

На правах рукописи

Бельшев Сергей Юрьевич

**СЕПТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ:
АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ**

14.01.20 – Анестезиология - реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата наук

Екатеринбург - 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе Государственного учреждения здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница №1»

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, профессор **Давыдова Надежда Степановна**

Официальные оппоненты

Доктор медицинских наук **Зислин Борис Давыдович**

Кандидат медицинских наук, доцент **Астахов Алексей Арнольдович**

Ведущая организация

Государственное учреждение здравоохранения г. Москвы «Научно – исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»

Защита диссертации состоится «07» апреля 2010 г. в «10» часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.01, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан «03» марта 2010 г.

Ученый секретарь совета
по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор



Руднов В.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Сепсис с острой органной дисфункцией представляет серьезную проблему для современного здравоохранения. Несмотря на достижения медицины критических состояний, тяжелый сепсис продолжает ассоциироваться с уровнем летальности от 28 до 50 %. Первые исследования дисфункции ЦНС при сепсисе относятся к 70-м годам двадцатого века (Paradopoulos M.C.,2000). Встречаемость данной дисфункции колеблется по данным разных авторов от 23 до 70% (Eggers V.,2003). Основным проявлением СЭ является угнетение сознания от оглушения до глубокой комы. Между тем, современные исследования говорят о большом проценте долгосрочных осложнений после перенесенной церебральной недостаточности при сепсисе в виде снижения в три – пять раз пятилетней выживаемости по сравнению с группой пациентов, перенесших сепсис без нарушений со стороны центральной нервной системы, стойкого когнитивного расстройства, нарушения памяти и качества жизни (Comim C.M.,2009, Stevens R.D.,2008, Streck E.L.,2008). Снижение качества жизни у большого числа пациентов, переживших сепсис, требует внимания и проведения исследований с целью протекции и терапии такого грозного осложнения, как септическая энцефалопатия. Недостаточное число исследований, посвященных проблеме влияния системного воспаления на центральную нервную систему, и неоднозначность их результатов подтверждают актуальности выполненной работы.

Цель работы. Научное обоснование отдельных звеньев патогенеза церебральной недостаточности в формировании септической энцефалопатии как компонента полиорганной недостаточности при сепсисе, позволяющее прогнозировать и профилактировать ее развитие.

Исходя из вышесказанного, принимая во внимание научно-практическую направленность работы, определены следующие задачи.

Задачи исследования

1. Оценить участие дисбаланса про- и противовоспалительных систем в патогенезе септической энцефалопатии.
2. Изучить состояние показателей церебральной гемодинамики у пациентов с септической энцефалопатией.
3. Определить наличие и степень нарушений системного и церебрального транспорта кислорода и их значение в развитии церебральной недостаточности при сепсисе.
4. Рассмотреть значимость маркера S 100 β для подтверждения наличия и необратимости изменений в ЦНС при данной патологии.

Научная новизна

- Впервые дана сравнительная оценка медиаторов и гормонов воспаления в системном и церебральном кровотоке у пациентов с септической энцефалопатией
- Доказано, что нарушение системной гемодинамики, ведущее к низкому ЦПД, а также наличие паттерна гиперперфузии способствуют формированию СЭ и утяжеляют ее течение и прогноз летальности
- Впервые изучен и сравнен системный и церебральный транспорт кислорода у пациентов с септической энцефалопатией.
- Доказано, что белок S 100 β является высокочувствительным маркером наличия септической энцефалопатии и прогноза летальности пациентов с сепсисом.

Практическая значимость

Обоснование некоторых механизмов патогенеза септической энцефалопатии позволяет предложить алгоритм действий врача анестезиолога-реаниматолога для пациентов с сепсисом, который включает в себя постановку диагноза септической энцефалопатии на основании определения уровня сознания и маркера S 100 β , мониторинг среднего АД, ЦПД и Ht. Рекомендовано соблюдение целевых уровней этих параметров, т.к. вероятность развития септической энцефалопатии в случае их несоблюдения значительно возрастает.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В патогенезе септической энцефалопатии играет роль дисбаланс иммунной системы со сдвигом в сторону провоспаления.
2. Нарушение системной гемодинамики, ведущие к снижению ЦПД, а также наличие паттерна гиперперфузии ухудшают течение СЭ.
3. При СЭ наблюдается снижение доставки кислорода и увеличение его потребления головным мозгом. Фактором, предупреждающим критическую гипоксию, является повышенная экстракция кислорода.
4. Достоверное увеличение S 100 β у пациентов с септической энцефалопатией указывает на структурное повреждение ГМ. S 100 β можно признать маркером развития СЭ у пациентов с сепсисом.

