

Септичка енцефалопатија – прогностичка вриједност интензитета поремећаја свијести за исход сепсе

Мајор асист. dr sc. med. **Ранко Раичевић**^{*}, генерал-потпук. проф. dr sc. med. **Ацо Јовичић**^{*}, dr **Рада Димитријевић**[†], mr sc. med. **Маја Шурбатовић**[†], пук. проф. dr sc. med. **Томислав Мареновић**[‡], потпук. mr sc. med. **Љубо Марковић**[§], пук. доц. dr sc. med. **Богдан Путник**[§], мајор dr **Ненад Ратковић**^{||}

Војномедицинска академија, ^{*}Клиника за неурологију, [†]Клиника за инфективне и тропске болести, [‡]Клиника за анестезиологију и интензивну терапију, [§]Институт за радиологију, ^{||}Клиника за ургентну интерну медицину, Београд

Септичка енцефалопатија (СЕ) представља уобичајени термин који указује на развој знакова моздане дисфункције у току и у вези са присуством микроорганизама и њихових токсина у крви. Циљ овог истраживања био је да анализира учесталост ове компликације у свијетлу поремећаја свијести у квантитативном смислу и прогнозе у погледу преживљавања код болесника са СЕ. У истраживање су укључени болесници (n=54) са позитивном хемокултуром и знацима септичког синдрома по признацима критеријумима (температура, клинички знаци инфекције, број респирација, срчана фреквенција, плазма лактата, олиурија). Из истраживања су искључени болесници са потврђеном повредом мозданих структура, хеморагијом или исхемијом мозга. Свим болесницима је рађена лумбална пункција и преглед мозга компјутеризованом томографијом ради искључивања постојања видљиве лезије мозданог паренхима и евентуалног постојања инфекције централне нервне системе (ЦНС) узрочницима сепсе. Резултати истраживања показали су да је код 30 (55%) болесника постојао лак поремећај свијести нивоа сомноленције, код 18 (33%) поремећај свијести нивоа сојора и код 6 (11%) болесника поремећај свијести нивоа дубоке коме. Ниво поремећаја свијести био је у позитивној корелацији са исходом синдрома сепсе, што додатно потврђује чињеница да само у групи болесника са дубоким комом у 3 случаја (50% болесника ове подгрупе) и поред интензивне антибиотске, метаболичке активне и симптоматске терапије дошло до леталног исхода. Закључно, може се рећи да синдром СЕ, ако не укључује видљиву макроскопску лезију и расијање микроорганизама у ЦНС, има добру прогнозу, а да истовремено репрезентује измјене у метаболичко-електролитном стању уз рано испољавање поремећаја стања свијести који представља клинички значајан показатељ исхода синдрома сепсе.

Кључне речи: mozak, bolesti; sepsa; neurološko ispitivanje; svest, poremećaji; koma, glazgovska skala; prognoza.

Увод

Септичка енцефалопатија (СЕ) представља уобичајени термин који указује на развој знакова моздане

дисфункције у току и у вези са присуством микроорганизама и њихових токсина у крви. СЕ по правилу није изолована, већ је праћена развојем оштећења многих органских система (1). Она се испољава већ у моменту

настанка септичког синдрома, а кад он напредује и укључи мултипла органска оштећења енцефалопатија се продубљује, а сам исход, како мождане дисфункције, тако и самог синдрома сепсе постаје неизвјестан (1–3). Прогноза синдрома сепсе, с друге стране, озбиљнија је ако у почетку испољавања постоје знаци теже мождане дисфункције, јер изостаје нормативна и регулаторна улога централног нервног система у одвијању бројних физиолошких процеса и интеракција (4–6).

С тим у вези постављена је и радна хипотеза да је интензитет поремећаја стања свијести на почетку клиничког испољавања синдрома сепсе у позитивној корелацији са прогнозом и исходом овог синдрома.

