

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

**ГОУ ВПО «УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И
СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

На правах рукописи

БЕЛЫШЕВ СЕРГЕЙ ЮРЬЕВИЧ

**Септическая энцефалопатия:
аспекты патогенеза и факторы риска развития**

14.00.37 – анестезиология - реаниматология

**ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Д.м.н., профессор Н.С.Давыдова

ЕКАТЕРИНБУРГ - 2009

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление	2
Список сокращений	5
Введение	7
Глава 1. Обзор литературы	12
1.1 Физиология головного мозга: ауторегуляция и гематоэнцефалический барьер	12
1.1.1 Ауторегуляция мозгового кровотока	12
1.1.2 Химическая регуляция	13
1.1.3 Метаболическая регуляция	14
1.1.4 Нервная регуляция	16
1.1.5 Гематоэнцефалический барьер	17
1.2 Патогенез септической энцефалопатии – неотъемлемая часть патогенеза системной воспалительной реакции	18
1.2.1 Определение септической энцефалопатии	18
1.2.2 Патогенез септической энцефалопатии	19
Глава 2. Материалы и методы	29
2.1 Дизайн исследования	29
2.2 характеристика пациентов	30

2.3 Характеристика методов исследования	36
2.3.1 Шкальная оценка	36
2.3.2 Транскраниальная доплерография	36
2.3.3 Методики пункции и катетеризации луковичи внутренней яремной вены, установка катетера Сван-Ганса	39
2.3.4 Методики определения интерлейкинов	39
2.3.5 Методика определения TNF – α	40
2.3.6 Методика определения NO	41
2.3.7 Методика определения кортизола	42
2.3.8 Методика определения S 100 – β	42
2.3.9 Методика расчета транспорта кислорода	42
2.4 Статистическая обработка	43
Глава 3. Состояние мозгового кровотока у пациентов с септической энцефалопатией	45
3.1 Сравнение пациентов первой группы, разделенных по линейной скорости кровотока в СМА	46
3.2 Сравнение подгрупп пациентов, разделенных по степени нарушения сознания, оцененного по шкале ком Глазго	54
3.3 Сравнение подгрупп пациентов, разделенных по прогнозу летальности, оцененного по шкале APACHE II	56
3.4 Результаты исследования зависимости уровня сознания пациентов от показателей шкальной оценки и других мониторируемых в исследовании показателей с помощью метода корреляционной зависимости	58

3.5 Изучение вероятности развития септической энцефалопатии в зависимости от уровня среднего артериального давления, ЦПД и уровня Ht с помощью применения метода ROC – анализа _____ **60**

Глава 4. Роль системной воспалительной реакции и кислородного транспорта в патогенезе септической энцефалопатии _____ **64**

4.1 Изучение системного воспаления и уровня повреждения клеток ЦНС у пациентов с наличием либо отсутствием септической энцефалопатии _____ **65**

4.2 Особенности течения системного воспаления в центральной нервной системе на основе изучения медиаторов ССВР _____ **67**

4.3 Особенности системы транспорта кислорода в ЦНС у пациентов с септической энцефалопатией _____ **68**

4.4 Корреляционная зависимость степени повреждения клеток ЦНС от мониторируемых в исследовании показателей. Прогноз развития септической энцефалопатии и летальности пациентов _____ **71**

Заключение _____ **77**

Выводы _____ **87**

Практические рекомендации _____ **88**

Список используемой литературы _____ **89**

Список сокращений

АД – артериальное давление

АКТГ – адренкортикотропный гормон

АТМ – атмосфера

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВЧД – внутричерепное давление

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

КО – коэффициент овершута

ЛПС – липополисахарид

ЛСК – линейная скорость кровотока

КРФ – кортикотропин-релизинг фактор

МК – мозговой кровоток

ПВО – паравентрикулярное ядро

РАО – реанимационное отделение

РНК – рибонуклеиновая кислота

ССВР – синдром системной воспалительной реакции

СМА – среднемозговая артерия

СЭ – септическая энцефалопатия

ТКДГ – транскраниальная доплерография

ЦНС – центральная нервная система

ЦПД – церебральное перфузионное давление

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШКГ – шкала ком Глазго

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

IL 1 – интерлейкин 1

IL 6 – интерлейкин 6

IL 8 – интерлейкин 8

IL – индекс Линдегарда

KD – килодальтон

NMDA – N метил D аспартат

NO – монооксид азота

PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови

PaCO₂ – парциальное давление углекислоты в артериальной крови

TNF α – фактор некроза опухоли

Введение

В опубликованной 70 лет назад работе, Н.А. Selye впервые подвел итог под определением стресса: стресс - это неспецифический ответ организма на любое предъявленное ему требование [126]. В своей работе он описывает взаимосвязь условных и безусловных рефлексов с выработкой в клетках веществ "типа гормонов или антител", которые осуществляют неспецифический ответ на уровне клетки. "Ответ на стрессор регулируется в организме системой противостоящих друг другу сил, таких, как кортикоиды, которые либо способствуют воспалению, либо гасят его, и нервные импульсы, выделяющие адреналин или ацетилхолин" [126]. Так Н.А. Selye описал взаимодействие нервной и иммунной систем, обуславливающих неспецифический стрессорный ответ. К 1991 году завершилось формирование новой концепции сепсиса, как неспецифической реакции на микробиологическое событие и синдрома системной воспалительной реакции, как механизма, реализующего этот ответ. Таким образом, синдром системного воспаления является частью неспецифического стрессорного ответа по Selye. Наряду с множеством работ, касающихся патогенеза системного воспаления, исследований посвященных роли и месту нервной системы в ответе организма на внешнее и внутреннее раздражение явно недостаточно. Сепсис с острой органной дисфункцией представляет серьезную проблему для современного здравоохранения. Так, только в США ежегодно регистрируется более чем 750 тыс. случаев тяжелого сепсиса, являющегося основной причиной летальности в отделениях интенсивной терапии некардиологического профиля [34]. По оценкам экспертов государств — членов Организации экономического сотрудничества и развития (ОЕСД), ежегодно в мире выявляется более чем 1,5 млн случаев

тяжелого сепсиса, а экономические затраты на лечение пациентов составляют 16,7 млрд долларов. Фармацевтическими компаниями тратятся большие средства на создание новых классов препаратов для возможности управления воспалением [34,60,96]. По прогнозам аналитиков, в ближайшие годы ожидается резкое увеличение числа больных с риском развития сепсиса в связи с развитием инвазивных медицинских технологий, бесконтрольным применением антибиотиков широкого спектра действия, увеличением количества микробов, устойчивых к антибиотикам и антисептикам [60,96].

Несмотря на достижения медицины критических состояний, тяжелый сепсис продолжает ассоциироваться с уровнем летальности от 28 до 50 %. Большое количество современных работ посвящено терапии сепсиса. В настоящее время активно обсуждаются и входят во многие национальные руководства следующие принципы: назначение антибиотиков в течение первых 6 часов после постановки диагноза, стартовое назначение антибиотиков широкого спектра, поддержание эффективной гемодинамики с первых часов развития сепсиса, назначение стероидов, использование активизированного белка С, контроль уровня глюкозы и протективная вентиляция [42,123,112]. Работа группы the REASEP Sepsis Study Group 2010 года показывает снижение смертности при соблюдении вышеприведенных правил [112]. Как мы видим, нет ни одного пункта, например протокол седации этих пациентов, направленного на протекцию головного мозга, кроме поддержания адекватной гемодинамики, но опять же нет исследований, которые бы доказали, что рекомендуемые параметры гемодинамики и способы ее поддержания адекватны для защиты ЦНС. Жесткий контроль гликемии также показал негативные результаты [131]. 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 [55,129,130]. Как нам кажется, 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**:

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 Nt. 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 $S_{100\beta}$ у пациентов с септической энцефалопатией указывает на структурное повреждение ГМ. $S_{100\beta}$ 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.

Глава 1

Обзор литературы

1.1 Физиология головного мозга: ауторегуляция и гематоэнцефалический барьер

1.1.1 Ауторегуляция.

Основные задачи системы мозгового кровообращения заключаются в минимизации отклонения циркуляторного и химического гомеостаза головного мозга при различных функциональных состояниях, что предполагает сложную структурно-функциональную организацию процесса регулирования мозгового кровотока. В настоящее время общепризнано взаимодействие трех основных механизмов регуляции мозгового кровотока – миогенного, метаболического и нейрогенного. Ауторегуляция – одно из фундаментальных свойств мозгового кровообращения. Она имеет принципиальное значение для адекватного кровоснабжения головного мозга и характеризуется способностью мозговых сосудов сохранять относительно неизменной объемную скорость мозгового кровотока при изменении перфузионного давления (разницы между системным артериальным и внутричерепным) в широких пределах. При повышении АД мелкие сосуды мозга суживаются, а при снижении расширяются [8,11,62,77]. Такое постоянство мозгового кровотока при изменениях АД в определенных пределах осуществляется преимущественно миогенными механизмами (эффект Bayliss), т.е. непосредственными сократительными реакциями гладких мышц мозговых сосудов в ответ на разную степень их растяжения внутрисосудистым давлением. Благодаря указанному эффекту мозговой кровотоки поддерживаются на одном уровне и не зависят от колебаний системного АД. По мнению

Aitkenhead A.R., Smith G. церебральная циркуляция способна поддерживать постоянный МК в диапазоне среднего АД от 60 до 140 мм рт.ст. [28]. Вне этого диапазона, МК напрямую зависит от системной гемодинамики. При снижении ЦПД вследствие системной гипотензии или увеличения ВЧД МК поддерживается до того момента, пока ВЧД не превысит 30-40 мм рт. ст. Рефлекс Кушинга повышает ЦПД в ответ на такое возрастание ВЧД, вызывая рефлекторную системную гипертензию и брадикардию. Время, в течение которого скорость кровотока в артериях головы возвращается к исходному уровню, характеризует скорость процессов ауторегуляции в сосудах мозга. Быструю ауторегуляторную реакцию наблюдают не только в артериальной, но и в венозной системе мозга [24]. При различных патологиях наблюдают нарушение ауторегуляции МК вплоть до ее отсутствия (стеноз ВСА, ЧМТ, паралич резистентных сосудов) [94].

1.1.2 Химическая регуляция.

Эта регуляция обеспечивает поддержание стабильности содержания кислорода и углекислоты в мозговой ткани при изменении газового состава крови. Стабильность достигается усилением МК при избытке углекислоты и, наоборот, за счет изменения цереброваскулярного сопротивления. Между напряжением CO_2 в конце выдоха и скоростью кровотока по СМА установлена линейная зависимость. Градиент этой зависимости достаточно постоянен в большом диапазоне изменения напряжения CO_2 от 20 до 60 мм.рт.ст. и составляет 2,9% изменений скорости кровотока по СМА на 1 мм.рт.ст. изменений напряжения CO_2 в конце выдоха [87]. Максимальное усиление скорости кровотока по СМА при гиперкапнии может достигнуть 52,5% по сравнению с исходным уровнем. В тоже время максимальное снижение скорости кровотока при гипервентиляции может достигнуть 35,5% по сравнению с исходным [117]. Колебания PaO_2 в меньшей степени влияют на МК, чем углекислый газ. Ингаляция 85-100% кислорода при нормальном атмосферном давлении уменьшает МК на 13-15%. Согласно

экспериментальным данным, искусственная вентиляция лёгких чистым кислородом (при постоянном PaCO_2) уменьшает кровоток в коре на 12 и 20% при давлении 1 и 2 атм. соответственно. Потребление кислорода мозгом в этих случаях остаётся неизменным. Гипербарическая оксигенация в условиях 3,5 атм. уменьшает МК на 35%, снижение МК при гипероксигенации поддерживает тканевое pO_2 в нормальных пределах и защищает нервные клетки от вредного влияния избыточного давления O_2 . Артериальная гипоксия (при нормокапнии) расширяет сосуды и увеличивает МК только при снижении PaO_2 ниже 60 мм рт.ст. Относительным показателем кислородного голодания мозга может служить paO_2 в оттекающей от мозга венозной крови. При снижении pO_2 в луковице ярёмной вены ниже 19 мм рт.ст. энергетический обмен в мозге сдвигается в анаэробную сторону. Накопление недоокисленных продуктов обмена приводит к ацидозу мозговой ткани и расширению мозговых сосудов.

1.1.3 Метаболическая регуляция.

Впервые концепция метаболической регуляции МК была сформулирована в классической работе С. Roy et С. Sherrington в 1890 г [122]. В настоящее время хорошо известно, что в нормальных условиях имеет место тесная прямая корреляция между изменениями нейрональной активности и локальным МК [23]. Исследование локального МК проводили в покое и при функциональных нагрузках - чтении текста, речи, счете в уме и т.д. Известно, что даже в условиях покоя МК колеблется, наличие этих спонтанных колебаний может значительно затруднить выявление его изменений при функциональных нагрузках. Поэтому для выявления изменений МК под влиянием функциональных нагрузок необходимо применять такие методы, которые позволяют усреднить его значение за достаточно длительный промежуток времени [22]. Использование функциональных нагрузок позволило выявить разнообразный характер изменений МК. При использовании одной и той же нагрузки изменения кровотока в отдельных зонах мозга могли полностью

отсутствовать, в то время как в других зонах мозга происходило резкое усиление или ослабление МК. При этом характер изменений кровотока в определенной зоне мозга оставался стабильным. Механизмом изменения МК при различных функциональных состояниях нейронов мозга, возможно, является реакция сосудистой стенки на изменение концентрации метаболитов активности нейронов. Вопрос о минимальных размерах зоны мозга, в которых происходит изменение МК при функциональных нагрузках, требует специального изучения. Причем пределом может быть отдельный нейрон или зона васкуляризации отдельной артериолы [23].

В настоящее время, по имеющимся литературным данным, основными вазоактивными метаболитами являются: CO_2 , аденозин, ион H^+ , ион K^+ , гистамин, серотонин [2,13,21,76,79,137]. В большинстве исследовательских работ по изучению действия аденозина отмечается его сосудорасширяющий эффект, прямо пропорциональный величине его концентрации [9,44,144]. Из известных химических веществ самым мощным сосудорасширяющим действием на мозговые сосуды является CO_2 [2,5,89]. Большое значение в регуляции МК играют неорганические ионы и, прежде всего ионы калия. В работах Э. Бетца [45] и Ю. Е. Москаленко [14] показана роль концентрации K^+ в ликворе на реакцию расширения артерий и повышения CO_2 в нервной ткани. Регуляторная роль этих ионов обусловлена постоянным присутствием их в нервных клетках и внеклеточном пространстве, так как их концентрация определяет уровень мембранного потенциала нейронов. При усилении электрической активности нейронов ион калия выходит во внеклеточную среду. По данным Э. Бетца [45], И. Т. Демченко [4] активация нейронов в любой структуре мозга вызывает увеличение концентрации иона калия во внеклеточной жидкости. Ишемия мозга также сопровождается быстрой потерей клетками головного мозга ионов калия [32,133] и увеличение их концентрации во внеклеточной среде [53,88]. Процесс выхода иона калия из клетки в результате активации нейронов имеет значительную скорость, высокую

диффузионную способность и сильное вазоактивное действие [13,95]. Эффекты различных концентраций ионов калия объясняются тем, что малые концентрации его вызывают гиперполяризацию мембраны гладкомышечных клеток и расслабление, а более высокие - деполяризацию и сокращение [6,143]. Одним из ключевых в развитии синдрома системного воспаления является синдром гиперметаболизма, который рассматривается как универсальное звено патогенеза критических состояний. Наблюдаются следующие изменения метаболизма при синдроме системного воспалительного ответа: 1) развивается толерантность клеток к глюкозе; 2) возрастает скорость продукции глюкозы гепатоцитами с 2,5 до 4,4-5,1 мг/кг/мин; 3) сочетание толерантности тканей к глюкозе и активного глюконеогенеза; 4) активация липолиза; 5) снижение утилизации жирных кислот и триглицеридов тканями; 6) снижение активности липопротеинлипазы; 7) катаболизм белка. Вероятно, головной мозг не является исключением и также является мишенью гиперметаболизма при сепсисе[3,10].

1.1.4 Нервная регуляция кровоснабжения мозга.

Нервная регуляция играет существенную роль при всех остальных видах регуляции, т.к. в их осуществлении имеет значение раздражение соответствующих барорецепторов и хеморецепторов. Эфферентные волокна, идущие к мозговым сосудам, оканчиваются терминалями аксонов, которые находятся в непосредственном контакте с гладкомышечными клетками стенок пиллярных артерий. Поэтому изучение нейрогенных влияний на сосуды мозга представляет известные трудности. Один из наиболее адекватных методов изучения нейрогенных влияний на сердечно-сосудистую систему, в том числе на МК, - применение постуральных проб [49]. При переходе из горизонтального в вертикальное положение возникает прессорный синокаротидный рефлекс в ответ на снижение давления в области каротидного синуса, который проявляется увеличением периферического сосудистого сопротивления, нарастанием ЧСС, и сердечного выброса. Также заметное

усиление МК при раздражении симпатической нервной системы отметили ряд авторов [13,102].

