



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
«Διαχείριση και Αποκατάσταση Βαρέως
Πάσχοντα»



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

"Η εμφάνιση υποδόριου εμφυσήματος και πνευμοθωρακίου σε διασωληνωμένους ασθενείς με πνευμονία από covid – 19: ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για παρατεταμένο μηχανικό αερισμό;"

υπό

Γεωργίας Γανέλη

Αναισθησιολόγου – Εντατικολόγου

Επιμ. Α ΜΕΘ Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Τσολάκη Βασιλική, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, PhD, Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Παν. Νοσ. Λάρισας

Ζακυνθινός Επαμεινώνδας, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Παν. Νοσ. Λάρισας
Μακρής Δημοσθένης, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Παν. Νοσ. Λάρισας

Λάρισα, 2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
«Διαχείριση και Αποκατάσταση Βαρέως
Πάσχοντα»



«Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in intubated patients with covid-19:
risk factor for prolonged invasive mechanical ventilation?»

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα Κα Τσολάκη Βασιλική για την καθοδήγηση και την υποστήριξη της, από την αρχή μέχρι το τέλος.

Επίσης θερμές ευχαριστίες οφείλω και στην Διευθύντρια της ΜΕΘ του Γ.Ν .Καρδίτσας Κα Άννα Θεοδότου για την πολύτιμη βοήθεια της στην όλη προσπάθεια μου.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την κατανόηση και την ηθική τους συμπαράσταση καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο ιός SARS-CoV-2 ανιχνεύθηκε πρώτη φορά το Δεκέμβριο του 2019 στην περιοχή Γιουχάν της Κίνας. Η νόσος COVID-19, μπορεί να είναι ασυμπτωματική, ή να προκαλέσει μέτρια έως σοβαρή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και σε ορισμένους ασθενείς απαιτείται η εφαρμογή επεμβατικού μηχανικού αερισμού. Ο μηχανικός αερισμός θετικών πιέσεων μπορεί να προκαλέσει σημαντικές βλάβες και σε γενικές γραμμές συστήνεται η εφαρμογή προστατευτικού μηχανισμού για την αποφυγή επιπλοκών. Παρά την στρατηγική αυτή εκδηλώσεις όπως ο πνευμοθώρακας, το πνευμομεσοθωράκιο και το υποδόριο εμφύσημα ανευρίσκονται με αυξημένη συχνότητα, συγκεκριμένα σε ποσοστό πάνω από 15 % σε διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19, ως αποτέλεσμα βαροτραύματος ή λόγω ευθραυστότητας του πνεύμονα. Το πνευμομεσοθωράκιο/ υποδόριο εμφύσημα (Pneumomediastinum/ Subdural emphysema) στο ARDS από COVID-19, δεν φαίνεται να έχει τον ίδιο παθοφυσιολογικό μηχανισμό με τον κλασικό μηχανισμό βαροτραύματος (υψηλή διαπνευμονική πίεση), αλλά πιθανά στοιχειοθετείται από το «φαινόμενο Macklin» (κυψελιδική ρήξη, διαρροή αέρα μέσω των περιαγγειακών και περιβρογχικών δομών στο μεσοθωράκιο).

Σκοπός: της παρούσας μελέτης είναι να διευκρινίσει κατά πόσο η εμφάνιση πνευμομεσοθωρακίου και υποδόριου εμφύσηματος σε διασωληνωμένους ασθενείς με πνευμονία και ARDS από COVID-19 μπορεί να συσχετισθεί με αύξηση των ημερών μηχανικού αερισμού και αδυναμία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα.

Υλικό-Μέθοδος: Η παρούσα μελέτη παρατήρησης πραγματοποιήθηκε σε 109 διασωληνωμένους ασθενείς με COVID 19 σε μια ΜΕΘ – COVID δευτεροβάθμιου επαρχιακού νοσοκομείου με δυναμικότητα 7 κλινών κατά το χρονικό διάστημα από 17/11/2020 έως 29/6/2021 και από 11/11/2021 έως 21/2/2022.

Αποτελέσματα: Από τους 99 ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη, οι 20 (20,2%) εμφάνισαν πνευμομεσοθωράκιο/ υποδόριο εμφύσημα (PMD/SE) και από αυτή την ομάδα ασθενών οι 8 ασθενείς (8,1%) εμφάνισαν πνευμομεσοθωράκιο/ υποδόριο εμφύσημα και πνευμοθώρακα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η ηλικία των ασθενών σχετίζονταν σε σημαντικό βαθμό με το αν παρέμειναν 28 ημέρες εκτός μηχανικού αερισμού και υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας εντός ΜΕΘ. Συγκεκριμένα, άτομα μεγαλύτερης ηλικίας είχαν σημαντικά μικρότερη πιθανότητα να παραμείνουν 28 ημέρες εκτός μηχανικού αερισμού (OR0,94 , p0,050) και μεγαλύτερη πιθανότητα να

καταλήξουν εντός της ΜΕΘ (OR 1,06,p0,050). Η εμφάνιση PMD/SE βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με την ευενδοτότητα του πνεύμονα - compliance και τον αναπνεόμενο όγκο / ιδανικό βάρος σώματος, Vt/IBW. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που εμφάνισαν PMD/SE είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές compliance κατά τη διάρκεια παρακολούθησης σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν PMD/SE. Αντιθέτως, οι ασθενείς που εμφάνισαν PMD/SE είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Vt/IBW κατά τη διάρκεια παρακολούθησης σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν PMD/SE.

Συμπεράσματα: Η εμφάνιση πνευμομεσοθωρακίου/ υποδόριου εμφυσήματος σε διασωληνωμένους ασθενείς με πνευμονία από COVID – 19 δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για παρατεταμένο μηχανικό αερισμό.

Λέξεις – Κλειδιά: SARS-CoV-2, ARDS, πνευμομεσοθωράκιο, υποδόριο εμφύσημα, επεμβατικός μηχανικός αερισμός

ABSTRACT

Introduction: The virus SARS-CoV-2 was detected for the first time in Wuhan, China in December 2019. COVID-19 can be asymptomatic or may cause mild or severe acute respiratory failure and some patients will have to be supported with invasive mechanical ventilation. Positive Pressure Ventilation may lead to several damages and lung protective ventilation strategies are recommended in order to minimize complications. Despite protective lung ventilation, main macroscopic signs of barotrauma such as pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema have been identified with increased frequency, over 15 % in intubated ICU patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), infected with the novel coronavirus as a result of barotrauma or lung frailty. Pneumomediastinum/subcutaneous emphysema (PM/SE) in Covid-19 ARDS does not appear to have the same mechanism with the classic barotrauma mechanism (high transpulmonary pressure). The main pathophysiological mechanism of PM/SE in Covid-19 ARDS is well described by the “Macklin effect” (alveolar rupture, air dissection through the perivascular and peribronchial sheathes to the mediastinum).

Purpose of this observational study is to determine if the incidence of pneumomediastinum/subcutaneous emphysema in mechanically ventilated COVID-19 patients maybe associated with prolonged invasive mechanical ventilation in COVID-19 ARDS.

Material-Method: This observational study was performed in 109 patients, in a Greek COVID – ICU of a secondary General Hospital for the time period 17/11/2020 until 29/6/2021 and 11/11/2021 until 21/2/2022.

Results: Of the 99 patients in our study, 20 (20.2%) developed pneumothorax / subcutaneous emphysema (PMD / SE) and of this group 8 patients (8.1%) developed pneumothorax / subcutaneous emphysema and pneumothorax. During their follow-up, it was also observed that the age of the patients was significantly related to whether they remained 28 days out of mechanical ventilation and a higher mortality rate in the ICU. In particular, older individuals were significantly less likely to remain out of mechanical ventilation for 28 days (OR 0.94, p 0.050) and more likely to end up in the ICU (OR 1.06, p 0.050). The occurrence of PMD / SE was found to be significantly related to lung compliance - compliance and tidal volume / ideal body weight, Vt / IBW. In particular, patients who developed PMD / SE had significantly lower compliance values during follow-up compared to patients who did not

develop PMD / SE. In contrast, patients who developed PMD / SE had significantly higher Vt / IBW values during follow-up compared to patients who did not develop PMD / SE.

Conclusions: The occurrence of pneumothorax / subcutaneous emphysema in intubated patients with COVID - 19 pneumonia is not an independent risk factor for prolonged mechanical ventilation.

Key words: SARS-CoV-2, ARDS, pneumomediastinum, subcutaneous emphysema, mechanical ventilation.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4-5
ABSTRACT.....	.6 -7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	...9-10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1.ΠΝΕΥΜΟΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟ.....	12
1.1 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	13-14
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	14-15
1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ	15-16
1.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	16-17
1.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ	17-19
1.6 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	20
2.ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΜΑΚΚΛΙΝ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ COVID – 19.....	20-22
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. ΣΚΟΠΟΣ.....	24
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	24-26
3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	26-27
4. ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ.....	27
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	27-40
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	43-45
7. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	45
8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	45-46
9. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1.....	47
10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	48-52

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ιός SARS-CoV-2 ανιχνεύθηκε πρώτη φορά το Δεκέμβριο του 2019 στην περιοχή Γιουχάν της Κίνας και οδήγησε στην τρέχουσα πανδημία Coronavirus Disease - COVID-19 όπως ονομάστηκε η λοίμωξη του αναπνευστικού που προκαλείται από το νέο αυτό στέλεχος του κορωνοϊού. Η νόσος COVID-19, μπορεί να είναι ασυμπτωματική, ή να προκαλέσει μέτρια έως σοβαρή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Στους ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)^{1,2} και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, απαιτείται εφαρμογή επεμβατικού μηχανικού αερισμού (Mechanical Ventilation, MV).

Ο μηχανικός αερισμός θετικών πιέσεων (Positive Pressure Ventilation, PPV), μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές όπως πνευμονική βλάβη που προκαλείται από τον αναπνευστήρα (Ventilator Induced Lung Injury, VILI)³, αυξάνοντας τη δυσκολία στον απογαλακτισμό από τον μηχανικό αερισμό ή ακόμη πολυοργανική ανεπάρκεια και υψηλή θνητότητα.

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο τραυματισμός των πνευμόνων που προκαλείται από τον αναπνευστήρα συνιστάται η εφαρμογή προστατευτικού μηχανικού αερισμού⁴ (Vt: 4–8 ml/kg, P_{plat}<30 cmH₂O, Driving Pressure [(DP): (P_{plat}–PEEP)<13–15 cm H₂O)]. Παρά την εφαρμογή προστατευτικού μηχανικού αερισμού, εκδηλώσεις όπως ο πνευμοθώρακας, το πνευμομεσοθωράκιο και το υποδόριο εμφύσημα ανευρίσκονται με αυξημένη συχνότητα, συγκεκριμένα σε ποσοστό πάνω από 15%⁵ σε διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19, ως αποτέλεσμα βαροτραύματος ή λόγω ευθραυστότητας του πνεύμονα. Το ποσοστό εμφάνισης PM/SE κατά την διάρκεια της πανδημίας SARS και H1N1 ανέρχονταν σε 12% και 30% αντίστοιχα. Ο όρος βαρότραυμα⁶, ενώ εμπεριέχεται στην έννοια του VILI, χρησιμοποιείται συχνότερα επειδή οι εκδηλώσεις του είναι εμφανείς κλινικά και ακτινολογικά.

Το πνευμομεσοθωράκιο ταξινομείται ως: πρωτοπαθές – αυτόματο και δευτεροπαθές – τραυματικής (θωρακικές κακώσεις ή ιατρογενείς παρεμβάσεις) ή μη τραυματικής αιτιολογίας, με γνωστούς παράγοντες κινδύνου τις πνευμονικές παθήσεις (ΧΑΠ, κυστική ίνωση), ορισμένες πνευμονικές λοιμώξεις (Pneumocystis jirovecii pneumonia), καθώς επίσης και καταστάσεις με ελαττωμένη ευενδοτότητα πνεύμονα^{7,8,9}.

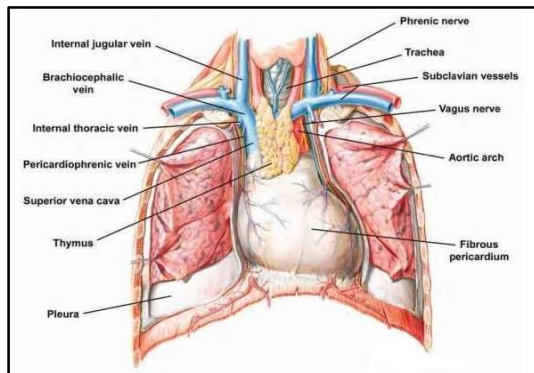
Το πνευμομεσοθωράκιο/ υποδόριο εμφύσημα (Pneumomediastinum/ Subcutaneous emphysema) στο ARDS από COVID-19, δεν φαίνεται να έχει τον ίδιο παθοφυσιολογικό

μηχανισμό με τον κλασικό μηχανισμό βαροτραύματος (υψηλή διαπνευμονική πίεση), αλλά πιθανά στοιχειοθετείται από το «φαινόμενο Macklin»¹⁰ (κυψελιδική ρήξη, διαρροή αέρα μέσω των περιαγγειακών και περιβρογχικών δομών στο μεσοθωράκιο).

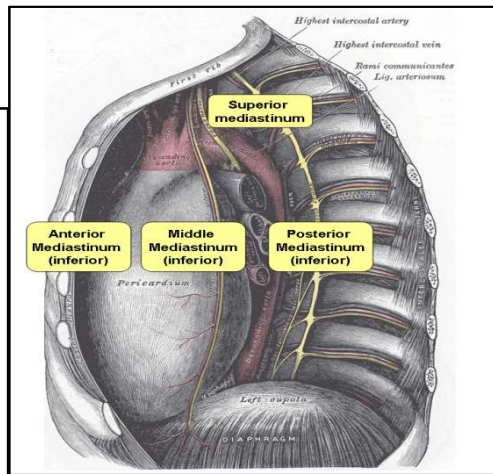
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΝΕΥΜΟΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟ

Ως πνευμομεσοθώρακιο ορίζεται η παρουσία ελεύθερου αέρα στο μεσοθώρακιο¹¹. Αρχικά περιγράφηκε το 1819 από τον Γάλλο ιατρό Rene Laennec, ο οποίος εφηύρε και το στηθοσκόπιο. Εναλλακτικά χρησιμοποιείται και ο ορισμός του μεσοθωρακικού εμφυσήματος. Το μεσοθώρακιο¹² (Εικόνα 1) αποτελεί μια ανατομική περιοχή που εντοπίζεται στο κέντρο της θωρακικής κοιλότητας με όρια μπροστά το στέρνο, πίσω τη σπονδυλική στήλη και πλάγια τους πνεύμονες, οι οποίοι καλύπτονται από το περιπλαχνικό πέταλο του υπεζωκότος. Διακρίνεται σε **πρόσθιο, σπλαχνικό και οπισθιομεσοθώρακιο** (Εικόνα 2).