Циљ овог испитивања био је да утврди степен интензитета поремећаја стања свијести у квантитативном смислу и степен неуролошког дефицита у моменту испољавања синдрома сепсе, односно на крају периода лијечења, и утврди карактер повезаности ових показатеља са исходом сепсе.

Методe

Испитивањем је обухваћено 54 болесника са позитивном хемокултуром и знацима септичког синдрома по признатим критеријумима (температура, клинички знаци инфекције, број респирација, срчана фреквенца, плазма лактат, олигурија) (7). Из испитивања су искључени болесници са потврђеном повредом можданих структура, хеморагијом или исхемијом мозга. Свим болесницима је утврђен клинички неуролошки статус (Канадска неуролошка скала) (8) од стране истог неуролога. Поремећај свијести у квантитативном смислу је степенован по Глазгов кома скали (9). Свим болесницима је рађена лумбална пункција и преглед мозга компјутеризованом томографијом ради искључивања постојања видљиве лезије можданог паренхима и евентуалног постојања инфекције ЦНС узрочницима сепсе, што је такође био критеријум за неукључивање у испитивање.

Степен неуролошког дефицита и степен поремећаја стања свијести утврђивао је исти неуролог и након завршеног периода лијечења (просјечно вријеме 33 дана), узимајући у обзир скор у акутној фази и након спроведеног лијечења, одређиван је индекс исхода

према следећој скали: 0 = смртни исход; 1 = без промјене; 2 = умјерен опоравак; 3 = значајан опоравак; 4 = потпуни опоравак неуролошког дефицита.

Сви болесници су лијечени према савременим терапијским програмима лијечења синдрома сепсе и њених компликација.

Резултати испитивања су анализирани параметријским и непараметријским статистичким методама (Студентов *t*-тест и линеарна регресиона анализа).

Резултати

Испитивањем је обухваћено 54 болесника са септичким синдромом по признатим критеријумима за овај клинички ентитет. Преовлађивале су особе мушког пола, а лијечење је трајало просјечно 33 дана. Приказ општих карактеристика болесника укључених у испитивање дат је на табели 1.

Табела 1

Опште карактеристике испитаника

	Године живота ($\bar{x} \pm SD$)
Мушкарци ($n=34$)	$63,2 \pm 8,1$
Жене ($n=20$)	$67,0 \pm 6,1$
Укупно ($n=54$)	$64,9 \pm 9,2$

У укупној групи на почетку испитивања код 30 болесника или у 55% случајева верификован је лак степен поремећаја свијести од лаке сметености до нивоа сомноленције. Код 18 болесника, односно у 33% случајева постојао је поремећај свијести нивоа сопора, а код 6 болесника или близу 12% поремећај свијести нивоа дубоке коме. На табели 2 детаљно су приказани степен поремећаја стања свијести (Глазгов кома скала), степен неуролошког дефицита (Канадска неуролошка скала) на почетку клиничког испољавања септичног синдрома и након завршеног периода лијечења у односу на под болесника.

Као што се из табеле види, постојале су велике стандардне девијације праћених параметара, па је и поред очигледно присутног позитивног тренда опоравка функције свијести и неуролошког дефицита изостала статистички значајна разлика у овим показатељима у односу на праћени период. У овом дијелу

Табела 2

Степен поремећаја стања свијести и неуролошког дефицита на почетку и након периода лијечења ($\bar{x} \pm SD$)

Испитаници / Карактеристике	ГКС -АФ	СНД-АФ	ГКС-Исход	СНД-Исход
Мушкарци	$5,0 \pm 7,9$	$6,6 \pm 5,4$	$9,1 \pm 7,1$	$9,7 \pm 6,2$
Жене	$5,1 \pm 9,0$	$6,0 \pm 6,8$	$8,0 \pm 7,3$	$8,9 \pm 6,1$

ГКС-АФ – Глазгов кома скор на почетку испољавања синдрома сепсе; СНД-АФ – степен неуролошког дефицита у истој фази; ГКС-Исход – Глазгов кома скор након завршеног лијечења; СНД-Исход – степен неуролошког дефицита на крају лијечења

статистичке обраде резултата коришћен је Студентов *t*-тест.

