

На правах рукописи

Абудеев Сергей Анатольевич

**ИЗУЧЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРЕСЕПСИНА В
КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРА НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕЙРОРЕАНИМАЦИОННЫХ
ПАЦИЕНТОВ**

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Попугаев Константин Александрович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Амчславский Валерий Генрихович

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель отделения анестезиологии-реанимации.

кандидат медицинских наук

Солодов Александр Анатольевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора Клиники по научной работе

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 года в ____ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.223.02 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ГБУЗ города Москвы «НИИСП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

к.м.н. доцент

Сиротин Иван Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Нозокомиальная или внутрибольничная инфекция центральной нервной системы (НИ-ЦНС) – это инфекционное повреждение ЦНС, развивающееся спустя 48 часов после поступления пациента в клинику и вызванное нозокомиальными штаммами микроорганизмов. Нозологическими формами НИ-ЦНС являются менингит, вентикулит, энцефалит, эпидурит и абсцесс мозга [Beer R., et al. 2008]. НИ-ЦНС является тяжелым осложнением, приводящим к ухудшению состояния пациента, удорожанию лечения, повышению летальности и неврологических исходов [Pinon A, et al. 2013]. Назначение антибактериальной терапии улучшает исходы, сокращает время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [McClelland, et al. 2007]. В то же время неадекватная антибактериальная терапия только ухудшает ситуацию, особенно у пациентов с установленным наружным вентрикулярным, люмбальным дренажем или датчиком внутричерепного давления, когда происходит эрадикация условно-патогенной резидентной флоры человека, колонизация кожи, слизистых внутригоспитальными штаммами [Lozier A.P., et al. 2002]. В связи с этим своевременная диагностика НИ-ЦНС является первоочередной задачей.

Менингеальная симптоматика, изменение уровня сознания, светобоязнь, лихорадка в комбинации с повышением системных маркеров воспаления, повышением цитоза и лактата в ликворе, потреблением глюкозы в ликворе и выделением патогена в спинномозговой жидкости (СМЖ) является «золотым стандартом» в диагностике НИ-ЦНС [Tavares W.M., et al. 2006]. В клинической практике нередки ситуации, когда эти диагностические критерии являются ложноположительными, ложноотрицательными или когда имеет место разнонаправленная динамика диагностических критериев, например из-за крови в ликворе у пациентов в раннем послеоперационном периоде или после субарахноидального кровоизлияния (САК) [Hoogmoed. J., et al. 2016]. В связи с этим поиск чувствительных и специфичных маркеров инфекции ЦНС является актуальной задачей.

В течение последнего десятилетия в практику интенсивной терапии был внедрен новый биомаркер системного воспаления – пресепсин (ПСП) [Yaegashi Y, et al. 2005]. Это растворимый N-концевой фрагмент мембранного белка CD14 (sCD14), экспрессирующегося на клетках миелоидного ряда. ПСП синтезируется макрофагами и моноцитами в ответ на бактериальное воспаление. Нормальные значения ПСП, по данным литературы, находятся в пределах от 60,1 пг/мл до 365 пг/мл [Okamura Y et al.]. В исследовании, включавшее в себя 128 наблюдений среди здоровых пациентов было определено нормальное значение ПСП ниже 190 пг/мл [Shozushima T., et al. 2011]. Период полураспада ПСП значительно меньше и составляет от 30 мин до 1 часа, по сравнению ПКТ - 25 - 30 часов [Sebreiros-Lopez I., et al. 2013]. В связи с этим ПСП является более чувствительным маркером динамики воспаления по

сравнению с ПКТ [Shozushima T., et al. 2011]. В российском исследовании изучался уровень ПСП в ликворе у новорожденных с перинатальной инфекцией ЦНС. Оказалось, что ПСП в ликворе был наиболее чувствительным маркером инфекции ЦНС у этой категории пациентов [Kozlova E M, et al. 2014]. Клетки микроглии, являющиеся резидентными макрофагами ЦНС, вероятно способны экспрессировать ПСП при НИ-ЦНС.

Цель исследования – определить диагностические возможности пресепсина в качестве интракраниального биомаркера нозокомиальной инфекции центральной нервной системы у нейрореанимационных пациентов для улучшения результатов лечения этой категории больных.

Задачи исследования

1. Определить выборочные референсные значения пресепсина в ликворе.
2. Определить уровни пресепсина в ликворе и крови, характерные для нейрореанимационных пациентов, не имеющих инфекционных осложнений.
3. Определить уровни пресепсина в ликворе и крови, характерные для нейрореанимационных пациентов, имеющих нозокомиальные системные инфекционные осложнения.
4. Определить уровни пресепсина в ликворе и крови, характерные для нейрореанимационных пациентов, имеющих нозокомиальную инфекцию центральной нервной системы.
5. Определить влияние наличия крови в ликворе на диагностическую значимость пресепсина в ликворе в качестве интракраниального биомаркера нозокомиальной инфекции центральной нервной системы.

Научная новизна

Впервые в отечественной и зарубежной литературе ПСП ликвора был рассмотрен в качестве интракраниального биомаркера нозокомиальной инфекции ЦНС у взрослых. Поскольку на сегодняшний день отсутствует понимание о том, какой уровень ПСП в ликворе является нормальным, то проведенное в представленном исследовании определение выборочных референсных значений ПСП в ликворе представляет собой очевидную новизну не только для отечественной, но и для мировой литературы. Впервые в мировой литературе определены значения ПСП в ликворе, характерные для реанимационных пациентов неврологического и нейрохирургического профиля (нейрореанимационный пациент) с нозокомиальной инфекцией ЦНС и без нее, для нейрореанимационных пациентов с системными инфекционными осложнениями и без развития таковых. Впервые была описана динамика ПСП в ликворе у нейрореанимационных пациентов с НИ-ЦНС. Впервые был проведен сравнительный анализ диагностической значимости ПСП в ликворе, а также ПСП в крови у нейрореанимационных пациентов с НИ-ЦНС с диагностической значимостью

стандартных интракраниальных и системных маркеров инфекции ЦНС. Впервые в мировой практике было исследование влияние крови в ликворе на уровень ПСП в ликворе. Понимание, насколько влияет кровь в ликворе на уровень того или иного биомаркера в ликворе, является чрезвычайно важным для определения диагностических возможностей биомаркера в верификации НИ-ЦНС.

Публикация результатов проведенного исследования в одном из ведущих мировых научных журналов - «Frontiers in Neurology» - является хорошей иллюстрацией новизны полученных результатов и их значимости для мировой науки в области неврологии, нейрохирургии и нейрореаниматологии.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в том, что полученные результаты дают представление об уровне пресепсина в ликворе в норме и о динамике пресепсина в ликворе и крови у нейрореанимационных пациентов с НИ-ЦНС и/или нозокомиальными системными инфекционными осложнениями. Практическая значимость проведенного исследования состоит в возможности использования пресепсина в ликворе в качестве дополнительного интракраниального биомаркера ранней диагностики НИ-ЦНС.

Положения выносимые на защиту

1. Выборочными референсными значениями пресепсина в ликворе следует считать 50-120 пг/мл.
2. При повреждении мозга и отсутствии инфекции центральной нервной системы у нейрореанимационного пациента происходит повышение уровня пресепсина в ликворе, но он ниже, чем при развитии нозокомиальной инфекции центральной нервной системы.
3. Наибольший уровень пресепсина в ликворе у нейрореанимационного пациента отмечается в ситуациях, когда одновременно развиваются и нозокомиальная инфекция центральной нервной системы и нозокомиальные системные инфекционные осложнения.
4. Кровь в ликворе достоверно не влияет на уровень пресепсина в ликворе.
5. Пресепсин в ликворе можно рассматривать в качестве дополнительного интракраниального биомаркера нозокомиальной инфекции центральной нервной системы.

Личный вклад соискателя

Соискатель разработал дизайн исследования, определил критерии включения в исследование, самостоятельно осуществил набор клинического материала. Автор лично выполнил работу по систематизации и статистической обработке полученных данных, анализу и интерпретации полученных результатов, а также по подготовке материалов к публикациям. При анализе полученного фактического материала автором лично подготовлены 35 рисунков и 33 таблицы. На основании полученных результатов исследования были сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

Внедрение результатов работы в практику

В результате проведенного исследования ПСП в ликворе внедрен в рутинную клиническую практику в качестве биомаркера нозокомиальной инфекции ЦНС в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ».

Апробация работы и публикации

Результаты диссертационной работы были представлены на международных конференциях (3th International Presepsin Workshop, Рим, 2016 г; 4th International Presepsin Workshop, Токио, 2018 г), опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России (Анестезиология и реаниматология, Неотложная медицинская помощь), а также в ведущем международном рецензируемом периодическом научном журнале *Frontiers in Neurology*. Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедры анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии и секции по биомедицинским и клиническим технологиям Ученого совета ФГБУ ГНЦ ФМБЦ А.И. Бурназяна ФМБА России 24.09.2018 г.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, включая 35 рисунков и 33 таблицы и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 169 литературных источников, из них 9 - отечественных и 160 - зарубежных авторов. В основу положен анализ результатов 64 пациентов, которые проходили лечение в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация Абудеева Сергея Анатольевича на тему «Изучение диагностических возможностей пресепсина в качестве биомаркера нозокомиальной инфекции центральной нервной системы у нейрореанимационных пациентов» соответствует специальности 14.01.20 - «Анестезиология и реаниматология».