Εικόνα 1. Δομές του μεσοθωρακίου



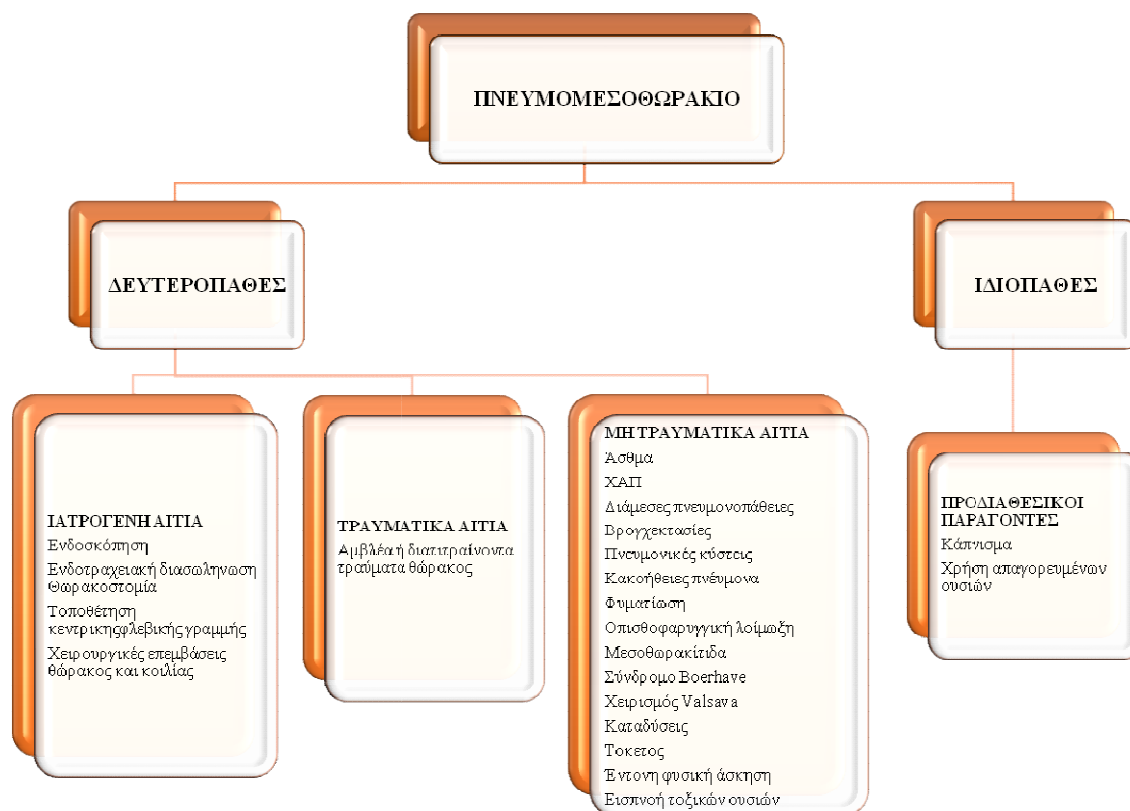
Εικόνα 2. Διαμερισματοποίηση του μεσοθωρακίου

Στο **πρόσθιοανώτερο μεσοθώρακιο** εμπεριέχονται: ο θύμος αδένας, ο κάτω πόλος του θυρεοειδούς, οι έκτοποι παραθυρεοειδείς, τα έσω μαζικά αγγεία, λεμφαδένες, συνδετικός ιστός και λιποκύτταρα.

Στο **μέσο** ή **σπλαχνικό μεσοθώρακιο** εντοπίζονται: η καρδιά, το περικάρδιο και τα μεγάλα αγγεία, η ανιούσα και κατιούσα αορτή, το αορτικό τόξο, η πνευμονική αρτηρία, τα άπω τμήματα των πνευμονικών φλεβών, η άνω κοίλη φλέβα με το βραχιοκεφαλικό πλέγμα και η άζυγος φλέβα, καθώς επίσης ο βωττάλειος σύνδεσμος, ο θωρακικός πόρος και νεύρα – το φρενικό και το παλίνδρομο λαρυγγικό.

1.1 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Το πνευμομεσοθωράκιο μπορεί να είναι *αυτόματο* ή συνηθέστερα *δευτεροπαθές* (σε ασθενείς με ιστορικό πνευμονοπάθειας όπως άσθμα, λοίμωξη, κυστική ίνωση κλπ.) (Εικόνα 3)^{13,14}.



Εικόνα 3. Ταξινόμηση πνευμομεσοθωρακίου

Κάθε περίπτωση ύπαρξης πνευμομεσοθωρακίου κατά την οποία δεν υπάρχουν εμφανείς αιτιολογικοί παράγοντες όπως χειρουργική επέμβαση, παρουσία τραύματος ή λοίμωξης ορίζεται ως *αυτόματο πνευμομεσοθωράκιο*¹⁵. Περιγράφηκε για πρώτη φορά ως κλινική οντότητα από τον Louis Hamman¹⁵ το 1939. Κατά την κλινική εξέταση στην ακρόαση των καρδιακών τόνων ο ήχος κριγμού (τριβής) αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα (σημείο Hamman). Στις περιπτώσεις που δεν έχει εφαρμοστεί μηχανικός αερισμός ή δεν έχει

προηγηθεί χειρισμός Valsalva, η παρουσία αέρα στην περιοχή του μεσοθωρακίου συγκαταλέγεται επίσης στην έννοια του ιδιοπαθούς πνευμομεσοθωρακίου¹⁶.

Ως δευτεροπαθές πνευμομεσοθωράκιο ορίζεται η παρουσία αέρα στο μεσοθωράκιο όταν συνυπάρχουν διάφορες παθολογικές καταστάσεις^{17,18,19}.

Οι αναπνευστικές παθήσεις μπορεί να επιπλακούν με δευτεροπαθές πνευμομεσοθωράκιο, ειδικά σε περιόδους έξαρσης των συμπτωμάτων και παρατεταμένου βήχα, όπως κατά την παρόξυνση άσθματος ή σε λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος^{20,21}. Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, οι διάμεσες πνευμονοπάθειες, οι βρογχεκτασίες, οι πνευμονικές κύστες, οι κακοήθειες του πνεύμονα, ο εργώδης έμετος και το τραύμα (συμπεριλαμβανομένων των ιατρογενών κακώσεων), αποτελούν τις συνηθέστερες πνευμονικές παθήσεις που δυνητικά μπορεί να οδηγήσουν σε πνευμομεσοθωράκιο.

Τα τελευταία χρόνια, ναρκωτικές ουσίες όπως κοκαΐνη, μαριχουάνα και μεθαμφεταμίνη, έχουν εκτιμηθεί ως επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση πνευμομεσοθωρακίου^{22,23}. Άλλες καταστάσεις που μπορούν να οδηγήσουν σε πνευμομεσοθωράκιο αποτελούν ο χειρισμός Valsalva, ο τοκετός, οι καταδύσεις, η παρουσία ξένου σώματος ανώτερου αεραγωγού με παγίδευση αέρα, η νευρική ανορεξία, η έντονη άσκηση και η εισπνοή τοξικών ουσιών. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι τραυματικές κακώσεις θώρακα (αμβλύα ή διατιτραίνοντα τραύματα) κατέχουν ένα μεγάλο ποσοστό στους αιτιολογικούς παράγοντες εμφάνισης δευτεροπαθούς πνευμομεσοθωρακίου. Τέλος, στα ιατρογενή αίτια περιλαμβάνονται η ενδοσκόπηση, η ενδοτραχειακή διασωλήνωση, η τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής, η θωρακοστομία και οι χειρουργικές επεμβάσεις θώρακος και κοιλίας.

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το πνευμομεσοθωράκιο αποτελεί μία ασυνήθη κλινική οντότητα με ποσοστό εμφάνισης 0.002%²⁴. Αυτόματα, εμφανίζεται κυρίως σε νέους ψηλούς ενήλικες άντρες με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (76%). Μία καλή επεξήγηση της εμφάνισής του σε αυτούς τους πληθυσμούς, αποτελεί το γεγονός ότι ο μεσοθωρακικός ιστός περιέχει λιγότερο ινώδη στοιχεία σε σχέση με μεγαλύτερους σε ηλικία πληθυσμούς, γεγονός που επιτρέπει ευκολότερα την διαφυγή και μετανάστευση αέρα.

Σε σηπτικούς ασθενείς με ARDS, η διαφυγή αέρα με εξαίρεση τον πνευμοθώρακα παρατηρείται σε ποσοστό 3.7%, ενώ σε ασθενείς με κλειστές θωρακικές κακώσεις το ποσοστό εμφάνισής του είναι μεγαλύτερο από 10%.

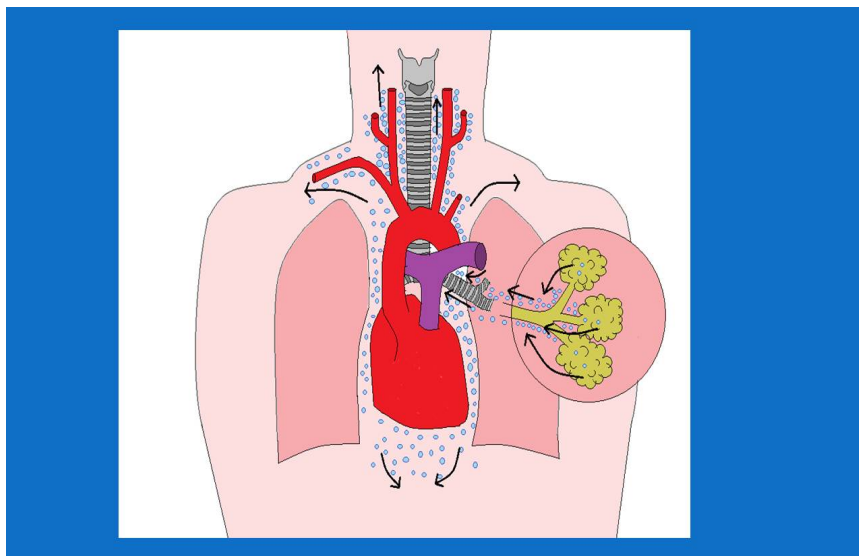
1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

Κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του πνευμομεσοθωρακίου αποτελούν:

1) Η αυξημένη ενδοκυψελιδική πίεση, κατά την διάρκεια κάποιας οξείας ή χρόνιας πνευμονικής πάθησης (λοίμωξη ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού, μεσοθωρακίτιδα, οπισθοφαρυγγική φλεγμονή, φυματίωση, άσθμα, διάμεσο πνευμονικό εμφύσημα).

2) Η μειωμένη διάμεση πνευμονική πίεση και

3) Η παρουσία ελεύθερου αέρα στην περιοχή του μεσοθωρακίου λόγω κάκωσης τραυματικής αιτιολογίας (φαινόμενο Macklin)²⁵ (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. «Φαινόμενο Macklin» Ο αέρας από την ρήξη των κυψελίδων μεταναστεύει κεντρικά κατά μήκος των βρογχοαγγειακών δομών στο μεσοθωράκιο.

Η αυξημένη ενδοκυψελιδική πίεση προκαλεί ρήξη του κυψελιδικού τοιχώματος, διοχέτευση αέρα στους περιαγγειακούς χιτώνες με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία διάμεσου πνευμονικού εμφυσήματος²⁶. Με γνώμονα ότι η πίεση στο μεσοθωράκιο είναι πάντα

μικρότερη σε σχέση με το περιφερικό πνευμονικό παρέγχυμα, ο αέρας είναι δυνατόν να κατευθυνθεί προς τις πύλες των πνευμόνων, στους μαλακούς ιστούς του μεσοθωρακίου, στους υποδόριους ιστούς του τραχήλου και σε σπάνιες περιπτώσεις προς το περικάρδιο και την περιτοναϊκή κοιλότητα²⁶. Σε σημαντικό βαθμό αύξηση της πίεσης στην περιοχή του μεσοθωρακίου μπορεί να δημιουργηθεί πνευμοθώρακας. Υπάρχει μία πληθώρα παραγόντων που μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση της ενδοκυψελιδικής πίεσης και κατ' επέκταση σε πνευμομεσοθωράκιο, όπως: εμετός, έντονος βήχας, φτάρνισμα, κραυγές, κατάχρηση οιοπνεύματος, χρήση ναρκωτικών ουσιών (π.χ. μεθαμφεταμίνη, κοκαΐνη), διαβητική κετοξέωση (έμετοι, αναπνοή Kussmaul), μηχανικός αερισμός, σπασμοί, εργώδης τοκετός, δυσκοιλότητα), ανύψωση βάρους, έμμηνος ρύση και επιληπτικοί σπασμοί.

Η μειωμένη διάμεση πνευμονική πίεση η οποία οδηγεί επίσης σε ρήξη των κυψελίδων και εμφάνιση πνευμομεσοθωρακίου. Κύρια αίτια αποτελούν: οι χειρισμοί κατά τη εκτέλεση αναπνευστικών δοκιμασιών, ο χειρισμός Valsalva, η ανάβαση σε μεγάλο υψόμετρο, η νόσος των δυτών και η έντονη φυσική άσκηση.

Αξιοσημείωτο είναι ότι λόγω μεγάλης ανομοιογένειας των μη αναπνευστικών αιτιών που μπορούν να προκαλέσουν πνευμομεσοθωράκιο, σε ορισμένες αυτών ο πνεύμονας δεν αποτελεί την κύρια πηγή διαφυγής αέρα. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις πνευμομεσοθωρακίου μετά από διάτρηση οισοφάγου (ενδοσκοπικές παρεμβάσεις, σύνδρομο Boerhaave), από εξαγωγή οδόντων, από διατιτραίνον θωρακικό τραύμα, ρήξη τραχειοβρογχικού δέντρου (βρογχοσκόπηση, τραχειοστομία), ως μετεγχειρητική επιπλοκή μετά από επεμβάσεις θώρακα, τραχήλου και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου.

1.2 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Σημείο κλειδί της κλινικής εξέτασης, αποτελεί η λήψη ενός καλού ιστορικού και να διερευνηθεί το ενδεχόμενο ύπαρξης τυχόν παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση πνευμομεσοθωρακίου όπως: ιστορικό καπνίσματος, αναπνευστικής νόσου, παρατεταμένου βήχα, εργωδών εμέτων, ή πρόσφατου θωρακικού τραύματος.