Внедрение результатов работы в практику

Мониторинг показателей, который позволяет диагностировать и предупредить факторы риска развития септической энцефалопатии, рекомендован и внедрен в практику ведения больных с сепсисом в РАО ГУЗ СОКБ №1, а также включены в программу подготовки врачей

интернов и клинических ординаторов по специальности анестезиология и реаниматология.

Апробация работы

Результаты исследования доложены на конференции молодых ученых в г. Екатеринбурге (2006 и 2008 гг.); 62-й всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, г. Екатеринбург, 2007 г.; Всероссийском конгрессе, посвященном 100-летию академика РАМН В.А. Неговского (Москва 2009), организованном ГУ Научно-исследовательский институт общей реаниматологии РАМН; 29 international symposium of intensive care and emergency medicine, (march 24-27 2009 Brussels). По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 1 в журнале, рекомендованном ВАК.

Объем и структура работы

Содержание диссертации изложено на 104 листах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя использованной литературы, включающего 23 отечественных и 123 иностранных источника. Работа иллюстрирована 26 таблицами, 6 рисунками и 9 формулами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В исследование включено 76 пациентов. Критерием включения являлось наличие признаков системной воспалительной реакции согласно классификации ACCP/SCCM и наличие энцефалопатии, что проявлялось количественным нарушением сознания ниже 15 баллов по шкале ком Глазго. Исключение составила контрольная

группа (n=16), пациенты которой были в ясном сознании. Пациенты разделены на три группы: первая группа – общая (n=60), это все пациенты с наличием септической энцефалопатии. В этой группе исследовался мозговой кровоток методом транскраниальной доплерографии. Вторая группа – пациенты с наличием септической энцефалопатии, которым проведены дополнительные исследования, n=16. Третья группа – контрольная (n=16), пациенты с наличием признаков системного воспаления, но без септической энцефалопатии. Средний возраст пациентов составил 49,7 лет. Значимых различий по структуре диагноза, возрасту и полу между группами не выявлено (здесь и далее между второй и третьей группами). Группы статистически не отличаются по критериям наличия системного воспаления, респираторной и адреномиметической поддержки, газовому составу артериальной крови, печеночной и почечной дисфункции, а также уровню и качественному составу обезболивающей и седативной терапии.

Уровень количественного нарушения сознания оценивался по шкале ком Глазго (Glasgow Coma Scale), если пациент требовал седации, то уровень сознания оценивался до начала седации или использовался метод «прерывистой седации», то есть отменялись препараты, и после окончания их действия оценивался уровень сознания.

Тяжесть полиорганной дисфункции и прогноз оценивались по шкалам SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessments Score / Sequential Organ Failure Assessment) и APACHE II - (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation).

Всем пациентам выполнена транскраниальная доплерография, за исключением пациентов контрольной группы, которые были в ясном сознании. Определяли следующие параметры:

1. V_s - систолическая скорость, см/с

2. V_d – диастолическая скорость кровотока, см/с.

3. V_m – средняя скорость = $(V_s+2V_d) \cdot 3$ см/с. (1)

4. P_i – пульсационный индекс = $(V_s+V_d)V_m$. (2)

5. R_i - резистивный индекс = $(V_s+V_d)V_s$ (3)

6. $KO = V_{m2} / V_{m1}$ (4)

где V_{m1} – исходная средняя скорость кровотока до компрессии ипсилатеральной общей сонной артерии, V_{m2} – средняя скорость первого-второго пиков после прекращения компрессии.

$ЦПД = 1.1 \text{ АД сис.} \times V_m / V_s - 5$ (5)

$ВЧД = \text{АД ср.} \times R_i / V_{\text{mean}}$ (6)

На основании этих показателей определялся тип мозгового кровотока.

