УДК 616.831-005.4-073.7:616-089.5

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА ПО ДАННЫМ ЛИНЕЙНЫХ СКОРОСТЕЙ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА ПРИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЁГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В КОНЦЕ ВЫДОХА

Матрёшкин В. А. ORCID ID 0000-0003-2218-9361,
Военнов О. В. ORCID ID 0000-0002-7872-0310,
Кувшинов И. А. ORCID ID 0009-0006-7552-6674

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Российская Федерация, skorp883@yandex.ru

Цель исследования: оценка влияния различных уровней положительного давления в конце выдоха при искусственной вентиляции легких на показатели линейных скоростей мозгового кровотока у пациентов с острым ишемическим инсультом на респираторной поддержке. В проспективное исследование включены 25 пациентов с ишемическим инсультом, требующих искусственной вентиляции легких. С использованием транскраниальной доплерографии проводился мониторинг систолической, диастолической скоростей, пульсационного индекса и индекса резистентности при последовательном изменении положительного давления конца выдоха от 3 до 9 см вод. ст. Анализ проведён на стороне поражения. Статистический анализ включал обобщенные линейные модели, многофакторный регрессионный анализ с коррекцией по клиническим и морфологическим ковариатам (уровень положительного давления конца выдоха, смещение срединных структур, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) и поправку Бонферрони для заранее определённых внутригрупповых post-hoc сравнений. Результаты: увеличение положительного давления конца выдоха сопровождалось линейным трендом роста систолической скорости и пульсационного индекса, снижения диастолической скорости и повышения индекса резистентности ($p<0.001$). На 3-и сутки при положительном давлении конца выдоха 9 см вод. ст. систолическая скорость составляла 95.8 ± 4.8 см/с в группе летального исхода и 91.1 ± 6.1 см/с у выживших, пульсационный индекс 1.93 ± 0.35 и 1.25 ± 0.16 соответственно. В группе летального исхода доля затрудненной перфузии описательно увеличилась с 38.5% до 69.2%. Многофакторный анализ подтвердил независимую ассоциацию уровня положительного давления конца выдоха с пульсационным индексом ($\beta=0.07$; $p<0.001$). Заключение: в исследованной выборке положительное давление конца выдоха 3-6 см вод. ст. ассоциировалось с менее выраженными изменениями ТКДГ-показателей по сравнению с положительным давлением конца выдоха 9 см вод. ст. Для разработки клинических рекомендаций необходимы более крупные исследования. Полученные данные обосновывают необходимость мониторинга церебральной гемодинамики и индивидуального подхода к выбору параметров респираторной поддержки.

Ключевые слова: искусственная вентиляция легких, положительное давление в конце выдоха, паттерны мозгового кровотока, острое нарушение мозгового кровообращения, транскраниальная ультразвуковая доплерография.

CEREBRAL HEMODYNAMICS ASSESSED BY LINEAR BLOOD FLOW VELOCITIES DURING MECHANICAL VENTILATION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE DEPENDING ON POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE

Matryoshkin V. A. ORCID ID 0000-0003-2218-9361,
Voennov O. V. ORCID ID 0000-0002-7872-0310,
Kuvshinov I. A. ORCID ID 0009-0006-7552-6674

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University", Nizhny Novgorod, Russian Federation, skorp883@yandex.ru

Objective: To evaluate the effects of different levels of positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation on linear cerebral blood flow velocity parameters in patients with acute ischemic stroke requiring respiratory support. A prospective study included 25 patients with ischemic stroke requiring mechanical ventilation. Transcranial Doppler ultrasound was used to monitor systolic and diastolic velocities, pulsatility index, and resistance index during sequential changes in positive end-expiratory pressure from 3 to 9 cm H_2O. Analysis

was performed on the side of the lesion. Statistical analysis included generalized estimating equations, multivariate regression analysis adjusted for clinical and morphological covariates (positive end-expiratory pressure, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, midline shift), and Bonferroni correction for prespecified within-group post-hoc comparisons. Results: Increasing positive end-expiratory pressure was associated with a linear trend of increasing systolic velocity and pulsatility index, decreasing diastolic velocity, and increasing resistance index ($p<0.001$). On day 3 at positive end-expiratory pressure 9 cm H_2O, systolic velocity was 95.8 ± 4.8 cm/s in the poor-outcome group and 91.1 ± 6.1 cm/s in survivors; pulsatility index was 1.93 ± 0.35 and 1.25 ± 0.16, respectively. In the poor-outcome group, the proportion of impaired perfusion descriptively increased from 38.5% to 69.2%. Multivariate analysis confirmed an independent association between positive end-expiratory pressure level and pulsatility index ($\beta=0.07$; $p<0.001$). Conclusion: In the studied sample, positive end-expiratory pressure 3-6 cm H_2O was associated with less pronounced changes in transcranial Doppler parameters compared with positive end-expiratory pressure 9 cm H_2O. Larger studies are needed to develop clinical recommendations. These findings justify the need for cerebral hemodynamic monitoring and an individualized approach to respiratory support parameters.

Keywords: mechanical ventilation, positive end-expiratory pressure, cerebral blood flow patterns, acute cerebrovascular accident, transcranial Doppler ultrasonography.

Введение

Как известно, в ряде случаев, при проведении интенсивной терапии пациентов с ишемическим инсультом возникают показания для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [1; 2]. Выделяют показания для инициации ИВЛ по легочным и внелегочным причинам [3]. Показания для начала ИВЛ по легочным причинам связаны с развитием гипоксемической или вентиляционной острой дыхательной недостаточностью (ОДН) [3]. По внелегочным причинам ИВЛ показана при депрессии сознания, нарушении проходимости дыхательных путей или неадекватном газообмене [3; 4]. В этом случае ИВЛ является патогенетическим методом лечения, позволяющим обеспечить адекватный газовый состав крови и профилактировать церебральную гипоксию, ишемию, гипоэргоз, а значит предотвращать вторичные ишемические и гипоксические повреждения головного мозга [5].

