотрансфузії є рівень SvO_2 та O_2ER . Доведено, що насичення гемоглобіну венозної крові, яке відображає баланс між доставкою та споживанням кисню, є високочутливим тригером для гемотрансфузії. Показник коефіцієнта екстракції кисню відображає анемічну гіпоксію та може сигналізувати про необхідність гемотрансфузії навіть при рівні $Hb >70$ г/л.

Було проведене дослідження з визначення індивідуальної толерантності до анемії у пацієнтів з ЧМТ на основі визначення рівня Hb , SvO_2 та O_2ER .

До підгрупи 2.1 були включені пацієнти з тяжкою ЧМТ та рівнем гемоглобіну у діапазоні 70-90 г/л, у яких рішення про початок гемотрансфузії приймалося на підставі загально прийнятих критеріїв (рівень $Hb \leq 70$ г/л),

незалежно від показників оксигенації тканин. Отримані дані відображені на рисунку 5.1.

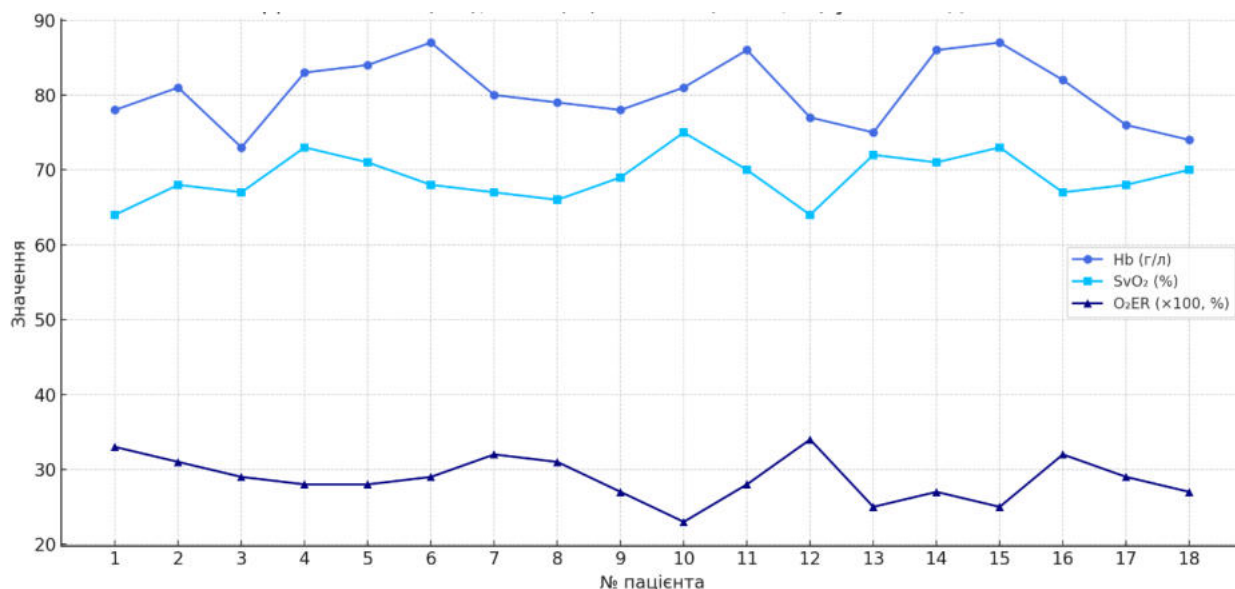


Рис. 5.1. Показники гемоглобіну (Hb), венозної сатурації (SvO₂) та коефіцієнта екстракції кисню (O₂ER) у пацієнтів підгрупи 2.1

Проаналізовано показники венозної сатурації та коефіцієнт екстракції кисню 18 пацієнтів у яких рівень гемоглобіну знаходився у межах 70-90 г/л. Виявлено, що у 6 з 18 пацієнтів (33%) було зафіксовано зниження SvO₂ (<70%) та підвищення O₂ER (>0,30), що вказувало на стан нетолерантності до анемії. Детальний аналіз пацієнтів з встановленою нетолерантністю до анемії представлений у таблиці 5.1.

Медіанне значення рівня гемоглобіну у пацієнтів не толерантних до анемії у підгрупі 2.1 становило 79,5 г/л [77; 82], що відповідало рівню анемії помірного ступеня, яка може істотно обмежувати киснево - транспортну функцію крові (p<0,05). В умовах анемії зменшується кількість функціонально активного гемоглобіну, здатного до зв'язування та транспортування кисню, що призводить до порушення оксигенації тканин. Відповідно, в умовах тяжкої ЧМТ, коли

метаболічні потреби мозку значно зростають, наявність навіть помірної анемії може спричиняти додаткове навантаження на компенсаторні механізми які спрямовані на підтримку адекватної оксигенації мозкової тканини.

Таблиця 5.1

Показники гемоглобіну (Hb), венозної сатурації (SvO₂) та коефіцієнта екстракції кисню (O₂ER) пацієнтів підгрупи 2.1 у яких встановлено нетолерантність до анемії

| № пацієнта | Hb, г/л | SvO ₂ , % | O ₂ ER |
|------------|---------|----------------------|-------------------|
| 1. | 78 | 64 | 0,33 |
| 2. | 81 | 68 | 0,31 |
| 3. | 80 | 67 | 0,32 |
| 4. | 79 | 66 | 0,31 |
| 5. | 77 | 64 | 0,34 |
| 6. | 82 | 67 | 0,32 |

Середній рівень венозної сатурації киснем був знижений і становив 66,0% [64; 68], що вказує на субоптимальну доставку кисню до тканин ($p < 0,05$).

Зниження рівня венозної сатурації свідчить про те, що тканини активно використовують кисень який надходить з артеріальної крові, що може бути наслідком його обмеженої доставки в умовах анемії. Це відображає стан, за якого тканини змушені компенсаторно збільшувати екстракцію кисню для підтримки клітинного метаболізму. Зниження венозної сатурації при ЧМТ є критичним показником, оскільки мозкова тканина має високі метаболічні потреби та обмежені можливості до анаеробного метаболізму. У таких умовах навіть

незначне порушення оксигенації може спричинити розвиток гіпоксично - ішемічного пошкодження нейронів, що значно погіршує прогноз захворювання.

Середній рівень коефіцієнта екстракції кисню у цих пацієнтів був підвищений і дорівнював 0,32 [0,31; 0,34], що вказує на збільшену потребу тканин у кисні в умовах зниженої доставки через анемію ($p < 0,05$). Підвищений O_2ER є результатом компенсаторних механізмів, спрямованих на максимальне використання доступного кисню за рахунок підвищення його екстракції із артеріальної крові.

Отримані результати свідчать про те, що частина пацієнтів з тяжкою ЧМТ характеризуються низькою толерантністю до анемії, навіть за умови, що рівень гемоглобіну >70 г/л. Зниження SvO_2 та підвищення O_2ER вказують на виснаження компенсаторних механізмів та недостатність кисневої доставки до тканин, що створює ризик розвитку вторинного церебрального пошкодження та погіршення прогнозу на неврологічне відновлення. Тому цим пацієнтам показана гемотрансфузія вже на цьому етапі.

Пацієнти підгрупи 2.1 отримали повний стандартний комплекс інтенсивної терапії та були оцінені за допомогою шкали неврологічних результатів лікування. Результати представлені у таблиці 5.2.

Неврологічні наслідки тяжкої ЧМТ у пацієнтів підгрупи 2.1 оцінювалися за шкалою СРС у два ключові періоди: під час перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) та на момент виписки з лікувального закладу.

На етапі проведення інтенсивної терапії у пацієнтів цієї підгрупи переважали тяжкі та дуже тяжкі порушення функцій головного мозку. Оцінка за шкалою СРС показала, що жоден пацієнт не мав гарного неврологічного статусу (СРС 1). Помірні порушення (СРС 2) зафіксовані лише у 5,5% ($n=1$) пацієнтів. Основну частину становили пацієнти із тяжкими неврологічними порушеннями: категорія СРС 3 була зафіксована у 55,5% ($n=10$), а СРС 4 - у 39% ($n=7$) пацієнтів.

Неврологічні наслідки ЧМТ за шкалою СРС у пацієнтів підгрупи 2.1. в умовах ВІТ та при виписці із лікувального закладу

| Шкала СРС | Значення, % (n) | |
|-----------|------------------------|-----------------------|
| | в умовах ВІТ (n=18) | при виписці (n=18) |
| СРС 1 | 0 | 0 |
| СРС 2 | 5,5 (1) | 16,7 (3) |
| СРС 3 | 55,5 (10) | 72,2 (13) |
| СРС 4 | 39 (7) | 11,1 (2) |

При оцінці стану пацієнтів підгрупи 2.1 на момент виписки зі стаціонару була відзначена певна позитивна динаміка у відновленні неврологічного статусу. Гарне відновлення (СРС 1-2) спостерігалось у 16,7% випадків (n=3), проте категорія СРС 1 (повне або близьке до повного відновлення) не була зафіксована у жодного пацієнта. Помірні порушення (СРС 2) спостерігалися у цих 16,7% (n=3). Проте значна кількість пацієнтів на момент виписки продовжувала демонструвати суттєві неврологічні дефіцити. Категорія СРС 3 зберігалася у 72,2% (n=13) випадків, а тяжкий неврологічний дефіцит (СРС 4) - у 11,1% (n=2).

До підгрупи 2.2 були включені пацієнти з тяжкою черепно-мозковою травмою та рівнем гемоглобіну у діапазоні 70-90 г/л, у яких рішення про початок гемотрансфузії приймалося на основі комплексу параметрів, що включав рівень гемоглобіну, SvO₂ та O₂ER. Отримані дані відображені на рисунку 5.2

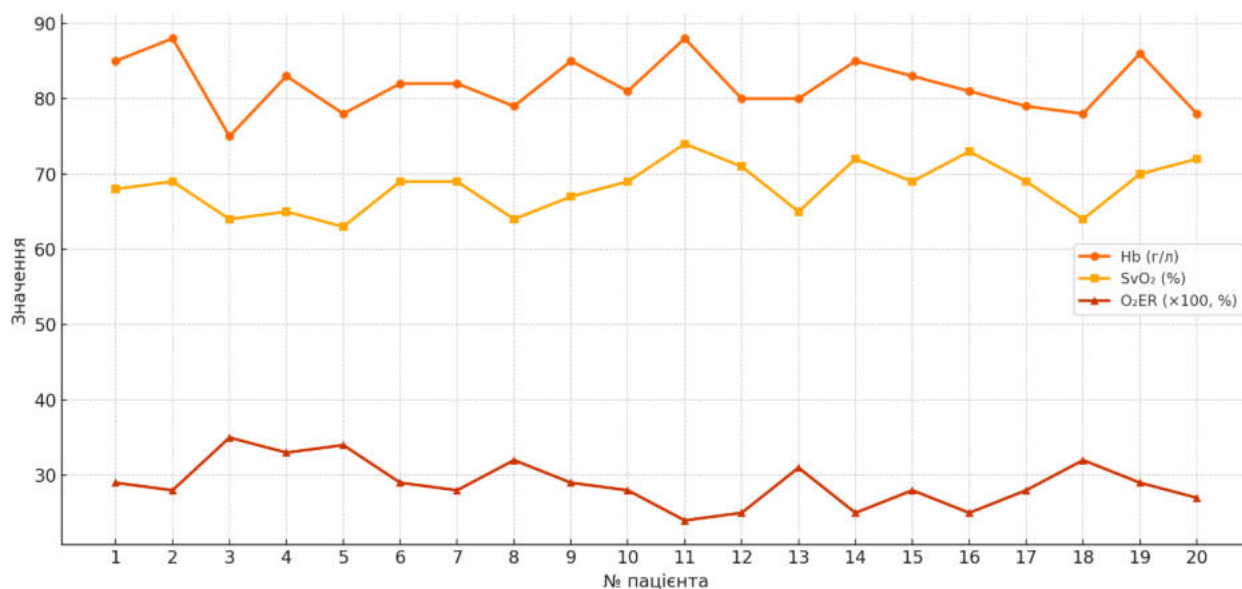


Рис. 5.2. Показники гемоглобіну (Hb), венозної сатурації (SvO₂) та коефіцієнта екстракції кисню (O₂ER) у пацієнтів підгрупи 2.2

Було виявлено, що у 30% досліджених пацієнтів (6 з 20), незважаючи на рівень гемоглобіну, який знаходився на рівні 75-90 г/л, спостерігалось підвищення O₂ER >0,30 та зниження SvO₂ <70%, що вказувало на відсутність толерантності до анемії і було показом до початку гемотрансфузії. Отримані доні відображені у таблиці 5.3

Перед проведенням гемотрансфузії середній рівень гемоглобіну становив 78,8 г/л [78,0;79,75]. Після трансфузії еритроцитів відзначалося достовірне зростання рівня гемоглобіну до 97,2 г/л [93,5; 98,75] (p = 0,031), що свідчить про ефективне відновлення кисневої транспортної функції крові.

Подібна позитивна динаміка спостерігалася і для показників центральної венозної сатурації киснем. До гемотрансфузії середній рівень SvO₂ становив 64,2% [64,0; 64,75], тоді як після трансфузії він підвищився до 69,0% [69,0; 69,75] (p = 0,031). Це свідчило про покращення доставки кисню до тканин та зменшення ступеня його споживання в умовах покращеної киснево-транспортної функції крові.

Таблиця 5.3

Показники гемоглобіну (Hb), венозної сатурації (SvO₂) та коефіцієнта екстракції кисню (O₂ER) до та після гемотрансфузії пацієнтів підгрупи 2.2 у яких встановлено нетолерантність до анемії

| № пацієнта | Hb, г/л (до гемотрансфузії) | Hb, г/л (після гемотрансфузії) | SvO ₂ , % (до гемотрансфузії) | SvO ₂ , % (після гемотрансфузії) | O ₂ ER (до гемотрансфузії) | O ₂ ER, (після гемотрансфузії) |
|------------|-----------------------------|--------------------------------|--|---|---------------------------------------|---|
| 1. | 75 | 95 | 64 | 67 | 0,35 | 0,30 |
| 2. | 83 | 93 | 65 | 69 | 0,33 | 0,29 |
| 3. | 78 | 108 | 63 | 69 | 0,34 | 0,30 |
| 4. | 79 | 99 | 64 | 70 | 0,32 | 0,29 |
| 5. | 80 | 90 | 65 | 70 | 0,31 | 0,28 |
| 6. | 78 | 98 | 64 | 69 | 0,32 | 0,30 |

Важливим індикатором співвідношення між доставкою та споживанням кисню є коефіцієнт екстракції кисню. До проведення трансфузії медіанне значення O_2ER становило 0,33 [0,32; 0,34], що вказувало на відносно високий рівень споживання кисню тканинами в умовах анемії. Після гемотрансфузії цей показник достовірно знизився до 0,29 [0,29–0,30] ($p = 0,031$), що відображало зменшення потреби тканин у активній екстракції кисню з артеріальної крові, за рахунок покращеної доставки кисню.