Пункция и катетеризация луковицы внутренней яремной вены проводилась из срединного доступа, по Сельдингеру. Катетер проводился краниально до максимально возможной длины, идентификация положения катетера выполнялась рентгенографически. Забор крови проводился одновременно с остальными методиками. Установка катетера Сван-Ганса и определение сердечного индекса, а также расчет транспорта кислорода проводились по общепринятой методике. Катетер проводился через интродьюсер, установленный во внутреннюю яремную вену с контралатеральной стороны от катетера в луковицу внутренней яремной вены. В крови, забранной из центрального катетера и из луковицы внутренней яремной вены, определяли следующие субстраты.

Концентрацию в сыворотке крови IL4, IL8, TNF- α проводили с помощью иммуноферментного анализа наборами фирмы «Вектор – Бест» (Новосибирск) на автоматическом фотометре «Multiscan». За исходный уровень для сравнения использовали допустимые границы референтного интервала у людей 18-50 лет, рекомендованные для данных наборов

Для определения концентрации нитритов образцы сыворотки крови депротеинизировали путём добавления растворов сульфата цинка и гидроксида натрия. После центрифугирования надосадочную жидкость смешивали с равным объёмом реактива Грисса и инкубировали в течение 10 минут. Абсорбцию раствора измеряли на спектрофотометре при длине волны - 546 нм. [57]. В качестве стандарта использовали ГСО нитрит-аниона.

Уровень кортизола и S100 β измеряли на иммунохемилюминесцентном анализаторе «Elecsis 2010» фирмы «Roche Diagnostics» (Германия). При этом за исходный уровень для сравнения использовали допустимые границы референтного интервала у людей 18-50 лет, рекомендованные для данных наборов.

Статистическая обработка. Обработка материала проводилась при помощи следующих программ: AnalystSoft, StatPlus - программы статистического анализа. Версия 2008. См. <http://www.analystsoft.com/ru/>; MedCalc® Version 8.1.1.0 см. <http://www.medcalc.be>; SPSS® for Windows версия 11.0.1 см. <http://www.spss.com>. Материал представлен в виде $M \pm m$, где M – это среднее для группы, а m – стандартная ошибка среднего. Все группы проверены на нормальность с помощью теста Шапиро-Уилка. Группы с нормальным распределением сравнены при помощи t-теста, группы с ненормальным распределением подвергнуты сравнению при помощи теста Мана-Уитни. При сравнении более двух групп при нормальном распределении в группах использован однофакторный

дисперсионный анализ, при ненормальном – ранговый однофакторный анализ Краскела-Уоллиса. Для проведения корреляционного анализа при нормальном распределении использован коэффициент корреляции Пирсона, при ненормальном распределении – ранговая корреляция Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

С помощью транскраниальной доплерографии изучена церебральная гемодинамика у больных с септической энцефалопатией. При разделении пациентов с СЭ по средней скорости кровотока в СМА получилось две подгруппы: с нормальной и повышенной линейной скоростью кровотока. Пациенты в подгруппах с высоким уровнем достоверности отличаются по остальным исследуемым показателям мозгового кровотока, исключая церебральное перфузионное давление.

При анализе показателей МК в подгруппах нам удалось выделить два различных паттерна: нормальный кровоток и паттерн гиперперфузии (табл. 1). Следует отметить, что при гиперперфузии уровень сознания пациентов, оцененный по шкале ком Глазго статистически достоверно ниже. Факт наличия паттерна нормального магистрального кровотока в первой подгруппе (пациенты с септической энцефалопатией, средняя оценка по ШКГ $11,9 \pm 0,41$) говорит об отсутствии единственной и решающей роли нарушения мозгового кровотока или причин, приведших к нарушению мозгового кровотока в патогенезе септической энцефалопатии. Во второй подгруппе пациенты имели более тяжелые проявления СЭ, и паттерн легкой гиперперфузии, который проявлялся повышенной V_m , снижением PI и резерва вазодилатации (KO).