Таким образом, особенностями мозгового кровообращения являются: наличие оптимального режима в виде адекватности условиям функционирования мозга, относительная независимость от изменений общей гемодинамики, высокая интенсивность в связи с высокой потребностью мозга в кислороде. В своем исследовании А. Semmler продемонстрировал локальное снижение мозгового кровотока в коре головного мозга при наличии сепсиса, несмотря на нормальные показатели системной гемодинамики, локальная гипоперфузия сопровождалась снижением α -активности на ЭЭГ и признаками нарушения сознания [124]. J. Hinkelbein при моделировании сепсиса у крыс не обнаружил нарушений мозгового кровотока как в различных областях мозга, так и в целом [81].

1.1.5 Гематоэнцефалический барьер.

Эндотелий сосудов головного мозга имеет некоторые особенности: наличие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), который является связующим звеном между периферическим кровообращением и центральной нервной системой. ГЭБ впервые был описан Р. Ehrlich в 1885, и подробно изучен в 20-ом столетии. Анатомическое основание ГЭБ - мозговой капиллярный эндотелий, который, вместе с астроцитами, перицитами, нейронами, и внеклеточной жидкостью составляют "нервно-сосудистую единицу", она является существенной для здоровья и функционирования ЦНС. Непрерывные соединения между эндотелиальными клетками ГЭБ ограничивают межклеточное распространение растворимых в воде веществ из крови в мозг [37]. Наиболее свободно через ГЭБ проникают вода и жирорастворимые вещества, тогда как даже небольшие ионы, например Na^+ , имеют коэффициент отражения 1 [37]. Также у клеток головного мозга отсутствуют рецепторы CD 14.

1.2 Патогенез септической энцефалопатии – неотъемлемая часть патогенеза системной воспалительной реакции.

1.2.1 Определение септической энцефалопатии.

Структура полиорганной дисфункции при системном воспалении выглядела до недавнего времени следующим образом: сердечно - сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, недостаточность системы гемостаза [7]. Понятие о дисфункции ЦНС при сепсисе появилось с 70-х годов двадцатого века [108]. Суть проблемы в основном сводилась к необходимости седации таких пациентов и, в связи с этим, проведения ИВЛ [108]. Последнее десятилетие появился термин септическая энцефалопатия (СЭ), под которой понимают общемозговую дисфункцию, вызванную системной воспалительной реакцией, и не связанную с печеночной или почечной недостаточностью, прямой инфекцией или иной патологией головного мозга [65,129,130]. Встречаемость данной дисфункции колеблется по данным разных авторов от 23 до 70% [66,67]. Основным проявлением СЭ является угнетение сознания от оглушения до глубокой комы. Также наблюдается качественное нарушение сознания - делирий. Результаты исследований демонстрируют, что у 55 % пациентов с СЭ имеются умеренные нарушения сознания на уровне оглушения, у 33% нарушение сознания на уровне сопора, у 11% нарушения сознания на уровне глубокой комы [116]. Есть данные, что развитие СЭ приводит к увеличению летальности при сепсисе [114]. Имеется корреляция между степенью нарушения сознания, зафиксированной в шкале ком ГЛАЗГО и летальностью: 15 баллов по шкале ГЛАЗГО - 16% летальность, 13-14 баллов - 20%, 9-12 баллов - 50% летальность [114]. До настоящего времени говорилось о полной обратимости септической энцефалопатии [15,66,67,108] и это позволяло относиться к ней как к второстепенной проблеме, однако недавно, несколько исследований продемонстрировали, что выжившие пациенты, перенесшие СЭ,

показывают отдаленное необратимое нарушение познавательной функции, памяти, концентрации внимания [129,130,132].

1.2.2 Патогенез СЭ.

Патогенез СЭ до конца не ясен. На данный момент нет исследований с критерием доказательности А, посвященных патогенезу СЭ. Известный механизм развития реакции системного воспаления выглядит следующим образом: патогенез развития сепсиса начинается с микробиологического события, т.е. микробной инвазии. Далее следует взаимодействие ряда сходных структурных компонентов различных патогенов, называемых молекулярными паттернами (pathogen-associated molecular patterns), например липополисахариды грамотрицательных бактерий [18]. Лейкоциты экспрессируют соответствующие паттерн-распознающие рецепторы, специфичные для определенных микроорганизмов. Среди клеточных паттерн-распознающих рецепторов главную роль играют Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR). Эти молекулы экспрессируются конституитивно и постоянно находятся в составе клеточной мембраны лейкоцитов, готовые к встрече и распознаванию патогенов. Кроме того, к паттерн - распознающим рецепторам относят и некоторые другие мембранные рецепторы, например CD14. Его функция сводится к связыванию ЛПС и формированию высокоаффинного рецепторного комплекса вместе с TLR-4. Несмотря на отсутствие функции непосредственного проведения сигнала, без молекулы CD14 не формируется рецепторный комплекс, и распознавание ЛПС нарушается [18]. Активированные комплексы TLR-4 дают начало освобождению провоспалительных цитокинов (TNF-а; IL-1; IL-6) из моноцитов, лимфоцитов и некоторых других клеточных популяций. IL-1 реализует следующие свойства: стимуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и, как результат, выработка кортикотропных гормонов, главным из которых, у человека является кортизол. Он обладает ингибирующим действием на системное воспаление, адаптивным действием на

организм, "подготовка" его к стрессу [33]; реализация прямого цитотоксического эффекта цитокинов с развитием апоптоза клеток, NO - опосредованная вазоплегия. Происходит маргинация ("прилипание") нейтрофилов к эндотелию. При локальном воспалении хемоаттрактантный градиент ориентирует нейтрофилы в центр очага повреждения, тогда как при развитии системного воспаления активированные нейтрофилы диффузно инфильтрируют периваскулярные пространства в различных органах и тканях [17]. Нарушение целостности межклеточных соединений и клеточной стенки эндотелиоцитов ("капиллярная утечка"), паралич прекапилляров приводят к выходу из сосудистого русла воды, иммунокомпетентных клеток, эритроцитов, белка, запустеванию капилляров. Возникает нарушение транспорта газов, энергетическое голодание, переключение обмена на анаэробный путь, ацидоз, активация процессов свободно-радикального окисления и повторное повреждение эндотелия, периваскулярный отек, нарушение тканевой перфузии, появление локальных некрозов, что в свою очередь приводит к новой активации провоспалительного каскада. Клинически такая картина выражается полиорганной дисфункцией, неотъемлемой частью которой является СЭ.

Ранее ставилось под сомнение способность интерлейкинов проникать ГЭБ и инициировать системное воспаление, тем не менее доказано наличие и увеличение концентрации IL1, IL 6, TNF а в тканях головного мозга при введении этих веществ в периферический кровоток во время эксперимента [75]. Нарушение ГЭБ и наличие периваскулярного отека доказывают одни исследователи [82,105], в то время как в других работах говорится о целостности ГЭБ и об отсутствии периваскулярного отека в головном мозге при сепсисе и СЭ [120]. Farrar W. L. обнаружил рецепторы IL-1 в мозге [70]. Высокие уровни меченного радиоизотопом йода-125I IL-1beta были найдены в сосудистом сплетении, бороздах, гиппокампе, мозжечке и обонятельной луковице, с низкими уровнями в гипоталамусе мозга крысы [70]. Также сообщалось о специфическом сцеплении меченного радиоизотопом йода-125I

IL-1beta с тканями гипоталамуса крысы [85]. Последующие исследования подтвердили существование рецепторов IL-1 в ЦНС грызунов и сцепление IL-1 с нейронами, астроцитами [38], цереброваскулярным эндотелием [136]. F.Essen и коллеги провели рандомизированное контролируемое исследование, в ходе которого на экспериментальной модели сепсиса у крыс доказали, что при сепсисе значительно увеличивается проницаемость ГЭБ для синей краски Эванса (определение спектрофотометрической пробой) в отличие от контрольной группы. Применение магния сульфата значительно снизило повышение проницаемости ГЭБ [68]. Есть исследования, говорящие о возможности проникновения IL через поврежденный ГЭБ. Срединное ядро, будучи областью гипоталамуса, которая имеет развитую сосудистую сеть, частично лишенную гематоэнцефалического барьера, - потенциальный участок, где циркулирующие факторы, например интерлейкины могут проникать в мозговую ткань и, в том числе, увеличивать секрецию кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ). Свидетельства, поддерживающие концепцию, что срединное ядро является первичным участком действия циркулирующего IL-1 при возбуждении секреции КРФ, были получены во множестве экспериментов [33]. Основное ядро ЦНС, участвующее в регулировании гипофиз-надпочечной оси - паравентрикулярное ядро (ПВЯ) гипоталамуса. ПВЯ - основной источник кортикотропин-рилизинг-фактора, который является главным физиологическим регулятором секреции АКТГ гипофизом [119]. Гипофизотропные нейроны ПВЯ проецируются на внешнюю зону срединного возвышения и секретируют КРФ в специализированную капиллярную сеть. Гипоталамус имеет богатую сеть кровеносных сосудов, которые в области срединного возвышения образуют портальную систему. Наиболее васкуляризованы супраоптическое и паравентрикулярное ядро. Гистологически область срединного возвышения представляет зону контактов, содержащую окончания многочисленных нейронов, локализованных в ядрах гипоталамуса, по которым продукты секреции этих нейронов (гипофизотропные гормоны) достигают капилляров

портальной системы гипофиза. Венозные капилляры портальной системы имеют специальные отверстия, создающие возможность перехода соединений с достаточной молекулярной массой из крови в периваскулярные пространства срединного возвышения. Секреция глюкокортикоидов необходима для нормального функционирования большинства тканей, и даже небольшие отклонения от нормальных циркулирующих уровней этих стероидов производят изменения разнообразных физиологических и биохимических параметров. Взаимодействия между эндокринной системой и ЦНС проявляются ритмом секреции глюкокортикоидов с пиком во время пробуждения и низшей точкой секреции в течение первых часов сна. Уровни глюкокортикоидов в крови увеличиваются в ответ на фактически любой стимул, который угрожает или воспринимается как угроза гомеостазу. Глюкокортикоиды действуют на различные цели, усиливая или ингибируя клеточную активность, действия, которые нацелены на обеспечение измененных метаболических, эндокринных, нервных, сердечно-сосудистых и иммунологических потребностей, которые обеспечивают выживание хозяина [135]. За последние 20 лет было опубликовано более 1000 статей относительно активации НРА оси цитокинами. У млекопитающих, АКТГ ответ на внутривенный IL-1 обычно происходит незамедлительно, в пределах 5-10 минут и имеет относительно короткую продолжительность (~1 час). В то же время, АКТГ ответ на интраперитонеальное введение IL-1beta медленнее в начале, но обычно имеет большую продолжительность (по крайней мере, 2 часа). Наконец, ответ на введение IL-1 интрацеребровентрикулярно (непосредственно в мозг), продолжается в течение нескольких часов (обычно больше 3-4 часов) [38, 39 97,101]. Исследования последних нескольких лет указали на новый маршрут, посредством которого периферические цитокины могут влиять на ЦНС без проникновения в мозговую паренхиму, внутреннюю поверхность гематоэнцефалического барьера или даже большой круг кровообращения. В 1994 г. Nance с коллегами продемонстрировали, что

индукция КРФ в срединном ядре, произведенная интраперитонеальным введением ЛПС, предотвращается хирургическим субдиафрагмальным рассечением блуждающего нерва за несколько дней до введения ЛПС [139]. В это же время, Dantzer и коллеги [46] показали, что хирургическая перевязка блуждающего нерва уменьшает нарушения поведения после интраперитонеального введения ЛПС. Эти данные предполагали, что блуждающий нерв является афферентным маршрутом, посредством которого воспаление в пределах брюшной полости может влиять на мозг. Множество независимых лабораторий подтвердили существование такого механизма у крыс, мышей и морских свинок. Перевязка нерва уменьшает лихорадку, нарушения сна, нарушения пищевого поведения и увеличение уровней мРНК IL-1beta в гипоталамусе [92] индуцированные введением ЛПС в брюшную полость.

Таким образом, доказаны множественные прямые, опосредованные в норме и при патологии пути проникновения интерлейкинов в ткань головного мозга. Более того, показан физиологический механизм стимуляции интерлейкином 1 оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Эта стимуляция возможна при возникновении небольшой концентрации IL, ССВР обеспечивает проникновение значительно большего количества медиаторов в мозг, причем как в местах положенного нахождения интерлейкинов (это в основном интермедиарное ядро), так и в обычной ткани мозга. Новейшее исследование Pytel P и Alexander J доказывает связь концентрации циркулирующего соматотропина с выраженностью септической энцефалопатии, тяжестью септического процесса и является независимым фактором летальности [115]. Также хочется отметить, что в норме иммунокомпетентные клетки не встречаются с клетками мозга, и при нарушении целостности ГЭБ возможна сенсбилизация против собственной нервной ткани. В результате всего вышеперечисленного, можно предположить, что в ткани головного мозга

возможна такая же, как и на периферии медиаторная буря, которая, возможно, осложняется аутоиммунным процессом.

В 2005 году A.Semmler [125] опубликовал работу, в которой оценил экспрессию индуцибельной синтетазы оксида азота (iNOS) про- и антиапоптотические содержания белка Вах и Bcl-2, и показал, что периферическое воспаление приводит к глубокой глиальной активации, генерации оксида азота и увеличению Вах, являющегося маркером апоптоза. Наибольшее количество апоптотических клеток наблюдалось в гиппокампе, среднем мозге и мозжечке. Введение ингибиторов iNOS (N-monomethyl-L-arginine) значительно сокращало количество апоптотических клеток [125]. Перепроизводство NO приводит к параличу прекапилляров и поломке механизма ауторегуляции мозгового кровотока - еще одного важнейшего механизма поддержания гомеостаза центральной нервной системы. Ранее описанная воспалительная реакция может приводить к нарушению метаболизма нейромедиаторов, таких как дофамин, серотонин, ацетилхолин, норадреналин, синдрому гиперметаболизма нервной ткани. Две работы 2002 и 2003 года показали нарушение метаболизма ароматических аминокислот. При развитии СЭ наблюдалось увеличение ароматических аминокислот, таких как фенилаланин и триптофан, и снижение концентрации аминокислот с разветвленной цепью. Метаболит триптофана (хинолиновая кислота), которая синтезируется в активированных макрофагах, может стимулировать N-methyl-D-aspartate (NMDA) - рецепторы и приводить, в конечном счете, к смерти клетки через массивный вход Ca^{2+} в клетку [67]. Вторая работа показала четкую корреляцию уровня соотношения этих аминокислот (ароматические/с разветвленной цепью) в мозге с концентрацией прокальцитонина и IL 6 в плазме крови [41]. Одни исследователи отдают пальму первенства в нарушении целостности гематоэнцефалического барьера, отеке, апоптозе нейронов TNF альфа [30]. А. Яacob в своей работе говорит о главенствующей роли системы комплемента в тех же нарушениях [84]. Также сообщено об увеличении

содержания свободного белка S - 100 -beta , коррелирующем с тяжестью СЭ и летальностью [104].

S100 - белок с молекулярной массой 9-13 KD, принадлежит к семейству низкомолекулярных кислых кальций-, цинк- и медь-связывающих белков, ген которого расположен на хромосоме 21q22.3 [31,64,78]. В ЦНС белок S100 представлен преимущественно димером (S100B), включающим две S100-beta субъединицы. В норме большинство s100b расположено в цитоплазме клеток глии, в основном астроцитов. При секреции белок может оказывать цитокиноподобное, паракринное и аутокринное действие на нейроны и глию [78]. S100B участвует в трансдукции сигнала, в регуляции энергетического метаболизма клеток ЦНС, он модулирует пролиферацию и дифференцировку нейронов и глии, определяет некоторые иммунологические функции ЦНС [26,121]. Эти функции реализуются через следующие механизмы:

1. Белок S100 взаимодействует с ГАМК_A-бензодиазепиновым хлор-ионофорным рецепторным комплексом, преимущественно с хлорным каналом этого комплекса, стимулируя вход хлора в клетку [59,83]. Это позволяет оказывать ГАМК-миметическое действие.