Аналіз підгрупи 2.2 показав, що застосування розширених критеріїв у прийнятті рішення про гемотрансфузію, який базується не лише на рівні гемоглобіну, а й враховує показники SvO_2 та O_2ER , дозволяє своєчасно виявити приховану нетолерантність до анемії у пацієнтів із тяжкою черепно - мозковою травмою. Проведення трансфузії в таких випадках сприяє достовірному покращенню доставки кисню до тканин, зниженню метаболічного стресу та відновленню киснево - транспортної функції крові, що підтверджує доцільність персоналізованої трансфузійної стратегії у критичних станах.

Отримані дані узгоджуються з попередніми дослідженнями, які вказують, що реакція організму на анемію є індивідуальною та органоспецифічною. Зокрема, мозок є особливо чутливим до порушень транспорту та доставки кисню, і при порушеній аутомозкового кровотоку компенсаторні механізми часто є недостатніми навіть за умов розвитку помірної анемії. У цьому контексті використання додаткових тригерів, таких як O_2ER та SvO_2 , дозволяє точніше визначити межу толерантності до анемії у пацієнтів з ЧМТ. Такий підхід допомагає уникнути необґрунтованих або навпаки запізнілих гемотрансфузій.

У пацієнтів підгрупи 2.2 проводилась оцінка неврологічних наслідків тяжкої ЧМТ під час перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) та на момент виписки з лікувального закладу результати якої відображені у таблиці 5.4

Неврологічні наслідки ЧМТ за шкалою СРС у пацієнтів підгрупи 2.2. в умовах ВІТ та при виписці із лікувального закладу

| Шкала СРС | Значення, % (n) | |
|-----------|------------------------|-----------------------|
| | в умовах ВІТ (n=20) | при виписці (n=20) |
| СРС 1 | 0 | 5 (1) |
| СРС 2 | 10 (2) | 25 (5) |
| СРС 3 | 50 (10) | 65 (13) |
| СРС 4 | 40 (8) | 5 (1) |

На етапі інтенсивної терапії пацієнти демонстрували переважно тяжкі та дуже тяжкі порушення функцій головного мозку. Оцінка за шкалою СРС показала, що жоден пацієнт не мав гарного неврологічного статусу (СРС 1). Помірні неврологічні порушення (СРС 2) були зафіксовані у 10% (n=2) пацієнтів. Більшість пацієнтів мала тяжкі порушення мозкових функцій: категорія СРС 3 спостерігалась у 50% (n=10) випадків, а СРС 4—у 40% (n=8).

При оцінці стану пацієнтів підгрупи 2.2 на момент виписки зі стаціонару спостерігалась суттєва позитивна динаміка неврологічного відновлення. Гарне відновлення (СРС 1–2) було досягнуто у 30% пацієнтів (n=6). Повне або близьке до повного відновлення (СРС 1) було зафіксоване у 5% випадків (n=1), а помірні порушення (СРС 2)—у 25% (n=5). Водночас більшість пацієнтів продовжували мати суттєві неврологічні порушення. Категорія СРС 3 зберігалась у 65% (n=13) пацієнтів, а тяжкий неврологічний дефіцит (СРС 4)—у 5% (n=1).

На основі отриманих даних, нами розроблено наступний покроковий алгоритм у прийнятті рішення про проведення гемотрансфузії у пацієнтів з тяжкою черепно мозковою травмою.

Алгоритм передбачає комплексний аналіз трьох ключових показників:

1. Рівень гемоглобіну (Hb):

- Якщо рівень Hb становить ≤ 70 г/л, обов'язкове проведення гемотрансфузії.
- Якщо рівень гемоглобіну знаходиться у діапазоні 70–90 г/л, оцінити додаткові показники толерантності до анемії (SvO₂, O₂ER).

2. Рівень сатурації кисню венозної крові (SvO₂):

- Якщо SvO₂ знаходиться у межах 70–75%, пацієнт визначається як толерантний до анемії і не потребує гемотрансфузії.
- Якщо SvO₂ $\leq 70\%$ провести додатковий розрахунок коефіцієнта екстракції кисню.

3. Коефіцієнт екстракції кисню (O₂ER):

- Якщо O₂ER перевищує 0,3 (30%), пацієнт визначається як нетолерантний до анемії і потребує гемотрансфузії.
- Якщо O₂ER у межах 0,2–0,3 (20–30%), пацієнт вважається толерантним до анемії, і трансфузія еритроцитів не проводиться.

Застосування цього алгоритму дозволяє індивідуально підходити до питання гемотрансфузії, визначати приховану нетолерантність до анемії у пацієнтів із тяжкою черепно - мозковою травмою та забезпечувати своєчасне й обґрунтоване відновлення кисневотранспортної функції крові. Використання такого підходу дозволяє оптимізувати клінічні результати та уникнути гемотрансфузійно асоційованих ускладнень.

Висновок за розділом. Виявлено, що низький рівень SvO₂ та підвищений O₂ER можуть вказувати на приховану нетолерантність до анемії, навіть при рівнях Hb, що перевищують традиційно прийнятий поріг для гемотрансфузії.

Проведений аналіз свідчить про доцільність застосування персоналізованого підходу у прийнятті рішення про проведення гемотрансфузії у пацієнтів з тяжкою черепно - мозковою травмою. Встановлено, що застосування додаткових тригерів дозволяє своєчасно виявити приховану нетолерантність до анемії, що забезпечує ефективніше відновлення киснево - транспортної функції крові та покращення церебральної оксигенації.

Зокрема, пацієнти, для яких рішення про гемотрансфузію приймалося з урахуванням комплексних показників підгрупа 2.2, демонстрували більш виражену позитивну динаміку неврологічного відновлення за шкалою CPC на момент виписки зі стаціонару порівняно з пацієнтами підгрупи 2.1. При цьому було досягнуто покращення доставки кисню до тканин, що підтверджується достовірним підвищенням SvO₂ та зниженням O₂ER після гемотрансфузії.

Запропонований нами покроковий алгоритм ухвалення рішення про гемотрансфузію, який враховує не лише рівень гемоглобіну, але й показники центральної венозної сатурації та коефіцієнта екстракції кисню, дозволяє чітко диференціювати пацієнтів з різною толерантністю до анемії. Це сприяє оптимізації лікувальної тактики, зменшенню ризиків ускладнень, пов'язаних з необґрунтованими гемотрансфузіями, та покращенню клінічних результатів лікування пацієнтів із тяжкою черепно - мозковою травмою.

Дані, наведені у розділі, опубліковані у наступних роботах:

1. Царьов ОВ, Оленюк ДВ. Вплив рівня гемоглобіну на функції головного мозку при тяжкій черепно-мозковій травмі. Матеріали Конгресу анестезіологів України 12-14 жовтня 2023 р. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2023. №3 (96). С. 92-93.

2. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Вибір стратегії гемотрансфузії при тяжкій черепно-мозковій травмі. Запорізький медичний журнал. 2024;26(4):313–317. DOI: 10.14739/2310-1210.2024.4.299531
3. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Встановлення тригерів до гемотрансфузії на підставі визначення толерантності до анемії у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. Перспективи та інновації науки. 2025;3(49):1744-1752 DOI: 10.52058/2786-4952-2025-3(49)-1744-1752

РОЗДІЛ 6

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЦЕРЕБРАЛЬНИЙ МЕТАБОЛІЗМ, КИСНЕВО - ТРАНСПОРТНИЙ БАЛАНС ТА НЕВРОЛОГІЧНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ПРИ ТЯЖКІЙ ЧЕРЕПНО - МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

У пацієнтів з тяжкою черепно - мозковою травмою гіпертермія є частим ускладненням, яке може погіршувати прогноз через підвищення метаболічного стресу та посилення вторинного ушкодження мозку. У цьому розділі представлено результати дослідження впливу цільового контролю температури на динаміку температури тіла, рівень лактату у югулярній крові та церебральну оксигенацію. Аналіз отриманих даних дозволяє оцінити ефективність застосування методу цільового температурного контролю як елементу інтенсивної терапії та визначити його вплив на стабілізацію церебрального метаболізму у пацієнтів з тяжкою ЧМТ.

У першу добу в обох підгрупах (1.1 - контрольна та 1.2 - досліджувана) дослідження було визначено розвиток гіпертермії (рис. 6.1), при цьому середня температура тіла у пацієнтів досліджуваної підгрупи була достовірно ($p=0,008$) вищою $39,0^{\circ}\text{C}$ [38,7; 39,6], ніж у контрольній підгрупі $38,7^{\circ}\text{C}$ [38,6; 38,9]. На другу добу дослідження рівні температури в обох підгрупах знизилися і при цьому майже зрівнялися: $38,3^{\circ}\text{C}$ [38,0; 38,7] в досліджуваній і $38,2^{\circ}\text{C}$ [37,9; 38,8] в контрольній підгрупах ($p=0,406$).

Починаючи з 3 доби було визначено достовірне зниження середньої температури тіла до $37,8^{\circ}\text{C}$ [37,6; 38,4] в підгрупі із застосуванням цільового контролю температури в порівнянні з контрольною групою, де і надалі спостерігалась гіпертермія - $38,8^{\circ}\text{C}$ [38,4; 39,4] ($p<0,001$). У проміжку 4-6 діб

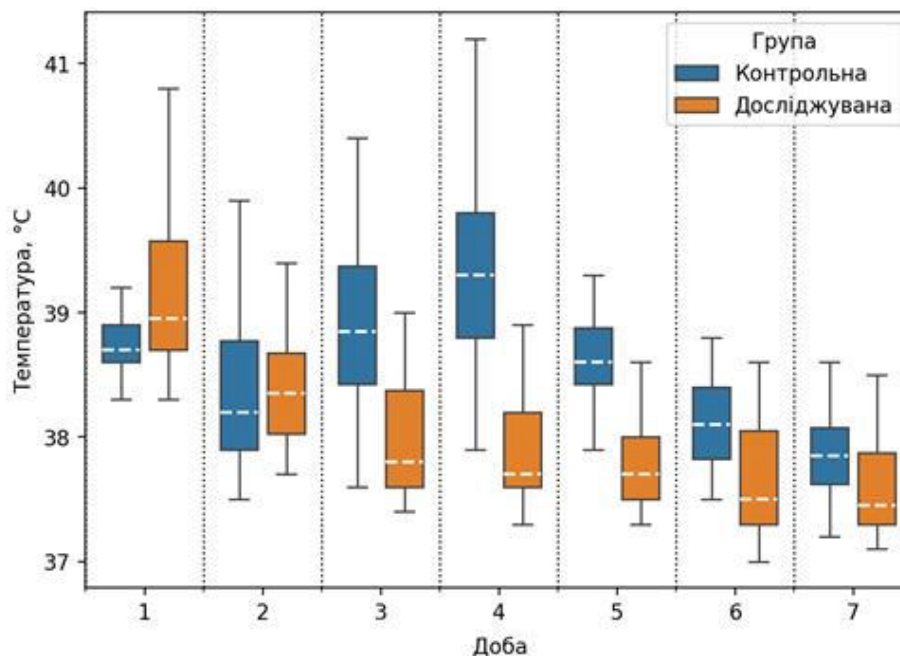


Рис. 6.1. Порівняльна динаміка температури ядра тіла у пацієнтів з тяжкою ЧМТ в залежності від варіанту лікування

показники температури були достовірно нижче в досліджуваній підгрупі ($p < 0,001$ для кожної доби окремо).

На 7-му добу спостереження температура в досліджуваній підгрупі стабілізувалася в межах цільових значень $37,5^{\circ}\text{C}$ [37,3; 37,9], тоді як у контрольній підгрупі зберігалася тенденція до гіпертермії $37,8^{\circ}\text{C}$ [37,6; 38,1] зі збереженням достовірної різниці між підгрупами ($p = 0,005$).

Динаміка рівня лактату в югулярній крові подібна до динаміки показників температури тіла (рис. 6.2).

У першу добу рівні лактату югулярної крові в досліджуваній підгрупі $3,6$ ммоль/л [2,7; 4,1] були достовірно ($p = 0,019$) вище ніж в контрольній – $2,8$ ммоль/л [2,3; 3,2]. На другу добу рівні лактату в контрольній підгрупі майже не змінилися – $2,8$ ммоль/л [2,2; 3,2], а в досліджуваній підгрупі знизилися до $2,6$ ммоль/л [2,4; 3,4] ($p = 0,971$). Починаючи з 3 доби середнє значення лактату югулярної крові в підгрупі з цільовим контролем температури було достовірно

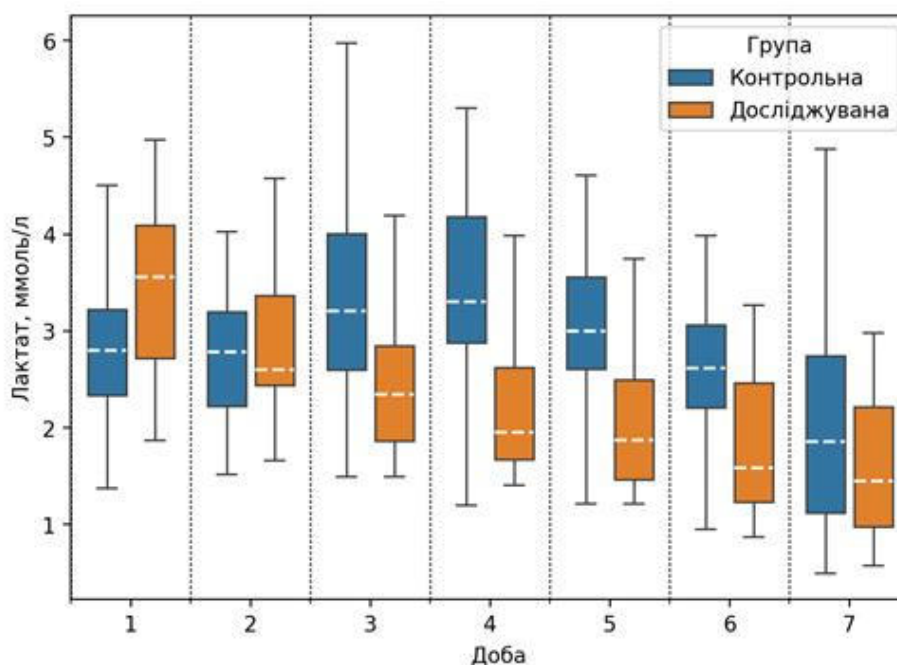


Рис. 6.2. Порівняльна динаміка рівня лактату югулярної крові у пацієнтів з тяжкою ЧМТ в залежності від варіанту лікування

($p=0,004$) нижчим – 2,3 ммоль/л [1,9; 2,8] – ніж у контрольній підгрупі – 3,2 ммоль/л [2,6; 4,0].