При проведении ИВЛ по внелегочным причинам рекомендовано использовать подходы к выбору режимов и параметров вентиляции аналогично ИВЛ по легочным причинам [6]. Вместе с тем и в том, и в другом случае было бы полезно не только контролировать адекватность ИВЛ по параметрам минутной вентиляции, оксигенации и респираторной механики дыхания, но и состояние мозгового кровотока. Как уже ранее установлено, выделяют несколько паттернов мозгового кровотока, определяемых с помощью параметров линейных скоростей мозгового кровотока. Наряду с состоянием нормоперфузии, выделяют несколько патологических паттернов: гипоперфузия, ангиоспазм, затруднённая перфузия, гиперперфузия [7]. Каждый из паттернов определяется линейными показателями мозгового кровотока - систолической и диастолической скоростью, а также индексами резистивности и пульсационным [7; 8]. Считается, что данные показатели в свою очередь зависят от тонуса сосудов, упругоэластических свойств вещества мозга, миокардиальной функции, волемии и состояния ауторегуляции мозгового кровотока [7]. Каждый из этих параметров, в свою очередь, зависит от характера патологического процесса в головном мозге, состояния

циркуляторной и респираторной системы. Полная оценка церебральной гемодинамики требует комплексного подхода. В настоящем исследовании авторы использовали транскраниальную доплерографию (ТКДГ), которая является признанным и широко используемым в клинической практике косвенным методом оценки церебрального кровотока. Хотя ТКДГ не измеряет объемный кровоток напрямую, такие параметры, как систолическая (Vs) и диастолическая (Vd) скорости, а также производные индексы (PI, RI), являются валидированными маркерами состояния крупных артерий (средней мозговой артерии) и сосудистого сопротивления [8].

Изменения этих параметров, особенно в динамике, закономерно интерпретируются как изменения в церебральной гемодинамике. В данном исследовании авторы наблюдали не изолированные колебания скоростей, а систематический сдвиг в паттернах кровотока (переход от гипоперфузии к затрудненной перфузии), что отражает изменение гемодинамики на уровне крупных сосудов.

Перевод пациентов на ИВЛ приводит, с одной стороны, к ожидаемым положительным эффектам, таким как улучшение оксигенации и вентиляции. Но вместе с тем отмечаются и ранее описанные негативные влияния на миокардиальную и респираторную функции [4; 6], в том числе связанные с установлением нефизиологического постоянного положительного давления в обе фазы дыхательного цикла: в фазу аппаратного вдоха и в фазу аппаратного выдоха. Следовательно, наличие и вариация постоянного положительного давления в дыхательных путях при аппаратных вдохе и выдохе - от максимума к минимуму косвенно могут влиять на значения линейных скоростей мозгового кровотока. Ранее установлено, что для пациентов с сохраненной ауторегуляцией и отсутствием внутричерепной гипертензии эти влияния не существенны. Однако у пациентов с травматическими и не травматическими повреждениями головного мозга механизмы ауторегуляции потенциально могут быть нарушены. А значит, возможности ауторегуляторной церебральной регуляции для поддержания адекватного кровотока могут быть недостаточны. Патофизиологической основой предполагаемого влияния может служить механизм передачи повышенного внутригрудного давления в систему церебральных вен. Повышение ПДКВ неизбежно приводит к повышению среднего давления в дыхательной системе на протяжении обеих фаз дыхательного цикла и способно увеличивать центральное венозное давление, что может затруднять венозный отток из полости черепа. Данное воздействие потенциально способно приводить к изменениям артериального притока, регистрируемым с помощью ТКДГ [9; 10].

Важно подчеркнуть, что в настоящем исследовании прямое измерение внутричерепного давления не проводилось. Наблюдаемые изменения ТКДГ-показателей интерпретируются как косвенные признаки возможных гемодинамических сдвигов, а не как

прямое доказательство динамики внутричерепного давления. В настоящем исследовании была предпринята попытка минимизировать влияние сторонних факторов на церебральную гемодинамику. Протокол предусматривал поддержание стабильной гемодинамики, исключающей гипоперфузию (среднее артериальное давление (АД) ≥65 мм рт. ст.), нормоволемии и нормокапнии (парциальное давление углекислого газа (PaCO2) 35-45 мм рт. ст.), что позволяет в значительной степени изолировать эффект изменений ПДКВ от колебаний системного АД и вазоактивного влияния углекислого газа. У 5 пациентов в группе летального исхода применялся норадреналин для поддержания целевого АД, однако все пациенты имели стабильную гемодинамику на момент измерений (среднее АД ≥65 мм рт. ст.), что исключает гипоперфузию как основной механизм наблюдаемых изменений.

Кроме того, установлено, что паттерны мозгового кровотока могут трансформироваться один в другой у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) [10; 11]. Следовательно, при проведении ИВЛ у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) целесообразно изучить влияние давления в дыхательных путях, поскольку, возможно, требуется учитывать это влияние на параметры мозгового кровотока при различных его паттернах, устанавливая те или иные значения давления в дыхательных путях. Как известно, при проведении ИВЛ одним из параметров давления в дыхательных путях является ПДКВ - положительное давление в конце выдоха, которое является минимальным давлением, но постоянно действующим фактором. При проведении ИВЛ в режимах с управлением по давлению максимальное давление в дыхательных путях соответствует значению давления на вдохе при контролируемой (управляемой - PC) ИВЛ и значению давления поддержки при поддерживающей ИВЛ - Pressure Support (PS). При проведении ИВЛ в режимах с управлением по объёму величина верхнего (пикового) давления является производной величиной, зависящей от сопротивления и податливости дыхательной системы. Значение ПДКВ, выбираемое для пациентов без легочной патологии (пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)), как правило, находится в пределах от 3 до 10 см вод. ст. У пациентов с нарушенной податливостью лёгких ПДКВ могут быть установлены в пределах от 10 до 20 см вод. ст.