Међутим, коришћењем линеарне регресионе анализе у одређивању значајности корелације праћених параметара у односу на исход септичног синдрома добијени су конзистентни резултати постојања значајне позитивне корелације и за поремећај стања свијести, али и за степен неуролошког дефицита.

На табели 3 дат је приказ исхода септичног синдрома у односу на степен поремећаја стања свијести са нивоима значајности.

Табела 3

Значајност (р) повезаности степена поремећаја стања свијести и неуролошког дефицита и исхода септичног синдрома

Испитаници / карактеристике	ГКС: Исход	СНД: Исход
Мушкарци (n=34)	p < 0,001	p < 0,01
Жене (n=20)	p < 0,01	p < 0,05
Укупно (n=54)	p < 0,01	p < 0,05

На крају овог сегмента напомињемо да је код 3 болесника дошло до леталног исхода, што представља само 5,5% у односу на укупну групу. Међутим, сви летални исходи су забележени у подгрупи болесника са дубоком комом на почетку испољавања синдрома сепсе (50% ових болесника), што додатно појачава значај интензитета поремећаја свијести у квантитативном смислу у акутној фази на исход сепсе.

Дискусија

Синдром сепсе је одувијек заокупљао велику пажњу медицинске науке и струке јер је представљао предзнак најтежег исхода било хируршких и/или интернистичких болесника. У новије вријеме захваљујући напретку у познавању етиопатогенезе синдрома сепсе постало је јасно да је овај синдром незаобилазни дио, али и фактор ризика за настанак мултиплог органског оштећења, што заједно обухвата групацију критичних односно животно угрожених болесника који захтијевају лијечење у установама интензивне неге (1–4,10–12).

Сепса, као најчешћа инваријабилна компонента овог синдрома могла би се дефинисати као системска реакције на размножавање и инвазију микроорганизама у крви независно од њиховог типа. Међутим, у скоро половини случајева овог синдрома хемокултуре, уринокултуре и културе ликвора остају негативне и поред јасних клиничких знакова сепсе (10–14).

Механизми настанка оштећења многих органских система у склопу септичног синдрома још увијек у цјелини нијесу познати, али кључну улогу има цитокинска мрежа и бројне интеракције овог сложеног

система са оштећењем микроциркулације у многим органима и органским системима (15).

Једну од важних карика овог сложеног синдрома представља септичка енцефалопатија. Она се испољава већ у моменту настанка септичког синдрома, а кад он напредује и доведе до мултиплих органских оштећења, енцефалопатија се продубљује. Како је у патолошки процес укључен и централни нервни систем, у значајној мјери изостаје адекватна контрола бројних физиолошких процеса, што води даљем напредовању како самог енцефалопатског синдрома, тако и укупног синдрома сепсе у неповољном смјеру (16–18).

Клиничка дијагноза септичке енцефалопатије је ексклузивна, односно захтијева искључење бројних узрока енцефалопатије различитог механизма настанка, а гдје сепса не постоји. У разликовању ових стања располажемо бројним лабораторијским, електрофизиолошким и радиолошким методама, о чему на овом мјесту нећемо испржније говорити (1–4,19–23).

У најкраћем, септичка енцефалопатија у етиопатогенетском и патофизиолошком смислу представља последицу метаболичких и електролитних поремећаја као резултат интеракције микроорганизама у системској циркулацији и одбрамбених капацитета организма. У раној фази овог синдрома не појављују се структурне измјене можданог паренхима, односно не долази до смрти неурона. Међутим, како процес даље напредује јављају се структурне промјене које укључују лезије васкуларног система, прије свега на нивоу микроциркулације, уз формирање микротромботичних наслага уз дисфункцију ендотела која је посредована токсичким, инфламаторним и имунолошким посредованим механизмима. Овај процес може бити компликован стварањем микроапсcesa насталих емболизацијом инфективним материјалом, односно расијавањем микроорганизама у мождани паренхим. Ове последње промјене додатно компромитују микроциркулацију и додатно усложњавају овај иначе комплексни синдром (1–4, 15, 18–33).