Συνηθέστερο σύμπτωμα είναι το προκάρδιο ή οπισθοστερνικό θωρακικό άλγος, διαξιφιστικού χαρακτήρα με αντανάκλαση στον τράχηλο, τους ώμους ή και την ωμοπλάτη, σε ποσοστό που κυμαίνεται από 60 έως 100%²⁷. Η έναρξη του πόνου μπορεί να είναι αιφνίδια

ή ως επακόλουθο έξαρσης κάποιας παθολογικής οντότητας όπως το βρογχικό άσθμα.²⁷ Άλλα συχνά συμπτώματα αποτελούν η δύσπνοια (75%), ο βήχας (80%), ο πόνος στην τραχηλική χώρα (36%), οι έμετοι, η δυσφαγία, η φαρυγγαλγία και το κοιλιακό άλγος.

Υποδόριο εμφύσημα παρατηρείται σε ποσοστό 70% των ασθενών με διαγνωσμένο πνευμομεσοθωράκιο. Σε ποσοστό 10-20% των περιπτώσεων, κατά την κλινική εξέταση μπορεί να παρατηρηθεί κριγμός - τριγμώδης ήχος στην προκάρδια περιοχή, μεταξύ της κορυφής της καρδιάς κατά την φάση της εκπνοής (σημείο Hamman)²⁸. Άλλα συνοδά συμπτώματα είναι η ρινολαλία, θορυβώδης αναπνοή με οίδημα τραχήλου αναλόγως της υποκείμενης παθολογίας. Κατά την κλινική εξέταση μπορεί να υπάρχει ταχυκαρδία, ταχύπνοια και αγχώδης διαταραχή, σε ασθενείς με καλή κατά τα άλλα γενική εικόνα.

Ως κακοήθες πνευμομεσοθωράκιο, θεωρείται η ύπαρξη σημαντικής ποσότητας αέρα στο μεσοθωράκιο, η οποία προκαλεί σημεία επιπωματισμού και ελαττωμένης φλεβικής επιστροφής. Σε ορισμένες περιπτώσεις η παρουσία πνευμοθώρακα μπορεί και να αποτελεί το μόνο κλινικό σημείο²⁹.

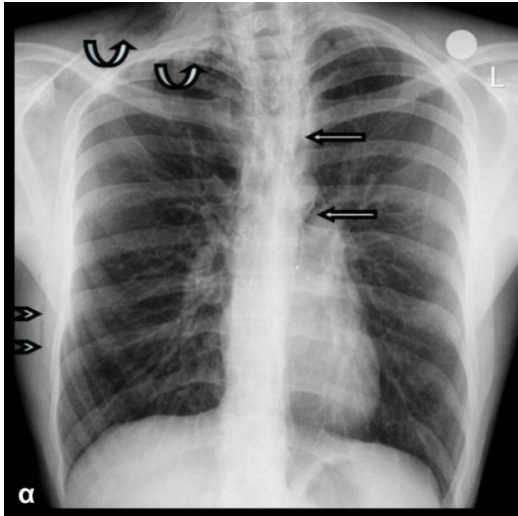
1.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στο 60-70% των περιπτώσεων η διάγνωση τίθεται με βάση τα απεικονιστικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος, στην οποία παρατηρούνται κάθετες, λεπτές, υπερδιανυστικές γραμμές πάνω από το αορτικό τόξο και κατά μήκος του αριστερού ορίου της καρδιάς³⁰ (Εικόνα 4). Ταυτόχρονα τα όρια της καρδιάς διακρίνονται πιο ευκρινή λόγω της παρουσίας αέρα στο μεσοθωράκιο. Στο 50% των περιπτώσεων η προσθιοπίσθια ακτινογραφία είναι συχνά χωρίς ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα. Από την άλλη πλευρά σημαντική διαγνωστική αξία έχει η πλάγια ακτινογραφία θώρακος με απεικονιστικά ευρήματα ελεύθερου αέρα οπισθοστερνικά, μπροστά από την αορτή και την καρδιά και κάτω από τον θύμο αδένα. Άλλα ακτινολογικά ευρήματα είναι: υποδόριο εμφύσημα, ανύψωση του θύμου αδένα σε παιδιατρικούς ασθενείς, αέρας που περιβάλλει τις πνευμονικές αρτηρίες (σημείο δακτυλιδιού), ακτινοδιαυγές σχήμα V μεταξύ της κατιούσας αορτής και του αριστερού ημιδιαφράγματος, σημείο συνεχούς διαφράγματος (Εικόνα 5) και υπεζωκοτική συλλογή (που μπορεί να υποδηλώνει τραυματισμό του οισοφάγου). Παρόλα αυτά εξέταση εκλογής παραμένει η αξονική θώρακος (Εικόνα 6) η οποία μπορεί να διακρίνει ακόμη και μικρή ποσότητα αέρα στο μεσοθωράκιο ή στους υποδόριους ιστούς και παρέχει την

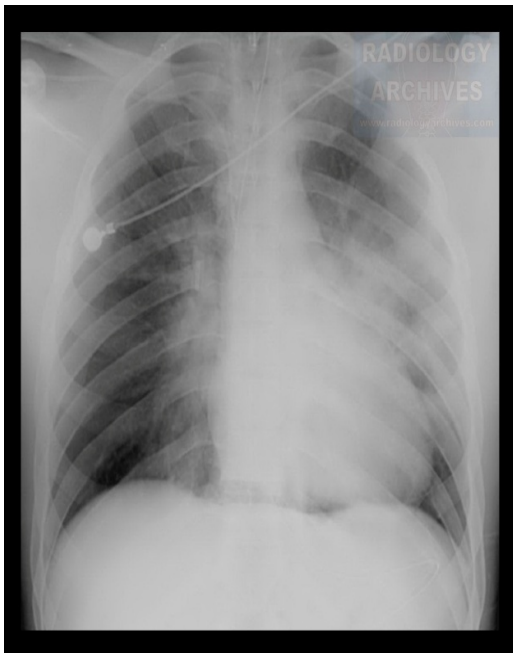
δυνατότητα διαφοροδιάγνωσης ανάμεσα σε πνευμομεσοθωράκιο και πνευμοπερικάρδιο, δυσδιάκριτο με την απλή ακτινογραφία θώρακος.

Σε επείγουσες καταστάσεις η χρήση υπερήχου μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση πνευμομεσοθωρακίου. Μπορεί να υπάρχει το «σημείο κενού αέρα», το οποίο εμφανίζεται ως ευρεία ζώνη υπερηχογενών δομών που κρύβουν τις καρδιακές κοιλότητες από κάτω. Άλλα ευρήματα περιλαμβάνουν την παρουσία αέρα παρακαρδιακά ή στο διάφραγμα και παρουσία φυσαλίδων αέρα στα μαλακά μόρια³¹ (Εικόνα 7).

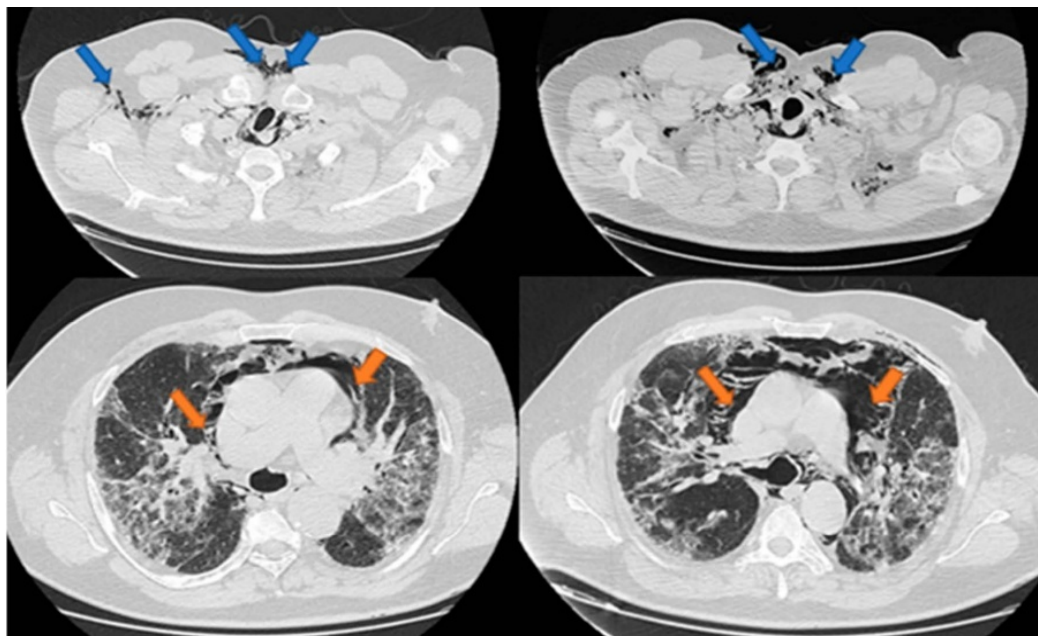
Επιπλέον διερεύνηση με ενδοσκοπικές μεθόδους όπως η βρογχοσκόπηση ή η γαστροσκόπηση συνήθως δεν απαιτούνται παρά μόνο εάν υπάρχουν ενδείξεις.



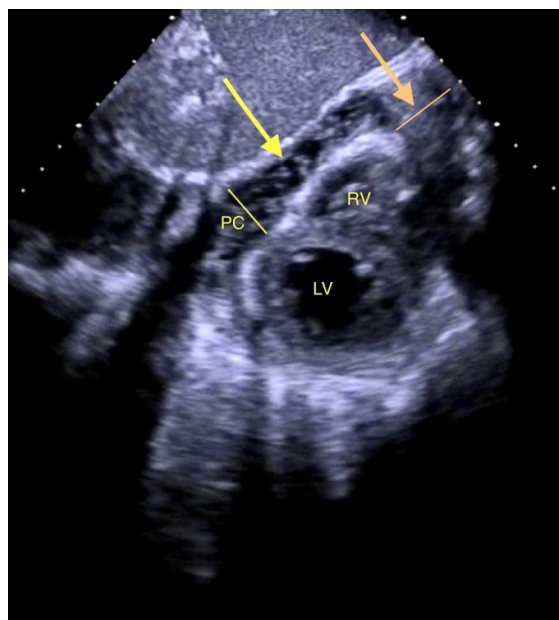
Εικόνα 4. Προσθιοπίσθια ακτινογραφία θώρακος με παρουσία αέρα σαν γραμμοειδείς διαγαστικές γραμμές στο μεσοθωράκιο - ευθεία βέλη και υποδόριο εμφύσημα – κυρτά βέλη



Εικόνα 5. Σημείο του συνεχούς διαφράγματος



Εικόνα 6. Παρουσία πνευμομεσοθωρακίου –πορτοκαλί βέλη και υποδόριον εμφυσήματος – μπλε βέλη



Εικόνα 7 : Σημείο κενού αέρα

1.4 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Το πνευμομεσοθωράκιο θεωρείται μια καλοήθης κλινική οντότητα το οποίο αυτοπεριορίζεται, αλλά παρόλα αυτά χρήζει στενής παρακολούθησης. Η θεραπεία περιλαμβάνει ανάπαυση, χορήγηση αναλγητικών, συμπληρωματικού οξυγόνου και αιτιολογική αντιμετώπιση όταν υπάρχει υποκείμενη πάθηση όπως άσθμα, λοίμωξη, ρήξη οισοφάγου κ.α. Σε σπάνιες περιπτώσεις που το υποδόριο εμφύσημα προκαλεί πιεστικά φαινόμενα στην τραχεία, μπορεί να απαιτηθεί η διενέργεια τραχειοστομίας για εξασφάλιση του αεραγωγού και για αποσυμπίεση. Επίσης, όταν αναπτύσσεται πνευμομεσοθωράκιο υπό τάση με αιμοδυναμική αστάθεια, τοποθετούνται στο μεσοθωράκιο βελόνες μεγάλης διαμέτρου ή γίνονται σχάσεις στην περιοχή του υπερκλειδίου χώρου προκειμένου να απομακρυνθεί ο αέρας. Στους ασθενείς με συνοδό πνευμοθώρακα, απαιτείται η τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα παροχέτευσης και σε περιπτώσεις κακοήθους πνευμομεσοθωρακίου μπορεί να χρειαστεί θωρακοσκόπηση (VATS) ή ακόμη και θωρακοτομή³².

2. ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ MACKLIN ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ COVID-19

Η νόσος COVID-19 (coronavirus disease 2019) αποτελεί ως επί το πλείστον μία αυτοπεριοριζόμενη ιογενή λοίμωξη, εν τούτοις, σε ένα σημαντικό υποπληθυσμό ασθενών – ιδιαίτερα ασθενείς με συννοσηρότητες – η νόσος διαδράμει με ποικίλες επιπλοκές, ακόμη και θανατηφόρες. Συχνότερα εμφανίζεται οξεία πνευμονική βλάβη, καταπληξία, δευτεροπαθείς λοιμώξεις, πνευμονική εμβολή και οξεία νεφρική βλάβη. Σπανιότερα, αναφέρονται το υποδόριο εμφύσημα, το πνευμομεσοθωράκιο και ο πνευμοθώρακας, ως αποτέλεσμα της ευθραυστότητας του πνευμονικού παρεγχύματος και αφορά ασθενείς σε αυτόματη αναπνοή ή σε μηχανικό αερισμό. Χαρακτηριστικό είναι ότι σε διασωληνωμένους ασθενείς με ARDS έχει καταγραφεί ποσοστό εμφάνισης βαροτραύματος 6,5%⁶ ενώ κατά την διάρκεια της πανδημίας COVID 19 παρατηρήθηκε εμφάνιση βαροτραύματος σε μεγαλύτερο ποσοστό. Σε μελέτη των McGuinness et al.⁵ το ποσοστό εμφάνισης πνευμομεσοθωρακίου και υποδόριου εμφυσήματος ήταν πάνω από 15% ενώ σε αναδρομική μελέτη των Bulent Baris Guvenetall ήταν της τάξης του 13%³³.

Λόγω της χαμηλής ευαισθησίας του μοριακού ελέγχου ανίχνευσης του ιού με PCR³⁴, για να υποστηριχθεί η διάγνωση και για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου, χρησιμοποιούνται συχνά τα απεικονιστικά ευρήματα από την ακτινογραφία και την αξονική θώρακος. Οι παρεγχυματικές βλάβες στην HRCT μπορεί να ποικίλουν από αλλοιώσεις δίκην θολής υάλου μέχρι ευρεία κατανομή.