Найбільш суттєві відмінності між підгрупами спостерігалися на 4–6 добу. Так, у підгрупі з застосуванням цільового температурного контролю рівень лактату югулярної крові був достовірно нижче і складав 2,0 ммоль/л [1,7; 2,6] – 1,6 ммоль/л [1,2; 2,5] в порівнянні з контрольною підгрупою – 3,3 ммоль/л [2,9; 4,2] та 2,6 ммоль/л [2,2; 3,1] відповідно на 4 і 6 добу дослідження ($p<0,001$). До 7-ї доби рівні лактату в досліджуваній підгрупі – 1,4 ммоль/л [1,0; 2,2] – були нижчі, ніж в контрольній – 1,9 ммоль/л [1,1; 2,7], але без достовірної різниці ($p=0,167$).

Наведені дані свідчать про більшу ефективність застосованого методу підтримання нормотермії, порівняно зі стандартним, у пацієнтів з тяжкою черепно - мозковою травмою.

Проведений аналіз взаємозв'язку між температурою тіла та рівнем лактату югулярної крові у пацієнтів із тяжкою черепно - мозковою травмою продемонстрував достовірний сильний позитивний кореляційний зв'язок як для об'єднаної вибірки (без диференціації по днях) – $r_s = 0,83$ (95% ДІ: 0,80-0,86; $p < 0,001$), так і для кожної доби окремо – r_s в межах 0,65-0,84 ($p < 0,01$ для кожної доби окремо), що свідчить про збільшення рівнів лактату з підвищенням температури і навпаки (рис. 6.3).

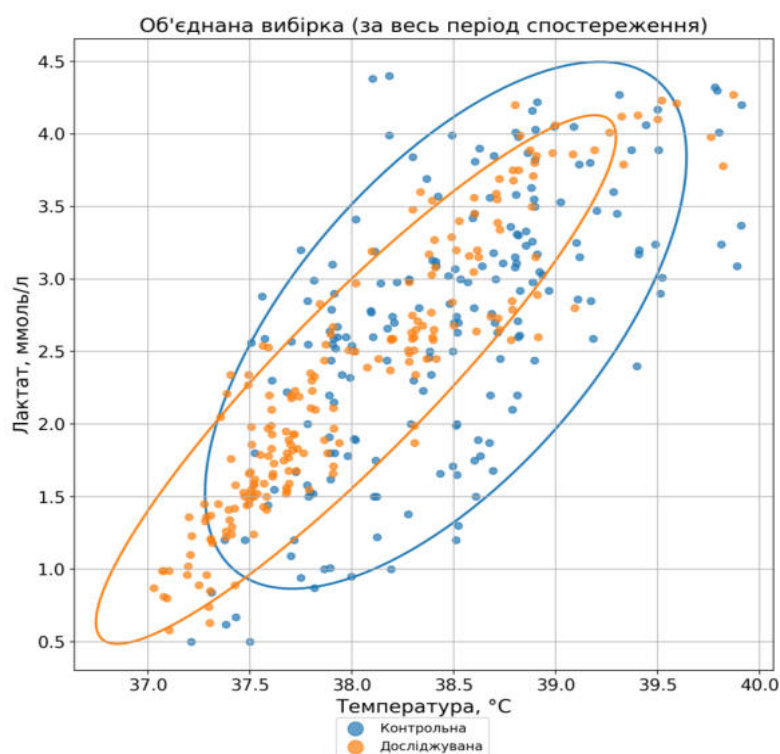


Рис. 6.3. Взаємозв'язок між температурою ядра тіла та рівнем лактату югулярної крові

При розгляді даного взаємозв'язку в окремих підгрупах також виявлено достовірний сильний позитивний кореляційний зв'язок, як в контрольній підгрупі – $r_s = 0,71$ (95% ДІ: 0,63-0,77; $p < 0,001$), так і в досліджуваній – $r_s = 0,93$ (95% ДІ: 0,91-0,95; $p < 0,001$) при наявності достовірної різниці між підгрупами ($p < 0,001$).

Отримані дані вказують на те, що в досліджуваній підгрупі взаємозв'язок між температурою тіла та рівнем лактату югулярної крові є сильнішим і відповідно при однаковому зниженні температури у пацієнтів з тяжкою ЧМТ із використанням технології цільового контролю температури спостерігається більш виражена реакція, порівняно з контрольною підгрупою у вигляді зменшення рівнів лактату. Це свідчить про більш ефективну стабілізацію церебрального метаболізму за рахунок підтримки нормотермії, що обумовлює зменшення метаболічного стресу у пацієнтів цієї категорії.

Отримані результати дослідження підтверджують, що для попередження або зменшення розвитку вторинного пошкодження мозку та поліпшення результатів лікування контроль температури тіла та моніторинг динаміки рівня лактату є важливими складовими інтенсивної терапії тяжкої ЧМТ.

Запропонована технологія контролю температури тіла з використанням гіпотерма «Blanketrol - II» продемонструвала ефективно зниження температури ядра тіла та її підтримання в межах нормальних значень, і як наслідок – зменшення метаболічного стресу, що підтверджується динамікою рівня лактату.

Проведений кореляційний аналіз виявив взаємозв'язок між температурою тіла та вмістом лактату у венозній крові, що відтікає з головного мозку. Цей факт підтверджує гіпотезу про те, що гіпертермія сприяє підвищенню рівня лактату через посилення тканинної гіпоксії. Тому моніторинг динаміки рівня лактату має бути рутинною процедурою у пацієнтів з тяжкою ЧМТ, особливо при розвитку гіпертермії.

Використання апаратної технології контролю температури тіла дозволяє нормалізувати та підтримувати температуру тіла в межах норми, що в комбінації зі зниженням вмісту лактату в югулярній крові, яке відображає поліпшення нейрометаболічних процесів і створює найбільш оптимальні умови для відновлення функціонального стану пошкодженого головного мозку.

У першу добу дослідження (рис. 6.4) середній рівень $SjvO_2$ був вищий у контрольній підгрупі 53,2% [51,4; 55,1] порівняно з досліджуваною 51,8% [49,6;53,9] ($p=0,095$).

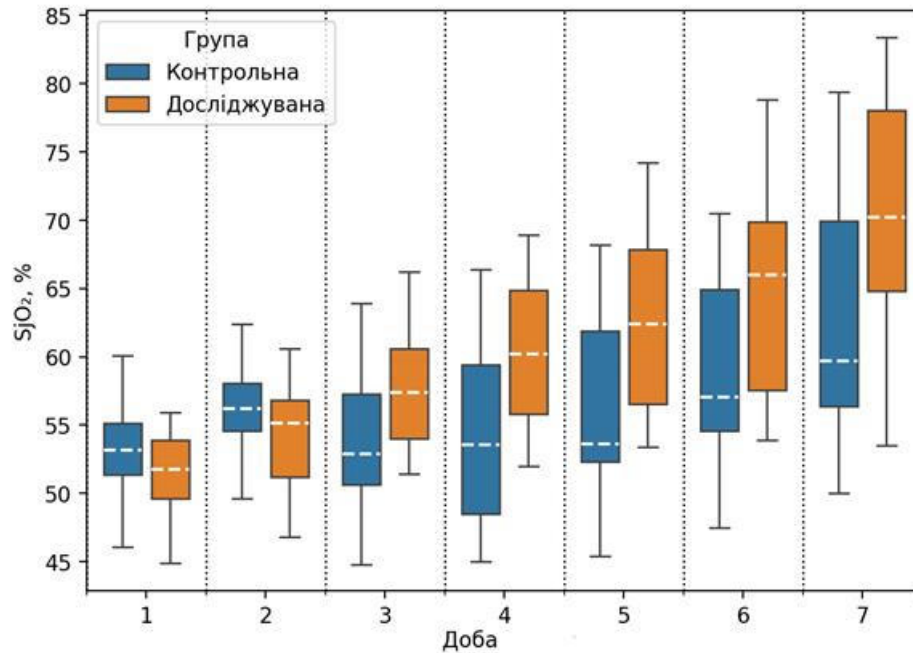


Рис. 6.4. Порівняльна динаміка рівня $SjvO_2$ у пацієнтів тяжкою ЧМТ в залежності від варіанту лікування

Починаючи з 3-ї доби рівні $SjvO_2$ були достовірно ($p=0,002$) вищі в підгрупі з застосуванням методу цільового температурного контролю – 57,4% [54,0; 60,6] порівняно з контрольною підгрупою – 52,9% [50,6; 57,2]. Впродовж 4-5 доби різниця в рівнях $SjvO_2$ в обох підгрупах збільшувалася зі збереженням достовірності різниці між підгрупами ($p<0,001$).

У пацієнтів досліджуваної підгрупи на 6-ту добу продовжував зростати рівень $SjvO_2$ і становив 66,0% [57,6; 69,9] в той час як у контрольній підгрупі югулярна сатурація залишалась на рівні 57,0% [54,5; 64,9] при збереженні достовірності відмінностей між підгрупами ($p=0,006$).

На 7-й день югулярна сатурація у підгрупі з контрольованою нормотермією – 70,2% [64,8; 78,0] – залишалася достовірно ($p=0,017$) вищою в порівнянні з контрольною підгрупою – 59,7% [56,3; 69,9].

Отримані дані свідчать про те, що застосування цільового температурного контролю сприяє достовірно вищим рівням югулярної сатурації порівняно з контрольною підгрупою, що вказує на потенційну ефективність цього методу у покращенні оксигенації мозку за рахунок підтримання нормотермії у пацієнтів з тяжкою ЧМТ.

Проведений аналіз взаємозв'язку між температурою тіла та рівнем $SjvO_2$ у пацієнтів із тяжкою ЧМТ продемонстрував достовірний сильний негативний кореляційний зв'язок як для об'єднаної вибірки (без диференціації по днях) – $r_s = -0,81$ (95% ДІ: $-0,84 - -0,78$; $p < 0,001$), так і для кожної доби окремо – r_s в межах $-0,87 - -0,67$ ($p < 0,01$ для кожної доби окремо), що свідчить про зниження рівня $SjvO_2$ з підвищенням температури і навпаки (рис. 6.5).

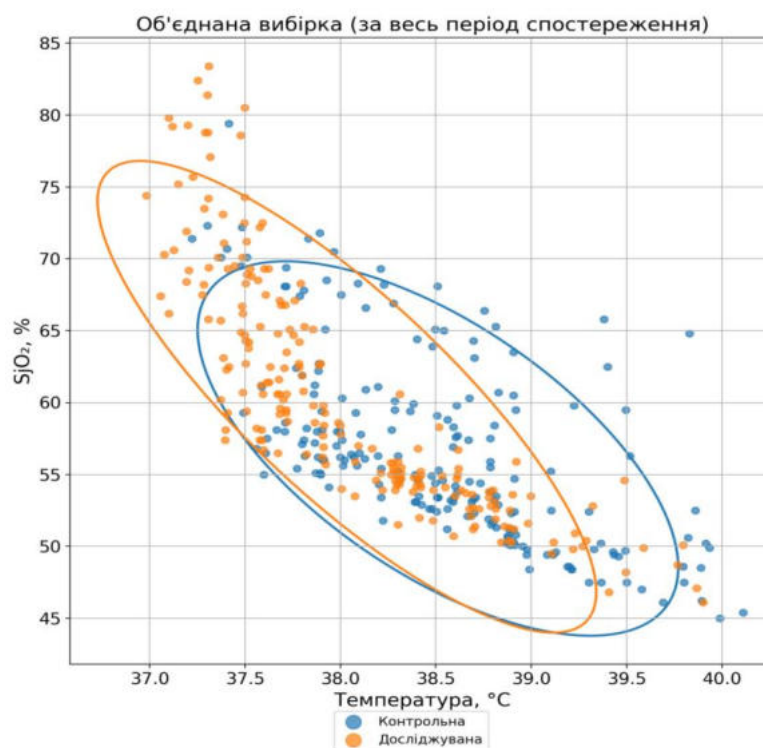


Рис. 6.5. Взаємозв'язок між температурою ядра тіла та рівнем $SjvO_2$

При розгляді даного взаємозв'язку в окремих підгрупах також виявлено достовірний сильний негативний кореляційний зв'язок, як в контрольній підгрупі – $r_s = -0,67$ (95% ДІ: $-0,74 - -0,59$; $p < 0,001$), так і в досліджуваній – $r_s = -0,92$ (95% ДІ: $-0,94 - -0,89$; $p < 0,001$), при наявності достовірної різниці між підгрупами ($p < 0,001$).

Отримані дані вказують на те, що в досліджуваній підгрупі взаємозв'язок між температурою ядра тіла та рівнем югулярної сатурації є сильнішим і при зниженні температури спостерігається більш виражене підвищення рівня $SjvO_2$ у порівнянні з контрольною підгрупою.

Результати дослідження свідчать, що застосування методу цільового контролю температури є ефективним у покращенні церебральної оксигенації у пацієнтів з ЧМТ, що може мати позитивний вплив на прогноз та результати лікування.

Проведений аналіз динаміки рівня $SjvO_2$ показав, що у більшості пацієнтів включених у дослідження було визначено ознаки церебральної гіпоксії на тлі розвитку гіпертермії. Однак після застосування технологій цільового контролю температури, починаючи з 3-ї доби і до кінця спостереження був визначений достовірно вищий рівень $SjvO_2$ у порівнянні з пацієнтами контрольної підгрупи.

Виявлені дані вказують на чітку обернено пропорційну залежність між рівнем температури ядра тіла та рівнем $SjvO_2$, у вигляді зниження рівня $SjvO_2$ при збільшенні температури ядра тіла. Навпаки зниження температури ядра тіла призводить до підвищення рівня $SjvO_2$. Оскільки рівень $SjvO_2$ є індикатором балансу між церебральною доставкою кисню та $CMRO_2$, він може використовуватися в якості елемента розширеного нейромоніторингу при проведенні інтенсивної терапії пацієнтам з тяжкою ЧМТ.

За даними попередніх досліджень, позитивний вплив контрольованої нормотермії забезпечується шляхом зниження церебрального метаболізму,

поліпшення мікроциркуляції, зменшення продукції нейротоксичних метаболітів та стабілізації системної гемодинаміки. Наші результати узгоджуються з цими механізмами та вказують на доцільність застосування цільового контролю температури для підтримання нормотермії як елемента інтенсивної терапії у пацієнтів із тяжкою ЧМТ. На нашу думку позитивний вплив цільового температурного контролю на церебральний метаболізм пов'язаний, як з оптимізацією церебральної доставки кисню, так і зі зниженням споживання кисню головним мозком в умовах підтримання температури ядра тіла в діапазоні нормальних значень.

Динаміка відновлення неврологічного статусу з шкалою ком Глазго відображена на рис. 6.6.