Патофизиолошки процеси који учествују у настанку и развоју септичке енцефалопатије су мултикомплексни и међусобно испреплетани узајамном пропагацијом и амплификацијом. Улогу покретача, а касније и регулатора, инфламаторне реакције има цитокинска мрежа. Уз ово, и у вези са овим, дешава се активирање многобројних других интеракција као што су: активирање система комплемента, хемотаксе, ослобађања реактивних оксидативних материја, активација хемостазног система са преминацијом хиперкоагулабилних стања са стварањем услова за развој можданог едема, односно исхемије можданог паренхима, чему погодују и измјене на микроциркулаторном систему уз формирање микроапсcesa у можданом паренхиму. Сем овога, неповољни развој догађаја додатно подстичу метаболички поремећаји са

свим штетним ефектима (анаеробна гликолиза, ацидоза, поремећај метаболизма аминокиселина, посебно ексцитаторних)(15, 24–37).

Додатну тежину овом синдрому дају компликације везане за многобројна оштећења структуре и функције других органских система са стварањем круга патолошких процеса које је веома тешко контролисати (1–7, 15, 25–28, 38–46).

У вези са изнијетим чињеницама рано препознавање настанка синдрома сепсе, односно септичке енцефалопатије представља императив ради правовременог планирања и спровођења адекватног дијагностичког и терапијског програма. Поремећај свијести, који се иначе у различитом интензитету јавља као веома рани клинички показатељ развоја енцефалопатије, треба да упути на могућност развоја синдрома сепсе, посебно у случајевима када на то указују и други клинички и параклинички знаци и симптоми (1–5, 35–44).

С друге стране, резултати овог испитивања показали су да интензитет поремећаја стања свијести у моменту испољавања клиничке феноменологије представља и предиктивни важан показатељ даљег развоја синдрома сепсе и њеног исхода.