Η εμφάνιση του πνευμομεσοθωρακίου και υποδόριου εμφυσηματος στο ARDS δεν φαίνεται να συσχετίζεται με τον κλασικό μηχανισμό του βαροτραύματος, το οποίο σύμφωνα με την ετυμολογία του, σχετίζεται με υψηλή διαπνευμονική πίεση. Σε μεγάλη πραγματοποιηθείσα μελέτη κοόρτης των Anzueto Aetall³⁵ με πάνω από 5000 ασθενείς σε μηχανικό αερισμό θεωρήθηκε σαφές ότι η παρουσία αέρα εκτός τραχειοβρογχικού δέντρου (πνευμοθώρακας, πνευμομεσοθώρακιο, υποδόριο εμφύσημα) δεν σχετίζονται με την πίεση των αεραγωγών ή τον αναπνεόμενο όγκο. Τα κύρια ευρήματα αυτής της μελέτης ήταν ότι η εμφάνιση βαροτραύματος σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό σχετιζόταν περισσότερο με το υπόβαθρο πνευμονικής νόσου (ARDS, διάμεση πνευμονοπάθεια -3,9 % ή άσθμα - 3,2 %), καθώς επίσης και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σε ασθενείς με ARDS και πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα (Ventilator Associated Pneumonia) - 7,1 % -ως επιπλοκές του μηχανικού αερισμού. Η εμφάνιση βαροτραύματος δεν είχε καμία συσχέτιση με τις παραμέτρους και το μοντέλο μηχανικού αερισμού αλλά σχετιζόταν με παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ (5,18 %) καθώς επίσης και με αυξημένο ποσοστό θνητότητας στη ΜΕΘ (51,4 %). Συγκεκριμένα τα ευρήματα αυτής της μελέτης ήταν ποσοστό εμφάνισης βαροτραύματος 2,9% (0,5% σε μετεγχειρητικούς ασθενείς και 87% σε ασθενείς με ARDS). Το 80% των ασθενών εμφάνισαν βαρότραυμα τις πρώτες τρεις ημέρες μηχανικού αερισμού. Στην ομάδα των ασθενών με βαρότραυμα δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στις πιέσεις των αεραγωγών την ημέρα προ της διάγνωσης του βαροτραύματος σε σχέση με την ομάδα των ασθενών που δεν εμφάνισαν βαρότραυμα. Ταυτόχρονα δεν υπήρξαν διαφορές ανάμεσα στις δυο ομάδες ασθενών στο κομμάτι του αναπνεόμενου όγκου ή στο μοντέλο αερισμού που χρησιμοποιήθηκε.

Στην ουσία ο ορισμός βαρότραυμα πρέπει να χρησιμοποιείται μονό όταν η παρουσία αέρα εκτός τραχειοβρογχικού δέντρου ταυτίζεται με αυξημένη πίεση των αεραγωγών. Οποιαδήποτε κατάσταση σε απουσία αυξημένης πίεσης των αεραγωγών, δεν θα πρέπει να αναφέρεται ως βαρότραυμα αλλά θα πρέπει να περιγράφεται ως έχει (πνευμομεσοθώρακιο, υποδόριο εμφύσημα, πνευμοθώρακας). Όταν αποκλείεται το

βαρότραυμα πρέπει να αναζητηθούν άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες για την εμφάνιση PM/SE όπως ARDS, ΧΑΠ κ.α.

Σε ασθενείς με COVID-19 τα ακτινολογικά πρότυπα που έχουν περιγραφεί είναι περιοχές δίκην θολής υάλου, η ακανόνιστη εμφάνιση πλακόστρωτου, οι βρογχεκτασίες και τα διάχυτα αεροβρογχογράμματα³⁶. Επιπλέον, ασθενείς με πνευμομεσοθωράκιο μπορεί να έχουν ακτινολογικά σημεία ενδοπαρεγχυματικών βλαβών όπως πνευματοκήλη και διάμεσο εμφύσημα³⁷. Το πνευμονικό μεσοθωράκιο/υποδόριο εμφύσημα θα μπορούσε να αποδοθεί στο φαινόμενο Macklin όπως φαίνεται στο *σχήμα 1*. Αυτή η παθοφυσιολογική διαδικασία χαρακτηρίζεται από ρήξη των κυψελίδων, με τον αέρα που απελευθερώνεται να διασχίζει τον περιβρογχοαγγειακό χώρο με αποτέλεσμα τη δημιουργία πνευμομεσοθωρακίου. Η ρήξη κατά μήκος του κυψελιδικού δέντρου απελευθερώνει κυψελιδικό αέρα ο οποίος διασχίζει τον περιβρογχοαγγειακό χώρο μέχρι τις πύλες, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη μεσοπνευμόνιου ή/και πνευμοθώρακα.

Η παρουσία του φαινομένου Macklin στην αξονική τομογραφία θώρακα ή η διασωλήνωση του ασθενούς μετά από περισσότερο από δέκα ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων αποτελούν δύο παράγοντες υψηλού κινδύνου εμφάνισης PM/SE παρά την εφαρμογή προστατευτικού μηχανικού αερισμού.³⁸ Οι κλινικές περιπτώσεις με ακτινολογικά ευρήματα αυτού του φαινομένου χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής για την αποφυγή περαιτέρω βλαβών.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΣΚΟΠΟΣ

Κύριος σκοπός αυτή της μελέτης είναι να διευκρινίσει κατά πόσο η εμφάνιση πνευμομεσοθωρακίου και υποδόριου εμφυσήματος σε διασωληνωμένους ασθενείς με πνευμονία και ARDS από COVID-19 μπορεί να συσχετισθεί με παρατεταμένες ημέρες μηχανικού αερισμού και αδυναμία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα.

2.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα, αφορά μια μελέτη παρατήρησης η οποία πραγματοποιήθηκε σε μια γενική ΜΕΘ δευτεροβάθμιου επαρχιακού νοσοκομείου με δυναμικότητα 7 κλινών. Η συγκεκριμένη ΜΕΘ λειτούργησε ως ΜΕΘ – COVID για το χρονικό διάστημα από 17/11/2020 έως 29/6/2021 και από 11/11/2021 έως 21/2/2022. Στη μελέτη παρατήρησης συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς κατά τις αναγραφόμενες περιόδους, οι οποίοι χρειαστήκαν να τεθούν σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό .

Κριτήρια επιλογής αποτέλεσαν:

- 1) ηλικία μεγαλύτερη των 18 ετών
- 2) πνευμονία από COVID-19 (διαπιστωμένη με μοριακό έλεγχο – PCR)
- 3) διάγνωση ARDS κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ
- 4) ανάγκη για επεμβατικό μηχανικό αερισμό.

Κριτήρια αποκλεισμού:

- 1). Ασθενείς με εμφάνιση πνευμοθώρακα, πνευμομεσοθωρακίου, υποδόριου εμφυσήματος από ιατρογενή αίτια (τοποθέτηση Κεντρικής Φλεβικής Γραμμής)
- 2). Διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ μικρότερη από 24 ώρες.

Η παρακολούθηση των ασθενών έγινε μέχρι την έξοδο ή το θάνατο του ασθενή (τελική έκβαση) στη ΜΕΘ ενώ η συλλογή των δεδομένων έγινε από τον ιατρικό φάκελο των ασθενών ενώ η καταχώρηση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε σε υπολογιστικά φύλλα (excel)³.

Πρωτόκολλο μηχανικού αερισμού:

Στους ασθενείς εφαρμόστηκε προστατευτικός μηχανικός αερισμός σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές [αναπνεόμενος όγκος 6-8 mL/kg του ιδανικού βάρους σώματος, οδηγός πίεση 15 cmH₂O, pH>7.25, προσθήκη (PEEP) σύμφωνα με τον πίνακα του ARDS net low PEEP/high FIO₂, και στη συνέχεια τροποποίηση της PEEP αναλόγως της οξυγόνωσης, της μηχανικής του πνεύμονα και της αιμοδυναμικής εικόνας του ασθενούς³.

Με βάση το πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε στην κλινική μας, οι ασθενείς τοποθετούνταν σε πρηνή θέση όταν ο λόγος PaO₂/FiO₂ ήταν μικρότερος του 200 mmHg. Η πρηνής θέση εφαρμόζονταν έγκαιρα μέσα σε 12 με 24 ώρες από την έναρξη του μηχανικού αερισμού και εφαρμόζονταν συνεδρίες διάρκειας 16 ωρών, οι οποίες επαναλαμβάνονταν όταν παρατηρούνταν βελτίωση στην οξυγόνωση (δηλαδή όταν υπήρχε ανταπόκριση στην πρηνή θέση όσον αφορά σε μετρήσεις οξυγόνωσης, καθώς και στη μηχανική του πνεύμονα P_{rlat} και DP). Ταυτόχρονα σε ασθενείς που είχαν καλή ανταπόκριση στην αύξηση της PEEP και ήταν αιμοδυναμικά σταθεροί, διενεργούνταν σε καθημερινή βάση, δυο φορές ημερησίως χειρισμοί επιστράτευσης των κυψελίδων με παρατεταμένη εισπνευστική παύση, διάρκειας 40 sec σε μέγιστη πίεση 30-40 cmH₂O CPAP.

Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης είναι :

- 1). Η επίπτωση εμφάνισης πνευμομεσοθωρακίου/υποδόριου εμφυσήματος σε ασθενείς με δευτεροπαθές ARDS από πνευμονία προκαλούμενη από τον ιό SARS-COV-2.
- 2). Η διάρκεια μηχανικού αερισμού. Η έναρξη καταγραφής των δεδομένων ξεκίνησε από την πρώτη ημέρα διασωλήνωσης του ασθενή και έληξε με την αποδέσμευσή του από τον μηχανικό αερισμό. Ημέρες ελεύθερες μηχανικού αερισμού ορίστηκε ως το χρονικό διάστημα μέσα στις 28 πρώτες ημέρες νοσηλείας κατά τις οποίες ο ασθενής δεν είχε ανάγκη μηχανικού αερισμού. Σε διασωληνωμένους ασθενείς, η χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού μετά από αποσωλήνωση δεν υπολογίστηκε ως περίοδος μηχανικού αερισμού ενώ σε περίπτωση επαναδιασωλήνωσης του ασθενούς, η περίοδος ελεύθερης μηχανικού αερισμού, ξεκίνησε να προσμετράται μετά την τελευταία επιτυχή αποδιασωλήνωση. Ειδικά για ασθενείς με τραχειοτομία, ημέρες ελεύθερες μηχανικού αερισμού θεωρήθηκαν οι ημέρες μετά την αποδέσμευσή τους από τον αναπνευστήρα, ενώ η περίοδος που χρειάστηκε να τεθούν σε μηχανικό αερισμό συνυπολογίστηκε στο διάστημα ημερών του μηχανικού αερισμού.

Παράμετροι που καταγράφηκαν:

Συγκεκριμένα καταγράφηκαν οι ακόλουθες μεταβλητές :

α) χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τον ασθενή (ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος και συννοσηρότητες)

β) χαρακτηριστικά που σχετίζονται με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και μηχανικό αερισμό

- ✓ Θετική τελοεκπνευστική πίεση (PEEP) (cmH_2O)
- ✓ Μέγιστη εισπνευστική πίεση – peak airway pressure (cmH_2O)
- ✓ Πίεση plateau (cmH_2O)
- ✓ pH
- ✓ Μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα ($PaCO_2$) (mmHg)
- ✓ Κλάσμα μερικής πίεσης οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα/ εισπνεόμενο μίγμα οξυγόνου [Arterial oxygen tension (PaO_2) / inspiratory oxygen fraction (FIO_2)] (mmHg)
- ✓ Ευενδοτότητα αναπνευστικού συστήματος (Compliance) ($mL \cdot cmH_2O^{-1}$)
- ✓ Κατά λεπτόν αερισμός (Minute Ventilation) ($L \cdot min^{-1}$)
- ✓ Αναπνεόμενος όγκος/ ιδανικό βάρος σώματος (tidal volume/ ideal body weight) ($mL \cdot kg^{-1}$)

3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Με τη χρήση του κριτηρίου Kolmogorov-Smirnov ελέγχθηκαν οι κατανομές των ποσοτικών μεταβλητών ως προς την κανονικότητα της κατανομής τους. Για εκείνες που κατανέμονταν κανονικά χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) για την περιγραφή τους, ενώ για εκείνες που δεν κατανέμονταν κανονικά χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον και οι διάμεσοι (median) και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartilerange). Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's χ^2 test ή το Fisher's exact test όπου ήταν απαραίτητο. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test ή το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Προκειμένου να ελεγχθεί κατά πόσο η μεταβολή των στοιχείων που

αφορούσαν στον μηχανικό αερισμό των ασθενών στο χρόνο παρακολούθησης σχετίζεται με την εμφάνιση PMD/SE έγιναν μεικτά γραμμικά μοντέλα (linear mixed models) από τα οποία προέκυψαν συντελεστές εξάρτησης (β) και τα τυπικά σφάλματά τους (standard errors=SE). Οι αναλύσεις αυτές έγιναν με τη χρήση λογαριθμικών μετασχηματισμών. Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression analysis) χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί κατά πόσο σχετίζεται η εμφάνιση PMD/SE με τη διάρκεια παραμονής στον μηχανικό αερισμό και στην ΜΕΘ από την οποία προέκυψαν συντελεστές εξάρτησης (β) και τα τυπικά σφάλματά τους (standard errors=SE). Η ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) έγινε προκειμένου να ελεγχθεί κατά πόσο η εμφάνιση PMD/SE σχετιζόταν με τις ημέρες μηχανικού αερισμού, το θάνατο εντός ΜΕΘ και την επιβίωση στις 30 ημέρες και προέκυψαν σχετικοί λόγοι (Odds ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0.