В связи с этим **целью настоящего исследования** явилось: изучение изменений параметров линейных скоростей мозгового кровотока при изменении ПДКВ во время проведения ИВЛ у пациентов с ОНМК, интубированных по внелегочным показаниям.

Исследование не было зарегистрировано в международных реестрах, что может ограничивать возможность включения данных в систематические обзоры и метаанализы.

Материалы и методы исследования

Было проведено одноцентровое проспективное исследование. В исследование были включены 25 пациентов ОНМК по ишемическому типу. Давность сосудистой катастрофы не превышала 10 часов. При поступлении в стационар и отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) регионального сосудистого центра Владимирской области (РСЦ) пациенты проходили стандартное обследование и получали стандартную интенсивную терапию для стабилизации их состояния, согласно существующим клиническим рекомендациям [12-14].

Всем пациентам проводилось стандартное лечение, включающее патогенетическую нейротропную и симптоматическую терапию, респираторную поддержку в виде искусственной вентиляции легких (ИВЛ) по показаниям, антибактериальную терапию, инфузионно-трансфузионную терапию для коррекции водно-электролитного баланса, кислородной емкости крови, онкотического давления и профилактики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), энтеральное и парентеральное питание, профилактику стрессовых язв, профилактику тромбоэмболизма и геморрагических осложнений. Размер выборки (n=25) был определен на основе предварительных данных пилотного исследования, где минимальный клинически значимый эффект изменения скоростных показателей кровотока составил 10%. Для достижения мощности 80% при уровне значимости 0.05 потребовалось включение не менее 20 пациентов. Увеличение до 25 человек позволило учесть возможные исключения.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ г. Нижний Новгород (протокол ЛЭК № 4 от 26.04.2024 г.).

В исследование включили 25 пациентов в возрасте от 47 до 80 лет. На момент первичного обследования средний возраст составил 65,1 ± 7,8 года. Из них - 11 женщин и 14 мужчин Критерии включения: пациенты с ОНМК по ишемическому типу, интубированные по внелегочным показаниям. Отсутствие тяжелой сопутствующей легочной патологии. Стабильная гемодинамика (АДср ≥65 мм рт. ст.). Критерии исключения: черепно-мозговая травма, клинические и инструментальные признаки выраженной внутричерепной гипертензии (смещение срединных структур более 10 мм по данным компьютерной томографии, компрессия цистерн основания мозга, признаки транстенториального вклинения). Тяжелая сердечная недостаточность (фракция выброса (ФВ)<30%).

По локализации, размеру очага, объему очага, смещению срединных структур и перифокальному отеку пациенты представлены в таблице 2. По возрасту, половому составу, росту, весу, индексу массы тела (ИМТ), тяжести состояния пациенты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительный анализ антропометрических и клинических показателей у пациентов с ОНМК в зависимости от исхода лечения (данные представлены как M ± SD/ Me [Q1-Q3])

Показатель	Общая выборка (n=25)	Летальный исход (n=13)	Выжившие (n=12)	p-значение
Возраст, лет	65.1 ± 7.8 / 66 [60-70]	68.2 ± 7.5 / 70 [65-74]	62.8 ± 7.1 / 62 [57-67]	0.043
Рост, м	1.66 ± 0.10 / 1.65 [1.60-1.72]	1.65 ± 0.11 / 1.64 [1.58-1.70]	1.67 ± 0.09 / 1.68 [1.62-1.74]	0.621
APACHE II, баллы	26.9 ± 10.1 / 28 [18-35]	33.1 ± 6.2 / 34 [30-38]	20.3 ± 5.7 / 20 [16-24] *	<0.001
Вес, кг	71.2 ± 11.3 / 70 [63-80]	69.8 ± 10.4 / 70 [63-78]	72.7 ± 12.1 / 73 [65-82]	0.521
ИМТ, кг/м²	25.2 ± 2.6 / 25.0 [23.5-27.0]	25.6 ± 2.8 / 25.8 [23.8-27.5]	24.8 ± 2.4 / 24.5 [23.0-26.5]	0.423
ШКГ, баллы	8.5 ± 1.8 / 9 [7-10]	7.6 ± 1.9 / 8 [6-9]	9.4 ± 1.3 / 10 [9-11]	0.008
Пол (мужчины/женщины)	14/11	8/5	6/6	0.702

Примечание: таблица составлена авторами на основе данных исследования. APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ИМТ - индекс массы тела; ШКГ - шкала ком Глазго. Для непрерывных переменных использованы: t-критерий Стьюдента (нормальное распределение: возраст, рост, вес, ИМТ); U-критерий Манна - Уитни (распределение, отличное от нормального: APACHE II, ШКГ); χ^2 - критерий для качественных переменных.

Таблица 2

Локализация, морфология очагов и клинические параметры у пациентов с ОНМК на ИВЛ

Параметр	Летальный исход (n=13)	Выжившие (n=12)	p-значение
Локализация очага, n (%)			
Полушарные	6 (46.2%)	5 (41.7%)	0.801
Стволовые	7 (53.8%)	2 (16.7%)	0.027
Мозжечковые	0 (0%)	5 (41.7%)	0.003

Размер очага, см			
Средние ± SD	4.8 ± 1,2	3.1 ± 0.9	0.002
Медиана [Q1-Q3]	4.5 [4.0-5.5]	3.0 [2.5-3.5]	
Категория размера, n (%)			
Крупные (>5 см)	8 (61.5%)	1 (8.3%)	0.001
Средние (3-5 см)	5 (38.5%)	7 (58.3%)	0.301
Малые (<3 см)	0 (0%)	4 (33.3%)	0.015
Объем очага, мл	35.2 ± 12.1	18.6 ± 7.8	0.001
Смещение серединных структур, мм	8.4 ± 2.3	3.9 ± 1.5	<0.001
Перифокальный отек, n (%)	11 (84.6%)	3 (25.0%)	0.002

Примечание: таблица составлена авторами на основе данных исследования. Данные представлены как M ± SD / Me [Q1-Q3] для количественных показателей. Для сравнения групп использованы: t-критерий (нормальное распределение), U-критерий Манна - Уитни (распределение, отличное от нормального), точный критерий Фишера (категориальные переменные при n < 5).