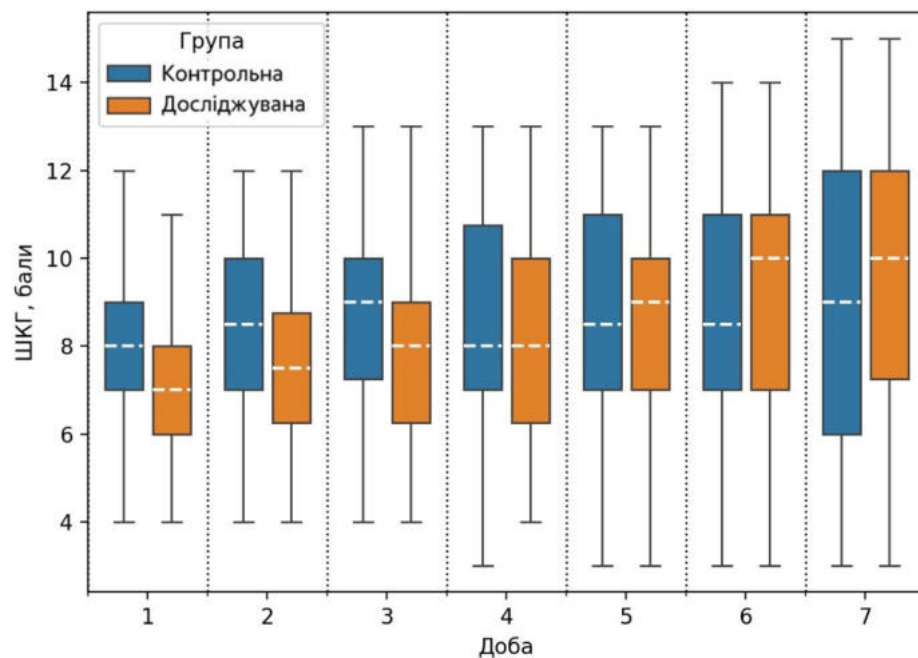


Рис. 6.6. Порівняльна динаміка змін шкали ком Глазго у пацієнтів тяжкою ЧМТ в залежності від варіанту лікування

На 1 добу середній показник ШКГ у досліджуваній підгрупі становив 7,0 балів [6,0; 8,0], у контрольній – 8,0 балів [7,0; 9,0] ($p=0,114$).

На 2 добу контрольна підгрупа мала вищі значення (8,5 балів [7,0; 10,0] проти 7,5 балів [6,2; 8,8] у досліджуваній), проте різниця залишалася недостовірною ($p=0,154$).

На 3–4 добу показники ШКГ майже зрівнялися: 8,0 балів [6,2; 9,0] у досліджуваній та 9,0 балів [7,2; 10,0] у контрольній підгрупі на 3 добу ($p=0,303$), а на 4 добу вони були ідентичними – 8,0 балів [6,2; 10,0] і 8,0 балів [7,0; 10,8] відповідно ($p=0,829$).

На 5 добу рівень ШКГ у досліджуваній підгрупі досяг 9,0 балів [7,0; 10,0], що було співставним із контрольною підгрупою – 8,5 балів [7,0; 11,0] ($p=0,738$). Проте вже на 6 добу у досліджуваній підгрупі спостерігався вищий показник – 10,0 балів [7,0; 11,0], тоді як у контрольній він залишався на рівні 8,5 балів [7,0; 11,0] ($p=0,661$).

На 7 добу у досліджуваній підгрупі показник ШКГ зріс до 10,0 балів [7,2; 12,0], тоді як у контрольній він залишався на рівні 9,0 балів [6,0; 12,0] ($p=0,352$).

Застосування методу цільового температурного контролю у пацієнтів досліджуваної підгрупи сприяло тенденції до швидшого відновлення свідомості за шкалою коми Глазго порівняно з контрольною підгрупою. Попри відсутність статистично достовірних відмінностей між підгрупами протягом усього періоду спостереження, у досліджуваній підгрупі відзначалося поступове підвищення показників ШКГ, особливо після 5 доби. Це може свідчити про позитивний вплив цільового контролю температури на неврологічний статус пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою.

Застосування методу цільового температурного контролю сприяло кращому функціональному відновленню пацієнтів із тяжкою черепно - мозковою травмою, що підтверджується динамікою змін за шкалою СРС у досліджуваній підгрупі порівняно з контрольною (рис. 6.7).

Аналіз стану пацієнтів під час перебування у відділенні інтенсивної терапії показав, що початковий розподіл хворих за шкалою СРС був подібним у обох

підгрупах. Найбільша частка пацієнтів у досліджуваній (50,0%) та контрольній (53,3%) підгрупах відповідала СРС 3, що характеризує виражені порушення свідомості. Тяжкі неврологічні порушення, що відповідають СРС 4, відзначалися у 36,7% пацієнтів в обох підгрупах, що свідчить про критичний стан значної частини хворих на початковому етапі лікування.

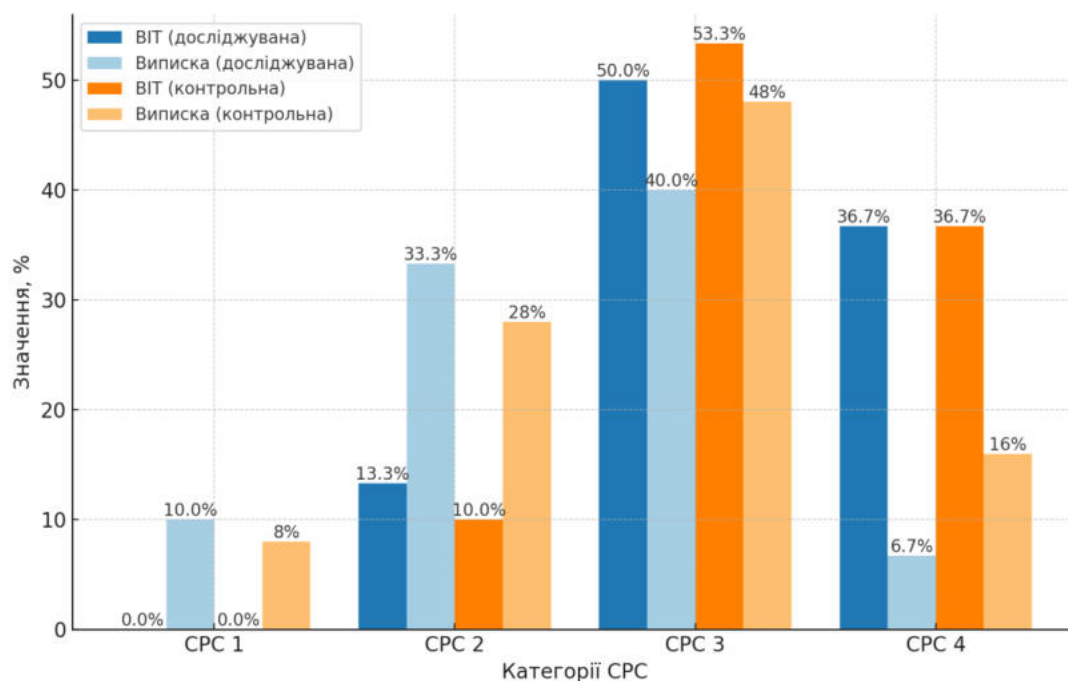


Рис. 6.7. Порівняльна динаміка неврологічного відновлення за шкалою СРС у пацієнтів з тяжкою ЧМТ в залежності від варіанту лікування

Частка пацієнтів із мінімальними (СРС 1) або помірними (СРС 2) порушеннями була невеликою у досліджуваній та контрольній підгрупах і становила 0% та 10–13,3% відповідно.

При аналізі стану пацієнтів на момент виписки виявлено суттєві відмінності між підгрупами, що свідчить про вплив терапевтичної стратегії на відновлення неврологічних функцій. Частка хворих із СРС 4 у досліджуваній підгрупі знизилася з 36,7% до 6,7%, що вказує на значний регрес тяжких неврологічних порушень. У контрольній підгрупі цей показник також

зменшився, але менш виражено – з 36,7% до 16%, що вказує на обмежену ефективність стандартної терапії.

Позитивна динаміка також спостерігалася у підгрупі пацієнтів із кращими функціональними результатами. У досліджуваній підгрупі частка пацієнтів із СРС 1, що відповідає мінімальним порушенням, зросла з 0% до 10%, тоді як у контрольній - цей показник підвищився лише до 8%. Частка пацієнтів із СРС 2, що відповідає помірним неврологічним порушенням, у досліджуваній підгрупі зросла з 13,3% до 33,3%, тоді як у контрольній – з 10% до 28%.

Аналіз категорії СРС 3, яка характеризує виражені неврологічні дефіцити, показав, що у досліджуваній підгрупі цей показник зменшився з 50% до 40%, що свідчить про загальне покращення неврологічного статусу. У контрольній підгрупі цей показник змінився незначно – з 53,3% до 48%, що може свідчити про меншу ефективність стандартного лікування щодо покращення неврологічних функцій.

Порівняльний аналіз неврологічних наслідків у пацієнтів з тяжкою черепно - мозковою травмою показав відмінності у розподілі за шкалою СРС між підгрупами 2.1 і 2.2, залежно від стратегії прийняття рішення щодо гемотрансфузії (рис.6.8).

На етапі перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) розподіл пацієнтів за шкалою СРС був подібним у двох підгрупах. У підгрупі 2.1 частка пацієнтів із тяжким та дуже тяжким неврологічним дефіцитом (СРС 3 і СРС 4) становила 94,5% (55,5% і 39% відповідно), тоді як у підгрупі 2.2 — 90% (СРС 3 — 50%, СРС 4 — 40%). Помірні порушення (СРС 2) були зареєстровані у 5,5% пацієнтів підгрупи 2.1 і у 10% підгрупи 2.2. У жодній з груп не зафіксовано випадків СРС 1.

Однак на момент виписки спостерігалися суттєві відмінності в динаміці відновлення між підгрупами.

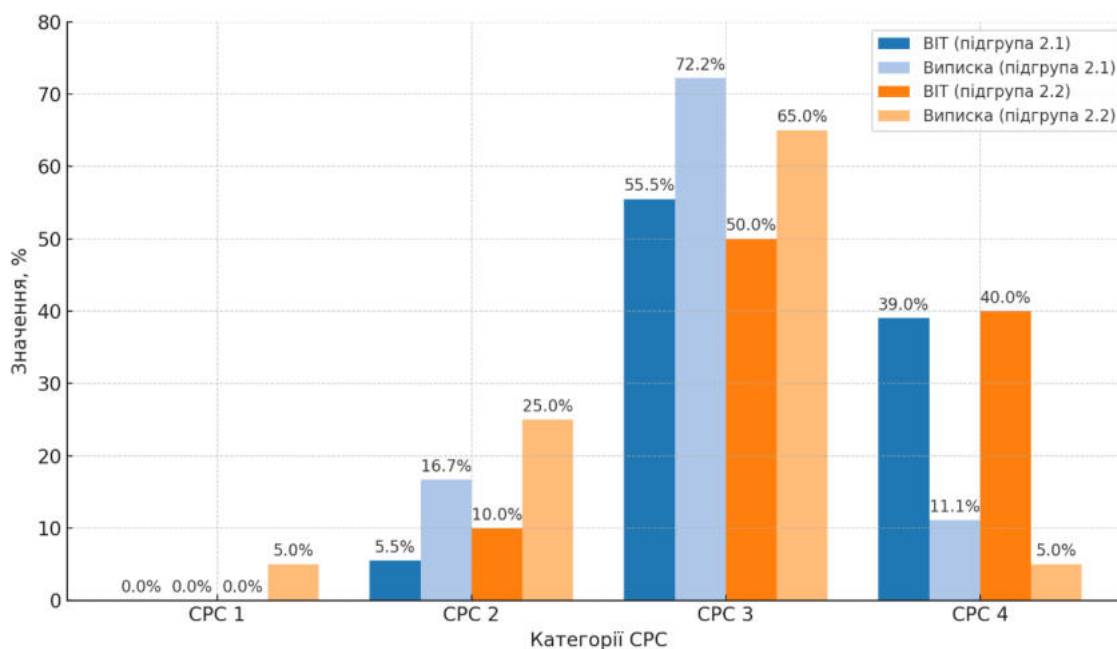


Рисунок 6.8. Порівняльна динаміка неврологічного відновлення за шкалою CPC у пацієнтів з тяжкою ЧМТ в залежності від варіанту лікування

У підгрупі 2.1 переважна частка пацієнтів зберігала CPC 3 (72,2%), тоді як CPC 2 досягли лише 16,7%, а CPC 4 — 11,1%. Повного відновлення (CPC 1) не було зафіксовано. У підгрупі 2.2 частка пацієнтів з CPC 3 була нижчою (65%), а з CPC 4 — лише 5%. Натомість частка пацієнтів із задовільними неврологічними наслідками (CPC 1–2) була суттєво вищою й становила 30% (CPC 1 — 5%, CPC 2 — 25%).

Отже, застосування індивідуалізованого підходу до визначення показань для гемотрансфузії у пацієнтів підгрупи 2.2 дозволило досягти кращих результатів неврологічного відновлення. Це підтверджує доцільність використання показників SvO₂ та O₂ER як додаткових тригерів для оцінки толерантності до анемії та ухвалення клінічних рішень щодо трансфузійної терапії у пацієнтів із тяжкою ЧМТ.

Висновок за розділом. Проведений аналіз впливу різних варіантів терапевтичних стратегій на церебральний метаболізм та киснево-транспортний баланс у пацієнтів з тяжкою ЧМТ продемонстрував, що застосування цільового контролю температури є ефективним інструментом в інтенсивній терапії даної категорії хворих.

Встановлено, що цільовий контроль температури тіла сприяє зниженню рівня гіпертермії, що супроводжується достовірним зменшенням рівня лактату югулярної крові починаючи з третьої доби лікування (у досліджуваній групі температура тіла знизилася до 37,8°C [37,6; 38,4], що було достовірно нижче ($p < 0,001$), ніж у контрольній групі 38,8°C [38,4; 39,4]). Виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок ($r_s = 0,83$ (95% ДІ: 0,80–0,86; $p < 0,001$)) між температурою тіла та рівнем югулярного лактату, що підтверджує патофізіологічну залежність між гіпертермією та посиленням церебрального метаболічного стресу.

Встановлено достовірно вищий рівень $SjvO_2$ у пацієнтів, які отримували терапію з використанням ЦТК, що свідчить про покращення церебральної оксигенації в умовах нормотермії. На 3-тю добу в групі з цільовим контролем температури рівень $SjvO_2$ становив 57,4% [54,0; 60,6] і був достовірно ($p < 0,001$) вищим порівняно з контрольною групою, де рівень $SjvO_2$ залишався на рівні 52,9% [50,6; 57,2]. Достовірність різниці між групами зберігалася до сьомої доби спостереження. Аналіз кореляцій між температурою та $SjvO_2$ виявив сильний негативний зв'язок ($r_s = -0,81$ (95% ДІ: -0,84 – -0,78; $p < 0,001$)), який є більш вираженим у досліджуваній підгрупі, що підкреслює ефективність температурного контролю в оптимізації балансу між доставкою кисню та його споживанням мозковою тканиною.