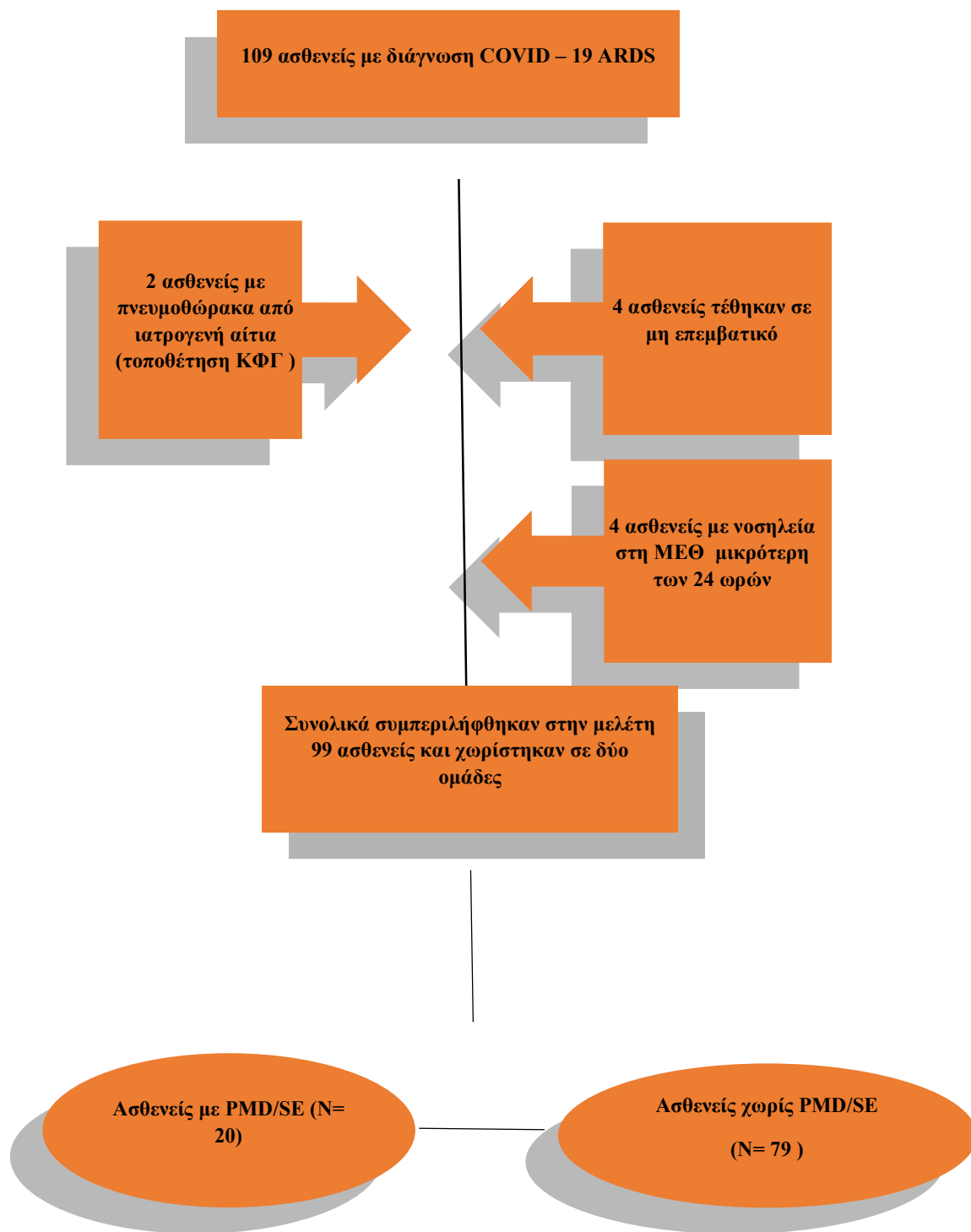
4. ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ

Για την διεξαγωγή αυτή της μελέτης, εξασφαλίστηκε η ενυπόγραφη συγκατάθεση από το επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου ενώ τηρήθηκαν οι διεθνείς αρχές δεοντολογίας που διέπουν τις έρευνες που πραγματοποιούνται σε ανθρώπους.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά την διάρκεια των δύο περιόδων που λειτούργησε η ΜΕΘ Covid-19, νοσηλεύτηκαν συνολικά 109 ασθενείς. Κατά την πρώτη χρονική περίοδο νοσηλεύτηκαν 54 ασθενείς ενώ κατά την δεύτερη 55 ασθενείς.

Από τους 109 ασθενείς που εισήχθησαν στην ΜΕΘ – COVID εξαιρέθηκαν 8 ασθενείς, οι 4 με διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ μικρότερη του 24ώρου και οι άλλοι 4 λόγω αποκλειστικής εφαρμογής μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού (High Flow). Από τους 103 ασθενείς, οι 22 εμφάνισαν PM/SE, δύο από ιατρογενή αίτια (τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής) οι οποίοι αποκλείστηκαν από την ανάλυση. Έτσι στην τελική ανάλυση συμμετείχαν 20 ασθενείς. Δηλαδή στο σύνολο έγινε καταγραφή 99 ασθενών από τους οποίους οι 20 (20,2 %) παρουσίασαν PM/SE ενώ οι 79 δεν εμφάνισαν αυτή την επιπλοκή (Σχήμα 2).



Σχήμα 2 : Διάγραμμα ροής των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη

Το δείγμα αποτελείται από 99 ασθενείς με μέση ηλικία τα 66,7 έτη (SD=12,3 έτη). Οι βαθμίδες των ασθενών με βάση τον δείκτη μάζας σώματος είναι οι εξής :

25-30	Υπέρβαρο άτομο
30-35	Παχύσαρκο άτομο (Α' βαθμός παχυσαρκίας)
35-40	Παχύσαρκο άτομο (Β' βαθμός παχυσαρκίας)
>40	Παχύσαρκο άτομο (Γ' βαθμός παχυσαρκίας)

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά

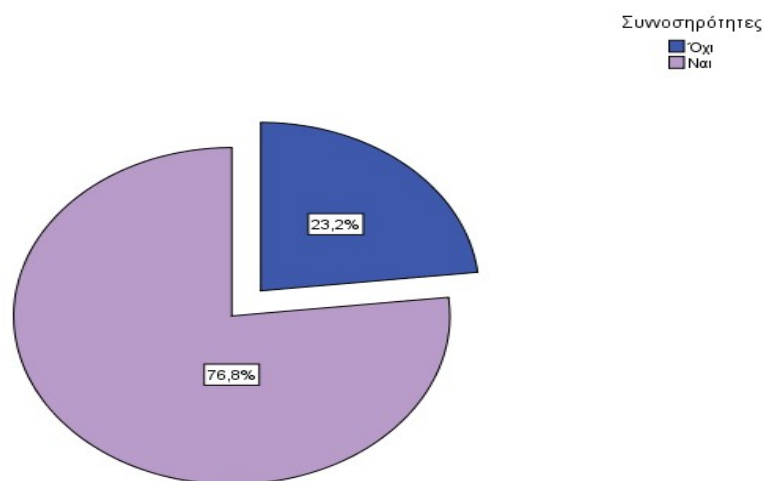
		<i>N</i>	<i>%</i>
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		66,7 (12,3)	
Φύλο	<i>Άντρες</i>	63	63,6
	<i>Γυναίκες</i>	36	36,4
BMI, μέση τιμή (SD)		28,7 (6,7)	
BMI	<i>Φυσιολογικοί</i>	27	27,3
	<i>Υπέρβαροι</i>	33	33,3
	<i>Παχύσαρκοι</i>	39	39,4
Συννοσηρότητες		76	76,8
	<i>ΧΑΠ</i>	11	11,2
	<i>ΧΝΑ</i>	7	7,1
	<i>ΣΝ</i>	17	17,5
	<i>ΑΥ</i>	60	60,6
	<i>ΣΔ</i>	31	31,3
	<i>Άλλο</i>	18	18,2
<i>αιματολογικά νοσήματα</i>		9	9,1

	<i>κακοήθεια</i>	<i>1</i>	<i>1,0</i>
	<i>θυρεοειδοπάθεια</i>	<i>4</i>	<i>4,0</i>
	<i>νευρολογικά</i>	<i>4</i>	<i>4,0</i>

Το 63,6% των συμμετεχόντων ήταν άντρες. Ο μέσος όρος του δείκτη μάζας σώματος - BMI ήταν 28,7 kg/m² (SD=6,7 kg/m²) και το 39,4% ήταν παχύσαρκοι. Συννοσηρότητες είχαν το 76,8% των ασθενών, με συχνότερη την αρτηριακή υπέρταση, σε ποσοστό 60,6%.

Το ποσοστό των συμμετεχόντων που είχαν κάποια συννοσηρότητα δίνεται στο ακόλουθο γράφημα.

ΓΡΑΦΗΜΑ 1. Συννοσηρότητες



Ο χρόνος παρακολούθησης ήταν από 1 μέρα μέχρι 49 ημέρες, με μέσο αριθμό ημερών το 9,9 (SD=8,6) και διάμεσο αριθμό τις 7 ημέρες (ενδ. εύρος: 4- 13 ημέρες). Οι 20 ασθενείς (20,2%) εμφάνισαν πνευμομεσοθωράκιο / υποδόριο εμφύσημα (PMD/SE) και από αυτή την ομάδα οι 8 ασθενείς (8,1%) εμφάνισαν πνευμομεσοθωράκιο/υποδόριο εμφύσημα και πνευμοθώρακα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους. Η ημέρα εμφάνισης του PMD/SE κυμαινόταν από την 1^η μέχρι την 35^η μέρα νοσηλείας, με μέση τιμή 4,5 ημέρες (SD=7,9 ημέρες) και διάμεση τιμή τις 2 ημέρες (ενδ. εύρος: 1-3,5), υποδηλώνοντας ότι οι μισοί ασθενείς παρουσίασαν PMD/SE στο πρώτο διήμερο.

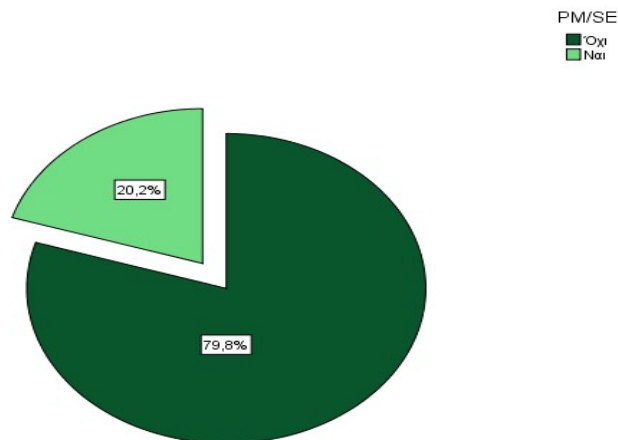
Τα στοιχεία που αφορούσαν στις παραμέτρους του μηχανικό αερισμό κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ περιγράφονται στον πίνακα που ακολουθεί .

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)
PEEP	11,6 (2,9)	12 (10 – 14)
PIP	39,6 (6,8)	40 (35 – 44)
PLATEAU	28,3 (4,3)	28 (25 – 32)
pH	7,4 (0,1)	7,4 (7,3 – 7,5)
PaCO₂	46,5 (10,4)	45 (38 – 53)
Compliance	23,9 (10,9)	22 (17 – 28)
MV	10,8 (1,9)	11,2 (9,6 – 12)
PaO₂ /FIO₂ mmHg	161,8 (84,2)	141 (96 – 210)
Vt/IBW	6,2 (0,6)	6,1 (5,7 – 6,7)

Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν PMD/SE κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί.

ΓΡΑΦΗΜΑ 2.



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν πνευμομεσοθωράκιο/ υποδόριο εμφύσημα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους ανάλογα με τα χαρακτηριστικά τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

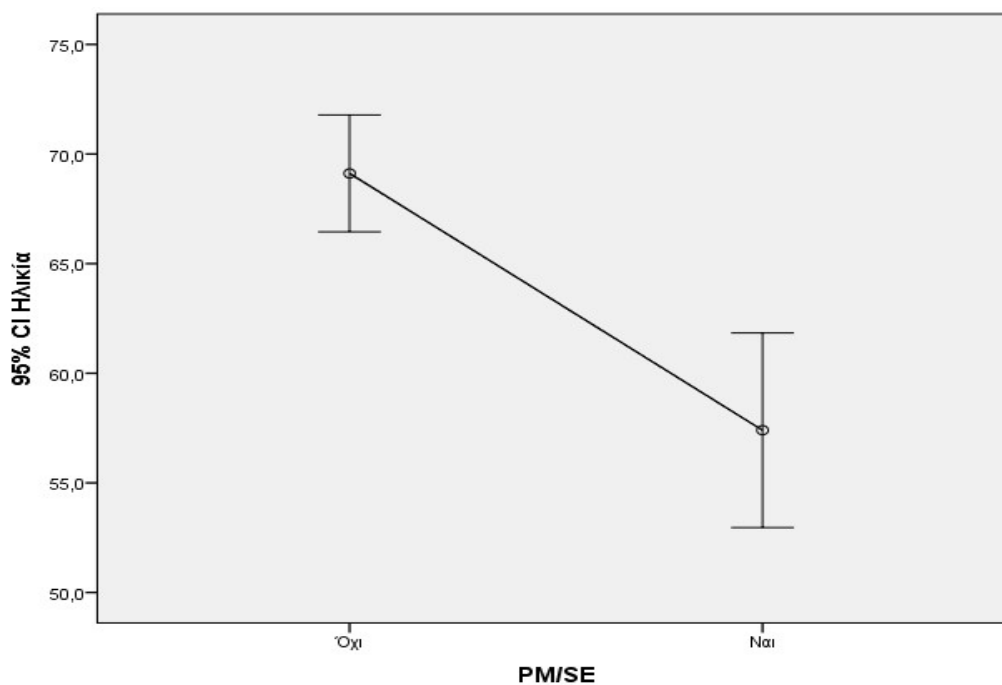
		PMD/SE				P
		Όχι (n=79)		Ναι (n=20)		
		N	%	N	%	
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		69,1 (11,9)		57,4 (9,5)		<0,001‡
Φύλο	Άντρες	51	64,5	12	60	0,705+
BMI, μέση τιμή (SD)		28,1 (6,7)		31,1(6,2)		0,080‡
BMI	Φυσιολογικοί	24	88,9	3	11,1	0,346+
	Υπέρβαροι	26	78,8	7	21,2	
	Παχύσαρκοι	29	74,4	10	25,6	
Συννοσηρότητες (οποιαδήποτε)	Ναι	67	84,8	9	45	0,347++

ΧΑΠ	Ναι	10	12,7	1	5	0,452++
ΧΝΑ	Ναι	7	9	0	0,0	0,339++
ΣΝ	Ναι	16	20	1	5	0,180++
ΑΥ	Ναι	53	67,1	7	35	0,009+
ΣΔ	Ναι	27	34,2	4	20	0,222+
Άλλο	Ναι, αιματολογικά νοσήματα	8	10,1	1	5	0,825++
	Ναι, κακοήθεια	1	1,3	0	0,0	
	Ναι, θυρεοειδοπάθεια	3	3,8	1	5	
	Ναι, νευρολογικά	4	5	0	0,0	

+Pearson's χ^2 test; ++Fisher's exact test; ‡Student's t-test

Το ποσοστό PMD/SE ήταν σημαντικά χαμηλότερο στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση. Επίσης, οι ασθενείς που εμφάνισαν PMD/SE ήταν σημαντικά μικρότερης ηλικίας. Τα υπόλοιπα στοιχεία του παραπάνω πίνακα δεν βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με την εμφάνιση PMD/SE.

Η ηλικία των ασθενών ανάλογα με το αν εμφάνισαν ή όχι PMD/SE δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί.