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Представленное исследование было проведено на базе Центра анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в период с 2015 по 2018 гг. Исследование было проспективным, в него вошли 64 пациента (40 мужчин, 24 женщин) в возрасте от 18 до 95 лет, медиана - 52,8 лет. С учетом поставленной цели и сформулированных задач исследование было разделено на две части. Целью первой части исследования было определение выборочных референсных значений ПСП в ликворе. Критериями включения в I часть исследования были: -пациенты старше 18 лет; -урологическая, общехирургическая, травматологическая патология при которой показано проведение плановой операции под спинальной анестезией. Критериями исключения были: -пациенты моложе 18 лет; -наличие

сопутствующей нейрохирургической или неврологической патологии; -наличие инфекции ЦНС; - наличие инфекционного процесса любой другой локализации (пневмония, синусит, инфекция мочевыделительной системы, инфекция области хирургического вмешательства, инфекция мягких тканей, инфекция кровотока и др.). Учитывая цель и задачи исследования, а также критерии включения и исключения вошедшим в I часть исследования пациентам проводили только однократное исследование ПСП в ликворе. Забор 1 мл ликвора производили в стерильную пробирку интраоперационно в асептических условиях во время проведения спинальной анестезии до введения местного анестетика. Другие маркеры как системного, так и интракраниального воспаления в этой части работы не анализировали, поскольку их наличие являлось критерием исключения.

Целью второй части исследования было определение диагностических возможностей ПСП в качестве биомаркера НИ-ЦНС у нейрореанимационных пациентов. Критериями включения II части исследования были: -пациенты с нейрореанимационной патологией; - старше 18 лет; -пребывание в ОРИТ более 48 часов; -подозрение на наличие НИ-ЦНС; - возможность забора ликвора. Критериями исключения были: -пациенты моложе 18 лет; -невозможность забора ликвора (противопоказания к люмбальной пункции при отсутствии вентрикулярного дренажа); -смерть мозга.

В исследование вошли нейрореанимационные пациенты со следующей патологией: открытая черепно-мозговая травма - 5 наблюдений; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу - 7 наблюдений; ОНМК по ишемическому типу - 3 наблюдения; закрытая черепно-мозговая травма - 2 наблюдения; объемное образование головного мозга - 7 наблюдений; менингит - 2 наблюдения; аневризма артерий головного мозга - 2 наблюдения; демиелинизирующая полинейропатия - 1 наблюдение. Учитывая цели и задачи исследования, объединение в одной группе пациентов с различной патологией и различными путями госпитализации является допустимым, поскольку, по данным литературы, ни патология, ни характер маршрутизации пациента – экстренное или плановое поступление - не являются достоверными факторами риска развития НИ-ЦНС [O'Horo J.C., et al. 2017].

При подозрении на НИ-ЦНС у пациента проводился забор ликвора и крови для исследования маркеров воспаления. У пациентов с верифицированной НИ-ЦНС забор ликвора и крови проводился каждые 3-5 суток до разрешения НИ-ЦНС или до развития летального исхода. Результаты исследования пары ликвор/кровь вместе с клиническими данными представляли собой «срез клинической ситуации». Для определения диагностических возможностей ПСП в качестве НИ-ЦНС анализировали каждый «срез клинической ситуации». Всего было проанализировано 114 «срезов клинической ситуации» у 28 пациентов. В зависимости от наличия или отсутствия при каждом «срезе клинической ситуации» НИ-ЦНС

и нозокомиальной системной инфекции (НСИ) было выделено четыре группы. Группа 1: НИ-ЦНС + НСИ ($n=41$); группа 2: только НСИ ($n=21$); группа 3: только НИ-ЦНС ($n=36$); группа 4: нет инфекционных осложнений ($n=16$) (Табл.1). Дизайн проведенного исследования представлен (Рис.1).

Нейрореанимационным пациентам, вошедшим во вторую часть исследования, ежедневно выполняли клинический и биохимический анализ крови и исследовали следующие биохимические показатели: мочевина, креатинин, альбумин, общий белок, С-реактивный белок. При повышении белков острой фазы, увеличении лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево исследовали прокальцитонин (ПКТ) на анализаторах *Sysmex XP-300* (*Sysmex Corporation*, Япония) и *Saphire 400* (*Hirose Electronic System*, Япония).

Таблица 1.

Распределение «срезов клинической ситуации» по группам в соответствии с наличием или отсутствием НИ ЦНС и системной инфекции.

<i>НИ-ЦНС</i>		<i>Да</i>	<i>Нет</i>
<i>НСИ</i>	<i>Да</i>	(группа 1)	(группа 2)
	<i>Нет</i>	(группа 3)	(группа 4)

Примечание: НИ-ЦНС - нозокомиальная инфекция центральной нервной системы; НСИ - нозокомиальная системная инфекция.



Рисунок 1. Дизайн исследования нейрореанимационных пациентов. НИ-ЦНС - нозокомиальная инфекция ЦНС.

ПСП крови исследовали на анализаторе *Pathfast (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония)*. Кислотно-основное состояние артериальной крови, уровень электролитов и глюкозы плазмы крови исследовали каждые 6-8 часов на анализаторе *ABL 800 (Radiometer Medical, Дания)*. При подозрении на НИ-ЦНС, а также в динамике при ее верификации в ликворе исследовали цитоз, уровень глюкозы и лактата на анализаторе *Belure 600 (Техномедика, Россия)*, ПСП в ликворе исследовали на анализаторе *Pathfast (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония)*, а также проводилось микробиологическое исследование ликвора. ПЦР-исследование ликвора проводилось всегда, когда это было возможным на анализаторе *CFX 96 (Bio-Rad Laboratories Inc, США)*. Микробиологические исследования включали в себя посев мокроты, крови, мочи, ликвора, содержимого придаточных пазух носа, плевральной полости, исследование проводилось на анализаторе *MALDI Biotyper 3,0 (Bruker, Германия)*.

Диагноз инфекционных осложнений основывался на критериях CDC (*Centres for Disease Control and Prevention*) [<http://www.cdc.gov>]. Диагноз инфекции ЦНС основывался на следующих критериях: повышение цитоза в ликворе >300 в 1 мкл; соотношение глюкозы СМЖ к глюкозе крови $<0,4$; лактат ликвора $>2,1$ ммоль/л, вне зависимости от наличия или отсутствия положительных результатов микробиологических посевов ликвора. Колонизацию ликвора микроорганизмами диагностировали при отсутствии клинических и лабораторных проявлений НИ-ЦНС и одновременном выделении одного и того же возбудителя в последовательно выполненных исследованиях ликвора. Контаминанцию ликвора диагностировали при отсутствии клинических и лабораторных проявлений НИ-ЦНС, наличии положительных результатов микробиологических исследований с выделением при повторных исследованиях СМЖ различных возбудителей.

НСИ устанавливалась на основании одного или нескольких перечисленных диагностических критериев:

- диагноз синусита устанавливали при наличии лихорадки, лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево в сочетании с затемнением придаточных пазух при КТ-исследовании.

- диагноз пневмонии устанавливали при наличии лихорадки, лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в сочетании с затемнением легочной ткани при рентгенологическом или КТ-исследовании и наличии гнойной мокроты или положительного микробиологического исследования мокроты.

- диагноз инфекции мочевыделительной системы устанавливали при наличии лихорадки, лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, лейкоцитурии (более 30 лейкоцитов в поле зрения) или при положительном микробиологическом исследовании мочи.

- диагноз инфекции хирургической раны устанавливали при наличии лихорадки, лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в сочетании с гнойным отделяемым из раны или спонтанным расхождением краев раны, или в сочетании с выделением микроорганизма в микробиологическом исследовании содержимого раны.

- диагноз сепсис устанавливали при наличии верифицированного очага инфекции и развитии органной дисфункции (увеличение *SOFA* на 2 и более балла). При развитии артериальной гипотензии у пациента с сепсисом диагностировали септический шок.

Методы статистической обработки

Полученные в ходе исследования данные архивировали с помощью персонального компьютера в среде Windows при помощи программы «*Microsoft Excel*». Статистическая обработка данных производилась при помощи пакета статистических программ «*Statistica ver. 23.0*». Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Большинство данных в проведенном исследовании не соответствует нормальному распределению, для анализа количественных признаков использовались непараметрические критерии Манн-Уитней. Количественные данные представлены в виде медианы (М) и квартилей (25%; 75%). Анализ различий в группах для количественных признаков проводилось с использованием критерия χ^2 . Проверка статистических гипотез на наличие статической значимости устанавливались при значении $p < 0,05$. Определение специфичности и чувствительности пресепсина в спинномозговой жидкости в различных группах пациентов оценивали при помощи метода Йоудена.