Неврологічне відновлення, оцінене за шкалами коми Глазго (GCS) та CPC, продемонструвало тенденцію до кращої динаміки у пацієнтів, яким забезпечували підтримання нормотермії. Позитивна тенденція зростання рівня свідомості

відзначена з 5–6 доби. За шкалою CPC у досліджуваній підгрупі на момент виписки зареєстровано більший відсоток пацієнтів з кращими функціональними наслідками та суттєве зменшення частки тяжких порушень.

Таким чином, застосування методу цільового контролю температури за допомогою гіпотерма «Blanketrol – II» дозволяє ефективно корегувати гіпертермію, покращувати церебральний метаболізм і оксигенацію, знижувати метаболічний стрес та сприяти кращому відновленню неврологічного статусу у пацієнтів з тяжкою ЧМТ.

У пацієнтів підгрупи 2.2, яким проведення гемотрансфузії базувалося на оцінці комплексу параметрів, що включав рівень гемоглобіну, SvO₂ та O₂ER була виявлена більш краща динаміка неврологічного відновлення порівняно з підгрупою 2.1. Зокрема, на момент виписки зі стаціонару частка пацієнтів із гарними або помірними неврологічними наслідками (CPC 1–2) у підгрупі 2.2 становила 30%, тоді як у підгрупі 2.1 — лише 16,7%; тяжкий неврологічний дефіцит (CPC 4) зберігався у 11,1% пацієнтів підгрупи 2.1 та лише у 5% підгрупи 2.2. Це свідчить про клінічну доцільність персоналізованого підходу до трансфузійної терапії, що базується на визначенні індивідуальної толерантності до анемії.

Дані, наведені у розділі, опубліковані у наступних роботах:

1. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Динаміка рівня югулярної сатурації кисню при застосуванні цільового температурного контролю у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. Вісник проблем біології і медицини. 2025;1(76):269-277 DOI: 10.29254/2077-4214-2025-1-176-269-277
2. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Цільовий температурний контроль у поліпшенні церебрального метаболізму у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою асоційованою з розвитком гіпертермії. Медицина невідкладних станів. 2025;21(2):173–178. DOI: 10.22141/2224-0586.21.2.2025.1851

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота дозволяє зробити узагальнені висновки, які висвітлюють вирішення основної мети роботи - підвищення ефективності інтенсивної терапії у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою шляхом впровадження в клінічну практику цільових значень показників температури та церебральної оксигенації на підставі вивчення патофізіологічних ланок вторинного пошкодження головного мозку.

1. Використання технології цільового температурного контролю дозволяє ефективно впливати на гіпертермію. Встановлено достовірне зниження температури ядра тіла у досліджуваній підгрупі починаючи з 3-ї доби до $37,8^{\circ}\text{C}$ [37,6; 38,4] у порівнянні з контрольною групою - $38,8^{\circ}\text{C}$ [38,4; 39,4], де зберігалася гіпертермія ($p < 0,001$). На 7-му добу медіана температури ядра тіла в досліджуваній групі становила $37,5^{\circ}\text{C}$ [37,3; 37,9], тоді як у контрольній групі тенденція до гіпертермії залишалася - $37,8^{\circ}\text{C}$ [37,6; 38,1] зі збереженням достовірної різниці між групами ($p = 0,005$). Це вказує, що застосування цільового температурного контролю корегуючи гіпертермію, усуває дію цього важливого фактору патогенезу вторинного ушкодження головного мозку.
2. Встановлений достовірний сильний позитивний кореляційний зв'язок між температурою ядра тіла та рівнем лактату югулярної крові як в групі в цілому ($r_s = 0,83$; $p < 0,001$), так і в досліджуваних підгрупах окремо, з вищою кореляційною силою у пацієнтів, яким застосовувався цільовий температурний контроль ($r_s = 0,93$; $p < 0,001$). Виявлено достовірний сильний зворотний кореляційний зв'язок між температурою ядра тіла та рівнем SjvO_2 ($r_s = -0,81$; $p < 0,001$) з вищою кореляційною силою в досліджуваній групі ($r_s = -0,92$; $p < 0,001$), що є підтвердженням значущості температурного чинника в механізмах регуляції церебральної доставки та споживання кисню у пацієнтів із тяжкою черепно - мозковою травмою.

3. У підгрупі пацієнтів із застосуванням цільового температурного контролю починаючи з третьої доби відзначалося достовірне зниження концентрації лактату з 3,6 ммоль/л [2,7; 4,1] на початку дослідження до 2,3 ммоль/л [1,9; 2,8] ($p=0,004$), з досягненням мінімальних значень на 6 добу спостереження 1,6 ммоль/л [1,2; 2,5] ($p<0,001$). При використанні цього методу починаючи з 3-ї доби забезпечувалося достовірне підвищення рівня $SjvO_2$ у порівнянні з контрольною підгрупою: 57,4% [54,0; 60,6] та 52,9% [50,6; 57,2] відповідно ($p=0,002$). На 7-й день дослідження медіана $SjvO_2$ у групі пацієнтів із цільовим температурним контролем становила 70,2% [64,8; 78,0] і залишалася достовірно вищою в порівнянні з групою контролю – 59,7% [56,3; 69,9] ($p=0,017$). Це свідчить про те, що застосування цільового температурного контролю для підтримки нормотермії створює оптимальні умови для нормалізації церебрального метаболізму.
4. Включення цільового температурного контролю в комплекс інтенсивної терапії тяжкої ЧМТ сприяло покращенню неврологічного відновлення пацієнтів за шкалою CPCS на момент виписки у порівнянні з групою контролю, завдяки зменшенню частки пацієнтів із тяжкою інвалідизацією внаслідок затримки неврологічного відновлення на рівні CPCS 4 з 36,7% до 6,7% ($p<0,05$) та збільшення частки пацієнтів із гарним неврологічним відновленням (CPCS 1–2) з 13,3% до 43,3% ($p>0,05$).
5. При аналізі показників, які характеризують доставку та споживання кисню у пацієнтів з тяжкою ЧМТ і рівнем гемоглобіну 70-90 г/л у 33% пацієнтів було встановлено зниження SvO_2 із середнім значенням 66,0% [64; 68] ($p<0,05$), підвищення середнього значення O_2ER до 0,32 [0,31; 0,34] ($p<0,05$), що вказувало на стан нетолерантності до анемії та підтверджувало його роль у якості фактора розвитку вторинного пошкодження головного мозку.
6. Персоналізований підхід на підставі визначення прихованої анемічної гіпоксії та розвитку нетолерантності до анемії у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою

травмою при рівні Нв 70-90 г/л та значенні коефіцієнта екстракції кисню (O_2ER) $\geq 30\%$ вказує на стан нетолерантності до анемії і є тригером для проведення гемотрансфузії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою запобігання вторинного пошкодження головного мозку у пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою при розвитку гіпертермії (температура ядра тіла $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$), яка є рефрактерною до фармакологічної антипіретичної терапії, доцільним є нормотермії. Для реалізації методики необхідно застосувати апаратні системи охолодження з автоматизованим контролем температури тіла (гіпотерм) з попередньою підготовкою, що включає забезпечення безперервного моніторингу температури ядра тіла (езофагальним або ректальним методом), встановлення одного центрального та двох периферичних венозних катетерів, моніторинг показників вітальних функцій, проведення фармакологічної седації (при умові проведення ШВЛ). Діапазон цільового значення температури ядра тіла при застосування технології цільового температурного контролю становить $36,5\text{-}37,5^{\circ}\text{C}$.
2. У пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою моніторинг динаміки рівня лактату у югулярній венозній крові та визначення сатурації гемоглобіну венозної крові з югулярного синуса (SjvO_2) дозволяє проводити динамічну оцінку ефективності заходів інтенсивної терапії і можуть бути включені до протоколів розширеного нейромоніторингу.
3. Важливим компонентом інтенсивної терапії у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою, є виявлення пацієнтів з прихованою нетолерантністю до анемії на підставі визначення показників SvO_2 та O_2ER , що дозволяє своєчасно корегувати гемічну гіпоксію та уникнути гемотрансфузійно – асоційованих ризиків, що виникають через необґрунтовану трансфузію донорських еритроцитів.

4. Запропонований алгоритм (рис) прийняття рішень про гемотранфузію рекомендується включити в локальні протоколи інтенсивної терапії пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою.

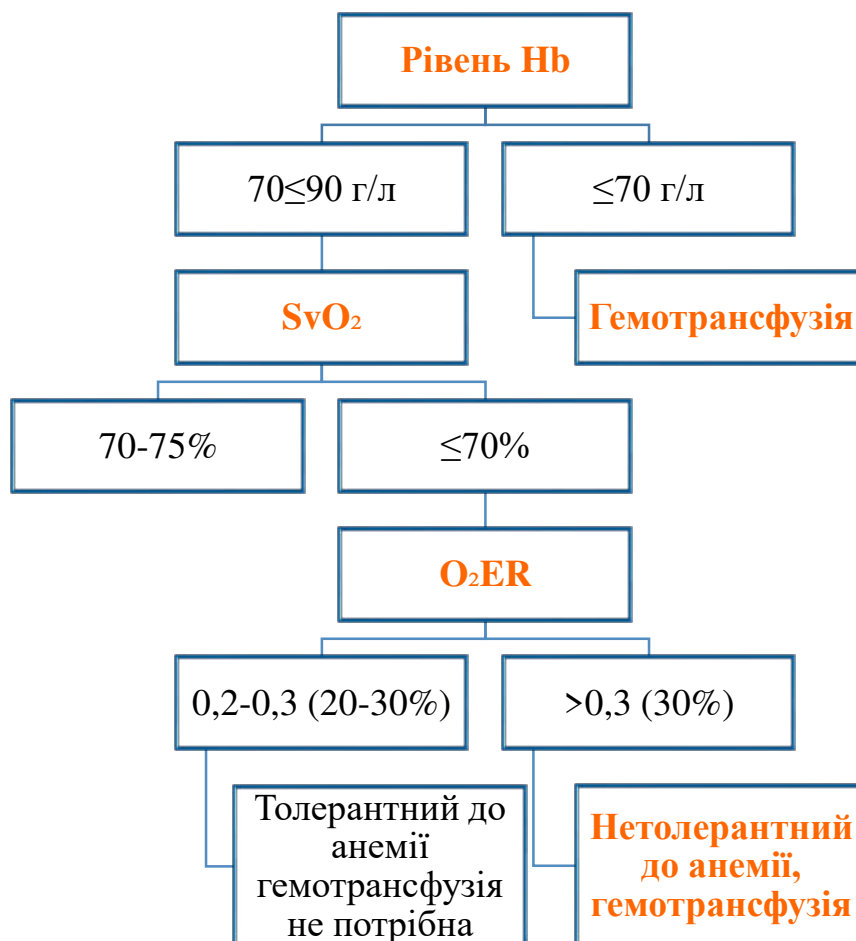


Рисунок. Алгоритм прийняття рішення про проведення гемотранфузії у пацієнтів з тяжкою черепно мозковою травмою

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Foks KA, Cnossen MC, Dippel DWJ, Maas AIR, Menon D, van der Naalt, et al. Management of mild traumatic brain injury at the Emergency Department and Hospital Admission in Europe: a survey of 71 Neurotrauma Centers Participating in the CENTER-TBI Study. *J Neurotrauma*. 2017;34(17):2529-2535. DOI:10.1089/neu.2016.4919
2. Maegele M. The long journey towards uniform epidemiological monitoring of TBI around the globe. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):228-229. DOI:10.1016/S1474-4422(19)30019-5
3. Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ, Xu L. Traumatic brain injury-related Emergency Department visits, hospitalizations, and deaths - United States, 2007 and 2013. *MMWR Surveill Summ*. 2017;66(9):1-16. DOI:10.15585/mmwr.ss6609a1
4. Lavinio A, Coles JP, Robba C, Aries M, Bouzat P, Chean D, et al. Targeted temperature control following traumatic brain injury: ESICM/NACCS best practice consensus recommendations. *Crit Care*. 2024;28(1):170. DOI:10.1186/s13054-024-04951-x
5. Hinson HE, Rowell S, Morris C, Lin AL, Schreiber MA. Early fever after trauma: Does it matter? *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;84(1):19-24. DOI:10.1097/TA.0000000000001627
6. Andrews PJD, Verma V, Healy M, Lavinio A, Curtis C, Reddy U, et al. Targeted temperature management in patients with intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage, or acute ischaemic stroke: consensus recommendations. *Br J Anaesth*. 2018;121(4):768-775. DOI:10.1016/j.bja.2018.06.018
7. Hawryluk GWJ, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G, Cooper DJ, 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;45(12):1783-1794. DOI:10.1007/s00134-019-05805-9

8. Sharma B, Jiang W, Dhole Y, Agriantonis G, Bhatia ND, Shafae Z, et al. Lactate is a strong predictor of poor outcomes in patients with severe traumatic brain injury. *Biomedicines*. 2024;12(12):2778. DOI:10.3390/biomedicines12122778
9. Stefani MA, Modkovski R, Hansel G, Zimmer ER, Kopczynski A, Muller AP, et al. Elevated glutamate and lactate predict brain death after severe head trauma. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(6):392-402. DOI:10.1002/acn3.416
10. Carpenter KL, Jalloh I, Hutchinson PJ. Glycolysis and the significance of lactate in traumatic brain injury. *Front Neurosci*. 2015;9:112. DOI:10.3389/fnins.2015.00112
11. Bakker J, Postelnicu R, Mukherjee V. Lactate: where are we now?. *Crit Care Clin*. 2020;36(1):115-124. DOI:10.1016/j.ccc.2019.08.009
12. Martin-Rodriguez F, Sanz-Garcia A, Lopez-Izquierdo R, Delgado Benito JF, Martínez Fernández FT, Otero de la Torre S, et al. Prehospital lactate levels obtained in the ambulance and prediction of 2-day in-hospital mortality in patients with traumatic brain injury. *Neurology*. 2024;103(4):e209692. DOI:10.1212/WNL.0000000000209692
13. Zhong W, Ji Z, Sun C. A Review of monitoring methods for cerebral blood oxygen saturation. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(9):1104. DOI:10.3390/healthcare9091104
14. Pappachan LG, Williams A, Sebastian T, Korula G, Singh G. Changes in central venous oxygen saturation, lactates, and ST segment changes in a V lead ECG with changes in hemoglobin in neurosurgical patients undergoing craniotomy and tumor excision: A prospective observational study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019;35(1):99-105. DOI:10.4103/joacp.JOACP_304_17
15. Stolla M, Zhang F, Meyer MR, Zhang J, Dong JF. Current state of transfusion in traumatic brain injury and associated coagulopathy. *Transfusion*. 2019;59(S2):1522-8. DOI: 10.1111/trf.15169
16. Arynov A, Kaidarova D, Kabon B. Alternative blood transfusion triggers: a narrative review. *BMC Anesthesiol*. 2024;24(1):71. DOI:10.1186/s12871-024-02447-3