Στοιχεία που αφορούν στην έκβαση των ασθενών δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

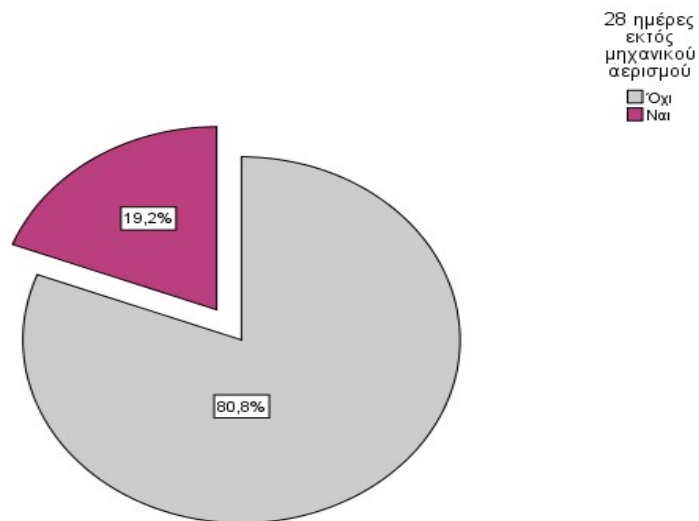
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.

		N	%
Διάρκεια παραμονής σε μηχανικό αερισμό (ημέρες), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		11,9 (7,8)	10 (6 -15)
Απογαλακτισμός από μηχανικό αερισμό σε διάστημα 28 ημερών	Ναι	19	19,2
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (ημέρες), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		12,9 (9,0)	10 (7 - 16)
Θάνατος στη ΜΕΘ	Όχι	19	19,2
	Ναι	80	80,8
Επιβίωση στις 30 ημέρες	Όχι	75	75,8
	Ναι	24	24,2

Η μέση διάρκεια παραμονής σε μηχανικό αερισμό ήταν 11,9 ημέρες (SD=7,8 ημέρες) και το 19,2% των ασθενών έμεινε εκτός μηχανικού αερισμού για 28 ημέρες. Η μέση διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ήταν 12,9 ημέρες (SD=9,0 ημέρες). Θάνατο στη ΜΕΘ είχε το 80,8% των ασθενών και το 24,2% είχε επιβιώσει τις πρώτες 30 ημέρες.

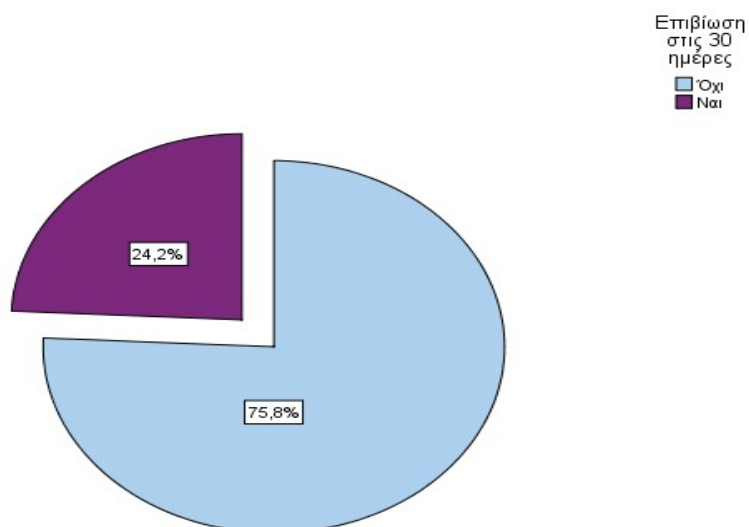
Το ποσοστό των ασθενών που παρέμειναν εκτός αναπνευστήρα σε διάστημα 28 ημερών δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί.

ΓΡΑΦΗΜΑ 4.



Το ποσοστό επιβίωσης στις 30 ημέρες των ασθενών δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί.

ΓΡΑΦΗΜΑ



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν πνευμομεσοθωράκιο / υποδόριο εμφύσημα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους ανάλογα με στοιχεία που αφορούσαν στην έκβασή τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5 .

		PM/SE				P
		Όχι (n=79)		Ναι (n=20)		
		N	%	N	%	
Διάρκεια παραμονής σε μηχανικό αερισμό (ημέρες), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		11,3 (7,4)	10 (6 - 14)	14,5 (8,8)	15 (7,5 - 17,5)	0,096+
Απογαλακτισμός από μηχανικό αερισμό στις 28 ημέρες	Ναι	17	21,5	2	10	0,347++
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (ημέρες), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		12,1 (8,3)	10 (7 - 14)	15,9 (11,3)	15 (8 - 17,5)	0,137+
Θάνατος στη ΜΕΘ	Ναι	62	84,8	18	90	0,347++
Επιβίωση στις 30 ημέρες	Ναι	20	25,3	4	20	0,774++

Mann-Whitney test, ++Fisher's exact test

Η εμφάνιση PMD/SE φαίνεται ότι δεν επηρέασε την έκβαση των ασθενών, την διάρκεια μηχανικού αερισμού και την επιβίωση. **Ωστόσο η διάρκεια παραμονής σε μηχανικό αερισμό έτεινε να είναι υψηλότερη στους ασθενείς με PMD/SE.**

Στη συνέχεια έγιναν μοντέλα πολυπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης έχοντας σαν εξαρτημένες μεταβλητές το χρόνο παραμονής σε μηχανικό αερισμό και τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και σαν ανεξάρτητες την εμφάνιση PMD/SE, το φύλο, την ηλικία, τον

BMI και την ύπαρξη συννοσηροτήτων. Τα αποτελέσματα δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.

		Διάρκεια παραμονής στον μηχανικό αερισμό			Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ		
		$\beta+$	SE++	P	$\beta+$	SE++	P
PM/SE	Όχι (αναφορά)						
	Ναι	0,079	0,073	0,279	0,069	0,074	0,354
Ηλικία		-0,001	0,003	0,718	-0,002	0,003	0,451
Φύλο	Άντρες (αναφορά)						
	Γυναίκες	-0,048	0,056	0,390	-0,036	0,057	0,532
BMI		0,004	0,004	0,333	0,003	0,004	0,519
Συννοσηρότητες	Όχι (αναφορά)						
	Ναι	-0,020	0,085	0,815	-0,008	0,087	0,930

Σημείωση. Οι αναλύσεις έγιναν με τη χρήση λογαριθμικών μετασχηματισμών+συντελεστής εξάρτησης ++τυπικό σφάλμα συντελεστή

Δεν βρέθηκε να σχετίζεται η εμφάνιση PMD/SE με το χρόνο παραμονής σε μηχανικό αερισμό και τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία, τον BMI και την ύπαρξη συννοσηροτήτων. Επίσης, ούτε το φύλο, η ηλικία, τον BMI και η ύπαρξη συννοσηροτήτων δεν βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με το χρόνο παραμονής σε μηχανικό αερισμό και τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ.

Ακόμα, έγιναν μοντέλα πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης έχοντας σαν εξαρτημένες μεταβλητές το αν παρέμειναν 28 ημέρες εκτός μηχανικό αερισμού, το θάνατο εντός ΜΕΘ και την επιβίωση στις 30 ημέρες και σαν ανεξάρτητες την εμφάνιση PMD/SE, το φύλο, την ηλικία, τον BMI και την ύπαρξη συννοσηροτήτων. Τα αποτελέσματα δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7.

		Απογαλακτισμός από μηχανικό αερισμό στις 28 ημέρες		Θάνατος στη ΜΕΘ		Επιβίωση στις 30 ημέρες	
		OR (95% ΔΕ)+	P	OR (95% ΔΕ)+	P	OR (95% ΔΕ)+	P
PM/SE	Όχι (αναφορά)						
	Ναι	0,23 (0,04 – 1,23)	0,086	4,4 (0,81 – 23,8)	0,086	0,47 (0,12 – 1,77)	0,264
Ηλικία		0,94 (0,89 – 0,99)	0,050	1,06 (1,01 – 1,13)	0,050	0,95 (0,9 – 1,01)	0,099
Φύλο	Άντρες (αναφορά)						
	Γυναίκες	1,26 (0,42 – 3,81)	0,684	0,79 (0,26 – 2,41)	0,684	1,27 (0,47 – 3,42)	0,641
BMI		0,96 (0,89 – 1,04)	0,365	1,04 (0,96 – 1,12)	0,365	1 (0,93 – 1,08)	0,956
Συννοσηρότητες	Όχι (αναφορά)						
	Ναι	1,09 (0,21 – 5,75)	0,915	0,91 (0,17 – 4,79)	0,915	1,26 (0,28 – 5,56)	0,763

+σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

Δεν βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά η εμφάνιση PM/SE με το αν παρέμειναν 28 ημέρες εκτός μηχανικού αερισμού, το θάνατο εντός ΜΕΘ και την επιβίωση στις 30 ημέρες, λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία, τον BMI και την ύπαρξη συννοσηροτήτων. Επίσης, ούτε το φύλο, ο BMI και η ύπαρξη συννοσηροτήτων δεν βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά

με το αν παρέμειναν 28 ημέρες εκτός μηχανικού αερισμού, το θάνατο εντός ΜΕΘ και την επιβίωση στις 30 ημέρες. *Αντίθετα, η ηλικία βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με το αν παρέμειναν 28 ημέρες εκτός μηχανικού αερισμού και το θάνατο εντός ΜΕΘ. Συγκεκριμένα, άτομα μεγαλύτερης ηλικίας είχαν σημαντικά μικρότερη πιθανότητα να παραμείνουν 28 ημέρες εκτός μηχανικού αερισμού και μεγαλύτερη πιθανότητα να πεθάνουν εντός της ΜΕΘ.*

Έγιναν μικτά γραμμικά μοντέλα έχοντας σαν εξαρτημένες μεταβλητές τα στοιχεία που αφορούσαν στον μηχανικό αερισμό των συμμετεχόντων, προκειμένου να ελεγχθεί κατά πόσο η εμφάνιση PMD/SE σχετιζόταν με αυτές. Τα αποτελέσματα δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8.

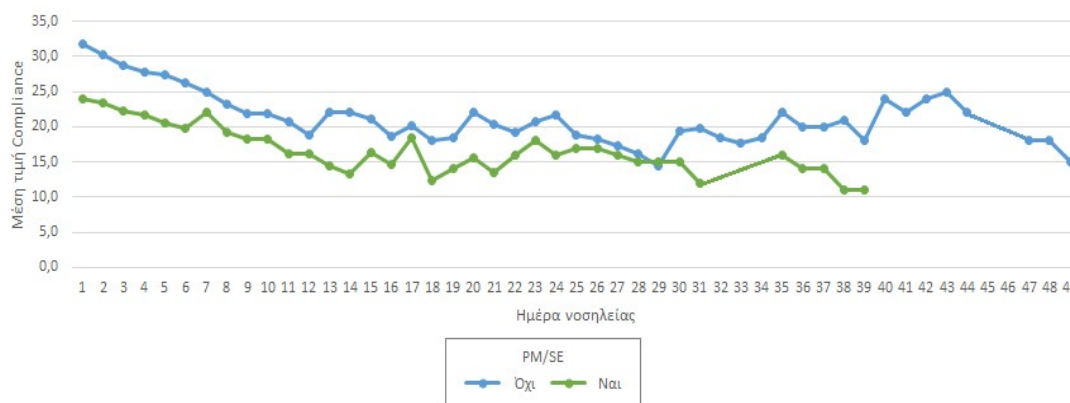
Εξαρτημένες μεταβλητές	PM/SE (ναι vs όχι)		PM/SE (ναι vs όχι)	
	β (SE)+	P	β (SE)++	P
PEEP	-0,016 (0,029)	0,569	-0,037 (0,029)	0,203
PIP	0,015 (0,017)	0,376	0,008 (0,017)	0,622
PLATEAU	0,021 (0,019)	0,283	0,008 (0,019)	0,672
pH	-0,002 (0,002)	0,373	-0,002 (0,002)	0,290
PaCO ₂	0,021 (0,027)	0,433	0,008 (0,027)	0,765
Compliance	-0,089 (0,034)	0,010	-0,091 (0,035)	0,009
MV	0,028 (0,023)	0,220	0,015 (0,023)	0,516
PaO ₂ /FIO ₂ mmHg	0,058 (0,062)	0,343	0,088 (0,063)	0,162
Vt/IBW	0,034 (0,010)	<0,001	0,034 (0,009)	<0,001

Σημείωση. Οι αναλύσεις έγιναν με τη χρήση λογαριθμικών μετασχηματισμών

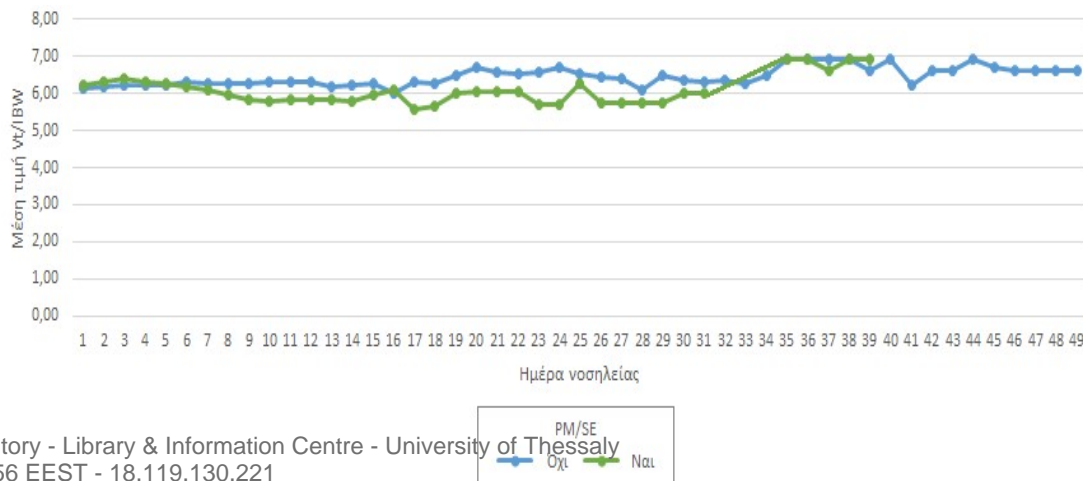
+συντελεστής εξάρτησης (τυπικό σφάλμα) για την εμφάνιση PM/SE ++ συντελεστής εξάρτησης (τυπικό σφάλμα) για την εμφάνιση PM/SE λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία, το BMI και την ύπαρξη συννοσηροτήτων.

Η εμφάνιση PMD/SE βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με την ευενδοτότητα του πνεύμονα -compliance και τον αναπνεόμενο όγκο / ιδανικό βάρος σώματος, Vt/IBW. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που εμφάνισαν PMD/SE είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές compliance κατά τη διάρκεια παρακολούθησης σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν PMD/SE. Αντιθέτως, οι ασθενείς που εμφάνισαν PMD/SE είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Vt/IBW κατά τη διάρκεια παρακολούθησης σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν PMD/SE. Τα ευρήματα αυτά παρέμειναν σημαντικά λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία, τον BMI και την ύπαρξη συννοσηροτήτων. Η εμφάνιση PMD/SE δεν βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά ανάλογα με τα λοιπά στοιχεία του παραπάνω πίνακα.