Таблица 1

Сравнение показателей мозгового кровотока пациентов первой и второй подгрупп

Параметры	Подгруппа 1	Подгруппа 2	P	Норма
Шкала ком Глазго	11,9±0,41	9,4±0,51	0,0032	=15
V _m см/сек	65±2,15	107±4,32	0,000	38-92
P _i	0,95±0,0033	0,64±0,056	0,000	0,6-1,2
R _i	0,55±0,01	0,43±0,021	0,000	0,5-0,75
Коэффициент овершута	1,23±0,017	1,09±0,016	0,000	1,12-1,58
ВЧД мм.рт.ст.	9±0,8	4,7±1,45	0,0013	≤ 15
ЦПД мм.рт.ст.	84±2,5	80±4,9	0,48	70-100
Индекс Линдегарда	1,88±0,154	2,73±0,24	0,0116	1,7±0,4

Причиной паттерна гиперперфузии может служить гиперметаболизм головного мозга вследствие ССВР, который через механизм метаболической ауторегуляции ведет к увеличению притока крови к головному мозгу. Таким образом, низкий коэффициент овершута в этом случае следует воспринимать, как крайнюю степень напряжения работающей ауторегуляции МК, а не ее срыв. Если механизм компенсации возросших потребностей не справляется, включается универсальный

тормозный механизм защиты ГМ для снижения возросших метаболических потребностей – кома. Это и является причиной снижения уровня сознания у пациентов в этой подгруппе. При снижении уровня сознания должен снизиться метаболизм клеток, и мозговой кровотока, соответственно тоже, при условии сохраненной ауторегуляции. Однако у пациентов этой группы мы видим сниженный уровень сознания и гиперперфузию. Не исключено, что разлитое торможение не справляется с гиперметаболизмом. Также вероятной причиной несоответствия, на наш взгляд, является нарушение тонуса резистивных сосудов пинально-капиллярной системы при сохраненном краниоцеребральном комплайнсе. Причиной нарушения тонуса резистивных сосудов может явиться воздействие компонентов септического каскада на стенку артериол, повышение концентрации NO и, как следствие – выраженная вазодилатация резистивных сосудов. Вследствие этой поломки, механизм краниоцеребральной защиты работает по необычным законам: срыв ауторегуляции наступает раньше истощения механизма краниоцеребрального комплайнса.

При сравнении групп пациентов, разделенных по прогнозу летальности исходя из риска смерти, оцененного по шкале APACHE II: менее 18 баллов и 18 баллов и более мы выявили достоверное снижение ЦПД на фоне более низкого системного АД в подгруппе с более высоким прогнозом летальности, несмотря на сохраненную ауторегуляцию МК (табл. 2). Такое снижение ЦПД достоверно ухудшает уровень сознания в шкале ком Глазго и прогноз смерти в шкале APACHE II. Это возможно при недостаточной инотропной поддержке в условиях гипотензии, обусловленной сепсисом. В первой подгруппе, несмотря на достоверно более низкую дозу инотропных препаратов, САД оказалось выше.

Таблица 2

Сравнение показателей мозгового кровотока в двух подгруппах,
разделенных по прогнозу летальности

Параметры	Подгруппа 1	Подгруппа 2	P	Норма
АРАСНЕ II	10,2±0,77	22,2±0,81	0,000	
Шкала ком Глазго	12,1±0,38	9,1±0,53	0,0004	=15
АД ср. мм.рт.ст.	95±2,9	77,3±4,2	0,0016	70-90
Адреномиметики	0,2±0,133	2±0,33	0,0006	
Vm см/сек	75,6±3,97	72,5±6,27	>0,05	38-92
Pi	0,85±0,035	1,07±0,111	0,016	0,6-1,2
ЦПД мм.рт.ст.	86,6±2,51	68,5±3,84	0,0004	70-100
ВЧД мм.рт.ст.	9,3±1,05	6,25±1,17	0,11	≤ 15
КО	1,21±0,019	1,16±0,027	0,26	1,12-1,58
Индекс Линдегарда	2,21±0,176	1,89±0,272	0,36	1,7±0,4

В результате проведенного корреляционного анализа выявлена обратная корреляционная зависимость уровня сознания, выраженного в шкале ком Глазго с выраженностью полиорганной дисфункции, оцененной в шкале SOFA и прогнозом смерти, выраженном в шкале АРАСНЕ II.

Мы применили ROC анализ для возможности прогнозирования развития СЭ. Снижение уровня сознания ниже 15 баллов по ШГ принималось нами за статистическую границу развития СЭ. Вероятность развития СЭ в зависимости от уровня среднего АД составила 90%.

Чувствительность среднего АД на уровне ≥ 95 мм.рт.ст. составила 70%, специфичность 100% (рис. 1).