Закључак

Закључно се може рећи да синдром СЕ, ако не укључује и макроскопску органску лезију можданог паренхима и знаке расијања микроорганизама у ЦНС, има добру прогнозу и представљен је измјеном стања свијести као последице метаболичко-електролитног дисбаланса који треба енергично и правовремено лијечити. Међутим, степен поремећаја стања свијести у квантитативном смислу у фази испољавања синдрома сепсе представља независни клинички предиктиван показатељ исхода овог синдрома, што је показано и резултатима овог истраживања.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shoemaker WC, Thompson WL, Holbrook PR, editors. Textbook of critical care. Philadelphia: WB Saunders; 1984.
2. Ayers SM. Sepsis and septic shock – a synthesis of ideas and proposals for the direction of future research. In: Sibbald WJ, Sprung CL, editors. New horizons: perspectives on sepsis and septic shock. Fullerton, CA: Society of Critical Care Medicine; 1986. p. 375–404.
3. Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. Septic shock: pathogenesis. Lancet 1991; 338: 732–6.
4. Meakins JL. Host-defense response to sepsis and septic shock. In: Sibbald WJ, Sprung CL, editors. New horizons: perspectives on sepsis and septic shock. Fullerton CA: Society of Critical Care Medicine; 1986. p. 113–43.
5. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. JAMA 1994; 271: 226–33.
6. Bojić I. Sindrom sistemskog zapaljenjskog odgovora. Vojnosanit Pregl 1994; 51: 314–20.
7. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. Crit Care Med 1992; 20: 724–32.
8. Cote R, Hachinski VC, Shurvell BL, Norris JW, Wolfson C. The Canadian Neurological Scale: a preliminary study in acute stroke. Stroke 1986; 17: 731–7.
9. Wilkins RH, Rengachary SS, editors. Neurosurgery update II. New York: McGraw-Hill; 1990.
10. Matthews WB, editor. Handbook of clinical neurology. Vol 51. Amsterdam: Elsevier; 1987.
11. McGovern VJ, Tiller DJ. Shock: a clinico-pathological correlation. New York: Masson; 1980.
12. Bone RC. Sepsis and controlled clinical trials: the odyssey. Crit Care Med 1995; 23: 1165–6.
13. Bone RC. Sepsis and controlled clinical trials: the odyssey continues. Crit Care Med 1995; 23: 1313–5.
14. Mercier JC. New treatments for sepsis. Crit Care Med 1993; 21 (9 Suppl): S310–4.
15. Bojić I. Aktivni medijatori u patogenezi septičkog šoka i značaj njihove neutralizacije za liječenje oboljelih. Vojnosanit Pregl 1996; 53: 511–18.
16. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complication of sepsis. Ann Neurol 1993; 33: 94–100.
17. Jackson AC, Gilbert JJ, Young GB, Bolton CF. The encephalopathy of sepsis. Can J Neurol Sci 1985; 12: 303–7.
18. Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA. The encephalopathy associated with septic illness. Clin Invest Med 1990; 13: 297–301.
19. Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. 3rd ed. Philadelphia: FA Davis; 1980.
20. Chedru F, Geschwind N. Writing disturbances in acute confusional states. Neuropsychologia 1972; 10: 343–53.
21. Young GB, Bolton CF, Austin TW. The electroencephalogram (EEG) in sepsis. Can J Neurol Sci 1986; 13: 164–9.
22. du Moulin GC, Paterson D, Hedley-Whyte J, Broitman SA. E. coli peritonitis and bacteremia cause increased blood-brain barrier permeability. Brain Res 1985; 340: 261–70.
23. Bojić I, Mijušković P, Milenković LJ, Janković Z, Đokić M, Nanušević O, et al. Fibronektin u septičnim stanjima. Vojnosanit Pregl 1988; 45: 375–8.
24. Raičević R. Promjene u koagulaciono-antikoagulacionom sistemu kod bolesnika sa ishemijskom bolešću mozga [Doktorska disertacija]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1998.