- 17.Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Вибір стратегії гемотрансфузії при тяжкій черепно-мозковій травмі. Запорізький медичний журнал. 2024;26(4):313–317. DOI: 10.14739/2310-1210.2024.4.299531
- 18.Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(10):1683-1696. DOI:10.1007/s00701-015-2512-7
- 19.Dams-O'Connor K, Pretz C, Billah T, Hammond FM, Harrison-Felix C. Global outcome trajectories after TBI among survivors and nonsurvivors: a National Institute on Disability and Rehabilitation research traumatic brain injury model systems study. *J Head Trauma Rehabil*. 2015;30(4):E1-E10. DOI:10.1097/HTR.0000000000000073
- 20.Mostert CQB, Singh RD, Gerritsen M, Kompanje EJO, Ribbers GM, Peul WC, et al. Long-term outcome after severe traumatic brain injury: a systematic literature review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022;164(3):599-613. DOI:10.1007/s00701-021-05086-6
- 21.Wiles MD. Management of traumatic brain injury: a narrative review of current evidence. *Anaesthesia*. 2022;77 Suppl 1:102-112. DOI:10.1111/anae.15608
- 22.Centers for Disease Control and Prevention: moderate to severe traumatic brain injury is a lifelong condition; 2023. https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/moderate_to_severe_tbi_lifelong-a.pdf. Accessed Dec 2023.
- 23.Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic brain injury: an overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management. *Med Clin North Am*. 2020;104(2):213-238. DOI:10.1016/j.mcna.2019.11.001
- 24.Giner J, Mesa Galán L, Yus Teruel S, Guallar Espallargas MC, Pérez López C, Isla Guerrero A, et al. Traumatic brain injury in the new millennium: a new population and new management. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022;37(5):383-389. DOI:10.1016/j.nrl.2019.03.012

25. Jiang JY, Gao GY, Feng JF, Mao Q, Chen LG, Yang XF, et al. Traumatic brain injury in China. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):286-295. DOI:10.1016/S1474-4422(18)30469-1
26. Cernak I, Stein DG, Elder GA, Ahlers S, Curley K, DePalma RG, et al. Preclinical modelling of militarily relevant traumatic brain injuries: challenges and recommendations for future directions. *Brain Inj.* 2017;31(9):1168-1176. DOI:10.1080/02699052.2016.1274779
27. Ma VY, Chan L, Carruthers KJ. Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(5):986-995.e1. DOI:10.1016/j.apmr.2013.10.032
28. Huk AP. Improving the provision of medical aid to patients with train injuries in ukraine. *UMV [Internet].* 2023;3-4:81-82. Available from: <https://umv.com.ua/index.php/journal/article/view/143>
29. Klygunenko OM, Kravets OV, Krishtafor DA, Zozulia OO. [Blockers of the ischemic cascade in the treatment of combat traumatic brain injury]. *Emergency Medicine.* 2022;18(8):65. DOI:10.22141/2224-0586.18.8.2022.1546
30. Lefevre-Dognin C, Cogné M, Perdrieau V, Granger A, Heslot C, Azouvi P. Definition and epidemiology of mild traumatic brain injury. *Neurochirurgie.* 2021;67(3):218-221. DOI:10.1016/j.neuchi.2020.02.002
31. Vedin T, Svensson S, Edelhamre M, Karlsson M, Bergenheim M, Larsson PA. Management of mild traumatic brain injury-trauma energy level and medical history as possible predictors for intracranial hemorrhage. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019;45(5):901-907. DOI:10.1007/s00068-018-0941-8
32. Rakhit S, Nordness MF, Lombardo SR, Cook M, Smith L, Patel MB. Management and challenges of severe traumatic brain injury. *Semin Respir Crit Care Med.* 2021;42(1):127-144. DOI:10.1055/s-0040-1716493

33. Thapa K, Khan H, Singh TG, Kaur A. Traumatic brain injury: mechanistic insight on pathophysiology and potential therapeutic targets. *J Mol Neurosci.* 2021;71(9):1725-1742. DOI:10.1007/s12031-021-01841-7
34. Najem D, Rennie K, Ribocco-Lutkiewicz M, Ly D, Haukenfrers J, Liu Q, et al. Traumatic brain injury: classification, models, and markers. *Biochem Cell Biol.* 2018;96(4):391-406. DOI:10.1139/bcb-2016-0160
35. Jha S, Ghewade P. Management and treatment of traumatic brain injuries. *Cureus.* 2022;14(10):e30617. DOI:10.7759/cureus.30617
36. Kaur P, Sharma S. Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(8):1224-1238. DOI:10.2174/1570159x15666170613083606
37. Aghili-Mehrizi S, Williams E, Yan S, Willman M, Willman J, Lucke-Wold B. Secondary mechanisms of neurotrauma: a closer look at the evidence. *diseases.* 2022;10(2):30. DOI:10.3390/diseases10020030
38. Volpi PC, Robba C, Rota M, Vargiolu A, Citerio G. Trajectories of early secondary insults correlate to outcomes of traumatic brain injury: results from a large, single centre, observational study. *BMC Emerg Med.* 2018;18(1):52. DOI:10.1186/s12873-018-0197-y
39. Robinson CP. Moderate and severe traumatic brain injury. *Continuum (Minneapolis).* 2021;27(5):1278-1300. DOI:10.1212/CON.0000000000001036
40. Khellaf A, Khan DZ, Helmy A. Recent advances in traumatic brain injury. *J Neurol.* 2019;266(11):2878-2889. DOI:10.1007/s00415-019-09541-4
41. Benson JC, Madhavan AA, Cutsforth-Gregory JK, Johnson DR, Carr CM. The Monro-Kellie doctrine: a review and call for revision. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2023;44(1):2-6. DOI:10.3174/ajnr.A7721
42. Dietvorst S, Depreitere B, Meyfroidt G. Beyond intracranial pressure: monitoring cerebral perfusion and autoregulation in severe traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care.* 2023;29(2):85-88. DOI:10.1097/mcc.0000000000001026

43. Smith CA, Carpenter KL, Hutchinson PJ, Smielewski P, Helmy A. Candidate neuroinflammatory markers of cerebral autoregulation dysfunction in human acute brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2023;43(8):1237-1253. DOI:10.1177/0271678x231171991
44. Canac N, Jalaleddini K, Thorpe SG, Thibeault CM, Hamilton RB. Review: pathophysiology of intracranial hypertension and noninvasive intracranial pressure monitoring. *Fluids Barriers CNS.* 2020;17(1):40. DOI:10.1186/s12987-020-00201-8
45. de-Lima-Oliveira M, Salinet ASM, Nogueira RC, de Azevedo DS, Paiva WS, Teixeira MJ, et al. Intracranial hypertension and cerebral autoregulation: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2018;113:110-124. DOI:10.1016/j.wneu.2018.01.194
46. Bernard F. Neurotrauma and intracranial pressure management. *Crit Care Clin.* 2023;39(1):103-121. DOI:10.1016/j.ccc.2022.08.002
47. Vella MA, Crandall ML, Patel MB. Acute management of traumatic brain injury. *Surg Clin North Am.* 2017;97(5):1015-1030. DOI:10.1016/j.suc.2017.06.003
48. Schizodimos T, Soulountsi V, Iasonidou C, Kapravelos N. An overview of management of intracranial hypertension in the intensive care unit. *J Anesth.* 2020;34(5):741-757. DOI:10.1007/s00540-020-02795-7
49. Hawryluk GWJ, Citerio G, Hutchinson P, et al. Correction: Intracranial pressure: current perspectives on physiology and monitoring. *Intensive Care Med.* 2023;49(3):384. DOI:10.1007/s00134-023-06977-1
50. Khatri N, Sumadhura B, Kumar S, Kaundal RK, Sharma S, Datusalia AK. The complexity of secondary cascade consequent to traumatic brain injury: pathobiology and potential treatments. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(11):1984-2011. DOI:10.2174/1570159x19666210215123914

51. Prins M, Greco T, Alexander D, Giza CC. The pathophysiology of traumatic brain injury at a glance. *Dis Model Mech.* 2013;6(6):1307-1315. DOI:10.1242/dmm.011585
52. Zhou Z, Austin GL, Young LEA, Johnson LA, Sun R. Mitochondrial metabolism in major neurological diseases. *Cells.* 2018;7(12):229. DOI:10.3390/cells7120229
53. Cash A, Theus MH. Mechanisms of blood-brain barrier dysfunction in traumatic brain injury. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3344. DOI:10.3390/ijms21093344
54. Sulhan S, Lyon KA, Shapiro LA, Huang JH. Neuroinflammation and blood-brain barrier disruption following traumatic brain injury: pathophysiology and potential therapeutic targets. *J Neurosci Res.* 2020;98(1):19-28. DOI:10.1002/jnr.24331
55. Alluri H, Shaji CA, Davis ML, Tharakan B. A mouse controlled cortical impact model of traumatic brain injury for studying blood-brain barrier dysfunctions. *Methods Mol Biol.* 2018;1717:37-52. DOI:10.1007/978-1-4939-7526-6_4
56. Wang KK, Yang Z, Zhu T, Shi Y, Rubenstein R, Tyndall JA, et al. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18(2):165-180. DOI:10.1080/14737159.2018.1428089
57. Zhang Z, Duan Z, Cui Y. CD8⁺ T cells in brain injury and neurodegeneration. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1281763. DOI:10.3389/fncel.2023.1281763
58. Kalra S, Malik R, Singh G, Bhatia S, Al-Harrasi A, Mohan S, et al. Pathogenesis and management of traumatic brain injury (TBI): role of neuroinflammation and anti-inflammatory drugs. *Inflammopharmacology.* 2022;30(4):1153-1166. DOI:10.1007/s10787-022-01017-8
59. Obukohwo OM, Oreoluwa OA, Andrew UO, Williams UE. Microglia-mediated neuroinflammation in traumatic brain injury: a review. *Mol Biol Rep.* 2024;51(1):1073. DOI:10.1007/s11033-024-09995-4
60. Younger D, Murugan M, Rama Rao KV, Wu LJ, Chandra N. Microglia receptors in animal models of traumatic brain injury. *Mol Neurobiol.* 2019;56(7):5202-5228. DOI:10.1007/s12035-018-1428-7

61. Jeffcote T, Lu KY, Lewis P, Gantner D, Battistuzzo CR, Udy AA. Brain tissue oxygen monitoring in moderate-to-severe traumatic brain injury: physiological determinants, clinical interventions and current randomised controlled trial evidence. *Crit Care Resusc.* 2024;26(3):204-209. DOI:10.1016/j.ccrj.2024.05.003
62. Robba C, Taccone FS, Citerio G. Monitoring cerebral oxygenation in acute brain-injured patients. *Intensive Care Med.* 2022;48(10):1463-1466. DOI:10.1007/s00134-022-06788-w
63. Tejerina EE, Pelosi P, Robba C, Peñuelas O, Muriel A, Barrios D, et al. Evolution over time of ventilatory management and outcome of patients with neurologic Disease. *Crit Care Med.* 2021;49(7):1095-1106. DOI:10.1097/CCM.0000000000004921
64. Özugur S, Kunz L, Straka H. Relationship between oxygen consumption and neuronal activity in a defined neural circuit. *BMC Biol.* 2020;18(1):76. DOI:10.1186/s12915-020-00811-6
65. Godoy DA, Murillo-Cabezas F, Suarez JI, Badenes R, Pelosi P, Robba C. "THE MANTLE" bundle for minimizing cerebral hypoxia in severe traumatic brain injury. *Crit Care.* 2023;27(1):13. DOI:10.1186/s13054-022-04242-3
66. Godoy DA, Rubiano AM, Paranhos J, Robba C, Lazaridis C. Avoiding brain hypoxia in severe traumatic brain injury in settings with limited resources - A pathophysiological guide. *J Crit Care.* 2023;75:154260. DOI:10.1016/j.jcrc.2023.154260
67. Sivakumar S, Taccone FS, Rehman M, Hinson H, Naval N, Lazaridis C. Hemodynamic and neuro-monitoring for neurocritically ill patients: an international survey of intensivists. *J Crit Care.* 2017;39:40-47. DOI:10.1016/j.jcrc.2017.01.005
68. Chaikittisilpa N, Vavilala MS, Lele AV. Jugular venous oximetry. In: *Neuromonitoring Techniques.* Pittsburgh, PA: Academic Press; 2018:57-75. DOI.org/10.1016/B978-0-12-809915-5.00003-6

69. Taran S, Pelosi P, Robba C. Optimizing oxygen delivery to the injured brain. *Curr Opin Crit Care*. 2022;28(2):145-156. DOI:10.1097/mcc.0000000000000913
70. De Georgia MA. Brain tissue oxygen monitoring in neurocritical care. *J Intensive Care Med*. 2015;30(8):473-483. DOI:10.1177/0885066614529254
71. Siwicka-Gieroba D, Robba C, Gołacki J, Badenes R, Dabrowski W. Cerebral oxygen delivery and consumption in brain-injured patients. *J Pers Med*. 2022;12(11):1763 DOI:10.3390/jpm12111763
72. Demers-Marcil S, Coles JP. Cerebral metabolic derangements following traumatic brain injury. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2022;35(5):562-569. DOI:10.1097/ACO.0000000000001183
73. Venturini S, Bhatti F, Timofeev I, Carpenter KLH, Hutchinson PJ, Guilfoyle MR, et al. Microdialysis-based classifications of abnormal metabolic states after traumatic brain injury: a systematic review of the literature. *J Neurotrauma*. 2023;40(3-4):195-209. DOI:10.1089/neu.2021.0502
74. Rubiano AM, Griswold DP, Jibaja M, Rabinstein AA, Godoy DA. Management of severe traumatic brain injury in regions with limited resources. *Brain Inj*. 2021;35(11):1317-1325. DOI:10.1080/02699052.2021.1972149
75. Richter J, Sklienka P, Chatterjee N, Maca J, Zahorec R, Burda M. Elevated jugular venous oxygen saturation after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2021;169:214-219. DOI:10.1016/j.resuscitation.2021.10.011
76. Bhardwaj A, Bhagat H, Grover VK. Jugular venous oximetry. *J Neuroanaesthesiol Crit Care*. 2015;2:225–31. DOI.org/10.4103/2348-0548.165046.
77. Sharma D, Lele A. Monitoring of jugular venous oxygen saturation. *Monitoring the Nervous System for Anesthesiologists and Other Health Care Professionals*. Cham: Springer;2017:229-242. DOI:10.1007/978-3-319-46542-5_14
78. Scarboro M, McQuillan KA. Traumatic brain injury update. *AACN Adv Crit Care*. 2021;32(1):29-50. DOI:10.4037/aacnacc2021331