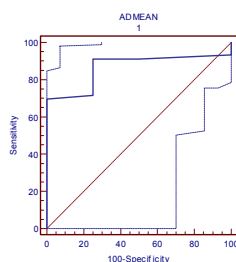


Рис. 1. ROC анализ уровня среднего артериального давления.

Вероятность развития СЭ в зависимости от уровня церебрального перфузионного давления составила 88%. Чувствительность на уровне ЦПД=86,2 мм.рт.ст. составила 70%, специфичность 100% (рис. 2).

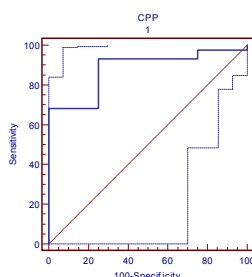


Рис. 2. ROC анализ уровня церебрального перфузионного давления.

«Реанимационной нормы» ЦПД пациентам с сепсисом оказалось недостаточно для поддержания адекватного метаболизма клеток ГМ. Вышеописанная вероятность возникновения СЭ при среднем АД ≤ 95 мм.рт.ст. объясняется его прямым влиянием на величину ЦПД. Необходимость поддержания ЦПД на таком высоком уровне может быть вызвана сниженной доставкой кислорода головному мозгу, этот факт подтвердился при исследовании транспорта кислорода. Также этот вывод косвенно подтверждает нижеприведенный ROC-анализ. Вероятность возникновения СЭ в зависимости от величины гематокрита составила 83%. Чувствительность на уровне $Ht \leq 32\%$ составила 76,2%, специфичность

100%. Низкий показатель уровня гематокрита способствует возникновению СЭ, т.к. влияет на уровень доставки кислорода (рис. 3).

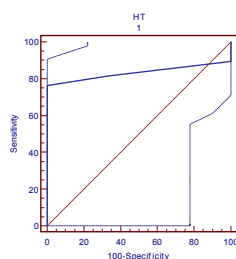


Рис. 3. ROC анализ уровня гематокрита

Для оценки провоспалительного и противовоспалительного потенциалов выраженности септического каскада и степени выраженности воспалительной реакции сравнены уровни IL 8, IL 4, NO и уровень кортизола (табл. 3). Обе группы (основная с проявлениями СЭ контрольная, с сепсисом, но без СЭ) имели одинаковый в 6-7 раз превышающий норму уровень кортизола, что может говорить о значительной и одинаковой в основной и контрольной группах выраженности воспалительной реакции. Тем не менее, уровень провоспалительного потенциала в группе с септической энцефалопатией достоверно выше, чем в контрольной группе, об этом говорит статистически значимое различие по IL 8 в сыворотке пациентов этих групп. В обеих группах уровень IL 8 более чем в пять раз превышает норму. Уровень противовоспалительного ответа достоверно ниже в исследуемой группе с септической энцефалопатией, чем в контрольной группе. Антивоспалительный IL 4 в основной группе находится в пределах нормы, и он почти в два раза ниже, чем в контрольной группе. Такой баланс говорит о более выраженном сдвиге в сторону провоспаления у пациентов с септической энцефалопатией при одинаковой выраженности воспалительной реакции.

Сравнение медиаторов воспаления во второй и третьей группах

	IL 8	IL 4	NO	Кортизол
Группа 2	182,2±25,24	5,55±0,688	6,6±0,68	821±130
Группа 3	137,7±47,26	9,13±1,004	7,8±0,71	788±55
P	0,015	0,013	≥0,05	≥0,05
Норма	0-30	0-10	0-6,7	171-536

Мы сравнили уровень белка S-100 β в двух группах. Увеличение концентрации S 100β в плазме крови считается признанным маркером структурного повреждения мозга при различных заболеваниях и травмах ГМ. Уровень белка S100 β оказался достоверно выше в группе с септической энцефалопатией (0,39±0,103 нг/л при норме до 0,105 нг/л). В контрольной группе уровень белка оказался несколько выше нормы (0,14±0,013). Таким образом, можно говорить о том, что при септической энцефалопатии имеет место структурное повреждение клеток головного мозга, прежде всего глии, а также нарушение гематоэнцефалического барьера. Белок S100 β можно признать достоверным маркером повреждения головного мозга при СЭ.