Методика включения пациентов в исследование: в случае необходимости перевода на ИВЛ среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ, для пациентов с ОНМК по внелегочным показаниям, при наличии критериев включения и отсутствии критериев исключения, пациенты включались в исследование. После перевода пациента на ИВЛ вентиляция проводилась в режиме PS, параметры ИВЛ подбирались согласно концепции протективной вентиляции таким образом, чтобы обеспечить нормооксигенацию (пульсоксиметрическая сатурация кислорода более 95% и парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) более 80 мм рт. ст.) и нормовентиляцию ($PetCO_2$ 35-45 мм рт. ст.) при исходном значении ПДКВ 3 см вод. ст., что при отсутствии тяжёлой лёгочной патологии соответствует нормокапнии ($PaCO_2$ 35-45 мм рт. ст.). Также обеспечивалось состояние нормоволемии. У 5 пациентов в группе летального исхода для поддержания целевого АД применялся норадреналин, однако все пациенты имели стабильную гемодинамику на момент измерений (среднее АД ≥65 мм рт. ст.), что исключает гипоперфузию как основной механизм наблюдаемых изменений. Регистрировали параметры респираторной механики: податливость и сопротивление дыхательной системы, среднее и пиковое давление в дыхательных путях. Проводили ТКДГ сосудов головного мозга.

Транскраниальную доплерографию проводили по стандартной методике с использованием фазированного датчика 2,25 МГц (Philips CX-50). Регистрировали систолическую (Vs) и диастолическую (Vd) скорости, пульсационный индекс (PI) и индекс резистентности (RI) в средней мозговой артерии [7; 8]. При анализе линейной скорости кровотока (ЛСК) за норму брали следующие показатели: Vmax: 80-100 см/сек., Vmin: 30-50 см/сек., PI: 0,7-1,0, RI: 0,5 [8].

Определялись ЛСК и выявлялся паттерн мозгового кровотока на стороне поражения и контралатеральной стороне. Затем увеличивали значение ПДКВ до уровня 6 см вод. ст. Корригировали дыхательный объем и давление вдоха в пределах значений протективной вентиляции, также обеспечивали нормоксигенацию, нормокапнию и нормоволемию. Проводили ТКДГ по описанной выше методике. Затем увеличивали значение ПДКВ до уровня 9 см вод. ст. Корригировали дыхательный объем и давление вдоха в пределах значений протективной вентиляции. Также обеспечивали нормоксигенацию, нормокапнию и нормоволемию. Проводили ТКДГ по описанной выше методике. Данные фиксировали в регистрационной карте. Исследования проводили на 1-е и 3-е сутки респираторной поддержки для оценки показателей ЛСК и определения паттерна мозгового кровотока (МК). На основании сводных данных анализировались изменения показателей ЛСК, пульсационного индекса и индекса сопротивления в ответ на изменения ПДКВ при значениях 3, 6, 9 см вод. ст. Также учитывали возможную трансформацию паттернов. Анализ проводился на стороне поражения (ипсилатерально). Сравнение с контралатеральной стороной не проводилось. В дальнейшем оценивалась динамика паттернов МК и учитывались исходы госпитализации, для чего дифференцировали пациентов на выживших и летальных.

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью программы Excel, программы SPSS-23 для Windows (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc. Chicago IL, USA). Формат представления данных:

непрерывные переменные - для всех параметров использовали формат M ± SD / Me [Q1-Q3] (среднее ± стандартное отклонение / медиана с межквартильным размахом) в связи с небольшим объемом выборки (n=25);

категориальные переменные - представлены в виде абсолютных значений и процентов (n, %).

Примененные статистические методы:

проверка нормальности распределения - тест Шапиро - Уилка для оценки нормальности распределения всех непрерывных переменных;

сравнение групп - для непрерывных переменных с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента; для непрерывных переменных с распределением,

отличным от нормального - U-критерий Манна – Уитни; для категориальных переменных - точный критерий Фишера или χ^2-критерий в зависимости от объема выборки.

Оценка динамики показателей (повторные измерения). Для оценки влияния ПДКВ на показатели церебральной гемодинамики применялась обобщенная линейная модель с поправкой на повторные измерения (Generalized Estimating Equations, GEE) с обменной корреляционной структурой (exchangeable correlation matrix). Зависимыми переменными являлись абсолютные значения Vs, Vd, PI и RI. Распределение - гауссовское, функция связи - тождественная. Идентификатором кластера выступал идентификационный номер пациента. В модель в качестве фиксированных факторов были включены: уровень ПДКВ (категориальная переменная: 3, 6, 9 см вод. ст.), сутки наблюдения (категориальная переменная: 1-е, 3-и) и группа исхода (летальный исход / выжившие), а также попарные взаимодействия ПДКВ × сутки и ПДКВ × исход. Все пациенты имели полные измерения на 1-е и 3-и сутки.

Для попарных межгрупповых сравнений между группами исхода (летальный исход против выживших) применялся U-критерий Манна - Уитни. Эти межгрупповые сравнения носили разведочный характер, не включались в семейство сравнений с поправкой Бонферрони и не использовались для подтверждающих выводов. Для внутригрупповых апостериорных (post-hoc) сравнений между уровнями ПДКВ (3 против 6, 6 против 9, 3 против 9 см вод. ст.) использовался критерий знаковых рангов Уилкоксона. Поправка Бонферрони применялась отдельно для каждого сочетания группы исхода и суток наблюдения к 9 заранее определённым сравнениям: три попарных контраста уровней ПДКВ для каждого из трёх показателей (Vs, Vd, PI). Скорректированное критическое значение α составило 0,05/9 = 0,0056. В таблице 3 p-значения этих апостериорных сравнений не приводятся; p в последнем столбце таблицы 3 относится исключительно к линейному тренду в модели GEE и не является исходным или скорректированным p-значением попарного апостериорного сравнения. RI в семейство апостериорных сравнений с поправкой Бонферрони не включался и оценивался в модели GEE как вторичный показатель. Динамика категориальных паттернов перфузии между 1-ми и 3-ми сутками представлена парными матрицами индивидуальных переходов с маргинальными итогами для обеих групп. Ввиду малого числа наблюдений формальный многокатегориальный парный тест не использовался для подтверждающих выводов.