Результаты исследования и их обсуждение

Первая часть исследования. Согласно критериям включения в первую часть исследования вошло 36 пациентов в возрасте от 18 до 93 лет, распределение пациентов было не нормальным ($p < 0,05$), медиана 59 лет ($Q1$; $Q3$ - 54; 67,3) лет. Из них 23 (63,3%) мужчин и 13 (36,4%) женщин. Длительность пребывания пациентов в палате пробуждения составила $7,2 \pm 6,5$ часов. Длительность госпитализации пациентов, вошедших в I часть исследования, составила - 6 ($Q1$; $Q3$ - 3; 10,3) суток. Все пациенты были выписаны из клиники в удовлетворительном состоянии. Уровень ПСП-СМЖ был в пределах 12,7 – 217,0 пг/мл, медиана 54,15 ($Q1$; $Q3$ – 54,0; 67,3) пг/мл. Статистически минимальная граница ПСП-СМЖ составила 54,0 пг/мл, максимальное значение ПСП-СМЖ по данным ROC-анализа составила 117,0 пг/мл с чувствительностью 94% и специфичностью 97%. Таким образом выборочными референсными значениями уровня ПСП–СМЖ следует считать 50-120 пг/мг.

Вторая часть исследования. Согласно критериям включения и исключения во вторую часть исследования вошли 28 нейрореанимационных пациентов, из которых 17 (60,7%) мужчин и 11 (39,3%) женщин. Средний возраст пациентов составил $49,7 \pm 15,6$ лет, распределение пациентов было нормальным ($p > 0,05$). Семь пациентов были

госпитализированы в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в плановом порядке, для проведения интракраниальных хирургических вмешательств. Во всех наблюдениях интраоперационный период протекал без осложнений, продолжительность операции составила - $4,5 \pm 1,4$ часа, послеоперационный период протекал без осложнений, пациенты были пробуждены и экстубированы в течение 4 часов после операции. После операции все пациенты находились в ОРИТ до восстановления витальных функций. В 3 наблюдениях потребовалось проведение терапии в условиях ОРИТ более 48 часов в связи с нарастанием тяжести состояния и неврологической симптоматики по сравнению с дооперационным периодом. В 1 наблюдении были выявлены дисфагические нарушения. Четыре пациента были переведены в нейрохирургическое отделение через 48 часов после операции.

В экстренном порядке в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России поступил 21 пациент с ургентной неврологической или нейрохирургической патологией. При поступлении в ОРИТ тяжесть состояния пациентов по шкале *APACHE II* составила от 8 до 34 баллов, медиана-18 (*Q1*; *Q3* - 13; 21) баллов. Длительность пребывания в ОРИТ составила от 1 до 37 суток, медиана-16,5 суток. Характеристика нейрореанимационных пациентов, вошедших во II часть исследования, представлена в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика нейрореанимационных пациентов, вошедших во II часть исследования

Количество наблюдений	28
Возраст, min-max (медиана)	25-95 (51)
Длительность пребывания в ОРИТ, min-max (медиана)	1-37 (16,5)
Длительность ИВЛ, min-max (медиана)	1-32 (11)
Длительность госпитализации, min-max (медиана)	2-87 (37)
Трахеостомия	23
НИ-ЦНС +	16 (57,1%)
НИ-ЦНС -	12 (42,9%)
Исход:	
Благоприятный (ШИГ 4,5)	11 (39,3%)
Неблагоприятный (ШИГ 2,3)	9 (32,1%)
Летальный (ШИГ 1)	8 (28,6%)

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких; НИ-ЦНС - нозокомиальная инфекция ЦНС; ШИГ – шкала исходов Глазго.

У 12 (42,8%) нейрореанимационных пациентов НИ-ЦНС не было, она была диагностирована в 16 (57,1%) наблюдениях. НИ-ЦНС развивалась на $5,8 \pm 3,3$ сутки после поступления пациента в ОРИТ. По данным микробиологических исследований и ПЦР-диагностики СМЖ, возбудители были верифицированы в 5 (31,3%) наблюдениях: *Proteus mirabilis* выделен из СМЖ в одном наблюдении на 5-е сутки после установки наружного вентрикулярного дренажа, *Streptococcus pneumoniae* был выделен в ликворе на 7-е сутки после нейрохирургической операции в одном наблюдении, *Enterococcus faecium* выделен в ликворе в

одном наблюдении на 7-е сутки после нейрохирургической операции и на 6-е сутки после повторной экстренной операции – удаление внутримозговой гематомы и установки наружного вентрикулярного дренажа, в одном наблюдении была верифицирована *Klebsiella pneumonia* на 4-е сутки после нейрохирургической операции, *Staphylococcus aureus* верифицирован в одном клиническом наблюдении на 5-е сутки после нейрохирургической операции. В остальных наблюдениях микробиологические посевы и ПЦР-исследование ликвора были отрицательными. Системные инфекционные осложнения были диагностированы в 18 наблюдениях: нозокомиальная пневмония – 15 (53,6%) наблюдений; инфекция мочевыделительной системы – 4 (14,2%) наблюдения; синусит – 5 (17,8%) наблюдений; сепсис – 4 (14,2%) наблюдения. Благоприятный исход (ШИГ 4-5 баллов) заболевания был в 11 (39,3%) наблюдениях, неблагоприятный в 17 (60,7%) наблюдениях, из которых летальный исход развился у 8 (28,6%) пациентов. В 9 (32,1%) наблюдениях исход был неблагоприятный по ШИГ 2 - 3 балла. Причиной летального исхода в 4 (50%) наблюдениях был рефрактерный септический шок, в 2 (25%) наблюдениях – дислокация и вклинение стволовых структур головного мозга, в 2 (25%) наблюдениях – НИ-ЦНС.

Факторы риска развития нозокомиальной инфекции ЦНС у нейрореанимационных пациентов.

Была проанализирована значимость различных факторов риска развития НИ-ЦНС. Выявлено что нейрохирургическое вмешательство достоверно повышает риск развития НИ-ЦНС у нейрореанимационного пациента ($p < 0,05$). Ликворея была верифицирована в 6 (21,4%) наблюдениях. Проведенный анализ показал, что ликворея достоверно повышает риск развития НИ-ЦНС у нейрореанимационных пациентов. Не удалось выявить других статистически достоверных факторов риска.

Интракраниальные диагностические маркеры нозокомиальной инфекции ЦНС у нейрореанимационных пациентов

Был проведен анализ диагностической значимости интракраниальных маркеров воспаления для диагностики НИ-ЦНС у нейрореанимационных пациентов (Табл.3).

Таблица 3

Интракраниальные маркеры воспаления у пациентов с НИ-ЦНС и без НИ-ЦНС.

Наличие НИ-ЦНС		Цитоз /3	Глюкоза СМЖ (ммоль/л)	Глюкоза СМЖ/плазмы	Лактат СМЖ (ммоль/л)
НИ-ЦНС+	Медиана	1024*	3,1	0,4	5*
	Q1	476	2,1	0,22	3,9
	Q3	3088	4,3	0,55	7,2
НИ-ЦНС-	Медиана	47,5	4,2	0,52	3,5
	Q1	9	3,5	0,42	3
	Q3	195,8	4,9	0,6	4,1

Было проанализировано 114 «срезов клинической ситуации», каждый из которых включает в себя пару кровь/ликвор вместе с клинической картиной и данными дополнительных методов исследования.

Цитоз ликвора при НИ-ЦНС составил 1024 ($Q1$; $Q3$ - 476; 3088)/3, у пациентов без НИ-ЦНС – 47,5 ($Q1$; $Q3$ - 9,0; 195,8)/3. Это отличие статистически достоверно ($p < 0,05$). Проведенный ROC-анализ показал, что цитоз 84/3 и выше с чувствительностью 80% и специфичностью 96% свидетельствует о наличии у нейрореанимационного пациента НИ-ЦНС. Значение AUC ROC для цитоза в ликворе составил – 0,736, интракраниальный маркер является значимым ($p > 0,5$) для диагностики НИ-ЦНС (Рис.2). Нормальные значения цитоза ликвора составляют 3/3 – 15/3. Трехзначный цитоз является критерием инфекции ЦНС. Полученные в представленном исследовании данные о том, что цитоз больше 84/3 представляет собой высокочувствительный и высокоспецифичный маркер НИ-ЦНС, соответствуют общепринятым.

