



RESEARCH

Open Access

Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: a systematic review with meta-analysis



Karim Asehnoune^{1,6*}, Paul Rooze^{1†}, Chiara Robba^{2†}, Marwan Bouras¹, Luciana Mascia³, Raphaël Cinotti^{1,4}, Paolo Pelosi² and Antoine Roquilly^{1,5}

Искусственная вентиляция легких у пациентов с острой черепно-мозговой травмой: систематический обзор с метаанализом

Перевод Ветровой Анны Владимировны



Искусственная вентиляция легких у пациентов с острой черепно-мозговой травмой: систематический обзор с метаанализом

Karim Asehnoune, Paul Rooze, Chiara Robba, Marwan Bouras, Luciana Mascia, Raphaël Cinotti, Paolo Pelosi and Antoine Roquilly

Резюме

Цель - описать потенциальное влияние стратегий искусственной вентиляции легких на исход лечения пациентов с острой черепно-мозговой травмой, проходящих инвазивную искусственную вентиляцию легких.

Метод - систематический обзор с индивидуальным метаанализом данных.

Исследование - для включения были рассмотрены наблюдательные и интервенционные исследования (до/после), опубликованные до 22 августа 2022 года. Мы исследовали влияние низкого дыхательного объема ДО < 8 мл/кг идеальной массы тела по сравнению с ДО \geq 8 мл/кг идеальной массы тела, положительного давления в конце выдоха (РЕЕР) < или \geq 5 см H₂O и защищенной вентиляции легких (сочетание обоих факторов) на соответствующие клинические исходы.

Популяция - пациенты с острой черепно-мозговой травмой (травма или геморрагический инсульт), находящиеся на инвазивной механической вентиляции \geq 24 часов.

Основные результаты - первичным исходом была смертность через 28 дней или госпитальная смертность. Вторичными исходами были случаи возникновения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), продолжительная искусственной вентиляции легких с нарушением соотношения парциального давления кислорода к доле вдыхаемого кислорода (PaO₂/FiO₂).

Заключение - мета-анализ включал восемь исследований, в которых приняли участие в общей сложности 5639 пациентов. Не было никакой разницы в смертности между пациентами с низким и высоким дыхательным объемом [Отношение шансов 0,88 (95% доверительный интервал ДИ от 0,74 до 1,05), $p = 0,16$, I² = 20%], с РЕЕР от низкого и умеренного до высокого [ОШ 0,8 (95% ДИ от 0,59 до 1,07), $p = 0,16$, I² = 20%]. = 0,13, I² = 80%] или между защищенной и незащищенной вентиляцией [ОШ 1,03 (95% ДИ от 0,93 до 1,15), $p = 0,6$, I² = 11]. Низкий дыхательный объем [ОШ 0,74 (95% ДИ от 0,45 до 1,21), $p = 0,23$, I² = 88%), умеренный РЕЕР [ОШ 0,98 (95% ДИ от 0,76 до 1,26), $p = 0,9$, I² = 21%] или защищенная вентиляция легких [ОШ 1,22 (95% ДИ от 0,94 до 1,58), $p = 0,13$, I² = 22%] не влияли на частоту возникновения острого респираторного дистресс-синдрома. Защищенная вентиляция улучшила соотношение PaO₂/FiO₂ в первые пять дней искусственной вентиляции легких ($p < 0,01$).

Выводы - низкий ДО, РЕЕР от умеренного до высокого или защищенная вентиляция легких не были связаны со смертностью и более низкой частотой ОРДС у пациентов с острой черепно-мозговой травмой, проходивших инвазивную искусственную вентиляцию легких. Однако защищенная вентиляция улучшала насыщение кислородом, и



в этих условиях ее можно было с уверенностью рассматривать. Необходимо более точно определить роль искусственной вентиляции легких в исходе лечения пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой.

Введение

Согласно данным, острая черепно-мозговая травма (ОЧМТ) ежегодно поражает 100 миллионов пациентов [1, 2], при этом во всем мире отмечаются высокие показатели смертности, длительной и тяжелой инвалидности. В наиболее тяжелой форме пациенты с ЧМТ нуждаются в инвазивной искусственной вентиляции легких. Общепринято, что развитие неврологической патологии в основном влияет на исходы ЧМТ; однако влияние дисфункции экстрацеребральных органов является существенным и остается предметом дискуссий. У пациентов с ЧМТ часто развиваются респираторные осложнения, такие как связанная с искусственной вентиляцией легких пневмония и связанный с увеличением времени проведения искусственной вентиляции легких ОРДС с последующими неблагоприятными исходами [3]. В общей популяции пациентов в критическом состоянии быстрый отказ от ИВЛ и внедрение специальных мероприятий для предотвращения повреждения легких имеют основополагающее значение [4]; однако оптимальные параметры ИВЛ все еще неизвестны в популяции пациентов с ЧМТ. Было показано, что в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) использование высоких дыхательных объемов (ДО) и высокого давления на вдохе приводят к чрезмерному растяжению альвеол и являются ведущими причинами вентилятор-ассоциированного повреждения легких (ВАПЛ) [5, 6]. В настоящее время пациентам с ОРДС рекомендуется искусственная вентиляция легких с низким ДО и положительным давлением на конце выдоха от умеренного до высокого (ПДКВ), определяемая как защитная стратегия не только при ОРДС, но и у пациентов со здоровыми легкими [7]. Это может быть важно у пациентов с острой ЧМТ, которым, как правило, требуется более длительная искусственная вентиляция легких из-за длительных когнитивных нарушений, более высоких показателей внутрибольничной пневмонии и смертности по сравнению с пациентами, не страдающими неврологическими заболеваниями [8, 9]. Однако общее применение стратегий защитной вентиляции легких у пациентов с ЧМТ является сложной задачей; последние данные свидетельствуют, что использование низкого ДО может улучшить результаты, не причиняя никакого вреда даже в этой популяции [10], стратегия защитной вентиляции легких у пациентов с ЧМТ может повышать содержание углекислого газа и отрицательно влиять на внутричерепное давление и церебральную гемодинамику. Таким образом, стратегии защиты легких плохо применялись у пациентов с острой ЧМТ, и эти пациенты, как правило, были исключены из значительных исследований, изучающих влияние этих стратегий на результаты. Применение низкого РЕЕР и высокого или умеренного ДО (для поддержания нормокапнии или умеренной гипокапнии) все еще распространено в этой популяции [11]. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств, последние руководящие принципы и рекомендации экспертов предполагают, что стратегии защиты легких следует рассматривать даже у пациентов с ЧМТ. Поэтому мы провели индивидуальный метаанализ данных, чтобы оценить влияние стратегий защитной вентиляции легких (т.е. низкого ДО и РЕЕР от умеренного до более высокого) на исходы пациентов - т.е. снизилась смертность и частота респираторных осложнений.