- 79.Richter J, Sklienka P, Setra AE, Zahorec R, Das S, Chatterjee N. Is jugular bulb oximetry monitoring associated with outcome in out of hospital cardiac arrest patients?. *J Clin Monit Comput.* 2021;35(4):741-748. DOI:10.1007/s10877-020-00530-x
- 80.Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery.* 2017;80(1):6-15. DOI:10.1227/neu.0000000000001432
- 81.Launey Y, Fryer TD, Hong YT, Steiner LA, Nortje J, Veenith TV, et al. Spatial and temporal pattern of ischemia and abnormal vascular function following traumatic brain injury. *JAMA Neurol.* 2020;77(3):339-349. DOI:10.1001/jamaneurol.2019.3854
- 82.Sakurai A, Kinoshita K, Atsumi T, Moriya T, Utagawa A, Hayashi N. Relation between brain oxygen metabolism and temperature gradient between brain and bladder. *Acta Neurochir Suppl.* 2003;86:251-253. DOI:10.1007/978-3-7091-0651-8_54
- 83.Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(10):1127-1140. DOI:10.1016/j.mayocp.2013.06.012
- 84.Swan KL, Avard BJ, Keene T. The relationship between elevated prehospital point-of-care lactate measurements, intensive care unit admission, and mortality: A retrospective review of adult patients. *Aust Crit Care.* 2019;32(2):100-105. DOI:10.1016/j.aucc.2018.02.006
- 85.Handbook of Clinical Neurology, Vol. 156 (3rd series) Thermoregulation: from basic neuroscience to clinical neurology, part I. AA Romanovsky (Edit.). 2018 Elsevier. DOI:10.1016/B978-0-444-63912-7.00001-1
- 86.Garami A, Székely M. Body temperature: Its regulation in framework of energy balance. *Temperature (Austin).* 2014;1(1):28-29. DOI:10.4161/temp.29060

87. Flouris AD. Shaping our understanding of endothermic thermoregulation. *Temperature (Austin)*. 2015;2(3):328-329. DOI:10.1080/23328940.2015.1058321
88. Kiyatkin EA. Brain temperature could affect neurochemical evaluations. *Temperature (Austin)*. 2014;1(1):12-13. DOI:10.4161/temp.27831
89. O'Grady NP, Alexander E, Alhazzani W, Alshamsi F, Cuellar-Rodriguez J, Jefferson BK, et al. Society of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America Guidelines for evaluating new fever in adult patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2023;51(11):1570-1586. DOI:10.1097/CCM.0000000000006022
90. Gouvêa Bogossian E, Salvagno M, Fiore M, Talamonti M, Prezioso C, Montanaro F, et al. Impact of fever on the outcome non-anoxic acute brain injury patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2024;28(1):367. DOI:10.1186/s13054-024-05132-6
91. Wang Z, Shen M, Qiao M, Zhang H, Tang Z. Clinical factors and incidence of prolonged fever in neurosurgical patients. *J Clin Nurs*. 2017;26(3-4):411-417. DOI:10.1111/jocn.13409
92. Hegazy A, Lapierre D, Althenayan E. Targeted temperature management after cardiac arrest and fever control with an esophageal cooling device. *Crit Care*. 2015;19(Suppl 1):P424. DOI:10.1186/cc14504
93. Cramer MN, Gagnon D, Laitano O, Crandall CG. Human temperature regulation under heat stress in health, disease, and injury. *Physiol Rev*. 2022;102(4):1907-1989. DOI:10.1152/physrev.00047.2021
94. Saoraya J, Musikatavorn K, Puttaphaisan P, Komindr A, Srisawat N. Intensive fever control using a therapeutic normothermia protocol in patients with febrile early septic shock: A randomized feasibility trial and exploration of the immunomodulatory effects. *SAGE Open Med*. 2020;8:2050312120928732. DOI:10.1177/2050312120928732

95. Zampronio AR, Soares DM, Souza GE. Central mediators involved in the febrile response: effects of antipyretic drugs. *Temperature (Austin)*. 2015;2(4):506-521. doi:10.1080/23328940.2015.1102802
96. Campanelli F, Soudry-Faure A, Avondo A, Roudaut JB, Quenot JP, Ray P, et al. Correction to: Septic patients without obvious signs of infection at baseline are more likely to die in the ICU. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):262. DOI:10.1186/s12879-022-07255-z
97. Saxena M, Young P, Pilcher D, Bailey M, Harrison D, Bellomo R, et al. Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med*. 2015;41(5):823-832. DOI:10.1007/s00134-015-3676-6
98. Zawadzka M, Szmuda M, Mazurkiewicz-Bęldzińska M. Thermoregulation disorders of central origin - how to diagnose and treat. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2017;49(3):227-234. DOI:10.5603/AIT.2017.0042
99. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care*. 2016;20(1):200. DOI:10.1186/s13054-016-1375-5
100. Beverly A, Walter E, Carraretto M. Management of hyperthermia and hypothermia in sepsis: a recent survey of current practice across UK intensive care units. *J Intensive Care Soc*. 2016;17(1):88-89. DOI:10.1177/1751143715601124
101. Roti Roti JL. Cellular responses to hyperthermia (40-46 degrees C): cell killing and molecular events. *Int J Hyperthermia*. 2008;24(1):3-15. DOI:10.1080/02656730701769841
102. Meier K, Lee K. Neurogenic fever. *J Intensive Care Med*. 2017;32(2):124-129. DOI:10.1177/0885066615625194
103. Migliorino E, Nonino F, Amici R, Tupone D, Aspide R. Neurogenic fever after subarachnoid hemorrhage in animal models: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11514. DOI:10.3390/ijms241411514

104. Honig A, Michael S, Eliahou R, Leker RR. Central fever in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: predicting factors and impact on outcome. *BMC Neurol.* 2015;15:6. DOI:10.1186/s12883-015-0258-8
105. Hocker SE, Tian L, Li G, Steckelberg JM, Mandrekar JN, Rabinstein AA. Indicators of central fever in the neurologic intensive care unit. *JAMA Neurol.* 2013;70(12):1499-1504. DOI:10.1001/jamaneurol.2013.4354
106. Drewry A, Mohr NM. Temperature management in the ICU. *Crit Care Med.* 2022;50(7):1138-1147. DOI:10.1097/CCM.0000000000005556
107. Rincon F, Hunter K, Schorr C, Dellinger RP, Zanotti-Cavazzoni S. The epidemiology of spontaneous fever and hypothermia on admission of brain injury patients to intensive care units: a multicenter cohort study. *J Neurosurg.* 2014;121(4):950-960. DOI:10.3171/2014.7.JNS132470
108. Niven DJ, Laupland KB. Pyrexia: aetiology in the ICU. *Crit Care.* 2016;20(1):247. DOI:10.1186/s13054-016-1406-2
109. Reinert JP, Kormanyos Z. Pharmacologic management of central fever: a review of evidence for bromocriptine, propranolol, and baclofen. *J Pharm Technol.* 2023;39(1):29-34. DOI:10.1177/87551225221132678
110. Liang W, Moverley JA. Deep vein thrombosis. *JAAPA.* 2022;35(3):61-62. DOI:10.1097/01.JAA.0000819540.23572.34
111. Vargas B, Cuesta-Frau D, González-López P, Fernández-Cotarelo MJ, Vázquez-Gómez Ó, Colás A, et al. Discriminating bacterial infection from other causes of fever using body temperature entropy analysis. *Entropy (Basel).* 2022;24(4):510. DOI:10.3390/e24040510
112. Erkens R, Wernly B, Masyuk M, Muessig JM, Franz M, Schulze PC, et al. Admission body temperature in critically ill patients as an independent risk predictor for overall outcome. *Med Princ Pract.* 2020;29(4):389-395. DOI:10.1159/000505126

113. Yang WH, Chen PC, Wang TC, Kuo TY, Cheng CY, Yang YH. Endocrine dysfunction following traumatic brain injury: a 5-year follow-up nationwide-based study. *Sci Rep.* 2016;6:32987. DOI:10.1038/srep32987
114. Guth JC, Nemeth AJ, Rosenberg NF, Kosteva AR, Bauer RM, Liotta EM, et al. Subarachnoid extension of primary intracerebral hemorrhage is associated with fevers. *Neurocrit Care.* 2014;20(2):187-192. DOI:10.1007/s12028-013-9888-0
115. Han X, Lan X, Li Q, Gao Y, Zhu W, Cheng T, et al. Inhibition of prostaglandin E2 receptor EP3 mitigates thrombin-induced brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(6):1059-1074. DOI:10.1177/0271678X15606462
116. Addis A, Gaasch M, Schiefecker AJ, Kofler M, Ianosi B, Rass V, et al. Brain temperature regulation in poor-grade subarachnoid hemorrhage patients - A multimodal neuromonitoring study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021;41(2):359-368. DOI:10.1177/0271678X20910405
117. Madden LK, DeVon HA. A Systematic review of the effects of body temperature on outcome after adult traumatic brain injury. *J Neurosci Nurs.* 2015;47(4):190-203. DOI:10.1097/JNN.0000000000000142
118. Birg T, Ortolano F, Wieggers EJA, Smielewski P, Savchenko Y, Ianosi BA, et al. Brain temperature influences intracranial pressure and cerebral perfusion pressure after traumatic brain injury: a CENTER-TBI Study. *Neurocrit Care.* 2021;35(3):651-661. DOI:10.1007/s12028-021-01294-1
119. Sharma AA, Nenert R, Mueller C, Maudsley AA, Younger JW, Szaflarski JP. Corrigendum: repeatability and reproducibility of in-vivo brain temperature measurements. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:780797. DOI:10.3389/fnhum.2021.780797
120. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 157 (3rd series) Thermoregulation: from basic neuroscience to clinical neurology, part II. AA Romanovsky (Edit.). 2018 Elsevier DOI:10.1016/B978-0-444-64074-1.00049-5

121. Walter EJ, Carraretto M. The neurological and cognitive consequences of hyperthermia. *Crit Care*. 2016;20(1):199. DOI:10.1186/s13054-016-1376-4
122. Kasdorf E, Perlman JM. Hyperthermia, inflammation, and perinatal brain injury. *Pediatr Neurol*. 2013;49(1):8-14. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.026
123. Nyholm L, Howells T, Lewén A, Hillered L, Enblad P. The influence of hyperthermia on intracranial pressure, cerebral oximetry and cerebral metabolism in traumatic brain injury. *Ups J Med Sci*. 2017;122(3):177-184. DOI:10.1080/03009734.2017.1319440
124. Dzierżęcki S, Ząbek M, Zapolska G, Tomasiuk R. The S-100B level, intracranial pressure, body temperature, and transcranial blood flow velocities predict the outcome of the treatment of severe brain injury. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(38):e30348. DOI:10.1097/MD.00000000000030348
125. Childs C, Shen L. Regional pressure and temperature variations across the injured human brain: comparisons between paired intraparenchymal and ventricular measurements. *Crit Care*. 2015;19(1):267. DOI:10.1186/s13054-015-0982-x
126. Sung D, Risk BB, Wang KJ, Allen JW, Fleischer CC. Resting-state brain temperature: dynamic fluctuations in brain temperature and the brain-body temperature gradient. *J Magn Reson Imaging*. 2023;57(4):1222-1228. DOI:10.1002/jmri.28376
127. Greer DM, Ritter J, Helbok R, Badjatia N, Ko SB, Guanci M, et al. Impact of fever prevention in brain-injured patients (INTREPID): study protocol for a randomized controlled trial. *Neurocrit Care*. 2021;35(2):577-589. DOI:10.1007/s12028-021-01208-1
128. Bhatti F, Naiman M, Tsarev A, Kulstad E. Esophageal temperature management in patients suffering from traumatic brain injury. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2019;9(4):238-242. DOI:10.1089/ther.2018.0034

129. Tejerina Álvarez EE, Lorente Balanza JÁ. Temperature management in acute brain injury: a narrative review. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2024;48(6):341-355. DOI:10.1016/j.medine.2024.03.001
130. Jo KW. Target temperature management in traumatic brain injury with a focus on adverse events, recognition, and prevention. *Acute Crit Care*. 2022;37(4):483-490. DOI:10.4266/acc.2022.01291
131. Ito H, Hosomi S, Nishida T, et al. A review on targeted temperature management for cardiac arrest and traumatic brain injury. *Front Neurosci*. 2024;18:1397300. DOI:10.3389/fnins.2024.1397300
132. English SW, McIntyre L. Is hemoglobin good for cerebral oxygenation and clinical outcome in acute brain injury?. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(2):91-96. DOI:10.1097/MCC.0000000000000485
133. Yamal JM, Rubin ML, Benoit JS, Tilley BC, Gopinath S, Hannay HJ, et al. Effect of hemoglobin transfusion threshold on cerebral hemodynamics and oxygenation. *J Neurotrauma*. 2015;32(16):1239-1245. DOI:10.1089/neu.2014.3752
134. Hoiland RL, Bain AR, Rieger MG, Bailey DM, Ainslie PN. Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310(5):R398-R413. DOI:10.1152/ajpregu.00270.2015
135. Lelubre C, Bouzat P, Crippa IA, Taccone FS. Anemia management after acute brain injury. *Crit Care*. 2016;20(1):152. DOI:10.1186/s13054-016-1321-6
136. Hoiland RL, Ainslie PN, Wellington CL, Cooper J, Stukas S, Thiara S, et al. Brain hypoxia is associated with neuroglial injury in humans post-cardiac arrest. *Circ Res*. 2021;129(5):583-597. DOI:10.1161/circresaha.121.319157
137. Yan EB, Satgunaseelan L, Paul E, Bye N, Nguyen P, Agyapomaa D, et al. Post-traumatic hypoxia is associated with prolonged cerebral cytokine production, higher serum biomarker levels, and poor outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2014;31(7):618-629. DOI:10.1089/neu.2013.3087