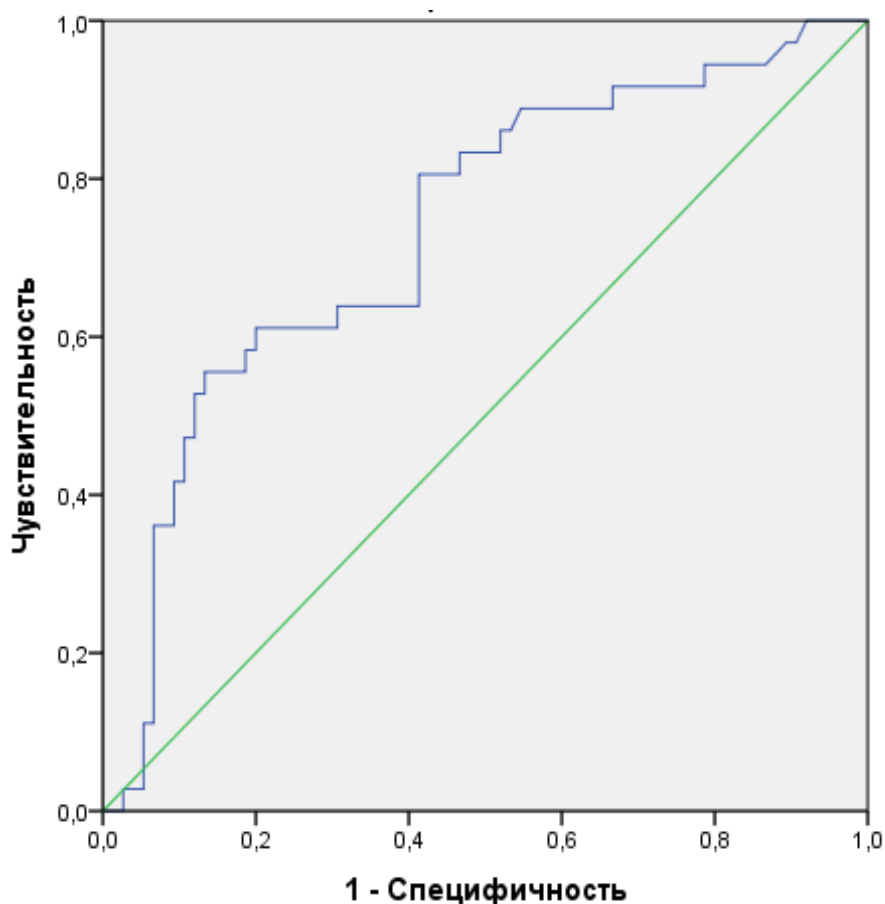


Рисунок 2. Определение чувствительности и специфичности цитоза ликвора для диагностики НИ-ЦНС (ROC-анализ)

Однако у нейрореанимационного пациента кровь в ликворе выявляется достаточно часто, что является причиной повышенного цитоза ликвора при отсутствии НИ-ЦНС. Следовательно, цитоз ликвора более 84/3 следует рассматривать однозначным критерием НИ-

ЦНС только в тех ситуациях, когда у пациента отсутствует кровь в интракраниальном и спинальном пространстве.

При НИ-ЦНС глюкоза ликвора составила 2,75 ($Q1$; $Q3$ - 2,1; 4,3) ммоль/л, без развития НИ-ЦНС – 4,2 ($Q1$; $Q3$ - 3,5; 4,9) ммоль/л. Эти значения достоверно не отличались ($p > 0,05$). *ROC*-анализ показал, что медиана глюкозы ликвора 2,75 ммоль/л и ниже свидетельствует о наличии НИ-ЦНС с чувствительностью 50% и специфичностью 20%. Значение *AUC ROC* для уровня глюкозы в ликворе составил – 0,300, интракраниальный маркер инфекции не значим для диагностики НИ-ЦНС ($p < 0,5$) (Рис. 3).

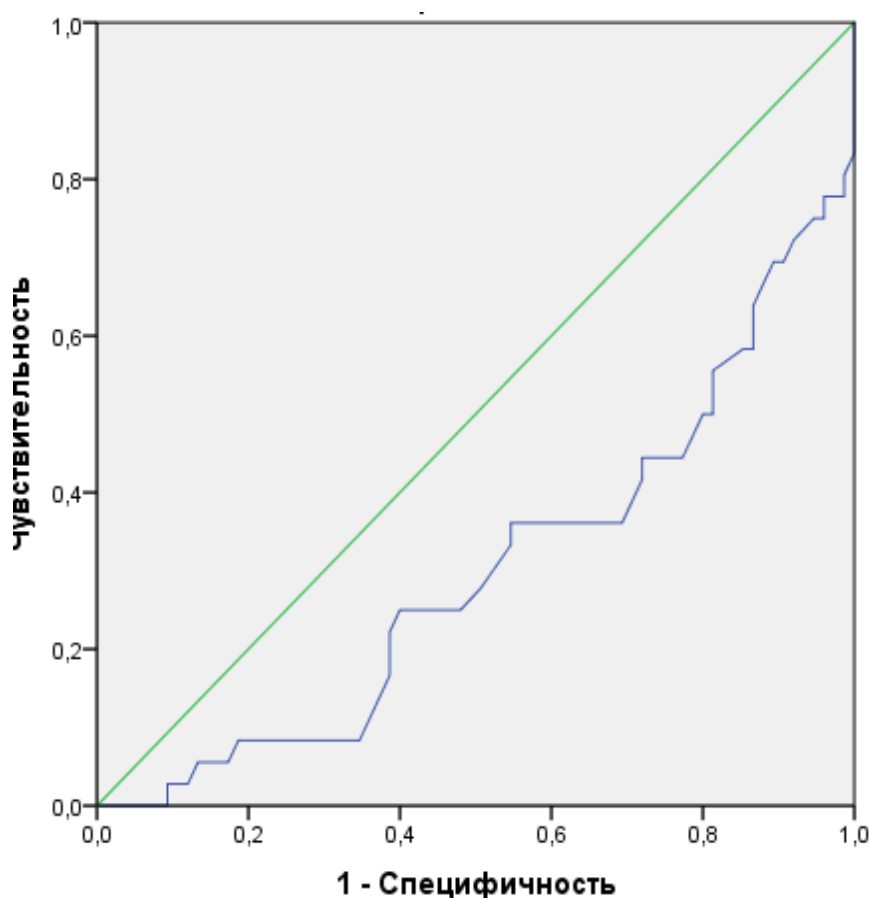


Рисунок 3. Чувствительность и специфичность глюкозы ликвора для диагностики НИ-ЦНС (*ROC*-анализ)

При НИ-ЦНС соотношение глюкозы СМЖ к глюкозе крови составило 0,38 ($Q1$; $Q3$ – 0,17; 0,56), без развития НИ-ЦНС – 0,56 ($Q1$; $Q3$ – 0,49; 0,66). Эти значения достоверно не отличались ($p > 0,05$). *ROC*-анализ показал, что медиана соотношения глюкозы СМЖ к глюкозе крови - 0,38 и ниже свидетельствует о наличии НИ-ЦНС с чувствительностью 48,6% и специфичностью 26,7%. Значение *AUC ROC* для соотношения глюкозы СМЖ к глюкозе крови

составило – 0,391, интракраниальный маркер инфекции не значим для диагностики НИ-ЦНС ($p < 0,5$) (Рис. 4).

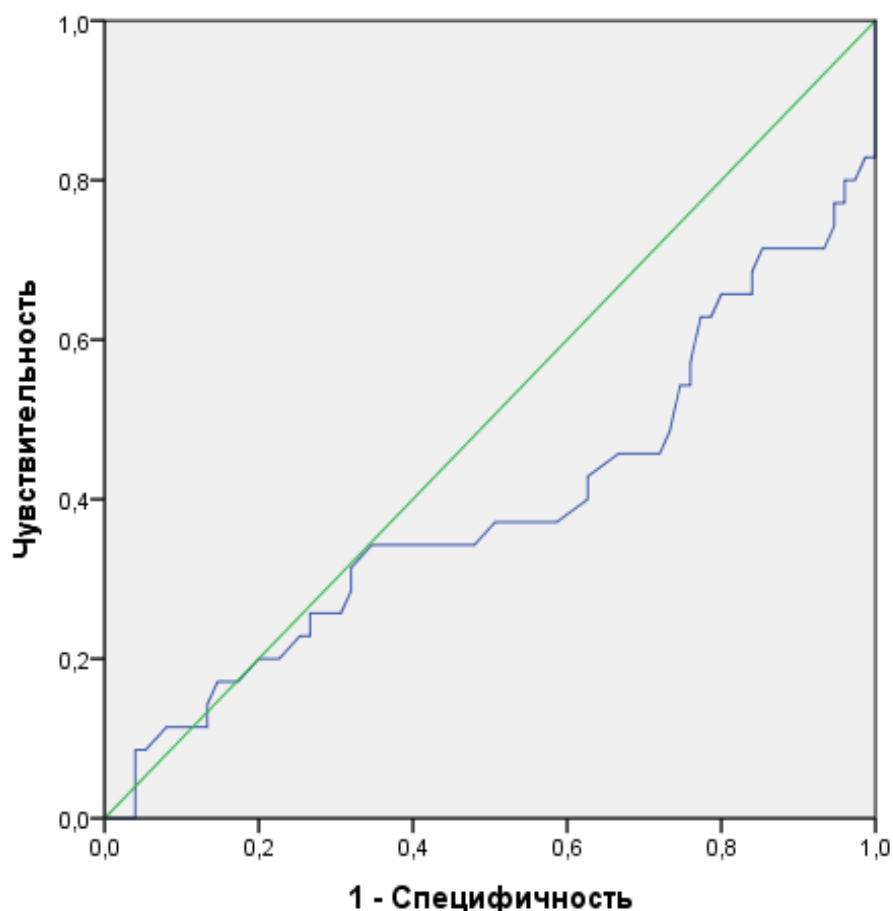


Рисунок 4. Чувствительность и специфичность соотношения глюкозы СМЖ к глюкозе крови для диагностики НИ-ЦНС (ROC-анализ)

По данным литературы, потребление глюкозы в ликворе является достаточно надежным критерием НИ-ЦНС. В представленном исследовании уровень глюкозы ликвора и соотношение глюкозы СМЖ к глюкозе крови не продемонстрировали своей надежности в качестве интракраниальных маркеров НИ-ЦНС у нейрореанимационных пациентов. Это еще раз демонстрирует актуальность поиска надежных интракраниальных маркеров НИ-ЦНС.