Методы

Систематический обзор

Мы придерживались стандартов предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и протоколов мета-анализа (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis-Protocols - PRISMA-P) (дополнительный файл 1: Таблица S1). Протокол этого исследования не был зарегистрирован в Международном перспективном реестре систематических обзоров (International Prospective Register of Systematic Reviews - PROSPERO).

Источники данных и стратегия поиска

Для выявления соответствующих исследований был проведен систематический поиск литературы с использованием следующих баз данных: Pub-Med® (MEDLINE/Index Medicus), EMBASE (с помощью Ovid) и реестром контролируемых клинических испытаний Кохрейна.

Основными медицинскими терминами, использованными для поиска, были “черепно-мозговая травма” и “Искусственная вентиляция легких” с ограничением “человек” и “взрослый старше 18 лет”. Полная строка поиска систематического обзора и стратегия представлены в дополнительном файле (дополнительный файл 1: Рис. S1). Мы включили статьи, опубликованные до 22 августа 2022 года в научных журналах. Рассматривались только статьи на английском и французском языках. Также были исключены редакционные статьи, комментарии, письма редактору, статьи с мнениями, обзоры и тезисы совещаний, а также оригинальные статьи, в которых отсутствовали конкретные и/или количественные детали.

Мы попытались отобрать все соответствующие исследования, изучающие связь между дыхательным объемом, положительным давлением в конце выдоха, стратегиями защиты легких и исходами у пациентов с черепно-мозговой травмой. Были определены следующие исходы: смертность на 28-й день или госпитальная смертность (по сообщениям авторов), частота острого респираторного дистресс-синдрома, продолжительность искусственной вентиляции легких и соотношение парциальное давление кислорода (PaO₂)/доля вдыхаемого кислорода (FiO₂) в течение первых 5 дней. Ссылки на все включенные статьи, обзорные статьи, комментарии и редакционные статьи по этой теме также были просмотрены, чтобы выявить другие представляющие интерес исследования, которые были пропущены при первичном поиске. Когда было обнаружено несколько публикаций одной и той же исследовательской группы/центра, описывающих серии случаев, потенциально перекрывающихся, мы использовали более свежую публикацию, если она подходила.

Исследователи, получающие доступ к первичным данным (КА и AR) собрали отдельные исследования и соответствующие стандартные переменные в единый набор данных. Данные о госпитальной и 90-дневной смертности были перекодированы в единую переменную (“госпитальная смертность, описанная за 28 дней”). Во включенных исследованиях не было дублирующих участников.

Значения и результаты

Низкий ДО определялся как ДО < 8 мл/кг идеальной массы тела; низкий РЕЕР определялся как РЕЕР < 5 см H₂O; показатель защитной вентиляции определялся как ДО < 8 мл/Кг IBW и РЕЕР ≥ 5 см H₂O. Сравнивались различные параметры искусственной



вентиляции легких: (1) $\text{ДО} < 8$ мл/кг внутрибрюшинной жидкости против $\text{ДО} \geq 8$ мл/кг внутрибрюшинной жидкости; (2) $\text{PEEP} < \text{или} \geq 5$ см H_2O ; (3) $\text{ДО} < 8$ мл/кг IBW и $\text{PEEP} \geq 5$ см H_2O по сравнению с $\text{ДО} \geq 8$ мл/кг IBW и $\text{PEEP} < 5$ см H_2O . Первичным исходом была госпитализация или 28-дневная смертность. Вторичными исходами были $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ во течение первых 5 дней, продолжительность искусственной вентиляции легких и риск ОРЗ. ОРДС был определен в соответствии с берлинским определением [6]. Однако до 2012 года определение ОРДС было оставлено на усмотрение клинициста.

Извлечение данных и оценка качества

Три эксперта независимо оценивали названия и тезисы докладов. Затем статьи были разделены на три подгруппы: “включенные” и “исключенные” (если оба эксперта соглашались с выбором) или “неопределенные” (в случае несогласия). В случае “неопределенной” подгруппы расхождения были устранены путем их дальнейшего изучения тремя авторами-экспертами (КА, RC и AR), и никаких разногласий обнаружено не было.

Мы использовали стандартизованную электронную таблицу (Microsoft Excel, версия 14.4.1; Microsoft, Редмонд, Вашингтон) для извлечения данных из всех включенных исследований: характеристик исследования (т.е. количества объектов, страны), популяции пациентов (т.е. демографии, типа черепно-мозговой травмы, исходных показателей тяжести заболевания), мониторинга и вмешательств (т.е. характеристик искусственной вентиляции легких) и клинических исходов. При необходимости соответствующие авторы включенных исследований были опрошены для получения недостающих данных, связанных с демографией, методами и результатами испытаний.

Оценка риска предвзятости в включенных исследованиях

Внутренняя валидность включенных исследований была оценена двумя авторами-экспертами (КА и RC), а расхождения были устранены третьим автором (AR) с использованием RoB 2: пересмотренного инструмента Коллаборации Кохрейна для оценки риска предвзятости рандомизированных исследований. В Rob 2 рассматриваются пять областей смещения: (1) процесс рандомизации; (2) отклонения от запланированных вмешательств; (3) отсутствие данных о результатах; (4) измерение результата; (5) отбор сообщаемых результатов. Наконец, был рассчитан общий риск предвзятости, и исследования были включены либо в группы высокого риска/некоторые проблемы/группы низкого риска. (Дополнительный файл 1: Таблица S2).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился на основе сводных статистических данных, описанных в выбранных статьях (например, средние значения, медианы, пропорции), и, следовательно, статистической единицей наблюдения для всех выбранных переменных было отдельное исследование, а не пациент. В описательной статистике отдельных исследований использовались различные статистические показатели для определения центральной тенденции и изменчивости, такие как средние значения и стандартные отклонения, тогда как абсолютные и относительные частоты были приняты для качественных переменных. Чтобы показать единственный показатель для количественных переменных, мы собрали средние значения со стандартными отклонениями (СО) или медианы и использовали межквартильные диапазоны (МКД), в зависимости от обстоятельств.



Эффекты лечения были представлены в виде относительных рисков, ОР с 95% доверительными интервалами для прерывистых исходов и средневзвешенных различий (СВР) с 95% ДИ для непрерывных данных. Мы оценили предвзятость публикаций, используя график воронки для рассмотренных результатов. Статистическая неоднородность и несогласованность были измерены с использованием Q и I² тестов и считались значимыми, когда $p < 0,1$ и $I^2 > 50\%$. В зависимости от неоднородности для проведения мета-анализа использовались модели случайных или фиксированных эффектов. Согласно Боренштейну и др. [12], значения I² около 25, 50 и 75% представляют соответственно низкую, умеренную и серьезную статистическую несогласованность. Анализ проводился с использованием RevMan ® версии 5.3 с использованием моделей случайных эффектов и моделей с фиксированными эффектами для сравнения.