2. Белок S100 модулирует внутриклеточный кальциевый гомеостаз (как в нейронах, так и в глии) через повышение специфической проводимости мембраны и высвобождения кальция из внутриклеточных депо [39,69]. Выброс кальция из внутриклеточных депо играет важную роль в управлении как “быстрыми” процессами пространственно-временной организации передачи сигнала, так и “медленными” процессами роста отростков, структурной синаптической пластичности, апоптоза и регенерации нейронов и глии [118].

3. Белок S100 регулирует активность мембраносвязанной аденилатциклазы [10] и синтеза цАМФ в нейроне.

4. Белок S100B влияет на импульсную активность нейронов за счет модуляции калиевых токов. И таким образом усиливает общий выходящий трансмембранный ток, преимущественно за счет кальций-зависимого калиевого тока. Описанные эффекты способствуют стабилизации импульсной активности нейрона и более дифференцированному ответу на стимуляцию [90].

Таким образом, “быстрое” регуляторное воздействие белка S100 на нейрональную пластичность (являющуюся естественным стресс-протекторным механизмом в ЦНС) может быть обусловлено ГАМК-миметическим действием, регуляцией уровня внутриклеточного кальция, модуляцией калиевого тока и активности мембранной аденилатциклазы. “Медленные” регуляторные эффекты белка S100, так же как и других нейротрофических факторов, на нейрональную пластичность заключаются в длительной регуляции активности (через фосфорилирование / дефосфорилирование) и экспрессии ферментов, участвующих в энергетическом и пластическом обмене, в регуляции экспрессии транскрипционных факторов, блокировании апоптотических сигналов, стимуляции структурной пластичности (рост аксонов, формирование синапсов и др.). Секретируемый белок S100b может оказывать как нейропротективный (в наномолярных концентрациях), так и нейродегенеративный или проапоптотический эффект (в микромолярных концентрациях) [121]. Так, *in vitro* S100b препятствует гибели нейронов гиппокампа и нарушению функции митохондрий в условиях дефицита глюкозы [40]. *In vitro* в концентрации 1-10 нг/мл S100b защищает культивируемые нейроны от глутаматного повреждения [16]. Точный механизм перехода из нейропротекции к токсическому эффекту и апоптозу не найден [51,73].

С середины 1960-х годов ученые проявили интерес к белку s100b, в 1980-х годах S100b считался признанным маркером повреждения мозга при различных заболеваниях и травмах (инфаркт мозга, травма, внутримозговое кровоизлияние, нейродегенеративные заболевания, шизофрения и т.д.) [74, 99,91,142,100]. Уже в 1987, Zimmer изучил определение количества S100B в

крысиной ткани и нашел, что концентрация S100B в мозговой ткани составляла 3000 нг/мг растворимого белка, в жировой ткани 1000 нг, в коже 80 нг, и во всей другой ткани приблизительно 1-2нг [146]. Mazzini установил, что ишемизированное сердце крысы выделило s100b в эксперименте и тоже может являться источником экстрацеребрального белка S100b [98]. Следовательно, повреждение любого вида ткани, которая содержит s100b, вероятно, приводит к увеличению его уровня в сыворотке крови.

В заключение хочется отметить, что s100b в настоящее время считается признанным маркером повреждения ЦНС, необходимо обращать внимание на возможные экстрацеребральные источники этого белка, наибольшие цифры повышения маркера вызывают интракраниальные причины. Из экстракраниальных тканей наибольшее содержание s100b при повреждении выделяет жировая, время нахождения маркера при этом в крови менее продолжительно (часы), чем при повреждении ЦНС (сутки) [72].

В последнее время появились исследования, в которых говорится об увеличении маркера s100b при СЭ [72,104]. Причем для появления маркера в крови должны быть соблюдены два условия: активация и повреждение астроцитов, и нарушение целостности гематоэнцефалического барьера [138]. O. Piazza сравнил содержание S100b в сыворотке и крови пациентов с тяжелым сепсисом и признаками СЭ, при повышенном содержании s100b в сыворотке крови, концентрация его в ликворе в большинстве случаев оставалась нормальной [113]. Таким образом, нет четкой позиции по отношению к маркеру S100b при септической энцефалопатии.

Суммируя вышесказанное, можно сказать об отсутствии четкой доказанной концепции патогенеза, а, следовательно, и диагностики, прогноза и терапии дисфункции головного мозга при сепсисе. Бесспорно то, что мозг является центральным звеном регуляции ответа на инвазию микроорганизмов через систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники, интерлейкины и некоторые

другие агенты являются естественными регуляторами этой оси. Неконтролируемый выброс медиаторов воспаления приводит к нарушению гомеостаза ЦНС через развитие синдрома гиперметаболизма, нарушение гематоэнцефалического барьера, повреждение ауторегуляции, активацию и повреждение глии, дисбаланс нейромедиаторов. Все эти патологические механизмы описаны изолированно друг от друга. Остается неясным первичный, или возможно основной механизм развития острой церебральной недостаточности при сепсисе. Возможно, это возросшие потребности ГМ вследствие синдрома гиперметаболизма, или нарушение ауторегуляции головного мозга вследствие нарушения тонуса артериол пинально-капиллярной системы или дисбаланс нейромедиаторов, приводящий к чрезмерному возбуждению нейронов ГМ. Большинство вышеописанных механизмов исследовано *in vitro*, остается неясным, правомерна ли их проекция в клиническую практику. По нашему мнению, практически отсутствуют данные клинических исследований, опираясь на которые возможно обсуждать методы профилактики и терапии СЭ.

Глава 2

Материалы и методы исследования

2.1 Дизайн исследования.

Набор материала проводился с 2005 по 2008 год на базе реанимационных отделений двух учреждений: МУ ЦГКБ №1 и ГУЗ СОКБ №1 одним исследователем по предварительному дизайну. Материал набирался про- и ретроспективно. Ретроспективная часть использовалась для предварительных результатов и в настоящую работу не вошла. В исследование включены 76 пациентов. Забор материала и все исследования проводили одновременно на вторые сутки от поступления больного в ОРИТ. На проведение исследований имеется разрешение этического комитета ГУЗ СОКБ№1.

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.

Критерии исключения из исследования: возраст выше 70 лет, наличие инфекции, локализующейся в ЦНС, наличие сопутствующей неврологической или психической патологии, септический шок, острая печеночная недостаточность, острая почечная недостаточность, выраженные нарушения гомеостаза.

Пациенты разделены на три группы: первая группа – общая (n=60), это все пациенты с наличием септической энцефалопатии. В этой группе исследовался

мозговой кровотока методом транскраниальной доплерографии. Вторая группа – пациенты с наличием септической энцефалопатии, которые исследованы расширенно, n=16 (при исследовании МК эти пациенты были включены в первую группу). Дополнительные методики включали забор крови из центральной вены и из луковички внутренней яремной вены (кровь, оттекающая непосредственно от головного мозга) и исследование в пробах про- и противовоспалительных цитокинов, TNF α , NO, S – 100 β , кортизола; забор крови из артерии; исследование центральной гемодинамики методом термодилуции катетером Сван – Ганса и расчет транспорта кислорода. Третья группа – контрольная (n=16), пациенты с наличием признаков системного воспаления, но без септической энцефалопатии.

2.2 Характеристика пациентов.

Все больные, исследованные в МУ ЦГКБ №1 (44 исследования), являлись пациентами с абдоминальным сепсисом, наиболее распространенные диагнозы – разлитой гнойный перитонит и тяжелый инфицированный панкреатит. Пациенты, вошедшие во вторую и третью группы исследования, набраны в ОРИТ СОКБ №1. Во второй группе восемь пациентов с диагнозом разлитой фибринозно-гнойный перитонит, пять пациентов с острым тяжелым инфицированным панкреатитом, одна пациентка с осложнением криминального аборта, один пациент с клапанным эндокардитом и один пациент с сепсисом без установленного первичного очага. Пациенты в третьей группе имели следующие диагнозы: десять пациентов с разлитым фибринозно-гнойным перитонитом, трое с тяжелым осложненным инфицированным панкреатитом, и по одному пациенту с острым гнойным артритом и острым гнойным пиелонефритом. Статистически значимой разницы в группах по локализации очага нет (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Разделение пациентов в исследуемых группах по диагнозу.

Диагноз:	Группы пациентов		
	1	2	3
Разлитой гнойный перитонит	24	8	10
Тяжелый инфицированный панкреатит	16	5	3
Прочее	4	3	2

Средний возраст пациентов составил 49,7 лет. Среди всех пациентов 65,28% составили мужчины и 34,71% женщины. Значимых различий по возрасту и половому признаку между группами нет. Распределение пациентов по полу и возрасту представлены в таблице 2.2

Таблица 2.2

Распределение пациентов в трех группах по полу и возрасту.

Показатели		Группа			P*
		1	2	3	
Возраст		55,1±3,81	51,3±2,81	42,8±3,66	0,07
Пол:	мужской	60,1%	67%	68,75	>0,05
	женский	39,9%	33%	31,25	>0,05

* Сравнение проведено между показателями второй и третьей групп, так как в дальнейшем сравниваются эти две группы.

Показатели наличия синдрома системного воспаления представлены в таблице 2.3

Таблица 2.3

Сравнение критериев синдрома системной воспалительной реакции согласно классификации ACCP/SCCM в исследуемых группах.

Группа	Исследуемые параметры			
	Кол-во лейкоцитов	Индекс ядерного сдвига	ЧСС, уд/мин	Температура С ⁰
1	15,54±0,999	-	119±4,3	38,01±0,290
2	15,05±2,05	0,12±0,024	107±4,1	37,96±0,380
3	17,2±1,09	0,143±0,017	122±3,8	37,86±0,381
P*	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Норма	4-9×10 ⁹	0,05-0,08	70-90	36,8-37,3

* Сравнение проведено между показателями второй и третьей групп, так как в дальнейшем сравниваются эти две группы.

Все пациенты нуждались в ИВЛ. Средние параметры ИВЛ (SIMV PCV или VCV): FIO₂=0,46; i:E=1:1,5; PEEP=5,1. Параметры ИВЛ сопоставимы во всех группах. Уровень адrenomиметической поддержки оказался схожим (табл. 2.4).

Таблица 2.4

Средние дозы адреномиметиков в исследуемых группах.

Группа	Адреномиметик		
	адреналин	допмин	мезатон
1	0,2 мг\час	5,32 мкг\кг\мин	3,25 мг\час
2	0,45 мг\час	5,86 мкг\кг\мин	2,75 мг\час
3	0,5 мг\час	5,85 мкг\кг\мин	5,88 мг\час
P*	>0,05	>0,05	>0,05

* Сравнение проведено между показателями второй и третьей групп, так как в дальнейшем сравниваются эти две группы.

Из таблицы 2.5 видно, что пациенты не имели печеночно-почечной несостоятельности.

Таблица 2.5

Некоторые средние биохимические показатели пациентов в исследуемых группах.

Группы:	Исследуемые параметры							
	сахар ммоль /л	билирубин ммоль/л	аст Ед/л	алт Ед/л	О. белок г/л	альбу мин г/л	мочевина а ммоль/л	креатинин мкмоль/л
1	8,7± 0,72	35,3± 7,15	58±18 ,8	41±13 ,1	56± 1,9	-	14± 1,6	0,21± 0,04
2	11,3± 1,75	13,8± 2,62	110± 40	80±32 ,2	-	22,7±1 ,22	17±2,02	0,21± 0,03
3	9,3±1, 22	14,1±2,8 1	98± 38,5	67±24 ,1	-	22,4± 0,99	18,9± 1,99	0,024± 0,06
Норма	3.3-5.5	8,5-20,5	≤ 41	≤ 41	65-85	35-50	2,5-6,4	62-115
P*	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05

* Сравнение проведено между показателями второй и третьей групп, так как в дальнейшем сравниваются эти две группы.

Пациенты во всех трех группах не имели выраженных нарушений газового и кислотно-основного составов артериальной крови (таблица 2.6).

Таблица 2.6

Средние показатели газового и кислотно-основного состояния крови в исследуемых группах.

Группы	Исследуемые показатели							
	pH	Po2 мм.рт.ст	Pco2 мм.рт.ст.	HCO3 мэкв/ л	BE	Лактат моль/л	Na ммоль/ л	Осм- ть мосм/ л
1	7,39±0,0 16	111,7±4, 92	33,4±0, 9		- 3,3±1,0 2	-	143±1, 09	-
2	7,43±0,0 2	121±10, 07	38±2,0 4	25±1, 11	0,94±1, 15	1,7±0,2 8	144±2, 07	295±4 ,7
3	7,4±0,02	134±9,3	34,8±2, 46	21±1, 28	- 2,52±1, 2	2,98±0, 54	-	-
P*	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05		
Норма	7,35- 7,45	75-100	35-45	24-32	-2 +2	≤2	135- 150	285- 295

* Сравнение проведено между показателями второй и третьей групп, так как в дальнейшем сравниваются эти две группы.

Пациенты во всех группах получали стандартную терапию, согласно протоколам SSC-2008 и PACHИ – 2008.

Для седации этих пациентов использовали метод «прерывистой седации» диприваном или дормикомом в рекомендуемых дозах, больные в ясном сознании седацию не получали. Обезболивание пациентов по необходимости осуществлялось промедолом 20-60 мг\сутки.

2.3 Характеристика методов исследования.

2.3.1 Шкальная оценка.

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. Оценка проводилась одновременно с остальными методами исследования.

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).

2.3.2 Транскраниальная доплерография.

Всем пациентам выполнена транскраниальная доплерография, за исключением пациентов контрольной группы, которые были в ясном сознании. Транскраниальная доплерография - это функциональный метод исследования мозгового кровотока, основанный на эффекте Допплера (изменения частоты ультразвука при отражении от движущихся элементов крови). ТКДГ предназначена для определения линейной скорости кровотока (ЛСК) в сосудах, расположенных у основания черепа. Метод обеспечивает количественную неинвазивную оценку изменений церебральной гемодинамики при сосудисто-мозговых заболеваниях. Так как кровоток в артерии является результирующей средней скорости и площади сечения сосуда, ТКДГ не позволяет измерять мозговой кровоток (МК). Однако, допустив, что диаметр сосуда остается постоянным, можно предположить, что ЛСК изменяется пропорционально колебаниям МК. Исследование проводилось портативным аппаратом «Ангиодин ПК» производства НПФ «Биосс». Нами исследовались следующие

показатели в M1 сегменте средней мозговой артерии (бассейн внутренней сонной артерии, самая большая в норме артерия основания головного мозга):

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)

Пульсационные индексы характеризуют степень растяжения сосудистой стенки во время систолы и зависят от нескольких факторов, в том числе податливости внутричерепного содержимого, энергии потока, эластичности сосудистой стенки. Наиболее используемые: индекс Gosling (PI) и Pourcelot (RI)

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 КО - коэффициент овершута ($N=1.23-1.35$)

Коэффициент овершута (КО) [31,59] – полуколичественно описывает величину вазодилататорного резерва ауторегуляции мозгового кровообращения. Рассчитывается при проведении каротидного компрессионного теста следующим образом: после регистрации V_m , на 5-10 сердечных циклов проводилось пережатие ипсилатеральной общей сонной артерии и после восстановления кровотока вновь регистрируется V_m .

$КО = V_{m2} / V_{m1}$ (4)

где V_{m1} – исходная средняя скорость кровотока до компрессии ипсилатеральной общей сонной артерии, V_{m2} – средняя скорость первого-второго пиков после прекращения компрессии [1]. Также вычислялось церебральное перфузионное давление по формуле:

ЦПД= 1.1АД сис. x $V_m/V_s - 5$ (5)

И внутричерепное давление:

$$\text{ВЧД} = \text{АД ср.} \times \text{PI} / \text{Vmean} [19,20,25] \quad (6)$$

На основании этих показателей определялся тип мозгового кровотока, или паттерн:

Магистральный поток.

Избыточная перфузия.

Остаточный кровоток.

Паттерн «затрудненной перфузии».

Паттерн ангиоспазма. [19,20,25].

Всего проведено 60 исследований. Все исследуемые пациенты имели нарушение сознания различной степени выраженности. В качестве нормальных показателей (табл. 2.7) нами использовалась шкала нарушений ТКДГ, используемая в клиническом институте мозга под руководством А.А. Белкина [20].

Таблица 2.7

Нормальные показатели в М1 сегменте средней мозговой артерии при транскраниальной доплерографии.

	«Реанимационная норма»
Vm	38-92
PI	0,6-1,2
КО	1,12-1,58
ЦПД	70-100
ВЧД	≤15

2.3.3 Методики пункции и катетеризация луковицы внутренней яремной вены, и установка катетера Сван-Ганса.

Всем пациентам проводился забор крови из вены для проведения биохимического анализа, общего анализа крови, забор артериальной крови для проведения газового состава и кислотно-щелочного состояния. Забор проводился во время основного исследования.

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 проводилось 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.