Так как многие наши предположения говорят о нарушении транспорта кислорода, мы исследовали его в группе пациентов с септической энцефалопатией. Средняя доставка кислорода у пациентов с сепсисом и септической энцефалопатией оказалась ниже нормы (табл. 4). При увеличении коэффициента экстракции кислорода до 0,28±0,022 (при норме до 25%) уровня доставки кислорода было достаточно, чтобы обеспечить организм в целом так, что суммарная сатурация венозной крови была выше 70%, а лактат не превышал нормы. Потребление кислорода головным мозгом оказалось достоверно выше, чем остальными

органами и тканями. Такое увеличение потребления кислорода может косвенно подтвердить развитие синдрома гиперметаболизма ГМ. Для обеспечения увеличенной потребности в кислороде, включается универсальный защитный механизм в виде увеличения экстракции кислорода до $0,42 \pm 0,041$ клетками головного мозга, вследствие чего сатурация венозной крови оказалась ниже нормы и составила 57,6%. Артериовенозная разница по сатурации составила 41% при норме до 35%. Следует заметить, что исключить гипоксию клеток головного мозга, равно как и подтвердить ее в данном случае невозможно, т.к. в данной группе больных имеет место сниженная доставка кислорода, увеличенное потребление и работающий механизм компенсации в виде увеличения экстракции при отсутствии адекватных в данном случае методов констатации гипоксии ГМ.

Таблица 4

Сравнение показателей транспорта кислорода пациентов с септической энцефалопатией

Параметр n=16	Место забора крови			
	правое предсердие	луковица яремной вены	P	норма
Лактат ммоль/л	1,91±0,29	1,76±0,308	≥0,05	ДО 2,2
A-V PO ₂ мм рт.ст	82,0±10,5	88,0±10,9	≥0,05	40-60
SVO ₂ %	70,4±1,99	57,6±3,85	=0,008	≥70%
DO ₂ мл/мин	425,0±46,9	425,0±46,9	>0.05	640-1400
VO ₂ мл/мин	117,4±14,74	169,6±21,48	=0.05	180-280
KYO ₂ %	0,28±0,022	0,42±0,041	=0.007	ДО 25%

Этот недостаток оксигенации может являться одной из причин развития септической энцефалопатии. Следует подчеркнуть, что недостаток кислорода, который, возможно, испытывает головной мозг при септической энцефалопатии, невозможно определить при обычном исследовании газового состава крови.

Учитывая достоверную разницу субстанции S 100 β в пробах пациентов второй и третьей групп, проведен корреляционный анализ этого белка с другими исследуемыми данными (табл.5). Отрицательная сильная корреляционная зависимость S 100 β и церебрального перфузионного давления говорит о связи низкого церебрального перфузионного давления и структурного повреждения головного мозга.

Таблица 5

Корреляционные показатели S100 β

		ЦПД	IL8	A-VJ PO ₂ мм.рт.ст.	SOFA	Летальность
S 100 β	R	-0,8	0,7	-0,7	0,5	0,5
	p	0,01	0,021	0,023	0,011	0,015

Полученные данные подтверждают факт снижения уровня сознания при снижении ЦПД, полученные нами ранее. При исследовании медиаторов воспаления было показано, что пациенты с септической энцефалопатией демонстрируют более выраженную провоспалительную реакцию по сравнению с пациентами в контрольной группе. Этот факт подтверждается прямой корреляцией S 100 β и провоспалительного интерлейкина 8. Сильная отрицательная корреляция S 100 β и

артериовенозной разницы по кислороду может говорить о нарушении утилизации кислорода при наличии структурного повреждения клеток ГМ. Все вышеперечисленное позволило нам представить белок S 100 β как маркер повреждения головного мозга и наличия СЭ при сепсисе и прогноза летальности пациентов при сепсисе. Для подтверждения этого мы провели ROC-анализ чувствительности S 100 β для наличия септической энцефалопатии и летальности больных с сепсисом. Вероятность правильного прогноза развития септической энцефалопатии, т.е. снижения уровня сознания ниже 15 баллов по ШКГ от уровня белка S 100 β в сыворотке крови пациента составила 79% (рис. 4).

Для уровня S 100 β , равного 0,203 нг/л чувствительность составила 93,3%, специфичность 70%. Белок показал очень высокую чувствительность и может быть признан маркером развития септической энцефалопатии при сепсисе с одним условием: исключение сопутствующего повреждения мозга другой природы (инсульт, менингоэнцефалит и т.д.), т.к. эти пациенты искусственно исключены из 2 и 3 групп.