Первичная конечная точка: в качестве первичной конечной точки было определено изменение пульсационного индекса (PI). Вторичными конечными точками являлись изменения систолической (Vs) и диастолической (Vd) скоростей, индекса резистентности (RI) и частоты патологических паттернов перфузии.

Многофакторный анализ: для коррекции влияния потенциальных конфаундеров был проведен многофакторный регрессионный анализ (ANCOVA) с зависимой переменной -

абсолютными значениями пульсационного индекса (PI), измеренными при каждом уровне ПДКВ на 1-е и 3-и сутки.

В связи с ограниченным размером выборки (n=25) и во избежание переобучения модели в финальную модель были включены только клинически и патофизиологически обоснованные предикторы. Выбор предикторов осуществлялся в соответствии с правилом «одна независимая переменная на 5-10 наблюдений»; при n=25 это допускает включение не более 3-5 предикторов. В финальную модель вошли:

уровень ПДКВ (категориальная переменная: 3, 6, 9 см вод. ст.) - основной исследуемый фактор;

смещение срединных структур (мм, непрерывная переменная) - как наиболее значимый морфологический фактор, отражающий масс-эффект отека (по данным таблицы 2, $p<0.001$);

APACHE II (баллы, непрерывная переменная) - как интегральный показатель тяжести состояния (по данным таблицы 1, $p<0.001$).

Остальные ковариаты (ШКГ, локализация, объем очага, перифокальный отек, использование вазопрессоров, $PetCO_2$) не были включены в финальную модель в связи с высокой корреляцией с уже включенными предикторами (коэффициенты корреляции: ШКГ с APACHE II $r =-0.71$; объем очага со смещением $r=0.82$; отек со смещением $r=0.85$), а также ввиду отсутствия статистически значимого вклада в пилотной модели.

Мультиколлинеарность оценивалась по фактору инфляции дисперсии (VIF); значения $VIF < 2$ свидетельствовали об отсутствии мультиколлинеарности. Качество модели оценивалось по скорректированному коэффициенту детерминации (R^2 adjusted).

Дополнительные расчеты: 95% доверительные интервалы для ключевых параметров. Средняя разница значений (Δ) с 95% ДИ использовалась для оценки значимости изменений.

Уровень статистической значимости: для основных моделей GEE и многофакторного анализа, а также для разведочных межгрупповых сравнений использовался двусторонний уровень $p < 0,05$. Для заранее определённых внутригрупповых апостериорных сравнений уровней ПДКВ по Vs, Vd и PI после поправки Бонферрони статистически значимыми считались различия при $p < 0,0056$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование выявило комплексные взаимосвязи между параметрами искусственной вентиляции легких и показателями церебральной гемодинамики у пациентов с ишемическим инсультом, требующих респираторной поддержки.

Таблица 3

Динамика скоростных показателей церебрального кровотока (Vs, Vd, PI, RI) при увеличении ПДКВ с 3 до 9 см вод. ст. у пациентов с ишемическим инсультом в зависимости от исхода (M ± SD)

Параметр	Группа	Сутки	ПДКВ 3	ПДКВ 6	ПДКВ 9	p (линейный тренд)*
Vs, см/с	Летальный исход (n=13)	1-е	82.1 ± 5.3	85.3 ± 5.1	88.5 ± 5.3	<0.001
		3-и	89.3 ± 4.8	92.5 ± 4.6	95.8 ± 4.8	<0.001
	Выжившие (n=12)	1-е	83.6 ± 6.4	86.7 ± 6.4	88.8 ± 6.2	<0.001
		3-и	86.2 ± 6.3	89.2 ± 6.2	91.1 ± 6.1	<0.001
Vd, см/с	Летальный исход (n=13)	1-е	28.8 ± 1.8	26.8 ± 1.9	24.7 ± 2.0	<0.001
		3-и	24.6 ± 1.9	22.4 ± 1.9	20.3 ± 2.0	<0.001
	Выжившие (n=12)	1-е	31.6 ± 2.9	30.8 ± 2.9	29.5 ± 2.8	<0.001
		3-и	30.0 ± 2.7	28.9 ± 2.7	27.6 ± 2.6	<0.001
PI	Летальный исход (n=13)	1-е	1.43± 0.28	1.54±0.29	1.65±0.31	<0.001
		3-и	1.66± 0.33	1.80±0.34	1.93±0.35	<0.001
	Выжившие (n=12)	1-е	0.88± 0.08	0.98± 0.11	1.11±0.13	<0.001
		3-и	0.99± 0.11	1.11± 0.14	1.25±0.16	<0.001
RI	Летальный исход (n=13)	1-е	0.63± 0.04	0.66±0.04	0.69±0.04	<0.001
		3-и	0.67± 0.04	0.70±0.04	0.73±0.04	<0.001
	Выжившие (n=12)	1-е	0.58± 0.02	0.61±0.02	0.64± 0.02	<0.001
		3-и	0.60± 0.02	0.63±0.02	0.66±0.02	<0.001

Примечание: таблица составлена авторами на основе данных исследования. p в последнем столбце относится к линейному тренду при увеличении ПДКВ, оценённому с помощью GEE с поправкой на повторные измерения, и не является p-значением апостериорного попарного сравнения. Для внутригрупповых апостериорных сравнений уровней ПДКВ по Vs, Vd и PI поправка Бонферрони применялась отдельно для каждого сочетания группы исхода и суток наблюдения: четыре независимых семейства (2 группы × 2 суток), по 9 сравнений в каждом; статистически значимыми считались различия при $p < 0{,}0056$. Эти апостериорные p-значения в таблице не приводятся. RI в данные семейства

сравнений не включался и оценивался как вторичный показатель в модели GEE. Межгрупповые сравнения носили разведочный характер и не использовались для подтверждающих выводов. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (M ± SD).