При НИ-ЦНС уровень лактата в ликворе составил 5,0 ($Q1$; $Q3$ - 3,9; 7,2) ммоль/л, без НИ-ЦНС - 3,5 ($Q1$; $Q3$ - 3,0; 4,1) ммоль/л. Полученные значения достоверно отличались ($p < 0,05$). ROC-анализ показал, что уровень лактата в ликворе 4,3 ммоль/л и выше означает наличие у нейрореанимационного пациента НИ-ЦНС с чувствительностью 71% и специфичностью 76%. Значение AUC ROC для уровня лактата в ликворе составил – 0,667, интракраниальный маркер является значимым для диагностики НИ-ЦНС ($p > 0,5$) (Рис. 5)

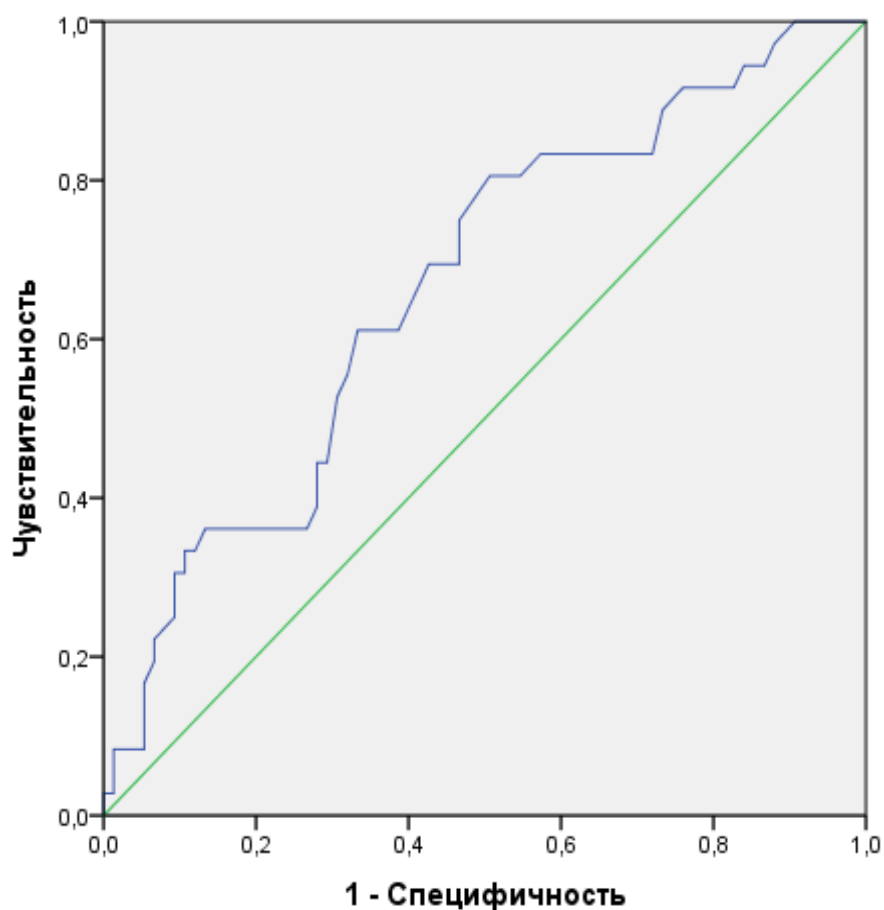


Рисунок 5. Определение чувствительности и специфичности уровня лактата в ликворе для диагностики НИ-ЦНС (ROC-анализ)

По данным литературы, повышение уровня лактата в ликворе является одним из критериев критерием НИ-ЦНС, однако, надежность этого маркера в диагностике инфекции ЦНС обсуждается и поддерживается не всеми авторами. В представленном исследовании лактат ликвора продемонстрировал достаточно высокую надежность в качестве интракраниального маркера НИ-ЦНС у нейрореанимационных пациентов.

Системные маркеры диагностики нозокомиальной инфекции ЦНС у нейрореанимационных пациентов

Был проведен анализ диагностической значимости системных маркеров воспаления для диагностики НИ-ЦНС у нейрореанимационного пациента. (Табл. 4)

Уровень лейкоцитов при НИ-ЦНС составил $11,3$ ($Q1$; $Q3$ - $8,7$; $13,4$)* 10^9 /л, без НИ-ЦНС – $11,9$ ($Q1$; $Q3$ - $10,2$; $15,6$)* 10^9 /л. Показатели достоверно не отличались ($p > 0,05$). Проведенный ROC-анализ показал, что уровень лейкоцитоза $11,65 \cdot 10^9$ /л и выше свидетельствует о наличии инфекции ЦНС с чувствительностью 38% и специфичностью 60%.

Системные маркеры воспаления у пациентов с НИ-ЦНС и без НИ-ЦНС.

Наличие НИ-ЦНС		Лейкоцитоз ($10^9/л$)	СРБ (мг/л)	Прокальцитонин (нг/мл)	ПСП крови (нг/мл)
НИ-ЦНС+	Медиана	11,3	68	0,2	427,5
	Q1	8,7	38,4	0,1	248
	Q3	13,4	123,4	0,51	627,8
НИ-ЦНС-	Медиана	11,9	37,6	0,5	391,5
	Q1	10,2	11,0	0,1	151,5
	Q3	15,6	90,2	0,8	805,3

Примечание: НИ-ЦНС-нозокомиальная инфекция центральной нервной системы; СМЖ-спинномозговая жидкость; СРБ – С-реактивный белок; ПСП-пресепсин. Q1;Q3- 1 и 3 квартиль.

Значение *AUC ROC* для лейкоцитоза составил - 0,364, системный маркер инфекции не значим для диагностики НИ-ЦНС ($p < 0,5$) (Рис.6).

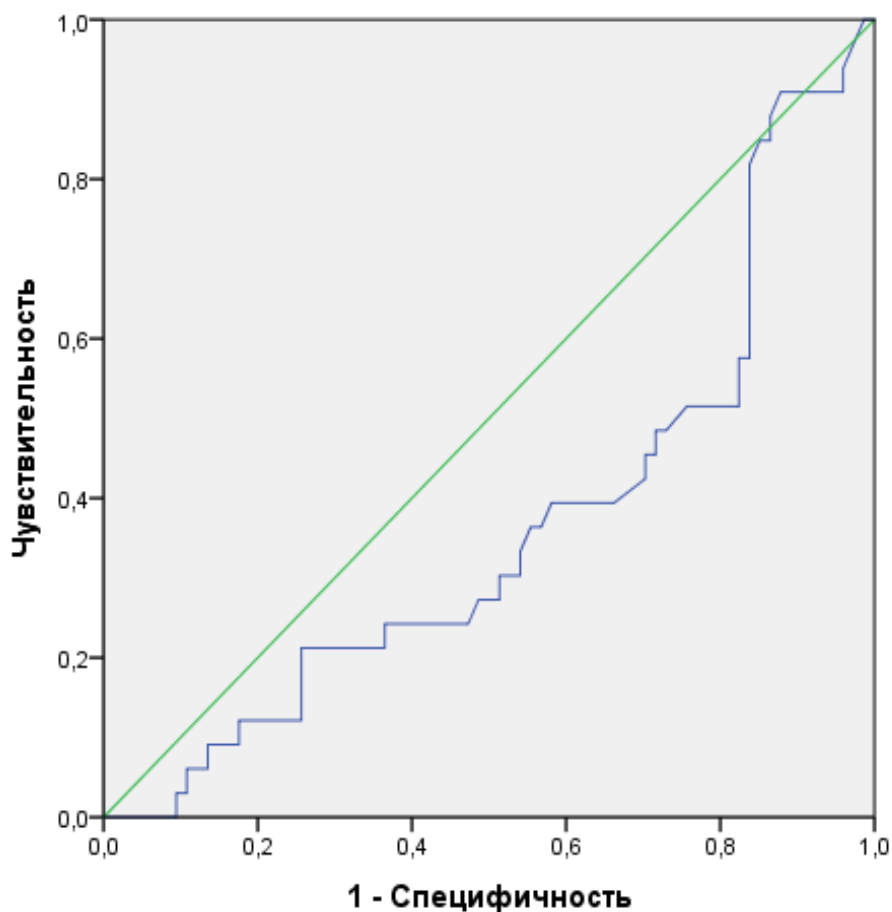


Рисунок 6. Определение чувствительности и специфичности уровня лейкоцитоза в крови для диагностики НИ-ЦНС (ROC-анализ)