2.3.4 Методики определения интерлейкинов

IL-4 (Интерлейкин-4, ИЛ-4). Интерлейкин-4 впервые описан в 1982 г [110], относится к группе гемопозтинов. Он представляет собой мономер, включающий 129 аминокислотных остатков. В силу разной степени гликозилирования этого цитокина молекулярный вес колеблется от 18 кД до 22 кД. Рецептор ИЛ-4 выявлен на покоящихся Т-клетках, В-клетках, макрофагах, тучных клетках, на стромальных клетках костного мозга, клетках печени, мышцах, фибробластах [86]. Известно, что ИЛ-4 усиливает экспрессию антигенов гистосовместимости II класса в покоящихся В-клетках [106], а также синтез иммуноглобулинов IgG и IgE после стимуляции липополисахаридом

[127], поддерживает жизнеспособность и рост интактных Т-клеток [80], повышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов [111], усиливает пролиферацию предшественников гемопоэза при ответе на ростовые факторы [109]. Терапевтический потенциал цитокина связан с его возможностью восстанавливать клеточный и гуморальный иммунитет [35]. Концентрацию в сыворотке крови IL-4 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, а именно: IL-4 < 10 пг/мл.

IL-8. Известен как хемотаксический фактор Т-клеток и фактор, активирующий нейтрофилы [58]. Клетками-продуцентами ИЛ-8 являются макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки, фибробласты, клетки эпидермиса. Интерлейкин-8 относится к группе хемокинов, основное свойство которых обеспечивать хемотаксис в зону воспаления различных типов клеток: нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, Т-клеток. IL-8 обладает выраженными провоспалительными свойствами, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливая прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам, что свидетельствует о его основной роли в опосредовании воспалительного ответа и формировании отека мозга [43,48,71,140]. Концентрацию в сыворотке крови IL-8 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, а именно: IL-8 < 30 пг/мл.

2.3.5 Методика определения TNF-α.

TNF-α, впервые обнаруженный в сыворотке мышей, которым вводили бактериальные продукты, индуцирует некроз опухолевых клеток. Источником

TNF- α является активированный макрофаг [54], этот фактор через специфические рецепторы TNF клеточной поверхности вызывают лизис клеток лимфомы, некроз саркомы, индуцированной метилхолантреном, активируют полиморфноядерные лейкоциты, проявляют антивирусную активность. TNF- α (называемый также кахектином) - это пироген. Во многом он дублирует действие IL-1, но кроме того, играет важную роль в патогенезе септического шока, вызванного грамотрицательными бактериями. Под его влиянием резко увеличивается образование макрофагами и нейтрофилами перекиси водорода и других свободных радикалов [47]. Концентрацию в сыворотке крови TNF- α проводили с помощью иммуно-ферментного 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, а именно: TNF- α < 2,5 пг/мл.

2.3.6. Методика определения NO.

Оксид азота содержит неспаренный электрон, имеет высокую химическую активность и легко реагирует со многими клеточными структурами и химическими компонентами, что обуславливает исключительное многообразие ее биологических эффектов [128]. В нормальных условиях NO служит важным физиологическим регулятором, действующим через цГМФ-зависимый механизм. В патологических условиях (например, при воспалении) образование NO может возрастать в десятки и сотни раз, в этом случае радикалы становятся токсичными для разных типов клеток [12]. Так, экзогенные или эндогенные NO-радикалы индуцируют апоптоз макрофагов [29] и апоптоз клеток макрофагальной линии [50], бета-клеток поджелудочной железы [63], гладкомышечных клеток [103]. 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.

2.3.7. Методика определения кортизола.

Кортизол - глюкокортикоид, синтезируемый в коре надпочечников. Измеряли уровень кортизола 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, а именно: 171-536 нмоль/л.

2.3.8. Методика определения S-100 β.

Этот белок подробно описан в главе 1. Измеряли уровень S-100 β 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, а именно до 0,105 нг/л.

2.3.9. Методика расчета транспорта кислорода.

Количество кислорода, доступного для организма за минуту, известно как доставка кислорода и равняется сердечному выбросу \times содержание кислорода в артериальной крови. Доставку кислорода (DO_2 , мл O_2 /мин) рассчитывали по формуле:

$$DO_2 = CI \times (1,3 \times Hb \times SaO_2) \times 10 \quad (7)$$

Потребление кислорода – количество доставленного и потребленного кислорода за единицу времени. Потребление кислорода (VO_2 , мл O_2 /мин) рассчитывали по формуле:

$$VO_2 = CI \times (13 \times Hb) \times (SaO_2 - SvO_2) \quad (8)$$

Коэффициент экстракции кислорода рассчитан по формуле:

$$K_{yO_2} = VO_2 / DO_2 \quad (9)$$

где СИ – сердечный индекс, показатель функции сердца, представляющий собой отношение минутного объема сердца к площади поверхности тела; выражается в л/мин·м², измерен катетером термодилуционным Сван Ганса. Hb – общий гемоглобин, выраженный в дг/л (например 15дг/л). SaO₂ – сатурация артериальной крови или величина степени насыщения гемоглобина крови кислородом (например 0,99). SvO₂ – сатурация венозной крови или величина степени насыщения гемоглобина венозной крови кислородом [107,141]. Потребление кислорода отдельно вычислялось для всего организма в целом, в этом случае показатели венозной крови брались из анализа крови правого предсердия. И отдельно для головного мозга, в этом случае показатель SvO₂ брали из анализа крови луковицы внутренней яремной вены.

2.4 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>. В данной главе и далее 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. Далее будут изложены корреляции с уровнем значимости $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3

Состояние мозгового кровотока у пациентов с септической энцефалопатией

Исследование мозгового кровотока у пациентов с септической энцефалопатией, было продиктовано предположением, что МК может явиться важным звеном патогенеза СЭ. В доступной литературе мы не встретили работ по исследованию МК у пациентов с септической энцефалопатией. Нарушение ауторегуляции, снижение ЦПД вследствие отека головного мозга может явиться ключевой причиной нарушения сознания этих пациентов. Нарушение МК – та причина, которую возможно контролировать и корригировать в условиях современного ОРИТ. Следовательно, определение закономерностей нарушения МК или их отсутствия у пациентов с СЭ имеет научно-практическое значение.

В данной главе описаны результаты исследования мозгового кровотока первой группы (n=60), т.е. пациентов с септической энцефалопатией. Средние показатели уровня сознания, тяжести полиорганной недостаточности и прогноза летальности представлены в таблице 3.8. Из представленной таблицы видно, что пациенты, с септической энцефалопатией не имели полиорганной несостоятельности, риск смерти по шкале APACHE II не превышает 18 %.

Таблица 3.8

Показатели тяжести состояния, тяжести полиорганной дисфункции и уровня сознания в группе 1.

	GCS	SOFA	APACHE II
M	11,3	6,7	13,5
m	0,36	0,56	0,95

3.1 Сравнение пациентов первой группы, разделенных по линейной скорости кровотока в СМА.

Исследование показателей ТКДГ позволило нам разделить первую группу пациентов по величине средней скорости линейного кровотока (V_m) на три подгруппы: первая – нормальная скорость (38-90 см/сек), вторая – $V_m > 90$ и третья $V_m < 38$ см/сек. В первую подгруппу вошло сорок два человека. Во вторую подгруппу - шестнадцать человек. В третьей подгруппе оказалось всего два пациента, поэтому она не подлежит статистической обработке. Мы сравнили средние показатели в первой и во второй подгрупп (табл.3.9). В первой подгруппе (нормальная скорость по СМА) уровень сознания был достоверно выше, чем во второй. Следуя выбранным шкалам, тяжесть полиорганной дисфункции и риск смерти пациентов в подгруппах оказались недостоверны.

Таблица 3.9

Сравнение показателей тяжести в первой и второй подгруппах.

	Шкалы		
	GCS	SOFA	APACHE II
Подгруппа 1	11,9±0,41	6,5±0,59	12,6±1,16
Подгруппа 2	9,4±0,51	7,9±1,41	15,4±1,26
P	0,0032	0,3	0,2

Сравнение показателей периферической гемодинамики не выявило различий по значениям среднего артериального давления, центрального венозного давления (таблица 3.10), а также адреномиметической поддержке.

Таблица 3.10

Сравнение показателей гемодинамики в первой и второй подгруппах.

	САД мм.рт.ст.	ЦВД мм.рт.ст.	Адреномиметики*
Подгруппа 1	93±2,71	9±0,84	0,78±0,2
Подгруппа 2	87±6,47	6,56±2,08	1±0,33
P	0,2	0,2	0,44
Норма	70-90	5-8	-

*Здесь и далее в колонке «адреномиметики» данные представлены в номинальной шкале. Отсутствие применения адреномиметиков – 0, применение адреномиметиков, эквивалентное дозе допмина 0-5 мкг/кг/мин – 1, 5-10 мкг/кг/мин – 2, 10-15 мкг/кг/мин – 3, более 15мкг/кг/мин – 4

По выбранным биохимическим показателям крови пациентов двух подгрупп мы не обнаружили существенной разницы (таблица 3.11).

Таблица 3.11

Сравнение некоторых биохимических показателей в первой и второй подгруппах.

	Подгруппа 1	Подгруппа 2	P	Норма
Билирубин ммоль/л	37±8,4	32±15,4	0,74	8,5-20,5
Сахар ммоль/л	9±0,9	8±1,1	0,9	3,3-5,5
АСТ Ед/л	69±22,9	17±16,1	0,28	≤ 41
АЛТ Ед/л	46±15,6	24±22,7	0,61	≤ 41
Общий белок г/л	54±2,4	59±2,3	0,24	65-85
Мочевина ммоль/л	15,5±2,18	14,5±1,01	0,62	2,5-6,4
Креатинин мкмоль/л	0,23±0,058	0,18±0,052	0,56	62-115

. Поскольку на среднюю скорость кровотока по СМА могут влиять также параметры ИВЛ и показатели газового состава крови, в частности $paCO_2$, мы сравнили эти показатели (таблица 3.12,3.13).

Таблица 3. 12

Сравнение параметров ИВЛ пациентов в первой и второй подгруппах.

	FiO_2	P_{EEP}	I:E	paO_2/FiO_2
Подгруппа 1	$45 \pm 2,94$	$6,2 \pm 0,55$	$1,1 \pm 0,13$	$264 \pm 16,1$
Подгруппа 2	$52 \pm 5,7$	$7,75 \pm 1,22$	$1,35 \pm 0,2$	$213 \pm 34,6$
P	0,28	0,25	0,3	0,16

При сравнении параметров вентиляции, данные между подгруппами достоверно не отличались. Газовый состав крови пациентов в обеих подгруппах различается незначительно между собой, так же как и от нормы (таблица 3.13).

Таблица 3.13

Сравнение показателей газового состава крови пациентов первой и второй подгрупп.

	pH	paO_2 мм.рт.ст.	$paCO_2$ мм.рт.ст.	BE
Подгруппа 1	$7,4 \pm 0,02$	$112 \pm 5,8$	$33,8 \pm 0,95$	$-2,6 \pm 1,21$
Подгруппа 2	$7,36 \pm 0,03$	$105 \pm 9,02$	$32,6 \pm 2,47$	$-5,56 \pm 2,04$
P	0,15	0,6	0,4	0,23
Норма	7,35-7,45	75-100	35-45	-2 +2

Мы не выявили достоверной разницы в концентрационных показателях крови, количеству лейкоцитов и лейкоцитарному сдвигу (таблица 3.14).

Таблица 3.14

Сравнение показателей клеточного состава крови пациентов первой и второй подгрупп.

	Эритроциты	Hb г/л	Ht %	Лейкоциты	Индекс ядерного сдвига
Подгруппа 1	3,4±0,105	103±3,8	29,8±1,52	15,5±1,15	0,104±0,02
Подгруппа 2	3,25±0,252	96±8,08	28±1,6	16±2,28	0,13±0,02
P	0,6	0,28	0,48	0,85	0,43
Норма	3,7-4,7×10 ¹²	120-140	39-49	4-9×10 ⁹	0,05-0,08

Сравнение показателей МК: так как критерием отбора в группы явилась Vm, логично, что подгруппы достоверно отличаются по средней линейной скорости мозгового кровотока (65±2,15 в первой подгруппе и 107±4,32 во второй) (таблица 3.15). Также пациенты в подгруппах с высоким уровнем достоверности отличаются по остальным исследуемым показателям мозгового кровотока, исключая церебральное перфузионное давление. Более низкий PI во второй подгруппе (0,64±0,056) по сравнению с PI в подгруппе пациентов с нормальной скоростью кровотока (0,95±0,0033) может говорить о вазодилатации пиально-капиллярной системы. Это подтверждается тем, что в первой подгруппе коэффициент овершута не отличался от нормы (1,23±0,017), тогда как во второй он был ниже нормы (1,09±0,016, разница достоверна), что

может говорить о декомпенсации вазодилататорной составляющей ауторегуляции мозгового кровотока.

Таблица 3.15

Сравнение показателей мозгового кровотока пациентов первой и второй подгрупп.

	Подгруппа 1	Подгруппа 2	P	Норма
Vm см/сек	65±2,15	107±4,32	0,000	38-92
Pi	0,95±0,0033	0,64±0,056	0,000	0,6-1,2
Ri	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

Две подгруппы не различаются по уровню ЦПД (84±2,5 и 80±4,9), а ВЧД даже ниже в подгруппе с более высокими скоростями по СМА (4,7±1,45 по сравнению с 9±0,8 в первой подгруппе). Вероятно, отсутствие различия по ЦПД в подгруппах можно объяснить следующими соображениями. Объем внутрисосудистой крови в полости черепа составляет 12% от общего объема, увеличение линейной скорости кровотока во второй подгруппе до 107±4,32

см/сек является гиперперфузией легкой степени. Вероятнее всего у больных с СЭ сохранен краниocereбральный комплайнс и его возможностей достаточно для компенсации лишнего объема крови внутри полости черепа. Все вышеперечисленное доказывает наличие двух различных паттернов кровотока: нормальный линейный кровоток и гиперперфузия легкой степени. От ангиоспазма, также демонстрирующего повышение V_m , в пользу гиперперфузии свидетельствовали «насыщенный» характер спектра, низкий PI, индекс Линдегарда (отношение скорости по СМА и внутренней сонной артериям) ниже 3.

Таким образом, при разделении пациентов по линейной скорости кровотока в СМА, мы получили две подгруппы: подгруппа с нормальной скоростью кровотока (38-90 см/сек, средняя скорость в группе $65 \pm 2,15$) и подгруппа с повышенной скоростью (средняя скорость в подгруппе составила $107 \pm 4,32$). Они статистически не различаются по тяжести полиорганной дисфункции, прогнозу летальности, биохимическим показателям, клеточному и газовому составам крови, показателям гемодинамики и адреномиметической поддержке.

Однако при анализе показателей МК в подгруппах нам удалось выделить два различных паттерна: нормальный кровоток и паттерн гиперперфузии. 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 в патогенезе септической энцефалопатии. Во второй подгруппе пациенты имели более тяжелые проявления СЭ, и паттерн легкой гиперперфузии. Факт снижения сознания с 11,9 до 9,4 баллов по ШКГ при наличии гиперперфузии легкой степени можно объяснить следующим образом. Этот паттерн может являться как причиной понижения уровня сознания, так и

следствием причин к этому снижению приведших. 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 краниocereбральном 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 краниocereбральной защиты (или саногенная антипатологическая система по Г.Н.Крыжановскому) работает по необычным законам: срыв ауторегуляции наступает раньше истощения механизма краниocereбрального комплайнса. Поломка механизма ауторегуляции не позволяет головному мозгу оградить себя от недостаточного либо избыточного системного артериального давления, что является дополнительной независимой причиной повреждения клеток головного мозга. К сожалению, выбранный дизайн исследования не позволил нам подтвердить наличие или отсутствие гиперметаболизма в подгруппе с гиперперфузией и его отсутствие в подгруппе с нормальным кровотоком.

При декомпенсации механизма краниocereбрального комплайенса у больных с СЭ вследствие диффузного отека ГМ, на фоне повышенной или нормальной линейной скорости, увеличивается ВЧД, снижается ЦПД, становится нормальным, а затем и повышается PI, снижается Vm. Двое таких пациентов вошли в подгруппу с $V_m < 38$ см\сек.: $V_{mcp}=35,4$ см\сек, ЦПД=49,3, ВЧД=14,4, PI=1,8.

3.2 Сравнение подгрупп пациентов, разделенных по степени нарушения сознания, оцененного по шкале ком Глазго.