Временной ход PaO₂/FiO₂ был проанализирован с помощью двухстороннего ANOVA, рассматривающий смерть как перпятствующее событие.

Результаты

Обзор литературы и метаанализ

Электронный поиск выявил 96 названий после удаления дублирующих исследований. Три эксперта (KA, RC и AR) независимо оценивали статьи для включения в исследование, используя PRISMA-P для представления данных. Систематический обзор литературы выявил семь исследований и одну когорту "Atlanrea" [13-15], включая текущие результаты, в которых приняли участие в общей сложности 5639 пациентов, у которых наблюдалась госпитализация и смертность на 28-й день. Среди восьми включенные исследования: 3 - ретроспективные обсервационные многоцентровые исследования [9, 32, 33], 2 - интервенционные исследования до и после [3, 10], одно рандомизированное контролируемое исследование [36], один post hoc анализ проспективного обсервационного исследования [24], и одна неопубликованная база данных (когорта Atlanrea) (Дополнительный файл 1: Таблицы S2 и S3). Демографические характеристики исследуемой популяции представлены в таблице 1. Тем не менее, демографических данных из когорты Atlanrea и исследования Пелоси не хватает [9].

Население

Средний возраст включенных пациентов составил 54,9 (18,5) года лет, и 61% из них были мужчинами. Пациенты в основном страдали от травм (37,3%) и инсульта (36,5%). Среднее значение ШКГ составила 7 (3) баллов, а среднее внутричерепное давление на исходном уровне составляло 15,8 (14,3) мм рт.ст. Среди 3816 пациентов, по имеющимся данным, у 962 (25,2%) развился один или несколько эпизодов внутричерепной гипертензии. Дыхательные объемы были ниже 8 мл/кг внутрибрюшинной жидкости у 47% пациентов, а РЕЕР составил > 5 у 50,9%. Средний показатель ДО составил 9,6 (1,6) мл/кг массы тела в группе с высоким ДО и 6,9 (0,7) мл/кг массы тела в группе с низким ДО. Уровень РЕЕР был 5,4 (0,9) мм H₂O в группе с высоким уровнем РЕЕР и 2,1 (1,6) мм H₂O в группе с низким уровнем РЕЕР. (Таблица 1).

Основной результат

Низкий ДО по сравнению с высоким ДО (вмешательство, 591/1961 смертей [30,1%] по сравнению с контролем, 1084/3178 смертей [34,1%]; ОШ 0,88 (95% ДИ от 0,74 до 1,05), $p = 0,16$, $I^2 = 20\%$, рис. 1a), а также низкий РЕЕР по сравнению с умеренным и высоким РЕЕР (низкий показатель - 696/2448 смертей [28,4%] по сравнению с умеренным



показателем 1065/2957 смертей [36%]; ОШ 0,8 (95% ДИ от 0,59 до 1,07, $p = 0,13$, $I_2 = 80\%$, рис. 1b) не были связаны с летальностью в стационаре. Стратегия защитной вентиляции легких, сочетающая низкий V_t и РЕЕР от умеренного до высокого, не была связана с улучшением первичного результата (вмешательства 1256/3787 [33,1%] против контрольных 417/1339 [31,1%], ИЛИ 1,03 (95% ДИ от 0,93 до 1,15), $p = 0,58$, $I_2 = 11\%$, рис. 1c).

Вторичные результаты

Низкий V_t по сравнению с высоким V_t (359/2461 [14,6%] против 522/3178 [16,4%]; ИЛИ 0,74 (95% ДИ от 0,45 до 1,21), $p = 0,23$, $I_2 = 88\%$ Рис. 2a), а также низкий уровень РЕЕР по сравнению с умеренным и высоким РЕЕР (515/2957 [17,4%] против 127/2448 [28,3%], ИЛИ 0,98 (95% ДИ от 0,76 до 1,26), $p = 0,9$, $I_2 = 21\%$ рис. 2b) не снижал риск развития ОРДС. Не было выявлено связи между риском ОРДС и стратегией защитной вентиляции легких (224/1339 [16,7%] против 400/2874 [13,9%], или 1,22 (95% ДИ от 0,94 до 1,58), $p = 0,13$, $I_2 = 22\%$ (рис. 2c).

Продолжительность искусственной вентиляции легких не была уменьшена в группе вмешательства, низкий дыхательный объем по сравнению с высоким дыхательным объемом (СВР - 0,54 дня (95% ДИ от 1,7 до + 0,62); $p = 0,36$, $I_2 = 36\%$ (рис. 3a). Низкий РЕЕР по сравнению с высоким РЕЕР не уменьшал продолжительность искусственной вентиляции легких (СВР -1,74 дня (95% ДИ от 4,57 до + 1,09); $p = 0,06$, $I_2 = 60\%$, (рис. 3b).

Динамика соотношения PaO_2/FiO_2 во времени в течение первых 5 дней не отличалась у пациентов с низким ДО по сравнению с другими пациентами с высоким ДО; или низкий РЕЕР в сравнении с умеренным или высоким РЕЕР (рис. 4a, б). Однако стратегией защитной вентиляции была усовершенствованно соотношение PaO_2/FiO_2 в первые 5 дней искусственной вентиляции легких ($p < 0,01$ для группового и временного эффектов, несущественно для взаимодействия времени и лечения, рис. 4c).

Обсуждение

В этом систематическом обзоре, исследующем роль искусственной вентиляции легких у пациентов с острой ЧМТ, мы обнаружили, что: (1) низкий ДО, уровни РЕЕР от умеренного до высокого и стратегия защитной вентиляции (низкий ДО и РЕЕР от умеренного до высокого уровни) не связаны со снижением госпитальной смертности или снижением риска ОРДС; (2) стратегия защитной вентиляции легких была связана с более высоким соотношением PaO_2/FiO_2 в течение первых 5 дней госпитализации.

Сила нашего анализа основана на том факте, что в настоящее время отсутствуют четкие данные об оптимальных режимах вентиляции легких у пациентов с острой ЧМТ. Недавно опубликованные международные рекомендации по улучшению стратегий искусственной вентиляции легких в этой популяции остаются без подробностей относительно использования этих стратегий, особенно при нестабильном внутричерепном давлении [16]. Кроме того, мы включили многих пациентов с острой ЧМТ из исследований с подробными параметрами искусственной вентиляции легких.

Острые ЧМТ являются растущей проблемой здравоохранения. В нашем исследовании у большинства пациентов была ЧМТ и геморрагический инсульт (в основном субарахноидальное кровоизлияние) с общей летальностью в стационаре или за 28 дней, которая составила 44,3%. У пациентов с тяжелой ЧМТ зарегистрированный уровень смертности высок и составляет от 30 до 40%, а выжившие испытывают большое



бремя физических и когнитивных нарушений, что оказывает глубокое влияние на жизнь пациентов и членов их семей с увеличением издержек для общества [17, 18].