Уровень СРБ при НИ-ЦНС составил 68,0 (Q1; Q3 - 38,4; 123,4) мг/л, без НИ-ЦНС – 37,6 (Q1; Q3 - 11,0; 90,2) мг/л. Показатели достоверно не отличались ($p > 0,05$). Проведенный ROC-анализ показал, что уровень СРБ - 35,05 мг/л и более свидетельствует о наличии НИ-

ЦНС с чувствительностью 63% и специфичностью 40%. Значение $AUC ROC$ для уровня СРБ составил – 0,445, системный маркер не значим для диагностики НИ-ЦНС ($p < 0,5$) (Рис. 7).

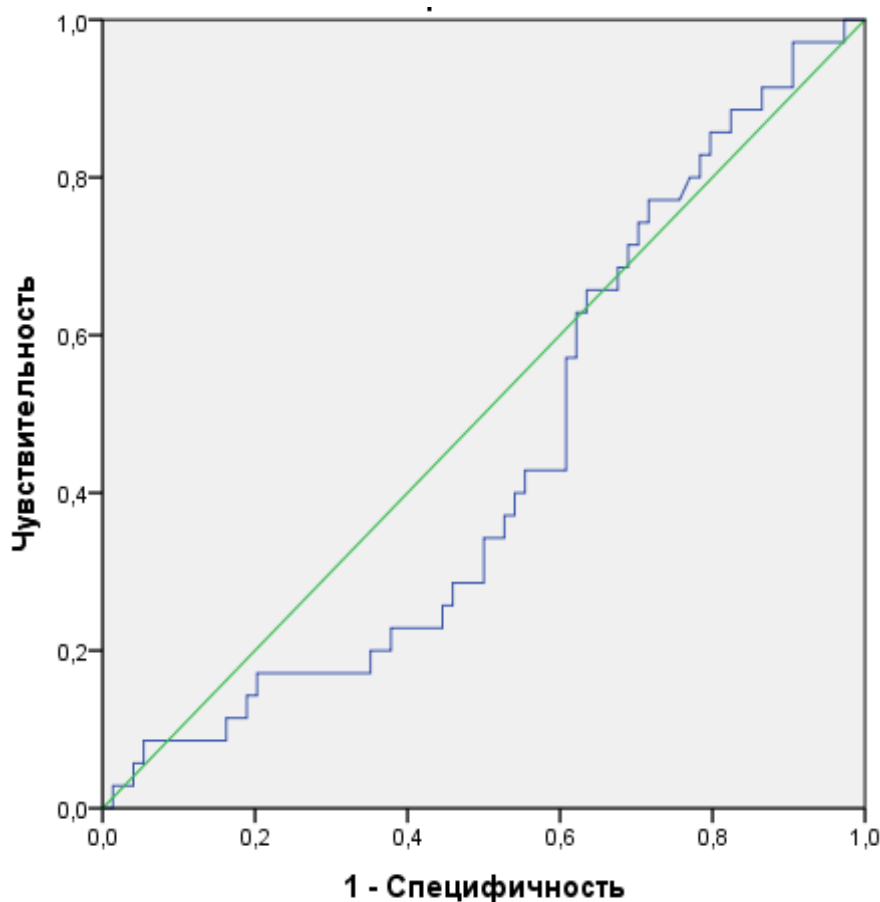


Рисунок 7. Определение чувствительности и специфичности уровня СРБ в крови для диагностики НИ-ЦНС (ROC-анализ)

Уровень ПКТ при наличии НИ-ЦНС составил 0,2 ($Q1$; $Q3$ - 0,1; 0,51) нг/мл, у пациентов без НИ-ЦНС – 0,5 ($Q1$; $Q3$ - 0,1; 0,8) нг/мл. Показатели достоверно не отличались ($p > 0,05$). Проведенный ROC -анализ показал, что ПКТ - 0,3 нг/мл и более может свидетельствовать о наличии НИ-ЦНС с чувствительностью 19% и специфичностью 60%. Значение $AUC ROC$ для уровня ПКТ составил – 0,287, системный маркер не значим для диагностики НИ-ЦНС ($p < 0,5$) (Рис.8).

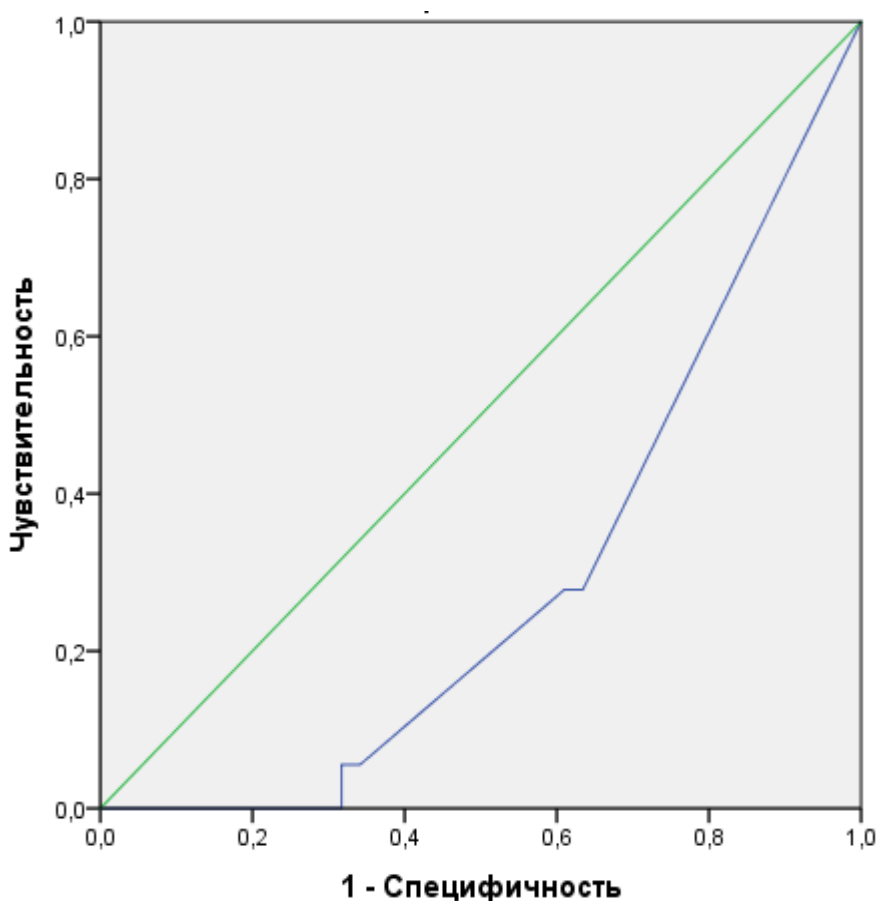


Рисунок 8. Определение чувствительности и специфичности уровня ПКТ в крови для диагностики НИ-ЦНС (ROC-анализ)

При отсутствии НИ-ЦНС и НСИ (группа 4) ПСП крови был 175,0 ($Q1$; $Q3$ - 135,0; 319,5) пг/мл, при изолированной НИ-ЦНС (группа 3) ПСП крови несколько увеличивался, составив 364,0 ($Q1$; $Q3$ - 111,3; 510,0) пг/мл. При сочетании НИ-ЦНС и НСИ (группа 1) ПСП крови еще более увеличивался, составив 547,0 ($Q1$; $Q3$ - 284,0; 782,0) пг/мл. При изолированной НСИ (группа 2) ПСП крови был максимально высоким, составив 714,0 ($Q1$; $Q3$ - 372,0; 953,0) пг/мл. ПСП крови в группе с изолированной НИ-ЦНС (Группа 3) был достоверно ниже ($p=0,001$), чем в группе с изолированной НСИ (Группа 2). Проведенный ROC-анализ показал, что ПСП крови более 364 пг/мл свидетельствует о наличии НИ-ЦНС с чувствительностью 39% и специфичностью 51,4%. Значение AUC ROC для ПСП крови составил – 0,339, системный маркер инфекции не является значимым для диагностики НИ-ЦНС ($p<0,5$) (Рис.9).