Οι τιμές της ευενδοτότητας των πνευμόνων των ασθενών κατά τη διάρκεια νοσηλείας δίνονται στο γράφημα που ακολουθεί ξεχωριστά για εκείνους που εμφάνισαν PMD/SE και εκείνους που δεν εμφάνισαν αυτή την επιπλοκή



Οι τιμές Vt/IBW των ασθενών κατά τη διάρκεια νοσηλείας δίνονται στο γράφημα που ακολουθεί ξεχωριστά για εκείνους που εμφάνισαν PMD/SE και εκείνους που δεν το εμφάνισαν.



Στην παρούσα μελέτη παρατηρήσαμε υψηλή συχνότητα βαροτραύματος σε ασθενείς με λοίμωξη από τη νόσο COVID-19 που τέθηκαν σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό, σε ποσοστό που αγγίζει το 20,2%. Συγκεκριμένα, σε σύνολο 20 από τους 99 ασθενείς εμφάνισαν πνευμομεσοθωράκιο με υποδόριο εμφύσημα, από τους οποίους οι 8 ασθενείς (8,1%) εμφάνισαν επιπρόσθετα και πνευμοθώρακα και χρειάστηκε να αντιμετωπιστούν με τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα παροχέτευσης ενώ οι υπόλοιποι 12 ασθενείς έλαβαν πιο συντηρητική αντιμετώπιση (τοποθέτηση βελόνων μεγάλης διαμέτρου στο μεσοθωράκιο). Από τους 8 ασθενείς που εμφάνισαν πνευμοθώρακα, οι 2 συγκεκριμένα παρουσίασαν πνευμοθώρακα άμφω και τοποθετήθηκαν θωρακικοί σωλήνες παροχέτευσης άμφω. Χαρακτηριστικό είναι ότι η ημέρα εμφάνισης του PMD/SE κυμαινόταν από την 1^η μέχρι την 35^η μέρα νοσηλείας, με μέση τιμή 4,5 ημέρες (SD=7,9 ημέρες) και διάμεση τιμή τις 2 ημέρες (ενδ. εύρος: 1-3,5), υποδηλώνοντας ότι οι μισοί ασθενείς την είχαν παρουσιάσει στο πρώτο διήμερο. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποτελεί η περίπτωση ενός ασθενή με συνολική διάρκεια νοσηλείας 64 ημέρες, ότι παρουσίασε αυτόματο πνευμοθώρακα υπό τάση την 35^η ημέρα νοσηλείας του. Σε αυτή την ιδιαίτερη περίπτωση ως παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της συγκεκριμένης επιπλοκής αποτέλεσε πιθανό το νεαρό της ηλικίας (54 ετών) καθώς επίσης και ένας δείκτης BMI πάνω από 40.

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας η συχνότητα βαροτραύματος μεταξύ ασθενών με ARDS υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό αναφέρεται ότι είναι περίπου 6,5%, έφτασε σε ποσοστά 12% κατά τη διάρκεια της επιδημίας SARS και 30% κατά τη διάρκεια της επιδημίας MERS και σε ορισμένες πρόσφατες έρευνες αγγίζει το ποσοστό 15-40% κατά την διάρκεια της πανδημίας COVID-19.^{39,40} Ένας από τους σημαντικούς λόγους για την εμφάνιση βαροτραύματος σε διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19 είναι ότι το ARDS από τη νόσο COVID-19 συνοδεύεται από μία πληθώρα αλλοιώσεων διαφορετική από το κλασικό ARDS⁵. Στην πνευμονία που προκαλείται από SARS-CoV-2, ο τραυματισμός των κυψελίδων συνοδεύεται από δημιουργία ινώδους μικροθρόμβου εντός της αγγειακής περιοχής και υπάρχουν ακόμη δεδομένα που περιγράφουν τη δημιουργία πνευμονικών κύστεων σε προχωρημένα στάδια της νόσου.⁴⁰

Οι Wali et al.⁴¹ παρουσίασαν δεδομένα από ένα μικρό δείγμα ενδιαφερόντων περιστατικών όπου και οι πέντε ασθενείς εμφάνισαν πνευμομεσοθωράκιο. Σύμφωνα με τους συγγραφείς και στις πέντε κλινικές περιπτώσεις εφαρμόστηκε στρατηγική προστατευτικού αερισμού

αλλά παρόλο αυτά οι ασθενείς εμφάνισαν πνευμομεσοθωράκιο μετά από 4–14 ημέρες μηχανικού αερισμού.

Σε πρόσφατη μελέτη παρατήρησης οι Lemmers et al.⁴² μελέτησαν την εμφάνιση πνευμομεσοθωρακίου και υποδόριου εμφυσήματος σε ασθενείς με COVID – 19 ARDS και non COVID-19 ARDS και διαπίστωσαν την εμφάνιση πνευμομεσοθωρακίου σε ποσοστό 13% στους ασθενείς με COVID-19 ARDS έναντι 1.9% σε non-COVID-19 ασθενείς με ARDS.¹⁷ Επίσης, η θνησιμότητα στην κατηγορία των ασθενών με COVID-19 ARDS που παρουσίασαν PMD/SE ήταν 56,5 % έναντι 50 % στους ασθενείς που δεν εμφάνισαν αυτή την επιπλοκή. Παράλληλα, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς παρουσίασαν πνευμομεσοθωράκιο /υποδόριο εμφύσημα παρά την εφαρμογή προστατευτικού μηχανικού αερισμού. Σε αυτή την μελέτη οι συγγραφείς κατέγραφαν σε ημερήσια βάση τις παραμέτρους του μηχανικού αερισμού κατά τις πρώτες επτά ημέρες νοσηλείας των ασθενών στη MEΘ και δεν βρήκαν καμία διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με PMD/SE και σε αυτούς που δεν εμφάνισαν αυτή την επιπλοκή.

Ενδιαφέρουσα αποτελεί και η μελέτη παρατήρησης των Alessandro Belletti et al.³³, στην οποία συμμετείχαν 116 ασθενείς και κύριος σκοπός αυτής ήταν η καταγραφή προδιαθεσικών παραγόντων για την εμφάνιση πνευμομεσοθωρακίου σε διασωληνωμένους ασθενείς με COVID 19 ARDS. **Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα εμφάνισης PMD/SE 15 % σε ασθενείς με νόσο COVID-19** οι οποίοι χρειάστηκε να τεθούν σε μηχανικό αερισμό. Κατά την ίδια περίοδο σε ομάδα διασωληνωμένων ασθενών χωρίς λοίμωξη COVID - 19 το ποσοστό εμφάνισης βαροτραύματος ήταν 0,5%. Στο σύνολο 28 ασθενείς εμφάνισαν πνευμοθώρακα ή πνευμομεσοθωράκιο (24,1%). Σε αυτή την κατηγορία ασθενών, υπήρξε υπεροχή του ανδρικού φύλλου (82,5%) με μέσο όρο ηλικίας τα 62 έτη. Το ποσοστό θνησιμότητας στην ομάδα που εμφάνισαν πνευμομεσοθωράκιο/υποδόριο εμφύσημα ήταν 60,7% έναντι 34,6% στην ομάδα των ασθενών που δεν εμφάνισαν την συγκεκριμένη επιπλοκή.

Βέβαια την τελευταία χρονική περίοδο αναφέρονται περιπτώσεις όπου αναπτύχθηκε αυτόματο πνευμομεσοθωράκιο ή πνευμοθώρακας σε ασθενείς με υπόβαθρο COVID- 19, οι οποίοι δεν τέθηκαν σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό^{43,44}. Στη μεγάλη πολυκεντρική αναδρομική μελέτη της σειράς περιπτώσεων COVID-19 από τους **Martinelli et al**⁴⁵, το 32% των περιπτώσεων (μη διασωληνωμένοι ασθενείς) αναφέρθηκε ότι παρουσίασαν

πνευμοθώρακα. Σύμφωνα με αυτήν και προηγούμενες αναφορές, η φλεγμονή, η νέκρωση που εμφανίζεται στο πνευμονικό παρέγχυμα κατά τη διάρκεια της νόσου COVID-19 οδηγεί στο σχηματισμό κυστικών και κοιλοτικών βλαβών στους πνεύμονες με την πάροδο του χρόνου. Μάλιστα, λόγω του αυξημένου κινδύνου δημιουργίας συριγγίου μεταξύ πνευμονικού παρεγχύματος και υπεζωκότα, μπορεί να πυροδοτηθεί η εμφάνιση αυτόματου πνευμοθώρακα και αναφέρεται ότι ένας μόνο μηχανισμός δεν μπορεί να εξηγήσει αυτήν την κατάσταση. Ομοίως, περιπτώσεις που ανέπτυξαν αυτόματο πνευμομεσοθωράκιο και PX χωρίς να λάβουν υποστήριξη με επεμβατικό μηχανικό αερισμό, αναφέρθηκαν στη λοίμωξη SARS-CoV-1 που παρατηρήθηκε το 2003⁴⁶. Ο πιθανός λόγος για αυτό αποδείχθηκε ότι είναι η ισχαιμική παρεγχυματική βλάβη, η πνευμονική ίνωση, και ο σχηματισμός φλεγμονώδους εξιδρώματος στους αεραγωγούς⁴⁷. Ως αποτέλεσμα, το βαρότραυμα μπορεί να αναπτυχθεί όχι μόνο σε ασθενείς σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό αλλά και σε ασθενείς με COVID-19 σε αυτόματη αναπνοή.

Παρά το γεγονός ότι ο επεμβατικός μηχανικός αερισμός αποτελεί την πιο σημαντική υποστηρικτική θεραπεία στην εντατική θεραπεία, μπορεί να είναι δύσκολο να εξασφαλιστεί επαρκής οξυγόνωση για ορισμένες περιπτώσεις σοβαρού βαθμού ARDS. Οι *Gattinoni et al.*⁴⁸ εντόπισαν δύο διαφορετικούς φαινοτύπους που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους στην πνευμονία που προκαλείται από τον SARS-CoV-2 (τύποι L και H). Η πνευμονία τύπου L COVID-19 περιλαμβάνει αγγειοπληγία ως βάση της υποξαιμίας, με χαμηλή ελαστικότητα (elastance) και σε αυτό τον τύπο πνευμονίας ο μη επεμβατικός αερισμός και η θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής μπορεί να είναι επαρκής. Στα προχωρημένα στάδια της νόσου, το αυξημένο διάμεσο πνευμονικό οίδημα λόγω της επίδρασης της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης και της φλεγμονής προκαλεί αύξηση του πνευμονικού βάρους και της ελαστικότητας που μπορεί να αυξήσει τον αριθμό των μη αεριζόμενων περιοχών (πνευμονία τύπου H COVID-19). Σε αυτή την περίπτωση, για να διορθωθεί η υποξαιμία χρειάζεται η εφαρμογή χειρισμών επιστράτευσης των κυψελίδων προκειμένου να ανοίξουν οι ατελεκτατικές πνευμονικές περιοχές, γεγονός που οδηγεί σε σταδιακή αύξηση των πιέσεων στους αεραγωγούς των ασθενών.

Επίσης, στη μελέτη μας παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19 με βαρότραυμα ήταν νεότεροι, μέσος όρος ηλικίας τα 57,4 έτη από εκείνους χωρίς βαρότραυμα (69,1 έτη) υποδηλώνοντας έναν κίνδυνο βαροτραύματος που σχετίζεται με την ηλικία. Στην πραγματικότητα, η μικρότερη ηλικία σε ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19 υπό

επεμβατικό μηχανικό αερισμό είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για βαρότραυμα **(Πίνακας 2)**. Η μικρότερη ηλικία είχε συσχετιστεί στο παρελθόν με βαρότραυμα σε ασθενείς στη μονάδα εντατικής⁴⁹. Σε μελέτη του παρελθόντος των Kobashietall⁵⁰ ήταν εμφανές ότι το πνευμομεσοθωράκιο και ιδίως το αυτόματο πνευμομεσοθωράκιο παρατηρήθηκε σε νέους ηλικιακά ασθενείς. Μια πιθανή εξήγηση αποτελεί το γεγονός ότι σε νέες ηλικίες οι ιστοί του μεσοθωρακίου έχουν μεγαλύτερη ελαστικότητα σε αντίθεση με τους ηλικιωμένους, όπου υπερτερούν τα ινώδη στοιχεία στις δομές του μεσοθωρακίου, γεγονός που με κατά κάποιο τρόπο εμποδίζει την διαφυγή και μετανάστευση αέρα εκτός αυτών των δομών.

Όσο αφορά το κύριο ερώτημα αυτής της μελέτης σχετικά με το αν η εμφάνιση πνευμομεσοθωρακίου /υποδόριου εμφυσήματος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για παρατεταμένο μηχανικό αερισμό δεν προέκυψαν σημαντικά στοιχεία πάρα μόνο στην ομάδα των ασθενών με PMD/SEη διάρκεια παραμονής σε μηχανικό αερισμό έτεινε να είναι λίγο υψηλότερη (15%) σε σχέση με την ομάδα των ασθενών που δεν εμφάνισαν την συγκεκριμένη επιπλοκή (10 %) **(Πίνακας 4)**.

Ένα άλλο στοιχείο που προέκυψε από αυτή την μελέτη παρατήρησης ήταν ότι η ηλικία βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με το αν παρέμειναν 28 ημέρες εκτός μηχανικού αερισμού και υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας εντός ΜΕΘ. Συγκεκριμένα, άτομα μεγαλύτερης ηλικίας είχαν σημαντικά μικρότερη πιθανότητα να παραμείνουν 28 ημέρες εκτός μηχανικού αερισμού(OR0,94, p**0,050**) και μεγαλύτερη πιθανότητα να καταλήξουν εντός της ΜΕΘ (OR1,06,p**0,050**) **(Πίνακας 6)**.

Τέλος, όσο αφορά το κομμάτι των αναπνευστικών παραμέτρων βρέθηκε η εμφάνιση PMD/SE να σχετίζεται σημαντικά με την ευενδοτότητα των πνευμόνων και το λόγο αναπνεόμενου όγκου/ ιδανικό βάρος σώματος. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που εμφάνισαν PMD/SE είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές ευενδοτότητας κατά τη διάρκεια παρακολούθησης σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν PMD/SE. **(Πίνακας 8)**.