ЧМТ может вызывать воспалительную реакцию в легких, способствующую отдаленной органной недостаточности [19]. У пациентов с ОРДС было показано, что низкий ДО, связанный с умеренным или высоким уровнем РЕЕР, улучшает исходы [20, 21]. В течение последнего десятилетия появились существенные доказательства, свидетельствующие, что мозг изменяет реакции легких на физические и биологические стимулы с помощью различных механизмов, включая модуляцию нейровоспалительных рефлексов и возникновение аномальных паттернов дыхания [22]. Эти опасные перекрестные помехи между легкими и мозгом указывают, что улучшение функций легких может повлиять на неврологический исход, а точная стратегия вентиляции легких, вероятно, может уменьшить долговременную инвалидизацию [23]. Кроме того, пациенты с ЧМТ подвергаются повышенному риску легочных осложнений [24]. Нет единого мнения, как проводить вентиляцию легких пациентам с острой черепно-мозговой травмой. Исследование практики Европейского общества интенсивной терапии показало, что у пациентов с ЧМТ ведение искусственной вентиляции легких, цели и практика взрослых пациентов с тяжелой ЧМТ с дыхательной недостаточностью и без нее сильно различаются между центрами [11] и в значительной степени зависят от местной политики и клинической практики.

Последнее обновление международных рекомендаций для пациентов с ЧМТ конкретно не касается искусственной вентиляции легких, и строгий контроль PaCO_2 во избежание гиперкапнии является единственным упомянутым фактором. Действительно, на ранней стадии после тяжелой черепно-мозговой травмы, если уровень PaCO_2 не контролируется должным образом, внутричерепное давление может повыситься до неприемлемого уровня. Исторически сложилось так, что для поддержания PaCO_2 на приемлемом уровне дыхательный объем устанавливался на высокие значения (на уровне или выше 10 мл/кг), а уровень РЕЕР устанавливался на низкие уровни или ZEEP (нулевое давление конца выдоха). Однако респираторные осложнения, включая бактериальную пневмонию, отек легких или ОРДС, остаются важной причиной неблагоприятных исходов у пациентов с травмами головного мозга. В обсервационном исследовании с участием 576 пациентов Вартенберг и соавт. показали, что легочные осложнения являются независимыми факторами риска неблагоприятного исхода [25]. Кан и соавт. в другом обсервационном исследовании также предположили, что острое повреждение легких является независимым фактором риска смерти у 620 пациентов с сахарным диабетом [26]. Эти данные свидетельствуют о том, что мы должны более строго контролировать легкие, чтобы защитить мозг. Недавние рекомендации Европейского общества интенсивной терапии (ESICM) по искусственной вентиляции легких у пациентов с острым ЧМТ предполагают, что в этой популяции следует избегать применения ZEEP, а РЕЕР следует назначать в соответствии с теми же принципами, которые рассматриваются в общей популяции отделения интенсивной терапии. Эксперты обычно предлагают стратегии защиты дыхательного объема и легких, но никаких рекомендаций в случае нестабильной внутричерепной гипертензии не дается [16].

Мы обнаружили, что низкий ДО, высокий или умеренный РЕЕР или стратегия защитной вентиляции, сочетающая в себе и то, и другое, не улучшали выживаемость. Это согласуется с результатами двух недавних рандомизированных контролируемых



исследований у пациентов без ОРДС, но включавших меньшинство неврологических пациентов, которые не показали положительного влияния индивидуальных режимов искусственной вентиляции легких с низким ДО или умеренным или высоким уровнем РЕЕР на клинически значимые исходы [27, 28]. У пациентов, перенесших операцию, ДО до 10 мл/кг идеальной массы тела, по-видимому, защищает от послеоперационных легочных осложнений [29, 30]; но было обнаружено, что РЕЕР от умеренного до высокого [31] не связан с меньшим риском послеоперационных легочных осложнений. Mascia и соавт. [32] показали, что доля ОРЗ/ОРДС у 86 пациентов с острой ЧМТ была прямо пропорциональна применяемому дыхательному объему. Процент ОРЗ/ОРДС был ниже 10%, когда дыхательный объем составлял < 9 мл/кг на единицу массы тела, и был выше 30%, когда ДО был выше 11 мл/кг на единицу массы тела. В ретроспективном исследовании Elmer и соавт. [33] подтвердили эти данные, показав, что высокие дыхательные объемы (> 10 мл/кг на идеальную массу тела) были связаны со смертью и ОРДС у пациентов с инсультом.

РЕЕР может увеличить ВЧД за счет повышения внутригрудного давления, что может ухудшить венозный отток от головного мозга. Боязнь повышения ВЧД объясняет тот факт, что до 80% пациентов с ВІ получают РЕЕР ≤ 5 см H₂O. Однако в ретроспективном исследовании влияние РЕЕР на внутричерепное давление было оценено у 20 пациентов с острой ЧМТ, осложненной ОРЗ/ОРДС. От 0 до 15 см H₂O уровень РЕЕР не изменяет ни внутричерепного давления, ни церебрального перфузионного давления. Кроме того, влияние РЕЕР на ВЧД, вероятно, невелико, если РаСО₂ остается контролируемым [34]. Если умеренный уровень РЕЕР не причиняет вреда, это может улучшить насыщение кислородом, поскольку наша группа обнаружила, что умеренный уровень РЕЕР, т.е. 6-8 см H₂O благоприятно изменило временное увеличение соотношения РаО₂/FIO₂. Следует также упомянуть, что у большинства пациентов с тяжелой формой ЧМТ проводится мониторинг внутричерепного давления, что делает титрование РЕЕР безопасным. Защитная искусственная вентиляция легких, сочетающая низкий ДО и умеренный или высокий уровень РЕЕР, была эффективна для улучшения результатов во время операции [35]. Эффективность защитной вентиляции легких у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга пациенты были оценены в двух исследованиях "до и после" с участием 1243 пациентов [3, 10]. В первом исследовании, проведенном в 2 отделениях интенсивной терапии, применялся дыхательный объем от 6 до 8 мл/кг идеальной массы тела и РЕЕР > 3 см H₂O. В период вмешательства наблюдалось увеличение числа дней без искусственной вентиляции легких [3]. Во втором многоцентровом общенациональном исследовании с участием 749 пациентов была оценена стратегия защитной вентиляции легких (≤ 7 мл/кг идеальной массы тела и уровень РЕЕР от 6 до 8 см H₂O), связанная с ранней экстубацией [10]. В подгруппе пациентов, к которым были применены две рекомендации, процентное соотношение без искусственной вентиляции легких на 90-й день было увеличено, а уровень смертности снижен. В обоих исследованиях соблюдение стратегии защитной вентиляции легких не ухудшило исход или существенное изменение ВЧД при условии, что РаСО₂ контролировался и поддерживался на рекомендуемых значениях. Эти результаты предлагают простые и применимые данные для врача отделения интенсивной терапии о том, как достичь целей РаСО₂ с помощью стратегии изменения частоты дыхания, а не объема дыхательных движений. Действительно, низкий дыхательный объем (7,0 мл/кг



массы тела) обеспечил незначительные изменения в уровне $PaCO_2$ [10]; эти результаты согласуются с результатами мета-анализа, показывающего, что низкие дыхательные объемы умеренно увеличивают $PaCO_2$ (с 38 до 41 мм рт.ст.).