Для определения возможных закономерностей нарушения мозгового кровотока, характерных для пациентов с септической энцефалопатией, мы разделили обследованную группу больных исходя из степени, нарушения сознания, оцененной по ШКГ. В основу разделения мы взяли следующую классификацию нарушения сознания: кома (восемь и менее баллов по ШКГ), сопор (8-12 баллов по ШКГ) и оглушение (13-14 баллов). Соответственно получилось три подгруппы (таблица 3.16).

Таблица 3.16

Уровень сознания и тяжести состояния пациентов в трех подгруппах.

	n	ШКГ	APACHE II	SOFA
Подгруппа 1	11	7,56±0,24	19,8±1,83	9,14±1,62
Подгруппа 2	24	10,19±0,28	15,5±1,22	7,63±0,71
Подгруппа 3	25	13,8±0,18	8,91±1,18	4,3±0,66
P		0	0	0,0252

Исходя из сравнения, представленного в таблице 3.16, можно сказать, что пациенты в выбранных подгруппах достоверно различались по уровню сознания, тяжести полиорганной дисфункции и прогнозу летальности.

Сравнительный анализ показателей МК свидетельствует, что они оставались в пределах допустимых значений у всех больных (таблица 3.17).

Таблица 3.17

Сравнение показателей мозгового кровотока пациентов трех подгрупп.

	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	P	Норма
ШКГ	7,56±0,24	10,19±0,28	13,8±0,18	0	15
САД мм.рт.ст.	88±6,64	83±5,56	96±3,78	0,14	70-90
Vm см/сек	84,6±9,64	86±4,24	63±3,2	0,008	38-92
Pi	0,94±0,15	0,82±0,05	0,96±0,05	0,23	0,6-1,2
Ri	0,51±0,04	0,52±0,024	0,55±0,02	0,37	0,5-0,75
ВЧД мм.рт.ст.	7,6±1,87	7,9±1,73	9,55±0,77	0,07	≤15
ЦПД мм.рт.ст.	80±6,2	77±3,3	87±3,8	0,15	70-100
Коэффициент овершута	1,17±0,029	1,16±0,023	1,25±0,03	0,03	1,12-1,58
Индекс Линдегарда	2,66±0,15	2,03±0,25	2,06±0,18	0,36	1,7±0,4

Достоверная разница получена при сравнении Vm и коэффициента овершута. В подгруппе с уровнем сознания 13-14 баллов по шкале ком Глазго, скорость кровотока по СМА оказался ниже, а в подгруппах с более низким уровнем сознания – на уровне верхней границы нормы. КО оказался достоверно

выше в подгруппе с более высоким уровнем сознания, оцененном по шкале ком Глазго. Показатели МК у больных в коме (первая подгруппа) оказалась ближе к паттерну гиперперфузии, хотя средние показатели не вышли за верхнюю границу показателей «реанимационной» нормы.

Полученные данные также позволяют сделать вывод об отсутствии ведущей роли нарушений МК в патогенезе СЭ. Тем не менее, в подгруппах с более выраженными нарушениями сознания регистрируются нарушения мозгового кровотока, такие как нарушение ауторегуляции, склонность к гиперперфузии. Вероятно, вышеупомянутое нарушение тонуса резистивных сосудов ГМ, либо гипоксия и гиперметаболизм являются дополнительными повреждающими факторами. В третьей подгруппе с наиболее высоким уровнем сознания, наибольшее ЦПД, среднее АД, нормальный коэффициент овершута.

3.3. Сравнение подгрупп пациентов, разделенных по прогнозу летальности, оцененного по шкале APACHE II.

Для дальнейшего выявления закономерностей нарушения мозгового кровотока пациенты разделены на две подгруппы в зависимости от прогноза летальности, оцененного по шкале APACHE II: менее 18 баллов и 18 баллов и более (таблица 3.18)

Уровень сознания пациентов, оцененный по ШКГ, во второй подгруппе с высокой степенью достоверности ниже, чем в первой. Пациенты в подгруппе с более высоким прогнозом летальности имели достоверно более выраженную полиорганную дисфункцию

Таблица 3.18

Сравнение тяжести пациентов в двух подгруппах.

	n	APACHE II	SOFA	ШКГ
Подгруппа 1	43	10,2±0,77	5,3±0,5	12,1±0,38
Подгруппа 2	17	22,2±0,81	9,9±1,01	9,1±0,53
P		0	0,0001	0,0004

При сравнении показателей мозгового кровотока получена достоверная разница средних показателей ЦПД (таблица 3.19).

Таблица 3.19

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

	Подгруппа 1	Подгруппа 2	P	Норма
АРАСНЕ II	10,2±0,77	22,2±0,81	0,000	
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
И. Линдегарда	2,21±0,176	1,89±0,272	0,36	1,7±0,4

В подгруппе с более высоким прогнозом летальности церебральное перфузионное давление было достоверно ниже (68,5±3,84, в первой подгруппе - 86,6±2,51), также оно было ниже нормы. Вероятно, такая разница связана со статистически достоверной разницей среднего артериального давления (77,3±4,2 во второй подгруппе и 95±2,9 в первой). В первой подгруппе САД выше нормы, а во второй на нижней границе нормы. Если предположить, что во второй подгруппе имеет место наличие внутричерепной гипертензии

вследствие диффузного отека ГМ, увеличение PI с $0,85 \pm 0,035$ до $1,07 \pm 0,111$ можно трактовать как напряжение краниocereбрального комплайенса при несостоятельности механизма поддержания ЦПД в виде увеличения САД. Снижение резерва вазодилатации косвенно это подтверждает (КО во второй подгруппе снижен с $1,21 \pm 0,019$ до $1,16 \pm 0,027$). 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. Достоверное различие в количестве инотропной поддержки представлено в таблице 3.18. Против этого утверждения говорит величина ВЧД, которая ниже в подгруппе с более низким ЦПД, однако при применении ТКДГ эта величина расчетная и не отражает реального давления. Уровень сознания, оцененный по шкале ком Глазго, достоверно ниже в подгруппе с более высоким прогнозом летальности.

Таким образом, при разделении пациентов по прогнозу летальности, оцененного по шкале APACHE II мы выявили снижение ЦПД на фоне более низкого системного АД в подгруппе с более высоким прогнозом летальности. Такое снижение ЦПД достоверно ухудшает уровень сознания в шкале ком Глазго.

3.4 Результаты исследования зависимости уровня сознания пациентов от показателей шкальной оценки и других мониторируемых в исследовании показателей с помощью метода корреляционной зависимости.

Мы исследовали корреляционные зависимости уровня сознания, оцененного по ШКГ с остальными параметрами обследования. Ниже в таблице 3.20 отражены только результаты статистически значимых корреляций. Факт наличия корреляционных зависимостей на границе слабой и средней величины, мы расценили как мультифакторную зависимость мозгового кровотока и уровня сознания пациентов с септической энцефалопатией.

Таблица 3.20

Корреляционная зависимость ШКГ.

		APACHE II	SOFA	Адреномиметики	PEEP	FiO2	paO2/FiO2
ШКГ	R	-0,681	-0,558	-0,47	-0,456	-0,505	0,517
	p	0,000	0,000	0,001	0,001	0,001	0,001

В результате проведенного корреляционного анализа мы выявили обратную корреляционную зависимость уровня сознания, выраженного в шкале ком Глазго с выраженностью полиорганной дисфункции, оцененной в шкале SOFA и прогнозом смерти, выраженном в шкале APACHE II (таблица 3.20). Чем ниже уровень сознания, тем выше риск смерти и выше уровень полиорганной дисфункции. Эти данные получены в большом количестве исследований, проведенных ранее. Уровень сознания не показывает корреляции с показателями мозгового кровотока, за исключением очень слабой корреляции с ЦПД ($R=0,36$ $p=0,012$) и с коэффициентом овершута ($R=0,322$ $p=0,026$). Этот факт также может говорить об отсутствии решающей роли нарушений мозгового кровотока в патогенезе септической энцефалопатии. Снижение КО, которое, хоть и слабо, но достоверно коррелирует с уровнем сознания может говорить нам о потере ауторегуляции вследствие нарушения тонуса резистивных сосудов или наоборот, напряжении ауторегуляции (подробно эта тема обсуждена ранее), вследствие этого дополнительном повреждении ГМ и понижении уровня сознания.

В результате проведенного корреляционного анализа мы выявили обратную связь уровня сознания, выраженного в шкале ком Глазго с использованием адреномиметиков. Этот факт можно объяснить нестабильностью гемодинамики пациентов, которая и вызвала необходимость применения адреномиметиков. Эта нестабильность может служить фактором, повреждающим ГМ через низкое

ЦПД. Также, возможно, пациенты, в терапии которых применялись адреномиметики, имели более выраженную полиорганную дисфункцию, у этих пациентов нарушение сознания встречается чаще и носит более выраженный характер (уровень сознания коррелирует с оценкой по шкале SOFA $R=0,558$ $p=0,000$). Также имеет место следующее объяснение: применение допмина как активного нейрометаболита является фактором риска развития делирия у пациентов в ОРИТ. Возможно, его применение являлось дополнительным независимым фактором повреждения ГМ пациентов с СЭ. Прямая корреляция уровня сознания и коэффициента оксигенации может говорить в пользу гипоксии как одного из звеньев патогенеза СЭ.

3.5 Изучение вероятности развития септической энцефалопатии в зависимости от уровня среднего артериального давления, ЦПД и уровня Ht с помощью применения метода ROC - анализа.

Мы провели ROC – анализ вероятности развития септической энцефалопатии, в зависимости от всех исследуемых показателей. Ниже приведены только значимые результаты. На рисунке 3.1 представлена вероятность развития СЭ в зависимости от уровня среднего АД.

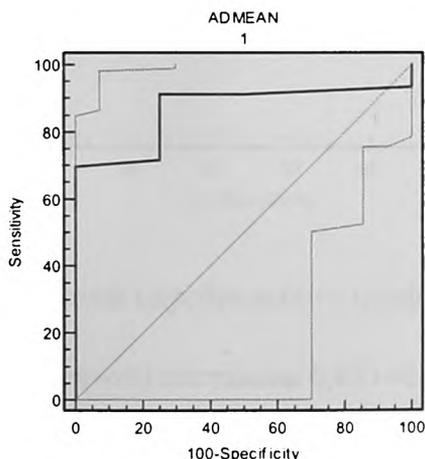


Рис. 3.1 ROC анализ уровня среднего артериального давления.

Она составила (площадь под кривой) $0,9 \pm 0,11$ $p=0,0019$. Чувствительность среднего АД на уровне ≥ 95 мм.рт.ст. составила 70%, специфичность 100%. Учитывая вышеприведенные исследования, можно предположить, что САД влияет на развитие СЭ через влияние его на величину ЦПД. Ниже, на рисунке 3.2. представлена вероятность развития СЭ в зависимости от уровня церебрального перфузионного давления.

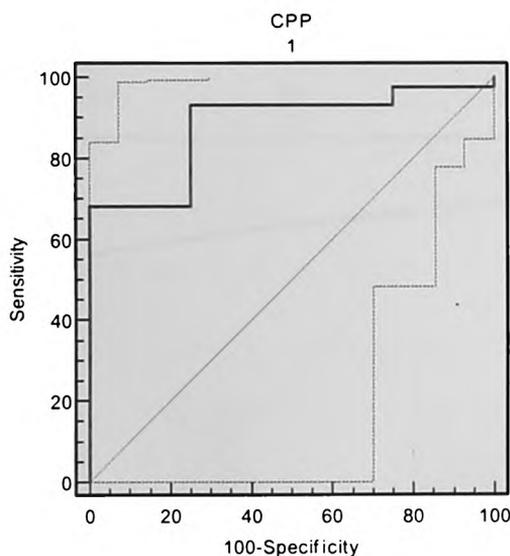


Рис. 3.2 ROC анализ уровня церебрального перфузионного давления.

Вероятность (площадь под кривой) составила $0,881 \pm 0,113$ $p=0,0008$.

Чувствительность на уровне ЦПД=86,2 мм.рт.ст. составила 70%, специфичность 100%. Таким образом, вероятность возникновения СЭ у пациентов при синдроме системного воспаления, если ЦПД ниже 86,2 мм.рт.ст.

составляет $88\% \pm 11\%$. «Реанимационной нормы» ЦПД= 70-100 мм.рт.ст., 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 синдромом гиперметаболизма и гипоксией головного мозга, что в дальнейшем подтверждается в главе 4. Также этот вывод косвенно подтверждает нижеприведенный анализ. На рисунке 3.3 показана вероятность возникновения СЭ в зависимости от величины гематокрита. Вероятность составила $0,833 \pm 0,149$ $p=0,024$. Чувствительность на уровне Ht $\leq 32\%$ составила 76,2%, специфичность 100%.

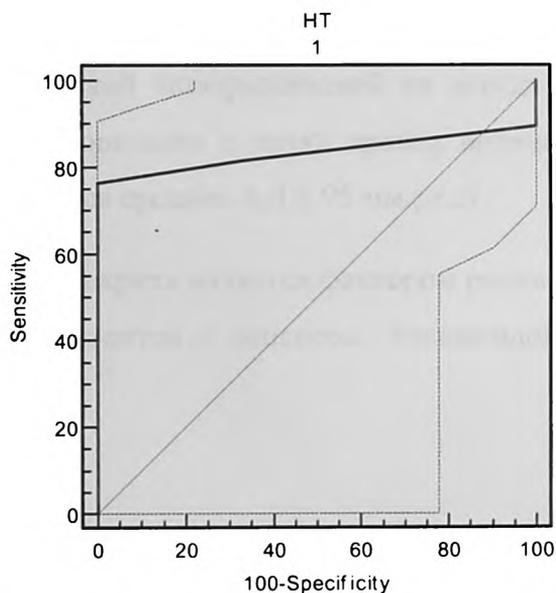


Рис. 3.3 ROC анализ уровня гематокрита

Низкий показатель уровня гематокрита (ниже 32%) с $83 \pm 15\%$ вероятностью способствует возникновению СЭ, т.к. усугубляет гипоксию ГМ.

Таким образом, исходя из данных исследований первой группы, можно сделать следующие выводы:

- Мозговой кровоток не является единственным и решающим звеном патогенеза септической энцефалопатии
- Паттерн гиперперфузии связан со снижением уровня сознания и может являться как следствием попытки компенсации повышенного метаболизма клеток головного мозга при сепсисе, так и самостоятельным повреждающим фактором ввиду пареза пиллярных сосудов.
- Низкое церебральное перфузионное давление, даже в пределах «реанимационной» нормы, отрицательно влияет на уровень сознания и увеличивает риск смерти у пациентов с септической энцефалопатией. Безопасным уровнем ЦПД у пациентов с сепсисом является $\geq 86,2$ мм.рт.ст.
- Рекомендованное среднее артериальное давление 70-90 мм.рт.ст. у пациентов с септической энцефалопатией не всегда способно обеспечить адекватное ЦПД. Безопасным с точки зрения возникновения септической энцефалопатии является среднее АД ≥ 95 мм.рт.ст.
- Низкий уровень гематокрита является фактором риска развития септической энцефалопатии у пациентов с сепсисом. Рекомендованный уровень Ht $\geq 32\%$.

Глава 4

Роль системной воспалительной реакции и кислородного транспорта в патогенезе септической энцефалопатии

Так как мозговой кровоток не явился ключевым звеном патогенеза развития септической энцефалопатии, мы продолжили работу с целью его определения. В этой главе мы исследовали закономерности развития системного воспаления у пациентов с септической энцефалопатией, а также параметры транспорта кислорода у этих пациентов. С помощью определения белка S 100 β мы попытались определить, носит ли повреждение ГМ при СЭ структурный характер. Приводим результаты сравнения второй группы (пациенты с септической энцефалопатией) и третьей – контрольной группы, в которую вошли пациенты с сепсисом, но в ясном сознании (таблица 4.21).

Ниже приводятся сравнение уровня тяжести полиорганной дисфункции, прогноза летальности, летальности и уровня сознания, оцененного по шкале ком ГЛАЗГО.

Таблица 4.21

Сравнение показателей уровня сознания, тяжести полиорганной дисфункции, прогноза летальности и летальности во второй и третьей группах.

	n	GCS	SOFA	APACHE II	Летальность
Группа 2	16	10,66 \pm 0,569	7,92 \pm 1,004	16,83 \pm 1,655	75%
Группа 3	16	15 \pm 0,000	5,67 \pm 0,715	16,26 \pm 0,842	43,75%
P		0	0,08	0,75	p \geq 0,05

Из таблицы 4.21 видно, что группы не различаются достоверно по степени тяжести полиорганной дисфункции, оцененной по шкале SOFA и прогнозу летальности, оцененного по шкале APACHE II.

4.1 Изучение системного воспаления и уровня повреждения клеток ЦНС у пациентов с наличием либо отсутствием септической энцефалопатии.