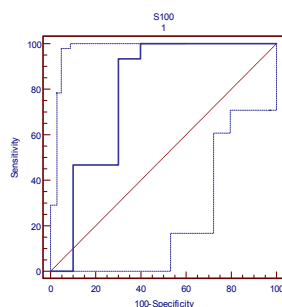


Рис. 4. ROC анализ для S 100 β в отношении развития СЭ.

Для прогнозирования летальности пациентов мы провели ROC анализ во второй и третьей группах (пациенты с сепсисом с и без СЭ) следующих показателей: шкал APACHE II, SOFA, Глазго, IL4, IL8, кортизола и не получили достаточной вероятности для этого. Вероятность шкалы

прогноза летальности APACHE II составила 58% с чувствительностью 33%. Учитывая хорошие результаты в отношении прогноза развития СЭ, мы провели ROC анализ маркера повреждения ГМ S 100 β в отношении летальности (рис. 5). Вероятность летального исхода при уровне белка в сыворотке крови выше 0,126 нг/л составила 80% с чувствительностью 85,7% и специфичностью 72,7%, что позволяет признать белок S 100 β очень чувствительным маркером летальности пациентов с синдромом системного воспаления.

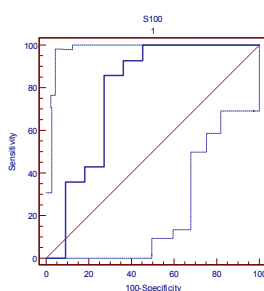


Рис. 5. ROC анализ белка S 100 β в отношении летальности.

Обращает на себя внимание более низкий уровень концентрации белка S 100 β в плазме крови, указывающий на вероятный прогноз летальности по отношению к уровню этого белка в отношении прогноза возникновения септической энцефалопатии. Несоответствие можно объяснить следующим образом: в случае прогнозирования летальности начинает играть свою роль внецеребральное содержание S 100 β и его высвобождение при некрозе в первую очередь жировой ткани. В этом случае его концентрация в сыворотке ниже даже при массивном некрозе тканей, что отрицательно сказывается на прогнозе летальности. При поражении клеток ЦНС выброс белка более значителен, что и обуславливает его более высокую концентрацию для прогноза развития септической энцефалопатии.

Таким образом, исходя из наших исследований, можно сказать, что причинами развития септической энцефалопатии можно признать больший провоспалительный потенциал у этих пациентов, по сравнению с пациентами, не имевшими церебральной дисфункции. Такая провоспалительная реакция приводит к увеличенному потреблению кислорода клетками головного мозга вследствие развития синдрома гиперметаболизма. Защитной реакцией головного мозга является гиперперфузия, которая вследствие нарушения тонуса пиальных сосудов может становиться самостоятельным повреждающим фактором. Сниженная доставка кислорода и увеличенное потребление компенсируются увеличением экстракции кислорода. Возможно, головной мозг при этом испытывает гипоксию. Низкое церебральное перфузионное давление и низкий гематокрит приводят к ее усугублению. Клиника септической энцефалопатии обусловлена структурным повреждением клеток головного мозга. Отрицательная корреляция $S_{100\beta}$ и артериовенозной разницы по кислороду говорит о снижении утилизации кислорода клетками мозга при их структурном повреждении. Получение хороших данных при ROC – анализе позволяет представить нам $S_{100\beta}$ как маркер развития септической энцефалопатии и риска смерти пациентов с сепсисом.