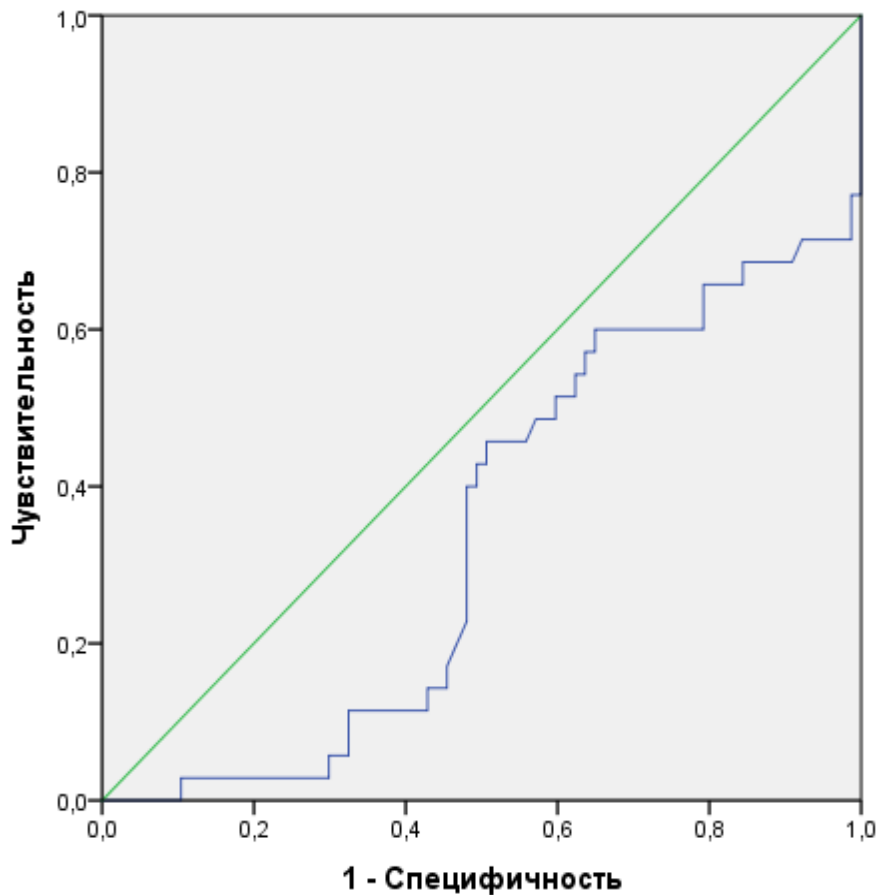


Рисунок 9. Определение чувствительности и специфичности уровня ПСП в крови для диагностики НИ-ЦНС (ROC-анализ)

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что среди системных маркеров воспаления ни один из исследуемых не является чувствительным и специфичным для диагностики НИ-ЦНС.

Пресепсин в ликворе у нейрореанимационных пациентов

Пресепсин в СМЖ был исследован во всех случаях вместе с другими интракраниальными и системными маркерами (Табл. 5). При отсутствии и НИ-ЦНС и НСИ (группа 4) ПСП-СМЖ имел наименьшие значения, составив 296,5 ($Q1$; $Q3$ - 190,3; 470,0) пг/мл. При изолированной НСИ (группа 2) ПСП-СМЖ увеличивался, составив 466,0 ($Q1$; $Q3$ - 252,0; 738,0) пг/мл. При изолированной НИ-ЦНС (группа 3) ПСП-СМЖ еще более увеличивался, составив 705,5 ($Q1$; $Q3$ - 536,0; 1324,0) пг/мл.

Системная инфекция также увеличивает концентрацию ПСП в ликворе, что теоретически можно объяснить двумя механизмами. Во-первых, возможно проникновение ПСП через поврежденный гематоэнцефалический барьер, у пациента с системной инфекцией. Во-вторых, кроме этого, при системной инфекции возможно вовлечение ЦНС с развитием

септической энцефалопатии, с последующей активацией глиальных клеток и синтезом ПСП-СМЖ.

Таблица 5

Интракраниальные и системные маркеры «срезов клинической ситуации»

<i>Исследуемый маркер</i>		<i>Группа 1: НИ-ЦНС+НСИ</i>	<i>Группа 2: НСИ</i>	<i>Группа 3: НИ-ЦНС</i>	<i>Группа 4: без НИ-ЦНС - НСИ</i>
<i>ПСП-СМЖ (пг/мл)</i>	медиана	903,0	466,0	705,0	296,5
	<i>Q3-Q1</i>	615,0	486,0	788,0	279,8
<i>Цитоз /з</i>	медиана	889,0	28,0	2498,5	50,0
	<i>Q3-Q1</i>	1934,0	168,0	4419,8	196,5
<i>Глюкоза СМЖ (ммоль/л)</i>	медиана	3,4	4,4	2,8	3,5
	<i>Q3-Q1</i>	2,1	1,2	2,4	1,5
<i>Глюкоза СМЖ/глюкоза крови</i>	медиана	0,44	0,50	0,38	0,6
	<i>Q3-Q1</i>	0,30	0,15	0,39	0,2
<i>Лактат СМЖ, (ммоль/л)</i>	медиана	5,0	3,7	5,1	3,4
	<i>Q3-Q1</i>	3,3	1,5	5,0	1,1
<i>ПСП крови (пг/мл)</i>	медиана	547,0	714,0	364,0	175,0
	<i>Q3-Q1</i>	498,0	581,0	398,8	184,5
<i>Лейкоциты (10⁹/л)</i>	медиана	12,1	13,5	10,2	11,0
	<i>Q3-Q1</i>	3,6	5,0	3,5	2,6
<i>С-реактивный белок (мг/л)</i>	медиана	102,2	51,5	47,2	26,5
	<i>Q3-Q1</i>	76,5	86,5	51,0	44,0
<i>Прокальцитонин (пг/мл)</i>	медиана	0,5	0,5	0,1	0,1
	<i>Q3-Q1</i>	0,9	0,9	0,3	0,4

Примечание: НИ-ЦНС-нозокомиальная инфекция ЦНС; НСИ-нозокомиальная системная инфекция; ПСП-СМЖ-пресепсин спинномозговой жидкости.

Наибольшие значения ПСП-СМЖ отмечены при наличии изолированной НИ-ЦНС (группа 3) и сочетании НИ-ЦНС с НСИ (Группа 1). Это свидетельствует о том, что инфекционное повреждение ЦНС неминуемо приводит к достоверному повышению ПСП-СМЖ. Чрезвычайно важно определить пороговый уровень ПСП-СМЖ, после которого можно говорить о наличии у пациента НИ-ЦНС. Был проведен *ROC*-анализ, показавший, что ПСП-СМЖ выше 595,5 пг/мл означает наличие НИ-ЦНС у нейрореанимационного пациента с чувствительностью 81% и специфичностью 76%. Значение *AUC ROC* для ПСП-СМЖ составил – 0,572 (Рис.10)

При сочетании НИ-ЦНС и НСИ (группа 1) ПСП-СМЖ имел максимальные значения, составив 903,0 (*Q1*; *Q3* - 741,0; 1356,0) пг/мл, что достоверно выше по сравнению с выборочными референсными значениями ПСП в ликворе (50 - 120 пг/мл). Вероятно, при любом неинфекционном повреждении ЦНС происходит активация клеток микроглии, что приводит к повышению ПСП-СМЖ.

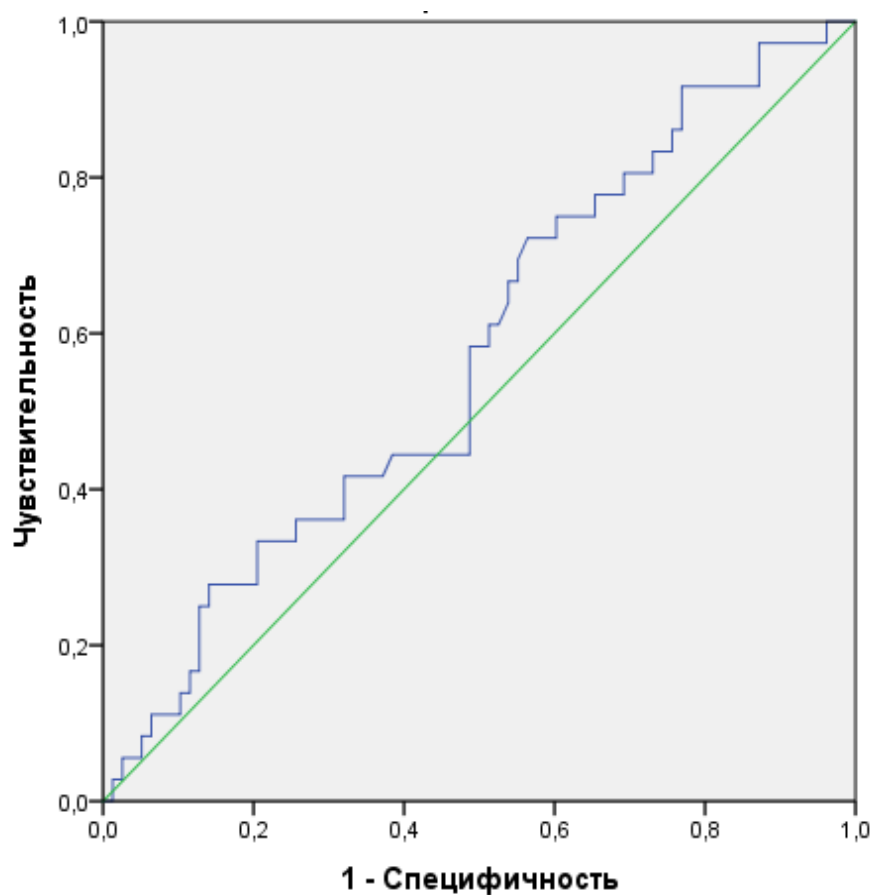


Рисунок 10. Определение чувствительности и специфичности уровня ПСП-СМЖ для диагностики НИ-ЦНС (ROC-анализ)