Для оценки провоспалительного и противовоспалительного потенциалов выраженности септического каскада и степени выраженности воспалительной реакции мы сравнивали уровни IL 8, IL 4, NO и уровень кортизола. В таблице 4.22 приводятся данные сравнения этих показателей, измеренных в крови, забранной из центральной вены пациентов второй и третьей групп.

Таблица 4.22

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

Как видно из таблицы 4.22, обе группы 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 третьей 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. Вероятно, уровень про и антивоспалительной реакции, а также реакция клеток ГМ на них генетически детерминирована.

Мы сравнили уровень белка S-100 β в двух группах. Секретируемый белок S100 β в норме содержится в основном цитоплазме астроцитов и может оказывать как нейропротективный (в наномолярных концентрациях), так и нейродегенеративный или проапоптотический эффект (в микромолярных концентрациях). Увеличение концентрации S100b в плазме крови считается признанным маркером структурного повреждения мозга при различных заболеваниях и травмах. Исследование уровня этого белка у пациентов с септической энцефалопатией сможет дать ответ на вопрос, является ли нарушение головного мозга при этой патологии функциональным или структурным (повреждение клеток головного мозга). В таблице 4.23 приведены результаты.

Таблица 4.23

Сравнение уровня S100 β у пациентов во второй и третьей группах.

	S-100 β нг/л
Группа 2	0,39 \pm 0,103
Группа 3	0,14 \pm 0,013
P	0,0072
Норма	\leq 0,105

Уровень белка S100 β оказался достоверно выше в группе с септической энцефалопатией. В контрольной группе уровень белка оказался несколько выше нормы (в нашем наборе до 0,105 нг/л.). Следовательно, пациенты в группе с септической энцефалопатией имели структурное повреждение клеток ГМ, что клинически проявилось развитием СЭ, пациенты контрольной группы показали незначительное повышение уровня маркера, что может объясняться незначительным высвобождением маркера при воспалительном повреждении других тканей, например жировой. 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.

4.2 Особенности течения системного воспаления в центральной нервной системе на основе изучения медиаторов ССВР.

В этом исследовании мы сравнили вышеперечисленные медиаторы в двух пробах, забранных у пациентов второй группы, т.е. у пациентов с септической энцефалопатией. Для первой пробы кровь забрана из правого предсердия, для второй пробы взята кровь из луковицы внутренней яремной вены, т.е. оттекающая непосредственно из головного мозга. Такое сравнение позволяет выявить различия в выраженности про- и противовоспалительных процессов в головном мозге по сравнению с остальными тканями организма, если они имеются. Как видно из таблицы 4.24, не получено достоверной разницы исследуемых субстанций в выбранных пробах.

Однако необходимо отметить более низкое содержание провоспалительного IL 8 и особенно противовоспалительного IL 4 в крови, оттекающей от головного мозга. IL 8 в пять раз превышает норму, как примерно и в остальных тканях организма, а IL 4 не выше нормы.

Таблица 4.24

Сравнение уровня медиаторов воспаления в системном и мозговом кровотоке пациентов второй группы.

	IL 8	IL 4	TNF α	NO
Системный кровоток	182 \pm 25,2	13,5 \pm 5,77	4,17 \pm 0,742	6,6 \pm 0,68
Мозговой кровоток	162 \pm 30,1	8,9 \pm 2,41	5,2 \pm 1,68	6,6 \pm 0,74
P	0,6	0,32	0,9	0,99
Норма	0-30	0-10	0-2,5	171-536

Можно предположить, что в тканях головного мозга по сравнению с другими органами противовоспалительный ответ менее выражен. Однако, утверждать этот факт некорректно, так как отсутствуют данные о нормальном содержании интерлейкинов в плазме крови, оттекающей от головного мозга и статистически недостоверна полученная разница.

4.3 Особенности системы транспорта кислорода в ЦНС у пациентов с септической энцефалопатией.

Потребление кислорода рассчитывали у пациентов второй группы, т.е. с септической энцефалопатией для всего организма и для головного мозга отдельно. В этом случае для расчета брали показатели венозной крови, забранной из луковицы внутренней яремной вены.

В таблице 4.25 представлены результаты.

Таблица 4.25

Сравнение показателей транспорта кислорода пациентов с септической энцефалопатией.

Параметр N=	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%

Средняя доставка кислорода у пациентов с сепсисом и септической энцефалопатией оказалась ниже нормы (425±46,9 при норме 640-1400 мл/мин). 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 (169,6±21,48), чем остальными органами и тканями (117,4±14,74). Для обеспечения увеличенной потребности в кислороде включается универсальный защитный механизм в виде увеличения экстракции кислорода до 0,42±0,041 при норме до 25% клетками головного мозга. Сатурация венозной крови по этой причине оказалась ниже нормы и составила 57,6%. Артериовенозная разница по сатурации составила 41% при норме до 35%. Необходимо отметить, что отсутствие различия по величине лактата в

данном случае не может говорить о наличии, либо отсутствии гипоксии головного мозга, так как энергетический обмен головного мозга, по сравнению с остальными органами, предусматривает более полное использование лактата и, соответственно меньшее его накопление. Этот механизм реализован через специфическую для мозга внутриклеточную локализацию лактатдегидрогеназы не только в цитоплазме, но и в митохондриях, что дает возможность более полно использовать лактат в дальнейших превращениях в митохондриях [15]. Исключить гипоксию клеток головного мозга в данном случае тоже 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. 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.

4.4 Корреляционная зависимость степени повреждения клеток ЦНС от мониторируемых в исследовании показателей. Прогноз развития септической энцефалопатии и летальности пациентов.

Учитывая достоверную разницу субстанции S 100 β в пробах пациентов второй и третьей групп, проведен корреляционный анализ этого белка с другими исследуемыми данными. Статистически значимые результаты представлены ниже в таблице 4.26.

Таблица 4.26

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

Отрицательная сильная корреляционная зависимость S 100 β и церебрального перфузионного давления говорит о связи низкого церебрального перфузионного давления и структурного повреждения головного мозга. Полученные данные подтверждают факт снижения уровня сознания при снижении ЦПД, полученные в третьей главе. Ранее нами 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. Более выраженная провоспалительная реакция, подтвержденная повышением IL8, приводит к большему структурному повреждению ГМ. Сильная отрицательная корреляция S 100 β и артериовенозной разницы по кислороду может говорить о нарушении

утилизации кислорода при наличии структурного повреждения клеток ГМ. Получена положительная корреляционная связь белка S 100 β и балльной оценки полиорганной дисфункции, а также летальности.

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 на наличие септической энцефалопатии и летальности больных с сепсисом. На рисунке 4.4 представлена кривая, отражающая вероятность (разрешающая возможность) правильного прогноза развития септической энцефалопатии, т.е. снижения уровня сознания ниже 15 баллов по ШГ от уровня белка S 100 β в сыворотке крови пациента.

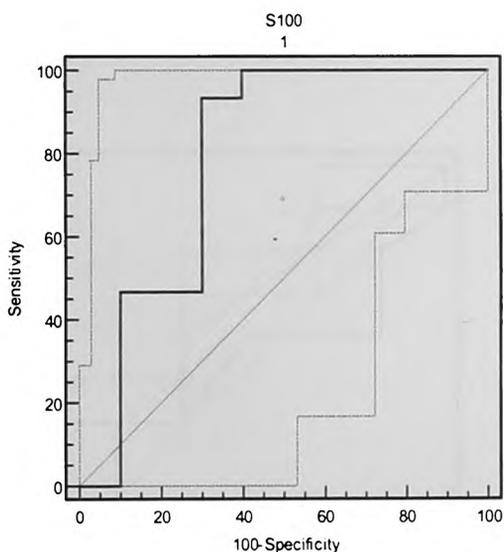


Рис. 4.4 ROC анализ для S 100 β в отношении развития СЭ.

Вероятность правильного прогноза определяется площадью под кривой (S). Она составляет $0,79 \pm 0,099$ $p=0,0038$.

Для уровня $S_{100\beta}$, 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, менинго-энцефалит и т.д.), т.к. эти пациенты искусственно исключены из 2 и 3 групп. Таким образом, $S_{100\beta}$ хорошо проявил себя как маркер повреждения головного мозга и при 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 чувствительности для этого. Вероятность шкалы прогноза летальности APACHE II составила 58% с чувствительностью 33%. Данные представлены на рисунке 4.5.

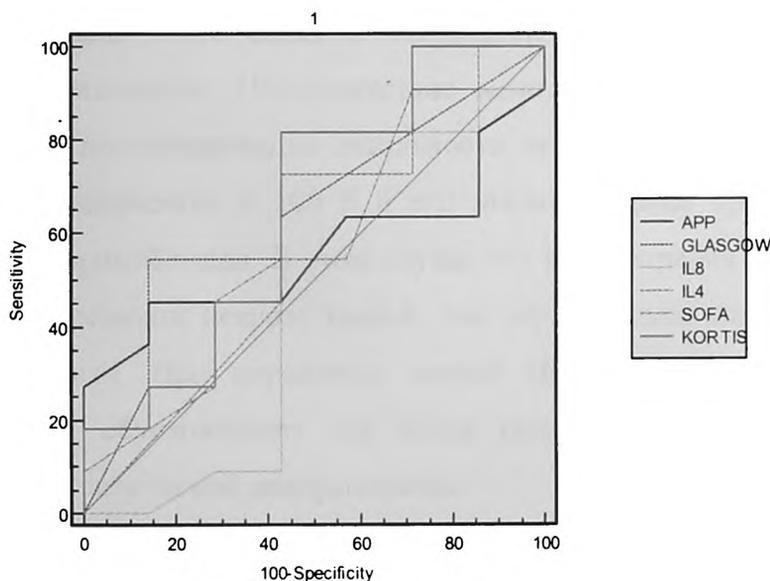


Рис. 4.5 ROK анализ летальности шкал и IL.

Таким образом, ни одна из перечисленных шкал, медиаторов воспаления, в том числе и шкала прогноза летальности, не оказались достаточно чувствительными.

Учитывая хорошие результаты в отношении прогноза развития СЭ, мы провели ROC анализ маркера повреждения ГМ S 100 β. На рисунке 4.6 представлены результаты. Вероятность (площадь под кривой) уровня белка S 100 β в отношении летальности пациентов с системным воспалением составила $0,8 \pm 0,093$ $p=0,0027$. На уровне белка $0,126$ нг/л в плазме крови чувствительность маркера составила 85,7%, специфичность 72,7%, что позволяет признать белок S 100 β очень чувствительным маркером летальности пациентов с синдромом системного воспаления. Таким образом, факт структурного повреждения головного мозга при сепсисе в значительной степени увеличивает прогноз смерти этих пациентов.

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.

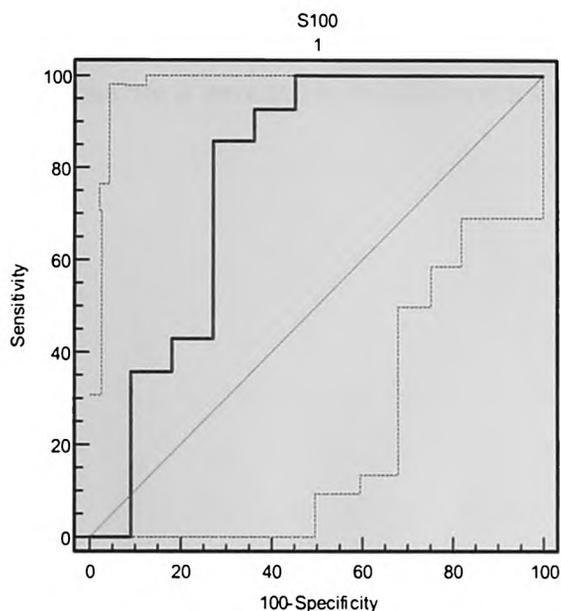


Рис. 4.6 ROC анализ белка S 100 β в отношении летальности.

Таким образом, исходя из вышесказанного, можно сделать следующие выводы:

- Провоспалительная реакция у пациентов с септической энцефалопатией более, а противовоспалительная менее выражена по сравнению с пациентами с сепсисом и аналогичной тяжестью полиорганной дисфункции, но без септической энцефалопатии. Чем более выражена провоспалительная реакция – тем больше структурное повреждение клеток ГМ.
- Достоверное увеличение маркера повреждения головного мозга у пациентов с септической энцефалопатией указывает на структурное, а не функциональное повреждение клеток головного мозга, а также повреждение гематоэнцефалического барьера.
- Головной мозг при септической энцефалопатии демонстрирует увеличение потребления кислорода при сниженной его доставке. Данное несоответствие мозг компенсирует увеличением экстракции кислорода.

- Степень повреждения клеток головного мозга прямо зависит от уровня церебрального перфузионного давления.
- Белок S 100 β является высокочувствительным маркером развития септической энцефалопатии и летальности пациентов с сепсисом.

Заключение

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. Встречаемость данной дисфункции колеблется по данным разных авторов от 23 до 70% . Основным проявлением СЭ является угнетение сознания от оглушения до глубокой комы. Современные исследования указывают на большой процент долгосрочных осложнений после перенесенной церебральной недостаточности при сепсисе. Имеются данные о том, что развитие СЭ приводит к увеличению летальности.

Патогенез СЭ до конца не ясен. В доступной литературе мы не встретили исследований с критерием доказательности А, посвященных патогенезу СЭ. Доказаны множественные прямые, опосредованные в норме и при патологии пути проникновения интерлейкинов в ткань головного мозга. Показан физиологический механизм стимуляции интерлейкином 1 оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Доказана связь концентрации циркулирующего соматотропина с выраженностью септической энцефалопатии, тяжестью септического процесса, изменение концентрации гормона является независимым фактором летальности. В результате можно предположить, что в ткани головного мозга возможна такая же, как и на периферии медиаторная буря. Воспалительная реакция может приводить к нарушению метаболизма нейромедиаторов, таких как дофамин, серотонин, ацетилхолин, норадреналин, синдрому гиперметаболизма нервной ткани. В последнее время появились исследования, в которых говорится об увеличении маркера S 100 β при СЭ. Для появления маркера в крови должны быть соблюдены два условия: активация и

повреждение астроцитов, и нарушение целостности гематоэнцефалического барьера. O. Piazza сравнил содержание S 100 β в сыворотке и крови пациентов с тяжелым сепсисом и признаками СЭ, при повышенном содержании S 100 β в сыворотке крови, концентрация его в ликворе в большинстве случаев оставалась нормальной. Таким образом, нет четкой позиции по отношению к маркеру S 100 β при септической энцефалопатии. Бесспорно то, что мозг является центральным звеном регуляции ответа на инвазию микроорганизмов через систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники, интерлейкины и некоторые другие агенты являются естественными регуляторами этой оси. Неконтролируемый выброс медиаторов воспаления приводит к нарушению гомеостаза ЦНС через нарушение гематоэнцефалического барьера, ауторегуляции, активации и повреждение глии, дисбаланс нейромедиаторов.

Учитывая тот факт, что не доказана четкая концепция патогенеза, а, следовательно, и диагностики, прогноза и терапии дисфункции головного мозга при сепсисе, целью нашей работы явилось обоснование отдельных звеньев патогенеза церебральной недостаточности как компонента полиорганной недостаточности при сепсисе.

В исследование включены 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, которые исследованы дополнительно, 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 возрасту и половому признаку между группами нет (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.

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 ($65 \pm 2,15$ и $107 \pm 4,32$ см/сек соответственно). 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. 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 ШГ $11,9 \pm 0,41$) 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). 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 кровоток, 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 пиально-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. 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.

В результате проведенного корреляционного анализа мы выявили обратную корреляционную зависимость уровня сознания, выраженного в шкале ком

Глазго с выраженностью полиорганной дисфункции, оцененной в шкале SOFA и прогнозом смерти, выраженном в шкале APACHE II. Чем ниже уровень сознания, тем выше риск смерти и выше уровень полиорганной дисфункции. Эти данные получены в большом количестве исследований, проведенных ранее. Уровень сознания не показывает корреляции с показателями мозгового кровотока, за исключением очень слабой корреляции с ЦПД и коэффициентом овершута. Этот факт также может говорить об отсутствии решающей роли нарушений мозгового кровотока в патогенезе септической энцефалопатии. Снижение значения коэффициента овершута, которое, хоть и слабо, но достоверно коррелирует с уровнем сознания может говорить нам о потере ауторегуляции вследствие нарушения тонуса резистивных сосудов и, вследствие этого дополнительном повреждении ГМ и понижении уровня сознания.

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%. 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%. «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.