Увеличение ПДКВ с 3 до 9 см вод. ст. сопровождалось статистически значимым линейным трендом роста систолической скорости (Vs) и пульсационного индекса (PI), а также снижения диастолической скорости (Vd) и повышения индекса резистентности (RI) во всех группах и временных точках ($p<0.001$ для всех показателей (табл. 3). Прирост Vs при увеличении ПДКВ с 3 до 9 см вод. ст. у пациентов с летальным исходом составил +6.4 см/с на 1-е сутки и +6.5 см/с на 3-и сутки, тогда как у выживших +5.2 и +4.9 см/с соответственно. Снижение Vd у пациентов с летальным исходом также было более выраженным: -4.1 см/с против -2.1 см/с на 1-е сутки и -4.3 см/с против -2.4 см/с на 3-и сутки. Межгрупповые сопоставления этих изменений рассматривались как exploratory и не использовались для подтверждающих выводов.

У пациентов с летальным исходом изменения гемодинамических параметров в целом были более выраженными, чем в группе выживших. На 1-е сутки при всех уровнях ПДКВ средние значения Vd были ниже, а PI и RI - выше, чем у выживших. На 3-и сутки при ПДКВ 9 см вод. ст. Vs составляла 95.8 ± 4.8 см/с против 91.1 ± 6.1 см/с у выживших, PI - 1.93 ± 0.35 против 1.25 ± 0.16, Vd - 20.3 ± 2.0 против 27.6 ± 2.6 см/с, RI - 0.73 ± 0.04 против 0.66 ± 0.02. Эти межгрупповые различия приведены как exploratory-наблюдения; подтверждающие выводы основывались на результатах модели GEE и многофакторного анализа.

Особого внимания заслуживает динамика пульсационного индекса. У пациентов с летальным исходом уже на 1-е сутки при ПДКВ 3 PI составлял 1.43 ± 0.28, что превышает указанную в методах верхнюю границу референсного диапазона (1.0). К 3-м суткам при ПДКВ 9 PI достигал 1.93 ± 0.35. У выживших при тех же условиях PI составлял 1.25 ± 0.16: это значение ниже, чем в группе летального исхода, но также превышает верхнюю границу указанного в методах референсного диапазона 0.7-1.0.

К 3-м суткам наблюдения в группе летального исхода отмечалось ухудшение показателей церебральной гемодинамики. При ПДКВ 3 см вод. ст. систолическая скорость кровотока увеличилась на 7,2 см/с. Пульсационный индекс при ПДКВ 3, 6 и 9 см вод. ст. увеличился соответственно на 0,23, 0,26 и 0,28, а диастолическая скорость снизилась соответственно на 4,2, 4,4 и 4,4 см/с. У выживших изменения были менее выраженными. Сочетание роста систолической скорости с одновременным снижением диастолической скорости согласуется с увеличением периферического сосудистого сопротивления. Эти

изменения следует интерпретировать с учётом результатов модели повторных измерений, а не отдельных нескорректированных попарных сравнений.

В группе выживших гемодинамические изменения были менее выраженными. При ПДКВ 3 см вод. ст. средние значения PI составляли 0.88 ± 0.08 на 1-е сутки и 0.99 ± 0.11 на 3-и сутки, то есть находились в указанном референсном диапазоне 0.7-1.0. При повышении ПДКВ до 6-9 см вод. ст. отдельные средние значения PI превышали 1.0; на 3-и сутки при ПДКВ 9 см вод. ст. PI достигал 1.25 ± 0.16. Поэтому полученные данные не позволяют утверждать, что у выживших PI сохранялся в диапазоне 0.7-1.0 при всех уровнях ПДКВ. В целом у выживших увеличение PI и изменение скоростных показателей были менее выраженными, чем в группе летального исхода.

В группе пациентов с летальным исходом распределение перфузионных паттернов к 3-м суткам изменилось (табл. 4): доля затрудненной перфузии увеличилась с 38.5% до 69.2%, доля гипоперфузии уменьшилась с 46.2% до 0%, а доля гиперперфузии увеличилась с 15.4% до 30.8%. Эти изменения представлены описательно и не интерпретируются как статистически подтверждённая межсуточная динамика. У выживших распределение паттернов изменялось менее выраженно: затрудненная перфузия отмечалась у 16.7% на 1-е сутки и у 25.0% на 3-и сутки, гипоперфузия - у 58.3% в обе временные точки, гиперперфузия - у 8.3% в обе временные точки, нормальная перфузия - у 16.7% и 8.3% соответственно.

Таблица 4

Парные матрицы переходов паттернов мозгового кровотока между 1-ми и 3-ми сутками

А. Летальный исход (n=13)					
1-е сутки ↓ / 3-и сутки →	Затруднённая	Гипоперфузия	Гиперперфузия	Нормальная	Всего
Затруднённая перфузия	4	0	1	0	5
Гипоперфузия	5	0	1	0	6
Гиперперфузия	0	0	2	0	2
Нормальная перфузия	0	0	0	0	0
Всего на 3-и сутки	9	0	4	0	13
Б. Выжившие (n=12)					
1-е сутки ↓ /	Затруднённая	Гипоперфузия	Гиперперфузия	Нормальная	Всего

3-и сутки →					
Затруднённая перфузия	2	0	0	0	2
Гипоперфузия	0	7	0	0	7
Гиперперфузия	0	0	1	0	1
Нормальная перфузия	1	0	0	1	2
Всего на 3-и сутки	3	7	1	1	12

Примечание: строки соответствуют паттерну на 1-е сутки, столбцы - паттерну на 3-и сутки. В крайнем правом столбце и нижней строке каждой панели приведены маргинальные итоги. Данные представлены как абсолютное количество пациентов (n).