Влияние крови в ликворе на значение пресепсина в спинномозговой жидкости

Анализ влияния крови на ПСП-СМЖ проводился в группах с изолированной НИ-ЦНС (группа 3) и изолированной НСИ (группа 2). В таблице 6 приведены данные ПСП-СМЖ в зависимости от наличия или отсутствия крови в пробах ликвора. Статистический анализ методом Манна-Уитней показал, что кровь в ликворе не влияла на ПСП-СМЖ в группе с изолированной НИ-ЦНС ($p=0,24$) (Рис. 11).

Таблица 6

Уровень ПСП-СМЖ в зависимости от наличия или отсутствия крови в ликворе.

ПСП-СМЖ \ Кровь	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Есть	1042,0±479,9	591,0±211,9*	657,8±263,3	350,2±230,4
Нет	1200,1±800,5	311,0±246,0*	1062,9±650,6	333,8±175,5

Примечание: ПСП-СМЖ – пресепсин в спинномозговой жидкости; *- $p < 0,05$ – критерий достоверен, кровь влияет на уровень ПСП-СМЖ

Из этого следует, что ПСП-СМЖ можно использовать в качестве достоверного маркера инфекции ЦНС и при наличии крови в ликворе.

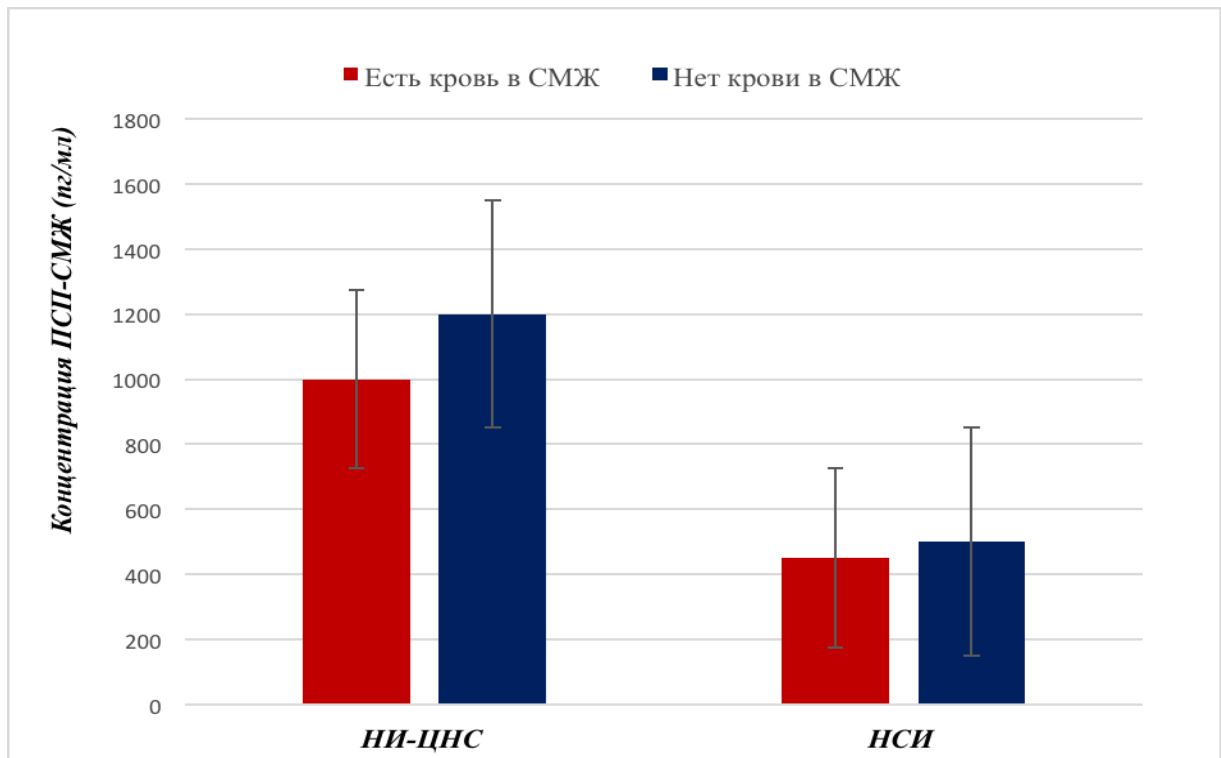


Рисунок 11. Влияние крови в ликворе на ПСП-СМЖ. НИ-ЦНС - нозокомиальная инфекция ЦНС; НСИ - нозокомиальная системная инфекция; ПСП-СМЖ – пресепсин в спинномозговой жидкости.

ВЫВОДЫ

1. Выборочные референсные значения пресепсина в ликворе составляют 50-120 пг/мл.
2. При отсутствии инфекционных осложнений у нейрореанимационных пациентов уровень пресепсина в ликворе составляет 296,5 ($Q1$; $Q3$ - 190,3; 470,0) пг/мл, а в крови – 175,0 ($Q1$; $Q3$ – 135,0; 319,5) пг/мл.
3. При изолированной нозокомиальной системной инфекции уровень пресепсина ликвора составил 466,0 ($Q1$; $Q3$ – 252,0; 738,0) пг/мл, а в крови составил – 714,0 ($Q1$; $Q3$ – 372,0; 953,0) пг/мл.
4. При изолированной нозокомиальной инфекции центральной нервной системы уровень пресепсина ликвора составил 705,0 ($Q1$; $Q3$ – 536,0; 1324,0) пг/мл, что достоверно выше по сравнению с референсными значениями.
5. При изолированной нозокомиальной инфекции центральной нервной системы наличие крови в ликворе достоверно не влияет на диагностическую значимость пресепсина в ликворе, как интракраниального биомаркера инфекции центральной нервной системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пресепсин в ликворе 595,5 пг/мл и более означает наличие нозокомиальной инфекции центральной нервной системы с чувствительностью 81% и специфичностью 76%.

2. Вместе с пресепсином в ликворе достоверную диагностическую значимость в качестве интракраниальных маркеров нозокомиальной инфекции центральной нервной системы продемонстрировал цитоз (специфичность 96%, чувствительность 80% при цитозе 84/3 и выше) и лактат ликвора (специфичность 76%, чувствительность 71% при лактате ликвора 4,3 ммоль/л и выше).

3. При изолированной нозокомиальной инфекции центральной нервной системы уровень пресепсина крови повышается до 364,0 ($Q1$; $Q3$ - 111,3; 510,0) пг/мл, однако, это повышение достоверно ниже по сравнению с уровнем пресепсина крови при изолированной системной инфекции у нейрореанимационного пациента.

4. При изолированной нозокомиальной инфекции центральной нервной системы уровень пресепсина ликвора достоверно выше, чем у пациентов без инфекции центральной нервной системы.

5. Кровь в ликворе может влиять на диагностические возможности пресепсина в ликворе в качестве интракраниального биомаркера инфекции центральной нервной системы только при наличии системных инфекционных осложнений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Абудеев С.А. Влияние гипотермии на напряжение кислорода в паренхиме головного мозга при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии / К.А. Попугаев, Н.М. Кругляков, К.А. Белоусова, [и др.] // **Анестезиология и реаниматология**. 2016 - №2 – С. 155-158.

2. Abudeev S.A. Cerebrospinal Fluid Presepsin As a Marker of Nosocomial Infections of the Central Nervous System: A Prospective Observational Study / K.V. Kiselev, N.M. Kruglykov, K.A. Belousova, [et al.] // **Frontiers in Neurology**. 2018 – Vol.9 – N.58 – P. 1-7.

3. Абудеев С.А. Пресепсин в диагностике нозокомиальной инфекции центральной нервной системы / К.В. Киселев, О.В. Паринов, Ю.Д. Удалов, [и др.] // **Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»**. 2019 – Т. 8 - №1. – С. 18-29.