138. Akbik OS, Carlson AP, Krasberg M, Yonas H. The utility of cerebral blood flow assessment in TBI. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(8):72. DOI:10.1007/s11910-016-0672-3
139. Armstead WM. Cerebral blood flow autoregulation and dysautoregulation. *Anesthesiol Clin.* 2016;34(3):465-477. DOI:10.1016/j.anclin.2016.04.002
140. Feng H, Charchaflieh JG, Wang T, Meng L. Transfusion in adults and children undergoing neurosurgery: the outcome evidence. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019;32(5):574-579. DOI:10.1097/ACO.0000000000000754
141. Ha EJ. Optimizing RBC transfusion strategies in traumatic brain injury: insights on early resuscitation and cerebral oxygenation. *Korean J Neurotrauma.* 2024;20(3):137-145. DOI:10.13004/kjnt.2024.20.e26
142. Hutchinson P, O'Phelan K. Participants in the international multidisciplinary consensus conference on multimodality monitoring. *International multidisciplinary consensus conference on multimodality monitoring: cerebral metabolism. Neurocrit Care.* 2014;21 Suppl 2:S148-S158. DOI:10.1007/s12028-014-0035-3
143. East JM, Viau-Lapointe J, McCredie VA. Transfusion practices in traumatic brain injury. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018;31(2):219-226. DOI:10.1097/ACO.0000000000000566
144. Travers S, Martin S, Litofsky NS. The effects of anaemia and transfusion on patients with traumatic brain injury: A review. *Brain Inj.* 2016;30(13-14):1525-1532. DOI:10.1080/02699052.2016.1199907
145. Cable CA, Razavi SA, Roback JD, Murphy DJ. RBC Transfusion strategies in the ICU: a concise review. *Crit Care Med.* 2019;47(11):1637-1644. DOI:10.1097/CCM.00000000000003985
146. Cui LW, Liu N, Yu C, et al. Real-world efficacy of transfusion with liberal or restrictive strategy in traumatic brain injury. *Ann Clin Transl Neurol.* 2025;12(1):203-212. DOI:10.1002/acn3.52272

147. Epstein DS, Mitra B, O'Reilly G, Rosenfeld JV, Cameron PA. Acute traumatic coagulopathy in the setting of isolated traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2014;45(5):819-824. DOI:10.1016/j.injury.2014.01.011
148. Yadav SK, Hussein G, Liu B, Vojjala N, Warsame M, El Labban M, et al. A contemporary review of blood transfusion in critically ill patients. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(8):1247. DOI:10.3390/medicina60081247
149. Li S, Hafeez A, Noorulla F, Geng X, Shao G, Ren C, et al. Preconditioning in neuroprotection: from hypoxia to ischemia. *Prog Neurobiol*. 2017;157:79-91. DOI:10.1016/j.pneurobio.2017.01.001
150. Gouvêa Bogossian E, Rass V, Lindner A, Iaquaniello C, Miroz JP, Cavalcante Dos Santos E, et al. Factors associated with brain tissue oxygenation changes after RBC transfusion in acute brain injury patients. *Crit Care Med*. 2022;50(6):e539-e547. DOI:10.1097/CCM.0000000000005460
151. Yamal JM, Rubin ML, Benoit JS, Tilley BC, Gopinath S, Hannay HJ, et al. Effect of hemoglobin transfusion threshold on cerebral hemodynamics and oxygenation. *J Neurotrauma*. 2015;32(16):1239-1245. DOI:10.1089/neu.2014.3752
152. Sekhon MS, Griesdale DE, Czosnyka M, Donnelly J, Liu X, Aries MJ, et al. The effect of red blood cell transfusion on cerebral autoregulation in patients with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2015;23(2):210-216. DOI:10.1007/s12028-015-0141-x
153. Ferrando-Vivas P, Jones A, Rowan KM, Harrison DA. Development and validation of the new ICNARC model for prediction of acute hospital mortality in adult critical care. *J Crit Care*. 2017;38:335-339. DOI:10.1016/j.jcrc.2016.11.031
154. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, Carson D, McKechnie S, Stanworth S, et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol*. 2013;160(4):445-464. DOI:10.1111/bjh.12143

155. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, rivella M, Roubinian N, Fergusson DA, et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;12(12):CD002042. DOI:10.1002/14651858.CD002042.pub5
156. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical practice guidelines from the aabb: red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA.* 2016;316(19):2025-2035. DOI:10.1001/jama.2016.9185
157. Boutin A, Moore L, Lauzier F, Chassé M, English S, Zarychanski R, et al. Transfusion of red blood cells in patients with traumatic brain injuries admitted to Canadian trauma health centres: a multicentre cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(3):e014472. DOI:10.1136/bmjopen-2016-014472
158. Al-Dorzi HM, Al-Humaid W, Tamim HM, Haddad S, Aljabbary A, Arifi A, et al. Anemia and blood transfusion in patients with isolated traumatic brain injury. *Crit Care Res Pract.* 2015;2015:672639. DOI:10.1155/2015/672639
159. Vedantam A, Yamal JM, Rubin ML, Robertson CS, Gopinath SP. Progressive hemorrhagic injury after severe traumatic brain injury: effect of hemoglobin transfusion thresholds. *J Neurosurg.* 2016;125(5):1229-1234. DOI:10.3171/2015.11.JNS151515
160. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, Gopinath S, Goodman JC, Tilley BC, et al. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(1):36-47. DOI:10.1001/jama.2014.6490
161. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology.* 2015;122(2):241-275. DOI:10.1097/ALN.0000000000000463
162. Badenes R, Oddo M, Suarez JJ, Antonelli M, Lipman J, Citerio G, et al. Hemoglobin concentrations and RBC transfusion thresholds in patients with acute

- brain injury: an international survey. *Crit Care*. 2017;21(1):159. DOI:10.1186/s13054-017-1748-4
163. Huijben JA, van der Jagt M, Cnossen MC, Kruip MJHA, Haitzma IK, Stocchetti N, et al. Variation in blood transfusion and coagulation management in traumatic brain injury at the Intensive Care Unit: A Survey in 66 Neurotrauma Centers Participating in the Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury Study. *J Neurotrauma*. 2018;35(2):323-332. DOI:10.1089/neu.2017.5194
164. Taccone FS, Rynkowski CB, Møller K, Lormans P, Quintana-Díaz M, Caricato A, et al. Restrictive vs liberal transfusion strategy in patients with acute brain injury: the TRAIN randomized clinical trial. *JAMA*. 2024;332(19):1623-1633. doi:10.1001/jama.2024.20424
165. Turgeon AF, Fergusson DA, Clayton L, Patton MP, Zarychanski R, English S, et al. Haemoglobin transfusion threshold in traumatic brain injury optimisation (HEMOTION): a multicentre, randomised, clinical trial protocol. *BMJ Open*. 2022;12(10):e067117. DOI:10.1136/bmjopen-2022-067117
166. Hess AS. Oxygen extraction ratios to guide red blood cell transfusion. *Transfus Med Rev*. 2024;38(3):150834. DOI:10.1016/j.tmr.2024.150834
167. Fogagnolo A, Taccone FS, Vincent JL, et al. Using arterial-venous oxygen difference to guide red blood cell transfusion strategy. *Crit Care*. 2020;24(1):160. DOI:10.1186/s13054-020-2827-5
168. Nasser B, Tageldein M, AlMesned A, Kabbani M. Effects of blood transfusion on oxygen extraction ratio and central venous saturation in children after cardiac surgery. *Ann Saudi Med*. 2017;37(1):31-37. DOI:10.5144/0256-4947.2017.31
169. Fogagnolo A, Azzolina D, Taccone FS, Pedarzani E, Pasa G, Marianello D, et al. Oxygen extraction-guided transfusion strategy in critically ill patients: study protocol for a randomised, open-labelled, controlled trial. *BMJ Open*. 2024;14(11):e089910. DOI:10.1136/bmjopen-2024-089910

170. W. Lenhard, A. Lenhard. Testing the Significance of Correlations. 2014. URL: https://www.researchgate.net/publication/305280766_Testing_the_Significance_of_Correlations
171. Казанцева В. А. Індивідуалізація тактики мікрохірургічного лікування в гострому періоді розриву церебральних артеріальних аневризм. дис...доктор філософії: 08.601.115. Дніпро, 2024. 188с.
172. Johnson, R. A. & Wichern, D. W. (2007). Applied Multivariate Statistical Analysis
173. Lang, T, Secic, M. How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers. American College of Physicians; 2006.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

3. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Гіпертермія як фактор вторинного пошкодження головного мозку при черепно-мозковій травмі. Медицина невідкладних станів. 2024;20(2):70–76. DOI: 10.22141/2224-0586.20.2.2024.1667
4. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Вибір стратегії гемотрансфузії при тяжкій черепно-мозковій травмі. Запорізький медичний журнал. 2024;26(4):313–317. DOI: 10.14739/2310-1210.2024.4.299531
5. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Динаміка рівня югулярної сатурації кисню при застосуванні цільового температурного контролю у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. Вісник проблем біології і медицини. 2025;1(76):269-277 DOI: 10.29254/2077-4214-2025-1-176-269-277
6. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Встановлення тригерів до гемотрансфузії на підставі визначення толерантності до анемії у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. Перспективи та інновації науки. 2025;3(49):1744-1752 DOI: 10.52058/2786-4952-2025-3(49)-1744-1752
7. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Цільовий температурний контроль у поліпшенні церебрального метаболізму у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою асоційованою з розвитком гіпертермії. Медицина невідкладних станів. 2025;21(2):173–178. DOI: 10.22141/2224-0586.21.2.2025.1851

Наукові праці, що засвідчують апробацію дисертації

1. Царьов ОВ, Оленюк ДВ. Вплив рівня гемоглобіну на функції головного мозку при тяжкій черепно-мозковій травмі. Матеріали Конгресу анестезіологів України 12-14 жовтня 2023 р. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2023. №3 (96). С. 92-93.
2. Оленюк ДВ, Царьов ОВ. Контрольована нормотермія в комплексі інтенсивної терапії тяжкої черепно-мозкової травми. Матеріали Конгресу анестезіологів України 25-26 листопада 2022 р. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2022. №3 (96). С. 50
3. Оленюк ДВ. Гіпертермія при травматичному пошкодженні головного мозку та роль контрольованої нормотермії в її інтенсивній терапії. Матеріали XXI наукової конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки». Дніпро, 2021 р. С. 22

ДОДАТОК Б

Апробація результатів дисертації Основні положення роботи викладено та обговорено на науковопрактичних конференціях різного рівня:

1. V Міжнародний Симпозіум «Нові горизонти анестезіології, інтенсивної терапії критичних станів та лікування болю» (м.Дніпро, 2021р. форма участі – усна доповідь).
2. XXI наукової конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки» (м. Дніпро, 2021р., форма участі – публікація тез).
3. Конгрес анестезіологів України (м.Київ, 2022 р. форма участі – публікація тез).
4. Конгрес анестезіологів України (м.Київ, 2023 р. форма участі – публікація тез).

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
Університетської лікарні (клінічна база №1)
Дніпровського державного медичного університету
вул. Незалежності, 29, м. Дніпро, 49089
к. мед. н. Сергій ШИРІНКІН



2025 р.

М.П.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма праці та ін.): Спосіб визначення показів до гемотрансфузії на підставі нетолерантності до анемії за показником коефіцієнта екстракції кисню.

2. Ким і коли запропонований: Царьов Олександр Володимирович, Оленюк Діана Вікторівна, 2025 р.

3. Джерело інформації: Оленюк Д.В., Царьов О.В. Встановлення тригерів до гемотрансфузії на підставі визначення толерантності до анемії у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. *Перспективи та інновації науки*. 2025;3(49):1744-1752 DOI: 10.52058/2786-4952-2025-3(49)-1744-1752.

4. Де і коли впроваджено: Університетська лікарня ДДМУ, 2025 р.

5. Загальна кількість спостережень: 20.

6. Результати застосування методу за період з 01.04.2024 р. по 05.05.2025 р.

- позитивні (кількість спостережень) – 20
- невизначені (кількість спостережень) – 0
- негативне (кількість спостережень) – 0

7. Ефективність впровадження: дозволяє поліпшити якість інтенсивної терапії, запобігти розвитку церебральної гіпоксії та зменшити ризики, пов'язані з необгрунтованим застосуванням гемотрансфузії у пацієнтів у критичних станах.

8. Зауваження і пропозиції: немає

Дата 05.05.2025

Завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії,
к. мед. н. Седінкін В.А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП «Міська клінічна лікарня №4»
Дніпровської міської ради
вул. Бджоля, 31, м. Дніпро, 49000



Наталія БУТ
2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма праці та ін.): Спосіб визначення показів до гемотрансфузії на підставі нетолерантності до анемії за показником коефіцієнта екстракції кисню.

2. Ким і коли запропонований: Царьов Олександр Володимирович, Оленюк Діана Вікторівна, 2025 р.

3. Джерело інформації: Оленюк Д.В., Царьов О.В. Встановлення тригерів до гемотрансфузії на підставі визначення толерантності до анемії у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. *Перспективи та інновації науки.* 2025;3(49):1744-1752
DOI: 10.52058/2786-4952-2025-3(49)-1744-1752

4. Де і коли впроваджено: КНП «Міська клінічна лікарня №4» Дніпровської міської ради, 2025 р.

5. Загальна кількість спостережень: 40.

6. Результати застосування методу за період з 01.04.2024 р. по 30.04.2025 р.
- позитивні (кількість спостережень) – 40
- невизначені (кількість спостережень) – 0
- негативне (кількість спостережень) – 0

7. Ефективність впровадження: дозволяє поліпшити якість інтенсивної терапії, запобігти розвитку церебральної гіпоксії та зменшити ризики, пов'язані з необгрунтованим застосуванням гемотрансфузії у пацієнтів у критичних станах.

8. Зауваження і пропозиції: немає

Дата 30.04.2025

Завідувач відділенням анестезіології та інтенсивної терапії,
к. мед. н. Новіков С.П.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
Комунального некомерційного підприємства
«Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги»
Запорізької міської ради
Перемоги 80, м. Запоріжжя, 69020



Діана ВІЦІНА

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма праці та ін.): Спосіб визначення показів до гемотрансфузії на підставі нетолерантності до анемії за показником коефіцієнта екстракції кисню.
2. Ким і коли запропонований: Царьов Олександр Володимирович, Оленюк Діана Вікторівна, 2025 р.
3. Джерело інформації: Оленюк Д.В., Царьов О.В. Встановлення тригерів до гемотрансфузії на підставі визначення толерантності до анемії у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. *Перспективи та інновації науки*. 2025;3(49):1744-1752
DOI: 10.52058/2786-4952-2025-3(49)-1744-1752
4. Де і коли впроваджено: КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР, м. Запоріжжя, 2025 р.
5. Загальна кількість спостережень: 30.
6. Результати застосування методу за період з 01.08.2024 р. по 30.03.2025 р.
 - позитивні (кількість спостережень) – 30
 - невизначені (кількість спостережень) – 0
 - негативне (кількість спостережень) – 0
7. Ефективність впровадження: дозволяє поліпшити якість інтенсивної терапії, запобігти розвитку церебральної гіпоксії та зменшити ризики, пов'язані з необґрунтованим застосуванням гемотрансфузії у пацієнтів у критичних станах.
8. Зауваження і пропозиції: немає

Дата 30.03.25.

Андрій ОВЧАРЕНКО
Завідувач відділенням інтенсивної терапії №1