Так как мозговой кровоток не явился ключевым звеном патогенеза развития септической энцефалопатии, мы продолжили исследование с целью его определения. Для оценки провоспалительного и противовоспалительного потенциалов выраженности септического каскада и степени выраженности воспалительной реакции мы сравнили уровни IL 8, IL 4, NO и уровень кортизола. 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.

Мы сравнили уровень белка S-100 β в двух группах. Увеличение концентрации S 100 β 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. В контрольной группе уровень белка оказался несколько выше нормы. 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. При увеличении коэффициента экстракции кислорода до $0,28 \pm 0,022$ (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 ($169,6 \pm 21,48$), чем остальными органами и тканями ($117,4 \pm 14,74$). 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. 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. Отрицательная сильная корреляционная зависимость S 100 β и церебрального перфузионного давления говорит о связи низкого церебрального перфузионного давления и структурного повреждения головного мозга. 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 вышперечисленное 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 ШГ от уровня белка S 100 β в сыворотке крови пациента составила 79%.

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, менинго-энцефалит и т.д.), т.к. эти пациенты искусственно исключены из 2 и 3 групп.

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. 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. 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. Также необходимо поддержание гематокрита выше рекомендованного уровня.

Список литературы

1. Белкин А.А. Спинальная инвазивная манометрия для мониторинга состояния системы церебральной защиты у больных с острой церебральной недостаточностью [Электронный ресурс] / А.А.Белкин, Б.Д.Зислин., Д.С. Доманский .- Электрон. Дан.- М.: Клинический институт Мозга Средне-Уральского Центра РАМН, городская клиническая больница №40, Екатеринбург, ООО Тритон ЭлектроникС, г. Екатеринбург.- Режим доступа : <http://www.neuro-ural.ru/intracranialpressure.html> [40]
2. Вайнштейн Г.Б. Цереброваскулярная реактивность в оценке функциональной устойчивости системы мозгового кровообращения / Г.Б. Ванштейн // Физиология, патофизиология, фармакология мозгового кровообращения : тез. докл. II Всесоюзной конференции .-Тбилиси, 1988 .-с.31.[119]
3. Гаджиева Н.Ш. Синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма при острой церебральной недостаточности сосудистого генеза / Н. Ш. Гаджиева, И. Н. Лейдерман // Уральский медицинский журнал .- 2007 .- №1 .- С. 14-17. [151]
4. Демченко И.Т. Кровоснабжение бодрствующего мозга / И.Т. Демченко .- Л. : Наука, 1983 .- 173 с.[130]
5. Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии / А.П. Зильбер .- М. : Медицина, 1984 .- 479 с.[126]
6. Исследование механизмов аквации сократительных клеток мозговых артерий и вен / А.Л. Азин, И.П. Плеханов, Р.С. Орлов [и др.] // Физиол. Ж. СССР / .- Т. 63 .- №11 .- С. 1567-1573.– 1977.[137]

7. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В.К. Козлов .- Издательство Санкт-Петербург, .-2006 .- 304 с.[72]
8. Конради Г.П. О механизмах регуляции сосудистого тонуса / Г.П. Конради .-Л.: Наука, Ленингр.отд-ние, 1969 .- 62 с.)[105]
9. Кулинский В.И. Исследование биохимико- фармакологических механизмов и взаимосвязи антикалоригенного , гипотермического и антигипоксического эффектов аденозина / В.И. Кулинский, А.Н. Ковалевский, И.А. Ольховский // Вопр. Мед. Химии .- 1987 .- № 3 .- С. 107-111.[123]
10. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы / И.Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии .- 1999 .- № 2 .- С. 13-14.[150]
11. Маршак М.Е. Физиологическое значение углекислоты / М.Е.Маршак .- М. : Медицина, 1969 .- 144 с. [104]
12. Меньщикова Е.В. Окислительный стресс при воспалении / Е.В.Меньщикова, Н.К.Зенков // Успехи современной биологии -. 1997 .- Т. 117 .- С. 155-171.[60]
13. Москаленко Ю.Е. Внутричерепная гемодинамика (биофизические аспекты) / Г.Б. Вайнштейн, И.Т. Демченко, Ю.Я. Кисляков [и др.] .- Л. : Наука, 1975 .- 202 с [116]
14. Москаленко Ю.Е. Принципы изучения сосудистой системы головного мозга человека / Ю.Е. Москаленко, В.А. Хилько .- Л. : Наука, 1984 .- 72 с.[129]
15. Нейрохимия (избранные разделы): Учебн. пособие / Ленингр. Ун-т ; под ред. М.И. Прохоровой .- Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1979 .- 267 с.[143]

16. Плоткин Л.Л. Органная дисфункция у пациентов с органным сепсисом / Л.Л. Плоткин .- Ч. : Книга, 2007 .- 351 с.
17. Руднов В.А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии / В.А. Руднов // Интенсивная терапия .- 2006 .- №1 .- С. 2-5.[83]
18. Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова // Цитокины и воспаление .- 2005 .- № 2 .- с. 3.[82]
19. Транскраниальная доплерография в нейрохирургии / Б.В. Гайдар, В.Е. Парфенов, Д.В. Свистов [и др.] .- Спб. : ЭЛБИ-Спб, 2008 .- 288 с.[41]
20. Транскраниальная доплерография в интенсивной терапии / Под.ред. проф. А.А.Белкина .- Екатеринбург : Издание Клинического института Мозга СУНЦ РАМН, 2005 .- 103 с.[149]
21. Физические основы оценки информативности сфигмографических методов / Ю.П. Айвар // Кровообращение мозга и свойства крупных артерий в норме и патологии .- Рига, 1976 .- С. 46—50. [117]
22. Шахнович А.Р. Функциональная мозаика мозгового кровотока при психологических тестах у больных с цереброваскулярными нарушениями / А.Р. Шахнович, Ф.А. Сербиненко, А.Е. Разумовский // Физиология человека .- Ш 1 .- 1979 .- С. 25—34. [115]
23. Шахнович А. Р. Диагностика нарушений мозгового кровообращения. Транскраниальная доплерография / А.Р. Шахнович, В.А. Шахнович .- М., 1996 .- 448 с.[114]
24. Aaslid R. Cerebral autoregulation dynamics in humans / R. Aaslid, K.F. Lindegaard, H.W. Nornes // Sorteberg Stroke .- 1989 .- № 20(1) P. 45-52. [109]
25. Aaslid R. Cerebral hemodynamics / R. Aaslid, K.F. Lindegaard // Transcranial Doppler sonography / In: Aaslid (ed) .- Vienna New York: Springer, 1986 .- P. 60-85. [42]

26. Adami C S100B expression in and effects on microglia / C. Adami, G. Sorci, E. Blasi, A.L. Agneletti, F. Bistoni, R. Donato // *Glia* .- 2001 .- vol. 33, № 2 .-P. 131-142.[5]
27. Ahlemeyer B. S-100beta protects cultured neurons against glutamate- and staurosporine-induced damage and is involved in the antiapoptotic action of the 5 HT(1A)-receptor agonist / B. Ahlemeyer, H. Beier, I. Semkova [et al.] // *Brain Res.*- 2000 .- vol. 858, № 1 .- P. 121-128.[16]
28. Aitkenhead A. R. // *Руководство по анестезиологии* / Под ред. А. Р. Эйткенхеда, Г. Смита; пер. с англ. - М., 1999. - Т. 1. - С. 179-205. [108]
29. Albina J.E. / J.E. Albina, S. Cui, R.B. Mateo, J.S. Reichner // *J. Immunol.*- 1993 .- Vol. 150, P. 5080-5085. [61]
30. Alexander J.J. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1 / J.J. Alexander, A. Jacob, P. Cunningham [et al.] // *Neurochem Int.*- 2008 .- № 52(3) .- P. 447-456. [34]
31. Allore R, Encoding the beta subunit of S100 protein is on chromosome 21:implications for Down syndrome / R. Allore, D. O'Hanlon, R. Price [et al.] // *Gene.Science* .- 1988 .-vol. 239 .- P. 1311-1313.[3]
32. Altura B.T. Interactions of Mg and K on cerebral vessels--aspects in view of stroke. Review of present status and new findings / B.T. Altura, B.M. Altura // *Magnesium* .- 1984 .- № 3(4-6) .- P. 195-211.[131]
33. Andrew V. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Cytokines: Actions and Mechanisms of Action / V. Andrew, Turnbull, L. Catherine // *Rivier Physiological Reviews* .- 1999 .- Vol. 79, № 1 .- P. 1-71. [93]
34. Angus D.C. United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care / D.C. Angus, W.T. Linde-Zwirble, J. Lidicker [et al.] // *Crit Care Med.*- 2001 .- № 29 .- P. 1303. (2) [74]
35. Anliytsky W. / W. Anliytsky, M. Schuler, C. Peschel // *Drugs* .- 1994 .- Vol. 48, P. 667.[50]

36. Ari I. Perimicrovascular edema in the frontal cortex in a rat model of intraperitoneal sepsis / I. Ari, I.M. Kafa, M.A. Kurt // *Exp Neurol.*- 2006 .-№ 198(1) P. 242-249. [85]
37. Ballabh P. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications / P. Ballabh, A. Braun, M. Nedergaard // *Neurobiol Dis.*- 2004 .- № 16(1) P. 1-13. [87,88]
38. Ban E.M. Receptors for interleukin-1 (and) in mouse brain: mapping and neuronal localization in hippocampus / E.M. Ban, G. Milon, N. Prudhomme [et al.]// *Neuroscience* .- 1991 .- № 43 .- P. 21-30. [97]
39. Barger S.W. S100 beta stimulates calcium fluxes in glial and neuronal cells / S.W. Barger, L.J. Van Eldik // *J Biol Chem.*- 1992 .- vol. 267, № 14 .-P. 9689-94.[9]
40. Barger S.W. S100 beta protects hippocampal neurons from damage induced by glucose deprivation S.W. Barger, L.J. Van Eldik, M.P. Mattson / *Brain Res.*- 1995 .- vol. 677, № 1 .- P. 167-170.[15]
41. Basler T. Amino acid imbalance early in septic encephalopathy / T. Basler, A. Meier-Hellmann, D. Bredle [et al.] // *Intensive Care Med.*- 2002 .- № 28(3) .- P. 293-298. [103]
42. Barochia A.V. Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials / A.V. Barochia, X. Cui, D. Vitberg [et al.] // *Crit Care Med.*- 2010 .- № 38(2) .- P. 668-678. [147]
43. Beamer N.B. / N.B. Beamer, G. Sexton, M. Wym [et al.] // *Neurology* .- 1998 .- № 50 (6) .- P. 1722-1728.[51]
44. Beck D.W. Demonstration of adenosine receptors on mouse cerebral smooth muscle membranes / D.W. Beck, H.V. Vinters, S.A. Moore // *Stroke* .- 1984 .- № 15(4) .- P. 725-727. [124]
45. Betz H. Ligand-gated ion channels in the brain: the amino acid receptor superfamily / H. Betz // *Neuron* .- 1990 .- Vol. 5, P. 383–392. [128]

46. Bluthé R.M. Lipopolysaccharide induces sickness behavior in rats by a vagal mediated mechanism. R.M. Bluthé, V. Walter, P. Parnet // *C. R. Acad. Sci.*- 1994 .- № (3) 317 .- P. 499-503. (29)[100]
47. Beutler B. / B. Beutler, A. Cerami // *Ann. Rev. Biochem.*- 1988 .- Vol. 57, P. 505. [57]
48. Bishayi B. / B. Bishayi, A.K. Samanta // *Scand J Immunol* .- 1996 .- № 43 (5) .- P. 531-536.[54]
49. Brooks D.J. The effect of orthostatic hypotension on cerebral blood flow and middle cerebral artery velocity in autonomic failure, with observations on the action of ephedrine / D.J. Brooks, S. Redmond, C.J. Mathias // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* .- 1989 .- № 52(8) P. 962-966.[140]
50. Brune B. / B. Brune, C. Golkel, A. van Knethen // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*- 1996 .- Vol. 229, P. 396-401.[62]
51. Businaro R. S100B protects LAN-5 neuroblastoma cells against Abeta amyloid-induced neurotoxicity via RAGE engagement at low doses but increases Abeta amyloid neurotoxicity at high doses / R. Businaro, S. Leone, C. Fabrizi [et al.] // *J Neurosci Res* .- 2006 .- № 83 .- P. 897-906.[13]
52. Butler A.R. / A.R. Butler, F.W. Flitney, D.L.H. Williams // *Trends Pharmacol. Sci.*- 1995 .- Vol. 16, P. 18-22. [58]
53. *Can J Physiol Pharmacol.* 1974 Aug;52(4):872-82. Hypoxia and extracellular potassium activity in the guinea-pig cortex. Morris ME.[133]
54. Carswell E.A. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors / E.A. Carswell, L.J. Old, R.L. Kassel [et al] // *Proc. Natl.Acad. Sci.*- 1975 .- № 72 .- P. 3666-3670.[56]
55. Comim C.M. Cognitive impairment in the septic brain / C.M. Comim, L.C. Constantino, T. Barichello // *Curr Neurovasc Res.*- 2009 .- № 6(3) .- P. 194-203. [144]
56. Consales G. Sepsis associated encephalopathy / G. Consales, A.R. De Gaudio // *Minerva Anesthesiol.*- 2005.- № 71(1-2) P. 39-52. [84]

57. Cooke J.P. Flow stimulates endothelial cells to release a nitrovasodilator that is potentiated by reduced thiol / J.P. Cooke, J.S. Stamler, N. Andon [et al.] // *Am J Physiol.*- 1990 .- Vol.28, P. 804-812.[65]
58. Clore G.M. / G.M. Clore, E. Appella, M. Yamada [et al.] .- *Biochemistry* .- 1990 .- № 29 .- P. 1689-1696.[55]
59. Cupello A. Stimulation of $^{36}\text{Cl}^-$ influx into rabbit cerebral cortex microsacs by the endogenous antigen S-100 // A. Cupello, M.V. Rapallino, H. Hyden, // *Int J Neurosci* .- 1990 .- vol. 54, № 3-4 .- P. 253-258.[7]
60. Davies A.G.C. Severe sepsis-A European estimate of the burden of disease in the ICU // A.G.C. Davies, J. Hutton [et al.] // *European Society of Intensive Care Medicine Meeting*, 2001. (4)[76]
61. Davies N.W. Infection-associated encephalopathies: their investigation, diagnosis, and treatment / N.W. Davies, M.K. Sharief, R.S. Howard // *J Neurol.*- 2006 .- № 253(7) P. 833-845. [90]
62. Davis S.M. Correlation between cerebral arterial velocities, blood flow and delayed ischemia after subarachnoid hemorrhage // S.M. Davis [et al.] // *Stroke* .- 1992 .- № 23 .- P. 492-497.[106]
63. Dimatteo M.A. / M.A. Dimatteo, A.C. Loweth, S. Thomas // *Apoptosis* [et al.] .- 1997 .- № 2 .- P. 164-177.[63]
64. Donato R. S100 : a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles / R. Donato // *Int J Biochem Cell Biol* .- 2001 .-№ 33 .- P. 637-668.[1]
65. Ebersoldt M. Sepsis – associated delirium / M. Ebersoldt, T. Sharshar, D. // *Annane Intensive Care Med.*- 2007 .- № 33 .- P. 941-950[68]
66. Eggers V. Antibiotic-mediated release of tumour necrosis factor alpha and norharman in patients with hospital-acquired pneumonia and septic encephalopathy / V. Eggers, K. Fgener, O. V. Hein [et al.] // *Intensive Care Med.*- 2004 .- № 30 P. 1544-1551. [78]

67. Eggers V. Septic encephalopathy. Diagnosis und therapy // Anaesthesist.- 2003 .- № 52(4) P. 294-303. [79]
68. Esen F. Effect of magnesium sulfate administration on blood-brain barrier in a rat model of intraperitoneal sepsis: a randomized controlled experimental study // F. Esen, T. Erdem, D. Aktan // Crit Care .- 2005 .- № 9(1) P. 18-23. [89]
69. Fano G. The S-100: a protein family in search of a function / G. Fano, S. Biocca, S. Fulle [et al.] // Prog Neurobiol.- 1995 .- vol. 46, № 1 .- P. 71-82.[10]
70. Farrar W.L. Visualization and characterization of interleukin 1 receptors in brain / W.L. Farrar, P.L. Kilian, M.R. Ruff [et al.] // J. Immunol.- 1987 .- № 139 .- P. 459-463.[95]
71. Fassbender K. / K. Fassbender, S. Rossol, T. Kammer [et al.] // J Neurol Sci.- 1994 .- № 122 .- P. 135- 139.[52]
72. Gang Shu-cheng Extracerebral origin of S100B and its influence on the serum S100B level in patients / GANG Shu-cheng, LI Gang // Juornal of Chinese clinical medicine .- 2007 .- Vol 2, № 10. [24]
73. Gerlach R. Active secretion of S100B from astrocytes during metabolic stress / R. Gerlach, G. Demel, H.G. Gross [et al.] // Neuroscience .- 2006 .- № 141 .- P. 1697-1701.[14]
74. Griffin W.S. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease / W.S. Griffin, L.C. Stanley, C. Ling [et al.] // Proc Natl Acad Sci (USA) .- 1989 .- № 86 .- P. 7611-7615.[20]
75. Gutierrez E.G. Blood-borne interleukin-1 receptor antagonist crosses the blood-brain barrier / E.G. Gutierrez, W.A. Banks, A.J. Kastin [et al.] // J. Neuroimmunol.- 1994 .- № 55 .- P. 153-160. [94]