С учётом малого числа наблюдений и редких переходов между отдельными категориями формальный многокатегориальный парный тест динамики паттернов не использовался для подтверждающих выводов. Для проверки ранее обсуждавшегося p-значения дополнительно выполнено бинарное сопоставление «затруднённая перфузия» против «остальных паттернов». В группе летального исхода число разнонаправленных переходов составило 1 и 5; точный двусторонний критерий Макнемара даёт p = 0,21875. В группе выживших число разнонаправленных переходов составило 0 и 1; точный двусторонний критерий Макнемара даёт p = 1,000. Оба расчёта рассматриваются как вспомогательные и не используются для подтверждающих выводов.

Парные переходы полностью согласуются с маргинальными итогами таблицы 4. В группе летального исхода из 5 пациентов с затруднённой перфузией на 1-е сутки у 4 (80%) этот паттерн сохранился на 3-и сутки, у 1 пациента трансформировался в гиперперфузию. Из 6 пациентов с гипоперфузией на 1-е сутки у 5 (83,3%) к 3-м суткам развилась затруднённая перфузия, у 1 - гиперперфузия. Оба пациента с гиперперфузией на 1-е сутки сохранили этот паттерн. На 3-и сутки в группе летального исхода насчитывалось 9 пациентов с затруднённой перфузией, 0 с гипоперфузией и 4 с гиперперфузией. В группе выживших оба пациента с затруднённой перфузией, все 7 пациентов с гипоперфузией и 1 пациент с гиперперфузией сохранили исходный паттерн. Из 2 пациентов с нормальной перфузией у 1 на 3-и сутки развилась затруднённая перфузия, у 1 нормальный паттерн сохранился. Поэтому на 3-и сутки у выживших отмечались 3 случая затруднённой перфузии, 7 - гипоперфузии, 1 - гиперперфузии и 1 - нормальной перфузии (табл. 4).

Результаты многофакторного анализа. Для подтверждения независимости выявленных эффектов был проведен многофакторный регрессионный анализ (ANCOVA) с зависимой

переменной - абсолютными значениями PI. В финальную модель были включены три предиктора: уровень ПДКВ, смещение срединных структур и APACHE II (обоснование выбора представлено в разделе «Материалы и методы»). После коррекции по всем указанным ковариатам статистически значимыми предикторами изменения пульсационного индекса оказались уровень ПДКВ (β=0.072; 95% ДИ 0.042-0.102; p<0.001) и смещение срединных структур (β=0.081; 95% ДИ 0.011-0.151; p=0.032).

APACHE II не достиг статистической значимости (β=0.006; 95% ДИ -0.001–0.013; p=0.085), что, вероятно, связано с ограниченным размером выборки.

Качество модели было высоким: скорректированный $R^2 = 0.803$; максимальный VIF = 1.24, что свидетельствует об отсутствии мультиколлинеарности. Полные данные представлены в таблице 5.

Полученные результаты подтверждают, что изменения PI при увеличении ПДКВ являются самостоятельным эффектом, не объясняемым исключительно тяжестью состояния пациентов или масс-эффектом отека. Влияние смещения срединных структур ожидаемо и отражает вклад масс-эффекта отека в нарушение венозного оттока и ухудшение перфузии.

Таблица 5

Результаты многофакторного анализа (ANCOVA) для пульсационного индекса (PI)

Переменная	β-коэффициент	Стандартная ошибка	95% ДИ	p-значение
Уровень ПДКВ (3→6→9 см вод. ст.)	0.072	0.015	0.042 - 0.102	< 0.001
Смещение срединных структур (мм)	0.081	0.035	0.011 - 0.151	0.032
APACHE II (баллы)	0.006	0.0035	-0.001 - 0.013	0.085

Примечание: модель скорректирована по всем указанным предикторам. $R^2 = 0.812$; скорректированный $R^2 = 0.803$. Жирным выделены статистически значимые предикторы ($p < 0,05$). ANCOVA - ковариационный анализ; ДИ - доверительный интервал.

Обнаруженные изменения гипотетически могут быть объяснены несколькими патофизиологическими механизмами. Повышение ПДКВ приводит к увеличению внутригрудного давления, что потенциально может затруднять венозный отток из полости черепа и способствовать развитию венозного застоя [9; 10]. Данное воздействие потенциально способно приводить к изменениям артериального притока, регистрируемым с помощью ТКДГ. Важно подчеркнуть, что в настоящем исследовании прямое измерение внутричерепного давления не проводилось. Наблюдаемые изменения ТКДГ-показателей

интерпретируются как косвенные признаки возможных гемодинамических сдвигов, а не как прямое доказательство динамики внутричерепного давления. Однако наблюдаемое у пациентов с летальным исходом парадоксальное сочетание роста Vs с одновременным снижением Vd свидетельствует о грубом нарушении ауторегуляции и развитии феномена «избыточной перфузии» (luxury perfusion) [5], что характерно для срыва компенсаторных механизмов.

В группе летального исхода наблюдалось описательное перераспределение паттернов перфузии: доля затрудненной перфузии увеличилась с 38.5% до 69.2%, гипоперфузии уменьшилась с 46.2% до 0%, а гиперперфузии увеличилась с 15.4% до 30.8%. С учётом малого размера выборки и отсутствия подтверждающего парного категориального анализа эти изменения следует трактовать как описательное наблюдение, а не как доказанную статистически значимую динамику. Возможным патофизиологическим объяснением может быть феномен no-reflow [15], однако в настоящем исследовании реперфузионная терапия (системная тромболитическая или эндоваскулярная) не проводилась, поэтому такая интерпретация остаётся предположительной. У выживших распределение паттернов было сравнительно стабильным; само по себе это наблюдение не позволяет делать вывод о сохранности компенсаторных механизмов.