Наше исследование имеет несколько ограничений, которые препятствуют окончательным выводам. Во-первых, результаты должны быть интерпретированы в контексте нерандомизированных исследований в рамках текущего мета-анализа. Однако изученные популяции достаточно однородны. Действительно, даже если механизм поражения головного мозга различен, воздействие искусственной вентиляции легких остается одинаковым для всех пациентов с повреждением головного мозга. Мы можем отметить низкую приверженность комплексу мер в 2 интервенционных исследованиях [3, 10]. Однако во втором исследовании [10] мы сравнили пациентов с неполной приверженностью всем мерам и пациентов с полной приверженностью, смертность была ниже в последней группе. Во-вторых, исследования проводились в течение длительного периода времени. В первом исследовании [32], опубликованном в 2003 году, средний дыхательный объем был установлен на уровне 9,6 мл/кг массы тела, а РЕЕР - на уровне 4,2 мм рт.ст., тогда как на интервенционной фазе Asehnoune et al. в исследовании [10], опубликованном в 2014 году, дыхательный объем был установлен на уровне 7 мл/кг IBW и 6,1 РЕЕР; таким образом, вековая тенденция, вероятно, не является незначительной и не оценивалась. Эволюция практик объясняет это частота ОРЗ и продолжительность искусственной вентиляции легких сократились за последние 10 лет, и это может повлиять на экстраполяцию наших результатов. В-третьих, еще одно ограничение связано с тем фактом, что продолжительность гипоксемии, которую невозможно было измерить, особенно важна, поскольку она связана с неблагоприятным исходом [37,38]. Однако в этом же исследовании [38] Робба и др. обнаружена прямая связь между смертностью и соотношением PaO_2/FiO_2 . Следуя этим данным, наши результаты показывают улучшенное соотношение PaO_2/FiO_2 у пациентов, получающих защитную вентиляцию легких. В-четвертых, мы не оценивали влияние параметров искусственной вентиляции легких на ВЧД или $PaCO_2$. Воздействие PCO_2 имеет первостепенное значение при лечении черепно-мозговой травмы. $PaCO_2$ является одним из основных параметров системного вторичного мозгового инсульта, в исследовании Vi-Vili [10] мы показали, что вентиляция выше или ниже 7 мл/кг не влияла на $PaCO_2$ в течение первых 5 дней, как и уровни РЕЕР выше или ниже 5 см H_2O . Было бы интересно выявить пациентов, для которых $PaCO_2$ не мог быть установлен в рекомендуемых пределах из-за возникновения ОРДС и значительных изменения в комплаенсе легких.

В заключение, стратегия защитной вентиляции с низким ДО и РЕЕР от умеренного до высокого не улучшают исход, но улучшают оксигенацию у пациентов с механической вентиляцией легких с острой ЧМТ. Необходимы дальнейшие исследования для оценки роли стратегий защитной вентиляции легких в этой популяции.



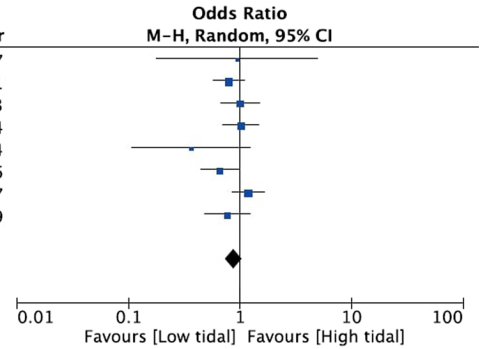
Таблица 1. Демографические характеристики из 7 опубликованных исследований

Популяционные характеристики N=5639	
Возраст (ср.)	54,9 (18,5)
Пол (м/ж), %	2424/1551 (61% мужчин)
Патология (N=3980), N (%)	
Травма	1482(37,3)
Субарахноидальное кровоизлияние	552 (13,9)
Инсульт	1451 (36,5)
Другие или не обозначенные	490 (12,3)
ШКГ (N=3792) (ср.)	7 (3)
Повышенное ВЧД, N (%)	962/3816 (25,2)
Впервые выявленное повышенное ВЧД (N=1212) (ср.)	15,8 (14,3)
Декомпрессионная краниотомия, N (%)	117/1243 (9,4)
Pa/FiO ₂ значение, приближенное к нормальному (n = 3792)	355 (119)
Параметры вентиляции	
ДО мл/кг идеальной массы тела (ср.)	8,6 (1,9)
ДО <8 мл/кг идеальной массы тела, N (%)	1732/3669 (47,2)
Группа высокого ДО (ср.)	9,6 (1,6)
Группа низкого ДО (ср.)	6,9 (0,7)
Неизвестные данные ДО, N (%)	304 (7,6)
PEEP H ₂ O, N (%)	4,7 (1,8)
PEEP ≥ 5 H ₂ O, N (%)	1341 (50,9)
Группа высокого PEEP (ср.)	5,4 (0,9)
Группа низкого PEEP (ср.)	2,1 (1,6)
Неизвестные данные PEEP, N (%)	14 (0,1)
ОРДС, N (%)	881/5639 (15,6)
Продолжительность ИВЛ, дней (ср.)	14,6 (11,6)
Смертность, N (%)	1675/5139 (32,6)



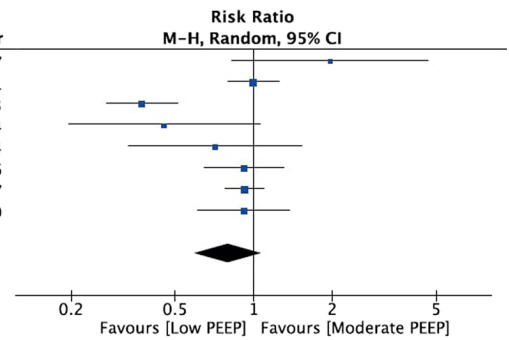
a. Tidal volume < or ≥ 8 mL/kg of IBW

Study or Subgroup	Low tidal		High tidal		Weight	Odds Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI		
Mascia 2007	2	9	17	73	1.1%	0.94 [0.18, 4.96]	2007	
Pelosi 2011	74	239	201	556	19.9%	0.79 [0.57, 1.10]	2011	
Roquilly 2013	64	245	68	260	14.8%	1.00 [0.67, 1.49]	2013	
Elmer 2014	81	143	291	518	16.3%	1.02 [0.70, 1.48]	2014	
Asehnoune 2014	3	55	32	234	2.0%	0.36 [0.11, 1.24]	2014	
BI-VILI 2017	143	481	54	138	15.0%	0.66 [0.44, 0.98]	2016	
Tejerina 2017	60	179	390	1303	19.3%	1.18 [0.85, 1.65]	2017	
Atlanrea 2019	164	610	31	96	11.6%	0.77 [0.48, 1.23]	2019	
Total (95% CI)		1961		3178	100.0%	0.88 [0.74, 1.05]		
Total events	591		1084					
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 8.78, df = 7 (P = 0.27); I ² = 20%								
Test for overall effect: Z = 1.41 (P = 0.16)								