ВЫВОДЫ

1. Основу патогенеза СЭ составляет системная воспалительная реакция, характеризующаяся повышением воспалительного и снижением противовоспалительного потенциала иммунной системы: увеличением концентрации IL_8 на 33% и снижением концентрации IL_4 на 72%.
2. Формированию синдрома СЭ способствуют расстройства системной гемодинамики, сопровождающиеся снижением церебрального перфузионного давления, а также паттерн гиперперфузии мозгового кровотока, ограничивающий возможности ауторегуляции церебрального кровообращения и ухудшающий прогноз течения СЭ. Снижение ЦПД ниже уровня 86,2 мм рт.ст. является фактором риска и с 88% вероятностью позволяет прогнозировать развитие СЭ.
3. Снижение доставки кислорода к мозговой ткани при СЭ, а также увеличение его потребления мозгом компенсируется существенным повышением экстракции кислорода, о чем свидетельствует значительное снижение сатурации венозной крови в луковице яремной вены. Данный феномен является важным фактором, предупреждающим возникновение критической гипоксии мозга.
4. Концентрация белка S-100 β является высокочувствительным маркером структурного повреждения ГМ при СЭ. Повышение концентрации S-100 β выше 0,203 нг/л с 80% вероятностью позволяет прогнозировать развитие септической энцефалопатии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с сепсисом, уровень сознания которых по ШКГ ниже 15 баллов, с целью правильной диагностики септической энцефалопатии требуют выполнения нейровизуализации для исключения очагового поражения головного мозга и определения уровня маркера S 100 β . Уровень выше 0,203 нг/л при отсутствии очагового поражения ГМ говорит в пользу септической энцефалопатии.
2. Безопасным уровнем ЦПД у пациентов с сепсисом является $\geq 86,2$ мм.рт.ст. Низкое церебральное перфузионное давление, даже в пределах «реанимационной» нормы, отрицательно влияет на уровень сознания и увеличивает риск смерти у пациентов с септической энцефалопатией.
3. Безопасным с точки зрения возникновения септической энцефалопатии является среднее АД ≥ 95 мм.рт.ст. Рекомендованное среднее артериальное давление 70-90 мм.рт.ст. у пациентов с септической энцефалопатией не всегда способно обеспечить адекватное ЦПД.
4. Низкий уровень гематокрита является фактором риска развития септической энцефалопатии у пациентов с сепсисом. Рекомендованный уровень Ht $\geq 32\%$.
5. При постановке диагноза септическая энцефалопатия необходим ТКДГ мониторинг для соблюдения целевого уровня ЦПД. При невозможности такого мониторинга необходимо поддержание рекомендованного среднего артериального давления и гематокрита выше рекомендованного уровня.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Бельшев С.Ю. Септическая энцефалопатия – неспецифический синдром или важное звено патогенеза системной воспалительной реакции? / С.Ю. Бельшев, Н.С. Давыдова, А.Л. Левит // Интенсивная терапия .- 2007 .- № 3 .- С. 194-197.
2. Бельшев С.Ю. Септическая энцефалопатия / С.Ю. Бельшев // Современные возможности лечения заболеваний сердца и сосудов : тез. Урал. регион. науч.-практ. конф. / Под ред. Э.М. Идова .- Екатеринбург, 2007 .- С. 12-13.
3. Бельшев С.Ю. Септическая энцефалопатия: неспецифический синдром или важное звено патогенеза системной воспалительной реакции? / С.Ю. Бельшев, Н.С. Давыдова, А.Л. Левит // Медицина неотложных состояний.- 2009 .- № 2(21) .- С. 105-108. (напечатано по инициативе редактора журнала)
4. Давыдова Н.С. Изменения мозгового кровотока у пациентов с некротическим панкреатитом / Давыдова Н.С. Бельшев С.Ю. // III съезд Анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада России / под ред. А.Н. Кондратьева .- Санкт-Петербург .- 2005 .- С.
5. Давыдова Н.С. Место энцефалопатии в структуре полиорганной недостаточности при сепсисе / Н.С. Давыдова, С.Ю. Бельшев // Уральский Медицинский Журнал .- 2007 .- № 1(29) .- С. 29-32.
6. Belyshev S. S 100 beta is a marker of brain insult caused by systemic inflammatory response syndrome / S. Belyshev, A. Levit, N. Davydova // 29 th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine : abstract of Posters / Editor-in-chief: J. L. Vinsent .- Brussels, 2009 .- P. 39-40.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ВЧД – внутричерепное давление

ГМ – головной мозг

КО – коэффициент овершута

МК – мозговой кровоток

РАО – реанимационное отделение

СМА – среднемозговая артерия

ССВР – синдром системной воспалительной реакции

СЭ – септическая энцефалопатия

ЦНС – центральная нервная система

ЦПД – церебральное перфузионное давление

ШКГ – шкала ком Глазго

Ht – гематокрит

Белышев Сергей Юрьевич

СЕПТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ:
АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ

14.01.20 – Анестезиология - реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Росздрава 19.02.2010