Полученные данные имеют важное клиническое значение. У пациентов с ишемическим инсультом, находящихся на ИВЛ, выбор уровня ПДКВ должен осуществляться с учётом его влияния на церебральную гемодинамику. В нашем исследовании уровень ПДКВ 3-6 см вод. ст. ассоциировался с менее выраженными изменениями ТКДГ-показателей по сравнению с ПДКВ 9 см вод. ст. Использование ПДКВ 9 см вод. ст. у пациентов с уже имеющимися нарушениями ауторегуляции может усугублять ишемическое повреждение и способствовать прогрессированию отека головного мозга, особенно у пациентов с обширными очагами и признаками дислокации. Мониторинг церебральной гемодинамики с помощью ТКДГ может служить полезным инструментом для индивидуальной оптимизации параметров респираторной поддержки [16].

Для разработки клинических рекомендаций по выбору оптимального уровня ПДКВ необходимы дальнейшие проспективные исследования на более крупных выборках.

Вместе с тем следует признать, что небольшой объем выборки, отсутствие прямого измерения внутричерепного давления и ограниченные возможности подтверждающего анализа редких категориальных переходов не позволяют сделать окончательные выводы. Результаты анализа паттернов перфузии следует рассматривать как описательные и гипотезообразующие; полученные данные могут служить основой для планирования

дальнейших исследований с заранее заданным планом статистического анализа и большей выборкой.

Заключение

В исследованной выборке ПДКВ 3-6 см вод. ст. ассоциировался с менее выраженными изменениями ТКДГ-показателей по сравнению с ПДКВ 9 см вод. ст. Для разработки клинических рекомендаций необходимы более крупные исследования. Полученные данные обосновывают необходимость мониторинга церебральной гемодинамики и индивидуального подхода к выбору параметров респираторной поддержки.

Список литературы

1. GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // Lancet Neurol. 2024. Vol. 23. № 10. P. 973–1003. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00369-7.
2. Feigin V. L., Brainin M., Norrving B., et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022 // Int J. Stroke. 2022. Vol. 17. № 1. P. 18–29. DOI: 10.1177/17474930211065917.
3. Robba C., Bonatti G., Battaglini D., et al. Mechanical ventilation in patients with acute ischaemic stroke: from pathophysiology to clinical practice // Crit Care. 2019. Vol. 23. № 1. P. 388. DOI: 10.1186/s13054-019-2662-8.
4. Iavarone I. G., Rocco P. R. M., Grieco D. L., et al. Pathophysiology and clinical applications of PEEP in acute brain injury // Intensive Care Med. 2025. Vol. 51. № 11. P. 2104–2116. DOI: 10.1007/s00134-025-08111-9.
5. Bankole N. D. A., Dujardin P. A., Bala F., Ehrmann S., Desplobain K., Patat F., Boulouis G. Transcranial Doppler ultrasound for the diagnosis of large vessel occlusion in patients with acute ischemic stroke: A systematic review // Clin Neurol Neurosurg. 2024. Vol. 245. P. 108506. DOI: 10.1016/j.clineuro.2024.108506.
6. Giardina A., Cardim D., Ciliberti P., et al. Effects of positive end-expiratory pressure on cerebral hemodynamics in acute brain injury patients // Front Physiol. 2023. Vol. 14. P. 1139658. DOI: 10.3389/fphys.2023.1139658.
7. Blanco P., Abdo-Cuza A. Transcranial Doppler ultrasound in neurocritical care // J. Ultrasound. 2018. Vol. 21. № 1. P. 1–16. DOI: 10.1007/s40477-018-0282-9.
8. Elting J. W. J., Tas J., Aries M. J., Czosnyka M., Maurits N. M. Dynamic cerebral autoregulation estimates derived from near infrared spectroscopy and transcranial Doppler are similar after correction for transit time and blood flow and blood volume oscillations // J. Cereb Blood Flow Metab. 2020. Vol. 40. № 1. P. 135–149. DOI: 10.1177/0271678X18806107.

9. Claassen J. A. H. R., Thijssen D. H. J., Panerai R. B., Faraci F. M. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation // Physiol Rev. 2021. Vol. 101. № 4. P. 1487–1559. DOI: 10.1152/physrev.00022.2020.

10. Calviello L. A., Zeiler F. A., Donnelly J., et al. Cerebrovascular consequences of elevated intracranial pressure after traumatic brain injury // Acta Neurochir Suppl. 2021. Vol. 131. P. 43–48. DOI: 10.1007/978-3-030-59436-7_10.

11. Czosnyka M., Smielewski P., Kirkpatrick P., et al. Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients // Stroke. 1996. Vol. 27. № 10. P. 1829–1834. DOI: 10.1161/01.str.27.10.1829.

12. Powers W. J., Rabinstein A. A., Ackerson T., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines // Stroke. 2019. Vol. 50. № 12. P. e344–e418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211.

13. Wintermark M., Sanelli P. C., Albers G. W., et al. Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: a joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology, and the Society of NeuroInterventional Surgery // AJNR Am J Neuroradiol. 2013. Vol. 34. № 11. P. E117–E127. DOI: 10.3174/ajnr.A3690.

14. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения: приказ № 928н от 15 ноября 2012 г. [Электронный ресурс]. URL: https://minzdrav.gov.ru/documents/9104 (дата обращения: 01.06.2026).

15. Mujanovic A., Ng F., Meinel T. R., et al. No-reflow phenomenon in stroke patients: a systematic literature review and meta-analysis of clinical data // Int J. Stroke. 2024. Vol. 19. № 1. P. 58–67. DOI: 10.1177/17474930231180434.

16. Rasulo F. A., Bertuetti R., Robba C., et al. The accuracy of transcranial Doppler in excluding intracranial hypertension following acute brain injury: a multicenter prospective pilot study // Crit Care. 2017. Vol. 21. № 1. P. 44. DOI: 10.1186/s13054-017-1632-2.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.