b. PEEP < or ≥ 5 cmH2O

Study or Subgroup	Low PEEP		High PEEP		Weight	Risk Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI		
Mascia 2007	13	43	6	39	7.1%	1.97 [0.83, 4.67]	2007	
Pelosi 2011	256	758	61	180	16.6%	1.00 [0.79, 1.25]	2011	
Roquilly 2013	45	287	86	205	15.2%	0.37 [0.27, 0.51]	2013	
Asehnoune 2014	6	92	29	202	7.3%	0.45 [0.20, 1.06]	2014	
Elmer 2014	4	10	368	655	8.2%	0.71 [0.33, 1.53]	2014	
BI-VILI 2017	24	80	205	628	14.6%	0.92 [0.65, 1.31]	2016	
Tejerina 2017	329	1104	125	388	17.4%	0.93 [0.78, 1.10]	2017	
Atlanrea 2019	19	74	185	660	13.6%	0.92 [0.61, 1.38]	2019	
Total (95% CI)		2448		2957	100.0%	0.80 [0.59, 1.07]		
Total events	696		1065					
Heterogeneity: Tau ² = 0.12; Chi ² = 35.61, df = 7 (P < 0.00001); I ² = 80%								
Test for overall effect: Z = 1.51 (P = 0.13)								



c. Association of tidal volume ≤ 8 mL/kg of IBW and PEEP ≥ 5 cmH2O versus deviation

Study or Subgroup	Non compliant		Protective MV		Weight	Risk Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI		
Mascia 2007	19	80	0	2	0.2%	1.44 [0.11, 18.68]	2007	
Pelosi 2011	251	735	24	60	9.6%	0.85 [0.62, 1.18]	2011	
Roquilly 2013	106	383	25	107	7.3%	1.18 [0.81, 1.73]	2013	
Elmer 2014	291	522	80	141	30.3%	0.98 [0.83, 1.16]	2014	
Asehnoune 2014	32	241	3	51	0.9%	2.26 [0.72, 7.09]	2014	
BI-VILI 2017	65	185	132	434	16.3%	1.16 [0.91, 1.47]	2016	
Tejerina 2017	390	1303	60	179	18.8%	0.89 [0.71, 1.12]	2017	
Atlanrea 2019	102	338	93	365	16.7%	1.18 [0.93, 1.50]	2019	
Total (95% CI)		3787		1339	100.0%	1.03 [0.93, 1.15]		
Total events	1256		417					
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 7.90, df = 7 (P = 0.34); I ² = 11%								
Test for overall effect: Z = 0.55 (P = 0.58)								

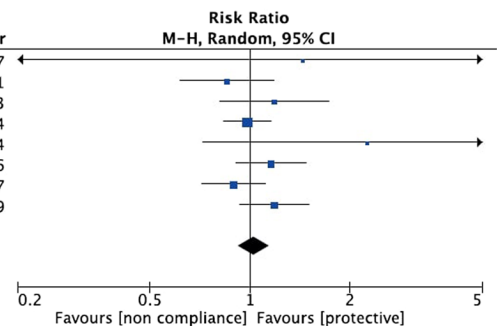
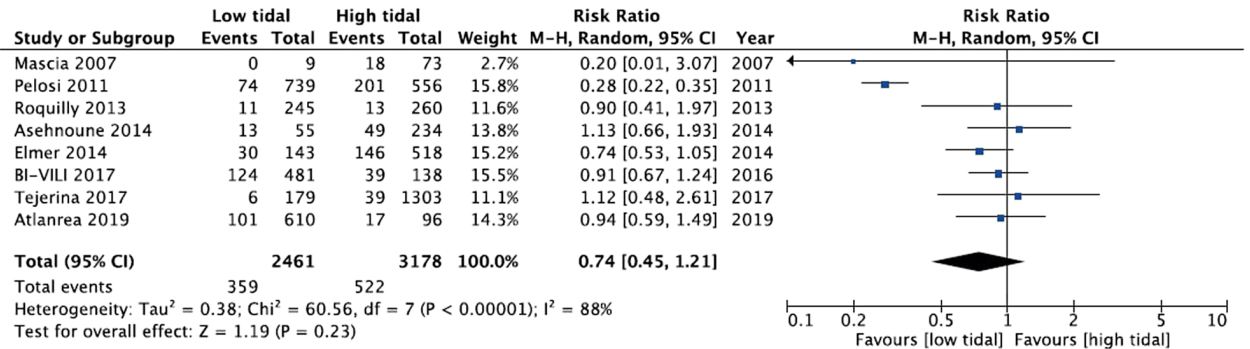


Рис. 1. Госпитальная смертность или 28-дневная смертность в зависимости от параметров искусственной вентиляции легких (а) ДО < или ≥ 8 мл/кг идеальной массы тела, б) РЕЕР < или ≥ 5 см Н2О, в) связь ДО ≤ 8 мл/кг идеальной массы тела и РЕЕР ≥ 5 см Н2О с отклонением)

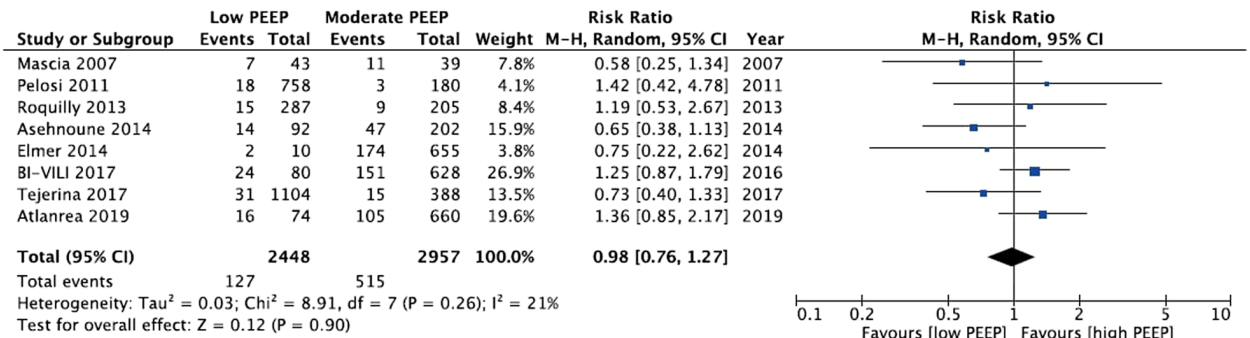
Обозначения: study or subgroup – исследование или подгруппа, low tidal events/total - низкий объем случайный/всего, high tidal events/total - высокий объем случайный/всего, weight – доля, odds ratio – соотношение шансов, year – год



a. Tidal volume < or ≥ 8 mL/kg of IBW



b. PEEP < or ≥ 5 cmH2O



c. Association of tidal volume ≤ 8 mL/kg of IBW and PEEP ≥ 5 cmH2O versus deviation