76. Hansen N.B. The effects of variations in PaCO₂ on brain blood flow and cardiac output in the newborn piglet / N.B. Hansen, A.M. Brubakk, D. Bratlid // *Pediatr Res.*- 1984 .- № 18(11) P. 1132-1136. [120]
77. Harders A.G. Time course of blood velocity changes related to vasospasm in the circle of Willis measured by transcranial Doppler ultrasound / A.G. Harders, J.M. Gilsbach J // *Neurosurg.* - 1987 .- № 66 .- P. 718-728. [107]
78. Heizmann C.W. S100 proteins:structure,functions and pathology / C.W. Heizmann, G. Fritz, // *Front Biosci.* - 2002 .-№ 7 .- P. 1356-1368.[2,4]
79. Heuser D. Ionic changes in brain ischaemia and alterations produced by drugs / D. Heuser, H. Guggenberger // *Br J Anaesth.*- 1985 .- № 57(1) P. 23-33. [121]
80. Hili J. / J. HiLi, E. Shevach, J. Mizuguchi // *J. Exptl Med.*- 1987 .- Vol. 165, P. 157.[47]
81. Hinkelbein J. Local cerebral blood flow is preserved in sepsis / J. Hinkelbein, H. Schroeck, A. Peterka [et al.] // *Curr Neurovasc Res.*- 2007 .- № 4(1) .- P. 39-47. [32]
82. Hofer S. Injury of the blood brain barrier and up-regulation of icam-1 in polymicrobial sepsis / S. Hofer, C. Bopp, C. Hoerner [et al.] // *J Surg Res.*- 2008 .-№ 146(2) .- P. 276-281.[31]
83. Hyden H. Effect of anti-S-100 serum on ³⁶Cl⁻ ion permeability across the Deiters' neuron plasma membrane / H. Hyden, A. Cupello, A. Palm // *Cell Mol Neurobiol.*- 1987 .- № 7(4) .- P. 439-445.[8]
84. Jacob A. The role of the complement cascade in endotoxin-induced septic encephalopathy / A. Jacob, L.K. Hensley, B.D. Safratowich // *Lab Invest.*- 2007 .-№ 87(12) P. 1186-1194. [35]
85. Katsuura G. BiochemIdentification of a high affinity receptor for interleukin-1 beta in rat brain / G. Katsuura, P.E. Gottschall, A. Arimura. [et al.]// *Biophys. Res. Commun.*- 1988 .- № 156 .- P. 61-67.[96]

86. Keegan A. Immunol. Today / A. Keegan, K. Nelms, L. Wang [et al.] .- V. 15, 1994 .- P. 423.[44]
87. Kirkham F.J. Transcranial measurement of blood velocities in the basal cerebral arteries using pulsed Doppler ultrasound: velocity as an index of flow / F.J. Kirkham, T.S. Padayachee, S. Parsons [et al.] // *Ultrasound Med Biol.*- 1986 .- № 12(1) .- P. 15-21.[111]
88. Kirshner H.S. Changes in cortical subarachnoid fluid potassium concentrations during hypoxia / H.S. Kirshner, W.F. Blank Jr, R.E. // *Myers Arch Neurol.*- 1976 .- № 33(2) .- P. 84-90.[134]
89. Kobari M. Quantitative measurement of blood flow velocity in feline pial arteries during hemorrhagic hypotension and hypercapnia / M. Kobari, F. Gotoh, Y. Fukuuchi // *Stroke* .- 1987 .- № 18(2) .- P. 457-463.[127]
90. Kubista H. S100 calcium binding protein affects neuronal electrical discharge activity by modulation of potassium currents / H. Kubista, R. Donato, A. Hermann // *Neuroscience.*- 1999 .- vol. 90, № 2 .- P. 493-508.[12]
91. Lara D.R. Increased serum S100B protein in schizophrenia:a study in medication-free patients / D.R. Lara, C.S. Gama, P. Belmonte-de-Abreu [et al.] // *J Psychiatr Res.*- 2001 .- № 35 .- P. 11-14.[21]
92. Laye S.R. Subdiaphragmatic vagotomy blocks induction of IL-1 beta mRNA in mice brain in response to peripheral LPS / S.R. Laye, M. Bluthe, S. Kent [et al.] // *Am. J. Physiol.*- 1995 .- № 268 .- № 37 P. 1327-1331.[101]
93. Leon A. Brain injury during severe sepsis / A. Leon, C. Lepouse, T. Floch // *Ann Fr Anesth Reanim.*- 2006 .- № 25(8) P. 863-867. [86]
94. Leroux P.D. Prediction outcome in poor-grade patient with subarachnoid hemorrhage: a retrospective review of 159 aggressively managed cases / P.D. Leroux, J.P. Elliott, D.W. Newell [et al.] // *J Neurosurg.*- 1996 .-№ 36 .- P. 85-39.[110]

95. Lin J.D. Potassium transport in isolated cerebral microvessels from the rat / Lin J.D. // *Jpn J Physiol.*- 1985 .- № 35(5) .- P. 817-830. [135]
96. Martin G.S. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 / G.S. Martin, D.M. Mannino, S. Eaton [et al.] // *Engl J Med.*- 2003 .- № 348 .- P. 1546. (3)[75]
97. Matta S.G. Interleukin-1 and interleukin-1 stimulate adrenocorticotropin secretion in the rat through a similar hypothalamic receptor(s): effects of interleukin-1 receptor antagonist protein / S.G. Matta, K.M. Linner, B.M. Sharp // *Neuroendocrinology* .- 1993 .- № 57 .- P. 14-22.[38]
98. Mazzini G.S. The ischemic rat heart releases S100B / G.S. Mazzini, D.V. Schaf, A.R. Oliveira, [et al.] // *Life Sci.*- 2005 .- № 77 P. 882-889.[23]
99. Missler U. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke / U. Missler, M. Wiesmann, C. Friedrich [et al.] // *Stroke* .- 1997 .- № 28 .- P. 1956-1960.[18]
100. Mussack T. S-100B and neuron-specific enolase plasma measurements for rapid evaluation of primary brain damage in alcohol-intoxicated, minor head-injured patients / T. Mussack, P. Biberthaler, K.G. Kanz [et al.] // *Immediate Shock* .- 2002, № 18 .- P. 395-400.[17]
101. Naito Y.J. Adrenocorticotrophic hormone releasing activities of interleukins in a homologous in vivo system / Y. Naito, J. Fukata, T. Tominaga // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*- 1989 .- № 164 .- P. 1262-1267.[39]
102. Nielson J.M. Metabolism of MBK / J.M. Nielson // *Am Ind Hyg Assoc J.*- 1975 .- № 36(11) .- P. 837. [141]
103. Nishio E. / E. Nishio, Y. Watanabe // *Europ. J. Pharmacol.*- 1997 .- Vol. 339, P. 245. [64]
104. Nguyen D.N. Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis

- and septic shock / D.N. Nguyen, H. Spapen, F. Su [et al.] // *Crit Care Med.*- 2006 .- vol. 34, № 7 .- P. 2022-2023.[25,91]
105. Nishioku T. Detachment of Brain Pericytes from the Basal Lamina is Involved in Disruption of the Blood-Brain Barrier Caused by Lipopolysaccharide-Induced Sepsis in Mice / T. Nishioku, S. Dohgu, F. Takata [et al.] // *Cell Mol Neurobiol.*- 2008 Nov 6..[30]
106. Noelle R. / R. Noelle , P. Kramner, J. Ohara // *Proc. Natl Acad. Sci USA* .- 1984 .- Vol. 81, P. 6149.[45]
107. Nunn J.F. *Applied Respiratory Physiology (3rd Edition)*. / J.F. Nunn .- London-Boston-Durban- Singapore-Toronto-Wellington : Butterworths, 1987 .- 582 P.[66]
108. Papadopoulos M.C. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review / M.C. Papadopoulos, D.C. Davies, R.F. Moss [et al.] // *Crit Care Med.*- 2000 .- № 28(8) P. 3019-3024. [77]
109. Paul N. / N. Paul, N. Ruddle // *Annual Rev. Immunol.*- 1988 .- Vol. 6, P. 407.[49]
110. Paul W. Interleukin-4: a prototypic immunoregulatory lymphokine / W. Paul // *Blood* .- 1991 .- Vol. 77, P. 1859-1865. [43]
111. Peace D / D. Peace, D. Kern, K. Schultz // *J. Immunol.*- 1988 .- Vol. 140, P. 3679.[48]
112. Pestaña D. Compliance With a Sepsis Bundle and Its Effect on Intensive Care Unit Mortality in Surgical Septic Shock Patients / D. Pestaña, E. Espinosa, J.R. Sangüesa-Molina [et al.] // from the REASEP Sepsis Study Group *J Trauma* .- 2010 .- 6 Fev. [145]
113. Piazza O. Sepsis Associated Encephalopathy Studied by MRI and Cerebral Spinal Fluid S100B Measurement / O. Piazza, S. Cotena, E. De Robertis [et al.] // *Neurochem Res.*- 2009 .- vol. 34, № 7 .- P. 1289-1292. [27]

114. Putterman D. Spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities / D. Putterman, C. Putterman, C.L. Sprung // Eidelman JAMA .- 1996 .- № 275(6) P. 470-473. (10)[81]
115. Pytel P. Pathogenesis of septic encephalopathy / P. Pytel, J. Alexander // Curr Opin Neurol.- 2009 .- № 22(3) .- P. 3283-3287 [71]
116. Raicevic R. Septic encephalopathy--prognostic value of the intensity of consciousness disorder to the outcome of sepsis / R. Raicevic, A. Jovicic, R. Dimitrijevic // Vojnosanit Pregl.- 2001 .- № 58(2) P. 151-156.[80]
117. Ringelstein E.B. Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions / E.B. Ringelstein, C. Sievers, S. Ecker [et al.] // Stroke .- 1988 .- № 19(8) P. 963-969. [112]
118. Rizzuto R. Intracellular Ca(2+) pools in neuronal signaling / R. Rizzuto // Curr Opin Neurobiol.- 2001 .- vol.11, № 3 .- P. 306-311.[11]
119. Rivier C. Mediation by corticotropin-releasing factor (CRF) of adenohipophysial hormone secretion / C. Rivier, P.M. Plotsky // Annu. Rev. Physiol.- 1986 .- № 48 .-P. 475-494.[36]
120. Rosengarten B. LPS-induced endotoxic shock does not cause early brain edema formation - An MRI study in rats / B. Rosengarten, M. Walberer, J. Allendoerfer [et al.] // Inflamm Res.- 2008 .- № 57(10) .- P. 479-483.[33]
121. Rothermundt M S100B in brain damage and neurodegeneration / M. Rothermundt, M. Peters, JH. Prehn [et al] // Microsc Res Tech.- 2003 .-vol. 60, № 6 .- P. 614-632.[6]
122. Roy C. On the regulation of the blood-supply of the brain / C. Roy, C. Sherrington // J Physiol .- 1890 .- № 11 P. 85-108. () [113]
123. Sandrock C.E. Controversies in the treatment of sepsis / C.E. Sandrock, T.E. Albertson // Semin Respir Crit Care Med.- 2010 .- № 31(1) .- P. 66-78. [146]

124. Semmler A. Sepsis causes neuroinflammation and concomitant decrease of cerebral metabolism / A. Semmler, S. Hermann, F. Mormann, [et al.] // *J Neuroinflammation* .- 2008 .- № 5 .- P. 38.[29]
125. Semmler A. Systemic inflammation induces apoptosis with variable vulnerability of different brain regions / A. Semmler, T. Okulla, M. Sastre [et al.] // *J Chem Neuroanat.*- 2005 .- № 30(2-3) .- P. 144-57. [102]
126. Seyle H.A. A syndrome produced by diverse nocuous agents / H.A. Seyle .- *Nature*, 1936 .- 138 P.[73]
127. Snapper C. / C. Snapper, F. Finkelman, W. Paul // *Immunol. Rev.*- 1988 .- Vol. 102, P. 51.[46]
128. Stamler J. / J. Stamler // *Cell.*- 1994 .- Vol. 78, P. 931-936.[59]
129. Stevens R.D. Types of brain dysfunction in critical illness / R.D. Stevens, P.A. Nyquist // *Neurol Clin.*- 2008 .- № 26(2) P. 469-486.[70]
130. Streck E.L. The septic brain / E.L. Streck, C.M. Comim, T. Barichello [et al.] // *Neurochem Res.*- 2008 № 33 .- P. 2171-2177.[28]
131. The NICE-SUGAR Study Investigators / Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients // *N Engl J Med.*- 2009 .- № 360 .- P. 1283-1297.[148]
132. The spectrum of encephalopathy in critical illness / R. Stevens, P. Pronovost // *Semin Neurol.*- 2006 .- № 26(4) P. 440-451.[69]
133. Tsuda Y. Hyperfrontal distribution of regional cerebral blood flow and vascular CO₂ reactivity in normal subjects and disturbances in ischemic cerebrovascular disorders / Y. Tsuda, A. Hartmann // *Acta Radiol Suppl.*- 1986 .- № 369 P. 69-72.[132]
134. Tsukahara T. Sympathetic denervation and alpha adrenoceptors in dog cerebral arteries / T. Tsukahara, T. Taniguchi, H. Usui // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*- 1986 .- № 334(4) .- P. 436-443.[142]

135. Turnbull A.V. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Cytokines: Actions and Mechanisms of Action // A.V. Turnbull, C.L. Rivier *Physiological Reviews* .- 1999 .-Vol. 79, № 1 .- P. 1-71. [37]
136. Van Dam A.M. Interleukin-1 receptors on rat brain endothelial cells: a role in neuroimmune interaction / A.M. Van Dam , H.E. De Vries, J. KUIPER // *Faseb J.*- 1996 .- № 10 .- P. 351-356. [98]
137. Wahl M. The effect of peptides on cerebrovascular resistance in cats / M. Wahl // *Adv Exp Med Biol.*- 1985 .- № 191 P. 121-130. [122]
138. Vujanis M. S-100b protein in patients with severe sepsis / M. Vujanis, M. Curbatova, S. Vujanis // *JBM* .- 2009 .- № 28 P. 1-5, [26]
139. Wan W.L. Neural and biochemical mediators of endotoxin and stress-induced c-fos expression in the rat brain / W.L. Wan, C.M. Wetmore, Sorenson [et al] // *Brain Res. Bull.*- 1994 .- № 34 P. 7-14. [99]
140. Wells T.H. / T.H. Wells, C.A. Power, M. Lusti Narasimhan [et al.] // *J Leukoc Biol.*- 1996 .- № 59 (1) .- P. 53-60.[53]
141. West J.B. *Respiratory Physiology* (4 th Edition) / J.B. West // Williams and Wilkins, 1990 .- 150 P. [67]
142. Wiesmann M. S-100 protein plasma levels after aneurysmal subarachnoid haemorrhage / M. Wiesmann, U. Missler, H. Hagenstr // *Acta Neurochir* .- 1997 .-№ 139 .- P. 1155-1160.[19]
143. Winn H.R. Changes in brain adenosine during bicuculline-induced seizures in rats. Effects of hypoxia and altered systemic blood pressure / H.R. Winn, J.E. Welsh, R. Rubio [et al.] // *Circ Res.*- 1980 .- № 47(4) .- P. 568-77.[139]
144. Winn H.R. The role of adenosine in autoregulation of cerebral blood flow / H.R. Winn, S. Morii, R.M. Berne // *Ann Biomed Eng* .- 1985 .- № 13(3-4) .- P. 321-328.[125]

145. Yang X.L. Changes of serum neuron specific enolase in rats with septic shock / X.L. Yang, S.Y. Qian, Q. Wang [et al.] *Za Zhi.*- 2006 .- № 44(8) .- P. 583-586. [92]
146. Zimmer D.B. Tissue distribution of rat S100 alpha and S100 beta and S100-binding proteins / D.B. Zimmer, L.J. Van Eldik // *Am J Physiol.*- 1987 № 252 .-P. 285-289.[22]