Στην μελέτη των **Eisner et all**.⁵¹ διαπιστώθηκε ότι οι υψηλότερες τιμές PEEP σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο βαροτραύματος. Ωστόσο, οι παράμετροι ρύθμισης του αναπνευστήρα όπως PIP, ΔP, VT και PpIt ήταν παρόμοιες μεταξύ των ομάδων. Το εάν η ανάπτυξη βαροτραύματος κατά τη διάρκεια του επεμβατικού μηχανικού αερισμού σχετίζεται με τις παραμέτρους ρύθμισης του αναπνευστήρα εξακολουθεί να είναι ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα⁵². Ευρήματα μελέτης από τους **Weg et all**.⁵³ έδειξε ότι η ανάπτυξη βαροτραύματος

δεν συσχετίστηκε με την πίεση των αεραγωγών του αναπνευστήρα και τους αναπνεόμενους όγκους .

7.ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη παρατήρησης περιλαμβάνει κάποιους περιορισμούς. Αρχικά απαιτείται μεγαλύτερο δείγμα ασθενών καθώς το μικρό δείγμα ασθενών μπορεί να επηρεάσει το αποτέλεσμα. Επίσης, η απεικονιστική μέθοδος που επί το πλείστον χρησιμοποιήθηκε για την αναγνώριση του βαροτραύματος ήταν η ακτινογραφία θώρακος, η ακρίβεια εξαρτιόταν από τη συχνότητα με την οποία λαμβάνονταν οι ακτινογραφίες θώρακα. Σε καθημερινή βάση πραγματοποιούνταν ακτινογραφίες θώρακος στους περισσότερους ασθενείς , αλλά τα διαφορετικά μεσοδιαστήματα μεταξύ των ακτινογραφιών στην παρούσα μελέτη θα μπορούσαν θεωρητικά να μπερδέψουν την αξιολόγησή μας. Τέλος αποτελεί μία μονοκεντρική μελέτη και είναι δυνατόν να υπάρξει προκατάληψη όσον αφορά στην ποιότητα της φροντίδας των ασθενών, στην πολιτική εισαγωγών και εξιτηρίων της συγκεκριμένης Μονάδας Εντατικής Θεραπείας καθώς επίσης και στην σύνθεση του δείγματος των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εμφάνιση πνευμομεσοθωρακίου /υποδόριου εμφυσήματος σε διασωληνωμένους ασθενείς με πνευμονία από COVID – 19δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για παρατεταμένο μηχανικό αερισμό. Στην ομάδα των ασθενών με PMD/SE η διάρκεια παραμονής σε μηχανικό αερισμό έτεινε να είναι λίγο υψηλότερη (15 %) σε σχέση με την ομάδα των ασθενών που δεν εμφάνισαν την συγκεκριμένη επιπλοκή (10%). Σε διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19 ARDS, ο τραυματισμός των κυψελίδων που προκαλείται από ίδιο τον ιό σε συνδυασμό με την εφαρμογή επεμβατικού μηχανικού αερισμού μπορεί να προκαλέσει βαρότραυμα σε μεγαλύτερη συχνότητα εν σύγκριση με το κλασικό ARDS. Όσον αφορά τώρα τη μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας σε αυτούς τους ασθενείς, ο επεμβατικός μηχανικός αερισμός θα πρέπει να εφαρμόζεται τηρώντας τα πρωτόκολλα προστατευτικού μηχανικού αερισμού και οι επιπλοκές που εμφανίζονται θα πρέπει να εντοπίζονται έγκαιρα και να αντιμετωπίζονται αναλόγως .

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ARDS: Acute respiratory distress syndrome

COVID19: Coronavirus Disease 2019

DP: driving pressure

HRCT: High-resolution CT

MV : Mechanical Ventilation

MV : Minute Ventilation

MERS : Middle East respiratory syndrome

MEMA: Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός

(PaO₂)/ (FIO₂): arterial oxygen tension/ inspiratory oxygen fraction

PEEP: Positive end expiratory pressure

PIP : Peak airway pressure (cmH₂O)

PaO₂: Arterial oxygen tension

PCR: Polymerase Chain Reaction

P_{plat} : Plateau Pressure

PMD/SE : Pneumomediastinum/Subcutaneous emphysema

PPV: Positive Pressure Ventilation

SARS-COV2: severe acute respiratory-coronavirus 2

VALI : Ventilator Associated Lung Injury

VATS : Video Assisted Thoracic Surgery

V_t : Tidal Volume

V_t /IBW : tidal volume/ ideal body weight

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. The World Health Organization, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. (Accessed 3 May 2020).
2. R. Bhat, A. Hamid, J. Kunin, et al., [Ahead of print]. Chest imaging in patients hospitalized with COVID-19 infection - a case series, *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* (2020), <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2020.04.001>.
3. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:438–442. doi: 10.1164/rccm.201605-1081CP. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Beitler JR, Majumdar R, Hubmayr RD, et al. Volume delivered during recruitment maneuver predicts lung stress in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2016;44:91–99. doi: 10.1097/CCM.0000000000001355. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. McGuinness G., Zhan C., Rosenberg N., Azour L., Wickstrom M., Mason D.M. High incidence of Barotrauma in patients with COVID-19 infection on invasive mechanical ventilation. *Radiology.* 2020 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Cavalcanti ABSuzumuraÉALaranjeiraLNetal.Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome—A randomized clinical trial.*JAMA.* 2017; 318: 1335-1345
7. R.D. Marasco, D. Loizzi, N.P. Ardo, F.N. Fatone, F. Sollitto, Spontaneous pneumomediastinum after electronic cigarette use, *Ann. Thorac. Surg.* 105 (2018) e269–271, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.12.037>.
8. Abril Molina Ana and OceteHita Esther. Subcutaneous Emphysema in Critically Ill Children. *SM J ClinMedImaging.* 2018;4(1):1020.
9. Kim KS, Jeon HW, Moon Y, et al. Clinical experience of spontaneous pneumomediastinum: diagnosis and treatment. *J ThoracDis.* 2015;7(10):1817-24
10. V.K. Kouritas, K. Papagiannopoulos, G. Lazaridis, et al., Pneumomediastinum, *J. Thorac. Dis.* 7 (Suppl 1) (2015) S44–S49, <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.11>.

11. Murayama S. Spontaneous pneumomediastinum and Macklin effect: overview and appearance on computed tomography. *World J Radiol* 2014; 6: 850–854. .
12. Carolan P. Pneumomediastinum. *Emedicine.medscape*. 2019;
13. WebpageRizviS,Bhimji SS, Anatomy, Thorax, Mediastinum Superior and Great Vessels null. 2018 Jan [\[PubMed PMID: 30137860\]](#)Agut A, Talavera J, Buendia A, et al. Imaging diagnosis-spontaneous pneumomediastinum secondary to primary pulmonary pathology in a dalmatian dog. *Vet Radiol Ultrasound* 2014. [Epub ahead of print]. [\[PubMed\]](#)
14. Ryoo JY. Clinical analysis of spontaneous pneumomediastinum. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2012;73(3):169-73. <http://dx.doi>
15. Sahni S, Verma S, Grullon J, et al. Spontaneous pneumomediastinum: time for consensus. *N Am J Med Sci* 2013;5:460-4. [\[PubMed\]](#)
16. Natsuki K, Fumihiko O, Yuichi K, Keisuke I, Yoshie K. Comparison of Spontaneous and Secondary Pneumomediastinum. *J RespirMedLungDis* 2017;2:1022
17. Porpodis K, Zarogoulidis P, Spyrtatos D, Domvri K, Kiousmis I, Angelis N, et al. Pneumothorax and asthma. *J Thorac Dis* 2014;6:S152-6. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.05.
18. Agut A, Talavera J, Buendia A, et al. Imaging diagnosis-spontaneous pneumomediastinum secondary to primary pulmonary pathology in a dalmatian dog. *Vet Radiol Ultrasound* 2014. [Epub ahead of print]. [\[PubMed\]](#)
19. Saadoon AA, Janahi IA. Spontaneous pneumomediastinum in children and adolescents [accessed 8 January 2018]. Availableat: <http://www.uptodate.com>
20. Potz BA, Chao LH, Ng TT, Okereke IC. Clinical Significance of Spontaneous Pneumomediastinum. *AnnThoracSurg* 2017;104:431–5
21. Russo A, Del Vecchio C, Zaottini A, et al. Role of emergency thoracic ultrasonography in spontaneous pneumomediastinum. Two case report. *G Chir*2012;33:285-96. [\[PubMed\]](#)
22. Alexandre ar, et al. hamman’s crunch: a forgotten clue to the diagnosis of spontaneous pneumomediastinum. *bmj case reports*. 2018; 2018 (1):99.

23. Perna V, Vilà E, Guelbenzu JJ, et al. Pneumomediastinum: is this really a benign entity? When it can be considered as spontaneous? Our experience in 47 adult patients. *Eur J CardiothoracSurg* 2010;37:573-5. [[PubMed](#)]
24. Potu KC, Gedela M, Shaikh KA, et al. An unusual presentation of an unusual disease: Spontaneous pneumomediastinum. *S D Med.* 2016;69(11):495-7.
25. Dajer-Fadel WL, Argüero-Sánchez R, Ibarra-Pérez C, Navarro-Reynoso FP. Systematic review of spontaneous pneumomediastinum: a survey of 22 years' data. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(8):997-1002. <http://dx.doi.org/10.1177/0218492313504091>
26. Nagarajan DB, Ratwatte MD, Mathews J, et al. Intrapartum spontaneous pneumomediastinum and surgical emphysema (Hamman's syndrome) in a 30-year-old woman with asthma. *BMJ CaseRep.* 2017;2017
27. Kouritas V, Papagiannopoulos K, Lazaridis G, et al. Pneumomediastinum. *J Thorac Dis* 2015; 7: S44–S49.
28. RehaJ,Davis P, Occult Pneumomediastinum in the Deployed Setting: Evaluation and Management. *Military medicine.* 2016 Aug; [[PubMed PMID: 27483543](#)]
29. Kelly S, Hughes S, Nixon S, Paterson-Brown S. Spontaneous pneumomediastinum (Hamman's syndrome) *Surgeon.* 2010;8:63–66. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. BankiF,EstreraAL,HarrisonRG,Miller CC 3rd,Leake SS,MitchellKG,KhalilK,SafiHJ,Kaiser LR, Pneumomediastinum: etiology and a guide to diagnosis and treatment. *American journal of surgery.* 2013 Dec;
31. Zachariah S,GharahbaghianL,PereraP,Joshi N, Spontaneous pneumomediastinum on bedside ultrasound: case report and review of the literature. *The western journal of emergency medicine.* 2015 Mar; [[PubMed PMID: 25834681](#)]
32. Beason HF,Markowitz JE, Pneumomediastinum Diagnosed on Ultrasound in the Emergency Department: A Case Report. *The Permanente journal.* 2015 Summer; [[PubMed PMID: 26176579](#)]
33. Incidence of Barotrauma in Patients with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation
Georgeann McGuinness, MD • Chenyang Zhan, MD, PhD • Noah Rosenberg, BA • Lea Azour, MD • Maj Wickstrom, MD • Derek M. Mason, MD • Kristen M. Thomas, MD • William H. Moore, MD From the Departments of Radiology (G.M., C.Z., L.A., M.W.,

- D.M.M., W.H.M.) and Pathology (K.M.T.), Grossman School of Medicine (N.R.), NYU Langone Health, 660 First Ave, Suite 311, New York, NY 10016. Received May 22, 2020
34. Kortela E, Kirjavainen V, Ahava MJ, Jokiranta ST, But A, Lindahl A, et al. (2021) Real-life clinical sensitivity of SARS-CoV-2 RT-PCR test in symptomatic patients. *PLoS ONE* 16(5): e0251661. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251661>
 35. Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2004; 30: 612–619.
 36. Muckart DJJ, Hardcastle TC, Skinner DL, Pneumomediastinum and pneumopericardium following blunt thoracic trauma: much ado about nothing? *European journal of trauma and emergency surgery* : official publication of the European Trauma Society. 2019 Oct; [\[PubMed PMID: 29687275\]](#)
 37. Rashedi S, Mardani M, Fooladgar M, Aliannejad Spontaneous pneumomediastinum, pneumopericardium, pneumothorax, and subcutaneous emphysema in a patient with COVID-19. Rashedi S, Mardani M, Fooladgar M, Aliannejad R. *Radiol Case Rep.* 2021;16:1158–1161. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 38. Cabrini L, Ghislanzoni L, Severgnini P, et al. Early versus late tracheal intubation in COVID-19 patients: A pro-con debate also considering heartlung interactions [e-pub ahead of print]. *Minerva Cardioangiol* 2021. <https://doi.org/10.23736/S0026-4725.20.05356-6>; In press
 39. Kao H-K et al. (2005) Pneumothorax and mortality in the mechanically ventilated SARS patients: a prospective clinical study. *Critical Care* 9, R440–R445.
 40. Liu K et al. (2020) COVID-19 with cystic features on computed tomography: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 99(18), e20175. Available at https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2020/05010/COVID_19_with_cystic_features_on_computed.68.aspx.
 41. Wali A, Rizzo V, Bille A, et al. Pneumomediastinum following intubation in COVID-19 patients: A case series. *Anaesthesia* 2020;75:1076–81
 42. Lemmers DHL, Abu Hilal M, Bna C, et al. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in COVID-19: Barotrauma or lung frailty? *ERJ OpenRes* 2020;6;00385-2020.
 43. Zhou C et al. (2020) COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *The Lancet Infectious Diseases* 20, 510.
 44. Sun R, Liu H and Wang X (2020) Mediastinal emphysema, giant bulla, and pneumothorax developed during the course of COVID-19 pneumonia. *Korean Journal of Radiology* 21, 541–544.

45. Martinelli AW et al. (2020) COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *European Respiratory Journal* 56, 2002697.
46. Chu CM et al. (2004) Spontaneous pneumomediastinum in patients with severe acute respiratory syndrome. *European Respiratory Journal* 23, 802 LP–804.
47. Desai SR (2002) Acute respiratory distress syndrome: imaging of the injured lung. *Clinical Radiology* 57, 8–17.
48. Gattinoni L et al. (2020) COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Medicine* 46, 1099–1102.
49. Petersen GW, Baier H. Incidence of pulmonary barotrauma in a medical ICU. *CritCareMed* 1983;11(2):67–69.
50. Kobashi Y, Okimoto N, Matsushima T, et al. Comparative study of mediastinal emphysema as determined by etiology. *Intern Med* 2002;41:277-82. [[PubMed](#)]
51. Eisner MD et al. (2002) Airway pressures and early barotrauma in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 165, 978–982. 28.
52. Hess DR (2015) Recruitment maneuvers and PEEP titration. *RespiratoryCare* 60, 1688 LP–1704
53. Weg JG et al. (1998) The relation of pneumothorax and other air leaks to mortality in the acute respiratory distress syndrome. *The NewEngland Journal of Medicine* 338, 341–346.