25. Raičević R, Jovičić A, Marenović T, Krgović M, Aleksić P, Gligić B, et al. Značaj faktora rizika za nastanak, razvoj i ishod sindroma subarahnoidalne i intracerebralne hemoragije. *Anesthesiol Jugosl.* In press.
26. Raičević R, Jovičić A, Marenović T, Krgović M, Marković Lj, Đorđević D, et al. Senzitivnost elektroencefalografije u detekciji neuroloških komplikacija nakon hiruških intervencija. *Vojnosanit Pregl.* In press.
27. Maekawa T, Fujii Y, Sadamitsu D, Yokota K, Soejima Y, Ishikawa T, et al. Cerebral circulation and metabolism in patients with septic encephalopathy. *Am J Emerg Med* 1991; 9: 139–43.
28. Parkkinen J, Hacker J, Korhonen TK. Enhancement of tissue plasminogen activator-catalyzed plasminogen activation by *Escherichia coli* S fimbriae associated with neonatal septicemia and meningitis. *Thromb Haemost* 1991; 65: 483–6.
29. Tobin J, Reddihough D. Hypothermia in children with severe neurological disabilities. *J Paediatr Child Health* 1994; 30: 176–8.
30. Bojić I. Značaj endotoksina u kliničkoj medicini. *Vojnosanit Pregl* 1994; 50: 596–602.
31. Moldawer LL. Biology of proinflammatory cytokines and their antagonists. *Crit Care Med* 1994; 22: S3–7.
32. Beckmann E. Cytokines in infectious disease. *Clin Microbiol Newsletter* 1992; 14: 73–8.
33. Hinds CJ. Monoclonal antibodies in sepsis and septic shock. *BMJ* 1992; 304: 132–3.
34. Putterman C. Modern approaches to the therapy of septic shock. *Am J Emerg Med* 1990; 8: 152–61.
35. Dinarello CA. Interleukin-1. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 51–95.
36. Lorente JE, Landin L, Renes E, Esteban A. Regulation of vascular tone in sepsis. *Intensive Care World* 1993; 10: 58–61.
37. Bradley JR, Wilks D, Rubenstein D. The vascular endothelium in septic shock. *J Infect* 1994; 28: 1–10.
38. St John RC, Dorinsky PM. Immunologic therapy for ARDS, septic shock and multiple organ failure. *Chest* 1993; 103: 932–43.
39. Cunnion RE. Clinical trials of immunotherapy for sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 721–23.
40. Bolton CF. Electrophysiologic studies of critically ill patients. *Muscle Nerve* 1987; 10: 129–35.
41. Bojić I. Interakcije imunskog i neuroendokrinog sistema. *Vojnosanit Pregl* 1994; 51: 417–22.
42. Jovičić A, Krgović M, Tavčiovski D, Raičević R. Cerebrokardijalni i kardiocerebralni sindromi. Beograd: JPPTT Srbija; 1998.
43. Jovičić A, Malešević M. Nervni sistem, stres i imunitet. *Vojnosanit Pregl* 1986; 43: 304–7.
44. Fisher CJ Jr, Opal SM, Dhainaut JF, Stephens S, Zimmerman JL, Nightingale P, et al. Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21: 318–27.
45. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1294–303.
46. Bojić I. Interakcije mikroorganizma i imunskog sistema domaćina. *Vojnosanit Pregl* 1996; 53: 325–30.

Рад је примљен 13. II 2000. год.

Abstract

SEPTIC ENCEPHALOPATHY – PROGNOSTIC VALUE OF THE INTENSITY OF CONSCIOUSNESS DISTURBANCES FOR THE OUTCOME OF SEPSIS

Raičević R, Jovičić A, Dimitrijević R, Šurbatović M, Marenović T, Marković Lj, Putnik B, Ratković N. *Vojnosanit Pregl* 2001; 58(2): 151–156.

Septic encephalopathy (SE) is a common term indicating the development of signs of progressing cerebral dysfunction and is associated with the presence of microorganisms and their toxins in the blood. Aim of this investigation was to analyze the frequency of this complication considering the consciousness disorders in quantitative sense and prognosis of the survival in patients with SE. The investigation comprised patients (n=54) with positive hemoculture and signs of septic syndrome by the accepted criteria (fever, clinical signs of infection, respiratory frequency, heart rate, plasma lactate, oliguria). Patients with confirmed cerebral injury, hemorrhage or cerebral ischemia were excluded from the study. Lumbar puncture and CT-scan of the brain were performed in all patients in order to exclude visible lesions of cerebral parenchyma and eventual presence of cerebral nervous system (CNS) infection as the causes of sepsis. Results of the investigation demonstrated that in 30 (55%) of patients existed mild consciousness disorder at the level of somnolence, in 18 (33%) consciousness disorder at the level of sopor and in 6 (11%) consciousness disorder at the level of deep coma. Level of consciousness disorder was in positive correlation with the outcome of sepsis

syndrome, which was additionally confirmed by the fact that only in the group of patients with deep coma lethal outcome was observed in 3 cases (50% of this subgroup) regardless of intensive antibiotic, metabolically active and symptomatic therapy. It can be concluded that SE syndrome has a favorable prognosis if macroscopic lesion and dissemination of microorganisms in CNS are not present, and simultaneously it represents changes in metabolic-electrolytic state with early presentation of consciousness disorders that represent clinically significant indicator for sepsis syndrome outcome.

Key words: brain diseases; sepsis; neurologic examination; consciousness disorders; glasgow coma scale; prognosis.