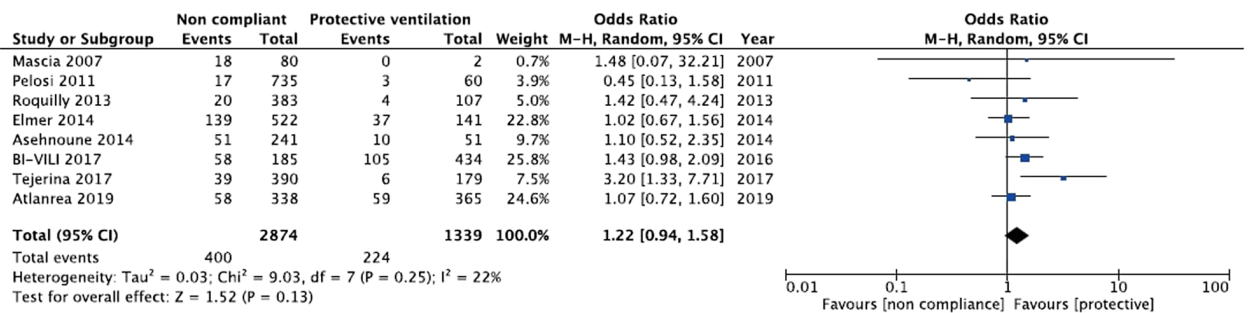
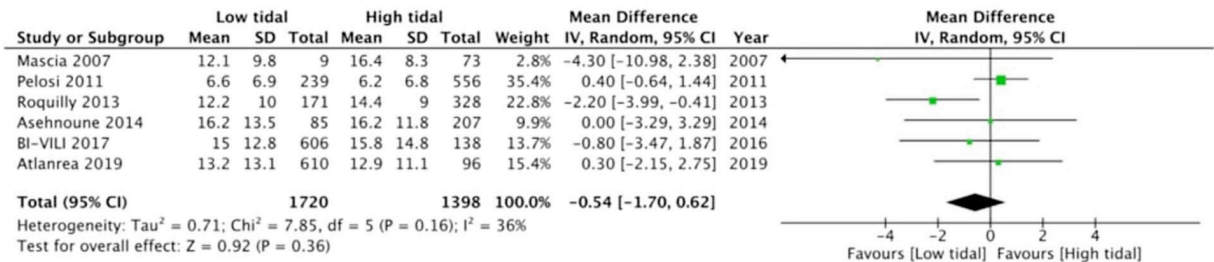


Рис. 2. Развитие ОРДС в соответствии с параметрами ИВЛ (а) ДО < или ≥ 8 мл/кг идеальной массы тела, б) РЕЕР < или ≥ 5 см Н2О, в) связь ДО ≤ 8 мл/кг идеальной массы тела и РЕЕР ≥ 5 см Н2О с отклонением)

Обозначения: study or subgroup – исследование или подгруппа, low tidal events/total - низкий объем случайный/всего, high tidal events/total - высокий объем случайный/всего, weight – доля, odds ratio – соотношение шансов, low РЕЕР – низкий РЕЕР, moderate РЕЕР – измененный РЕЕР, non compliant – несоответствующий требованиям, protective ventilation – протективная вентиляция, year – год



a. Tidal volume < or ≥ 8 mL/kg of IBW



b. PEEP < or ≥ 5 cmH2O

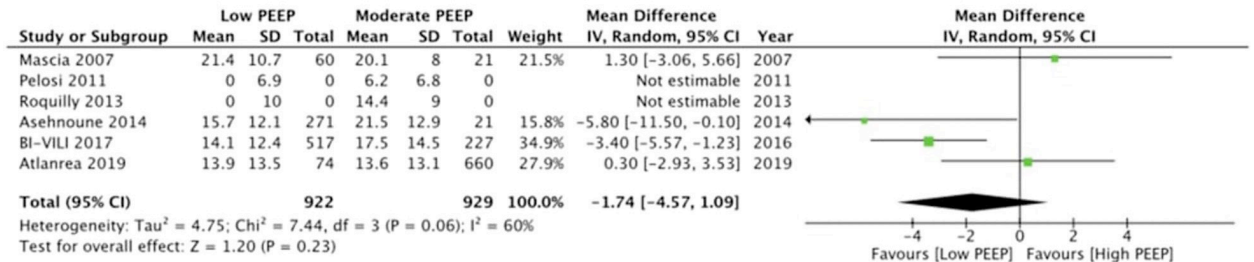


Рис. 3. Продолжительность искусственной вентиляции легких в соответствии с параметрами вентиляции (а) ДО < или ≥ 8 мл/кг идеальной массы тела, б) РЕЕР < или ≥ 5 см Н2О)

Обозначения: study or subgroup – исследование или подгруппа, low tidal events/total - низкий объем случайный/всего, high tidal events/total - высокий объем случайный/всего, weight – доля, odds ratio – соотношение шансов, low РЕЕР – низкий РЕЕР, moderate РЕЕР – измененный РЕЕР, year – год

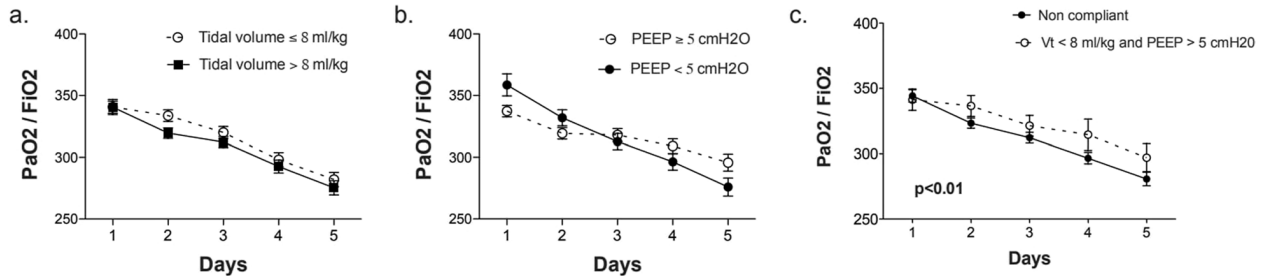


Рис. 4 Влияние низкого дыхательного объема и умеренного положительного давления конца выдоха на оксигенацию артерий в течение первых 5 дней

Обозначения: tidal volume – дыхательный объем, non compliant – несоответствующий требованиям



Дополнительные материалы и файлы

Онлайн-версия содержит дополнительные материалы по ссылке
<https://doi.org/10.1186/s13054-023-04509-3>.

Источники

1. Collaborators G. TBI and SCI (2019) Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2016;18:56–87. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30415-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30415-0).
2. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):877–897. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30299-5)
3. Roquilly A, Cinotti R, Jaber S, et al. Implementation of an evidence-based extubation readiness bundle in 499 brain-injured patients. a before-after evaluation of a quality improvement project. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:958–66. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0116oc>.
4. Beduneau G, Pham T, Schortgen F, et al. Epidemiology of weaning outcome according to a new definition. The WIND Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016. <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0320oc>.
5. Mascia L, Andrews PJ. Acute lung injury in head trauma patients. *Intensive Care Med.* 1998;24:1115–6. <https://doi.org/10.1007/s001340050727>.
6. The ARDS Definition Task Force*. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526–2533 <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
7. Neto AS, Cardoso SO, Manetta JA, et al. Association between use of lungprotective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a metaanalysis. *JAMA J Am Med Assoc.* 2012;308:1651–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.13730>.
8. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:170–7. <https://doi.org/10.1164/rccm.200706-893oc>.
9. Pelosi P, Ferguson ND, Frutos-Vivar F, et al. Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients*. *Crit Care Med.* 2011;39:1482–92. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31821209a8>.
10. Asehnoune K, Mrozek S, Perrigault PF, et al. A multi-faceted strategy to reduce ventilation-associated mortality in brain-injured patients. The BI-VILI project: a nationwide quality improvement project. *Intensive Care Med.* 2017;287:345–414. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4764-6>.
11. Picetti E, Pelosi P, Taccone FS, et al. VENTILatOry strategies in patients with severe traumatic brain injury: the VENTILO survey of the European society of intensive care medicine (ESICM). *Crit Care.* 2020;24:158. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02875-w>.
12. Borenstein M, Higgins JPT, Hedges LV, Rothstein HR. Basics of meta-analysis: I2 is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods.* 2017;8:5–18. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1230>.



13. Asehnoune K, Lasocki S, Seguin P, et al. Association between continuous hyperosmolar therapy and survival in patients with traumatic brain injury—a multicentre prospective cohort study and systematic review. *Crit Care*. 2017;21:2383–411. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1918-4>.
14. Asehnoune K, Seguin P, Lasocki S, et al. Extubation success prediction in a multicentric cohort of patients with severe brain injury. *Anesthesiology*. 2017;127:338–46. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000001725>.
15. Lasocki S, Chudeau N, Papet T, et al. Prevalence of iron deficiency on ICU discharge and its relation with fatigue: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2014;18:542. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0542-9>.
16. Robba C, Poole D, McNett M, et al. Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: recommendations of the European society of intensive care medicine consensus. *Intens Care Med*. 2020;14:S261–314. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06283-0>.
17. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012;367:2471–81. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1207363>.
18. Barth M, Thomé C, Schmiedek, et al. Characterization of functional outcome and quality of life following subarachnoid hemorrhage in patients treated with and without nicardipine prolonged-release implants: clinical article. *J Neurosurg*. 2009;110:955–60. <https://doi.org/10.3171/2008.2.17670>.
19. Lellouche F, Dionne S, Simard S, et al. High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2012;116:1072–82. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3182522df5>.
20. Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301–8. <https://doi.org/10.1056/nejm200005043421801>
21. Dianti J, Tisminetzky M, Ferreyro BL, et al. Association of positive endexpiratory pressure and lung recruitment selection strategies with mortality in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Resp Crit Care*. 2022;205:1300–10. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1972oc>.
22. Ball, L., Serpa Neto, A., Trifiletti, V. et al. Effects of higher PEEP and recruitment manoeuvres on mortality in patients with ARDS: a systematic review, meta-analysis, meta-regression and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intens Care Med Exp* 8:39 <https://doi.org/10.1186/s40635-020-00322-2>
23. Albaiceta GM, Brochard L, Santos CCD, et al. The central nervous system during lung injury and mechanical ventilation: a narrative review. *Brit J Anaesth*. 2021;127:648–59. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.05.038>.
24. Tejerina E, Pelosi P, Muriel A, et al. Association between ventilator settings and development of acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients due to brain injury. *J Crit Care*. 2017;38:341–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.11.010>.
25. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000201903.46435.35>.



26. Kahn JM, Caldwell EC, Deem S, et al. Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med*. 2006;34:196–202. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000194540.44020.8e>.
27. Investigators WG for the Pr, Simonis FD, Neto AS et al. Effect of a low vs. intermediate tidal volume strategy on ventilator-free days in intensive care unit patients without ARDS: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:1872. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14280>.
28. Group WC and SC for the RelaC, Algera AG, Pisani L, et al. Effect of a lower vs. higher positive end-expiratory pressure strategy on ventilator-free days in ICU patients without ARDS. *JAMA*. 2020;324:2509–20. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23517>.
29. Güldner A, Kiss T, Neto AS, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology*. 2015;123:692–713. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000000754>.
30. Karalapillai D, Weinberg L, Peyton P, et al. Effect of intraoperative low tidal volume vs. conventional tidal volume on postoperative pulmonary complications in patients undergoing major surgery. *JAMA*. 2020;324:848–911. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12866>.
31. Campos NS, Bluth T, Hemmes SNT, et al. Intraoperative positive end-expiratory pressure and postoperative pulmonary complications: a patientlevel meta-analysis of three randomized clinical trials. *Brit J Anaesth*. 2022;128:1040–51. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.02.039>.
32. Mascia L, Zavala E, Bosma K, et al. High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: an international observational study. *Crit Care Med*. 2007;35:1815–20. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000275269.77467.df>.
33. Elmer J, Hou P, Wilcox SR, et al. Acute respiratory distress syndrome after spontaneous intracerebral hemorrhage*. *Crit Care Med*. 2013;41:1992–2001. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31828a3f4d>.
34. Nemer SN, Caldeira JB, Santos RG, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on brain tissue oxygen pressure of severe traumatic brain injury patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *J Crit Care*. 2015;30:1263–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.07.019>.
35. Futier E, Constantin J-M, Paugam-Burtz C, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*. 2013;369:428–37. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1301082>.
36. Asehnoune K, Seguin P, Allary J, et al. Corti-TC Study Group. Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicentre phase 3, randomized placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(9):706–16. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70144-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70144-4).
37. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, et al. Relationship of brain tissue PO₂ to outcome after severe head injury. *Crit Care Med*. 1998;26(9):1576–81. <https://doi.org/10.1097/00003246-199809000-00029>.
38. Robba C, Asgari S, Gupta A, et al. Lung injury is a predictor of cerebral hypoxia and mortality in traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2020;11:771. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00771>.