



Днепропетровская государственная медицинская академия  
Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии



# СЕПСИС И МОЗГ



Докладчики: проф. Л.А. Мальцева  
к.мед.н.Н.Ф.Мосенцев  
Врач В.Н.Лисничая

Днепропетровск 2011

**Сепсис**, как реакция организма на инфекцию, включает в себя такой этап развития, как синдром полиорганной недостаточности (**СПОН**). Мозговая дисфункция в 70% случаев является одним из первых симптомов сепсис – ассоциированной **СПОН** до клинических проявлений в других системах жизнеобеспечения.

N. Nagaratnam et al., 2002; P. Pytel et al., 2009.

Связанная с **сепсисом** энцефалопатия определяется как диффузная мозговая дисфункция, обусловленная системно – воспалительным ответом на инфекцию без клинических и лабораторных проявлений прямой причастности центральной нервной системы к инфекции.

J. X. Wilson, G.B. Young, 2003.

В зависимости от критериев, положенных в диагностику, **церебральная дисфункция – недостаточность** может быть обнаружена у всех больных сепсисом. Степень ее выраженности коррелирует с возрастанием тяжести септического процесса.

**Сепсис – ассоциированная дисфункция – недостаточность** может выступать как независимый предиктор летальности.

**Тяжесть церебральной дисфункции – недостаточности** колеблется от летаргии и/или дезориентации до комы.

M. Ebersoldt et al., 2007; Eggers et al., 2003 ; C. Zauner et al., 2002.

Патофизиология **сепсис – ассоциированной церебральной дисфункции** носит многофакторный характер. Целесообразно представить наиболее существенные модели ее механизмов:

- повреждение гематоэнцефалического барьера;
- повреждение механизмов церброваскулярной ауторегуляции;
- нарушение функциональных возможностей активированного протеина С;
- воздействие на ЦНС повышенного внутрибрюшного давления и т.д.

# Строение гематоэнцефалического барьера

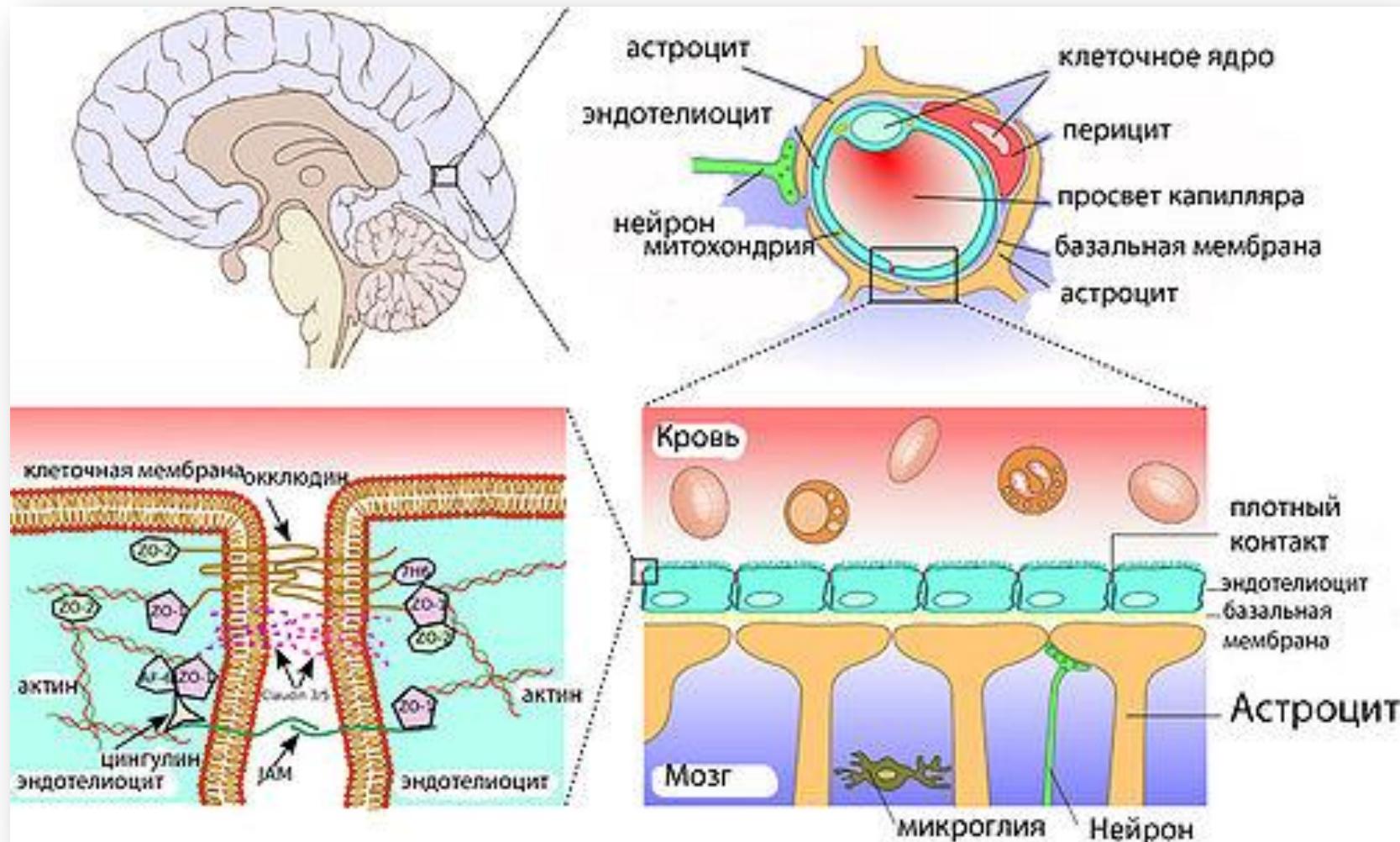


Рис. 1. Строение гематоэнцефалического барьера – от ткани мозга к плотному контакту

Основным элементом структуры ГЭБ являются эндотелиальные клетки. Особенностью церебральных сосудов является наличие плотных контактов между эндотелиальными клетками. В структуру ГЭБ также входят перициты и астроциты. Межклеточные промежутки между эндотелиальными клетками, перицитами и астроцитами ГЭБ меньше, чем промежутки между клетками в других органах.

## Гематоэнцефалический барьер

Гематоэнцефалический барьер, образованный плотными соединениями эндотелиальных клеток во взаимодействии с астроцитами и перицитами, ответственен за напряженно регулируемый гомеостаз головного мозга.

Это предотвращает поступление в головной мозг патологических субстанций и регулирует мозговой капиллярный кровоток.

## Гематоэнцефалический барьер

При **сепсисе** эндотелиоциты активируют липополисахариды, провоспалительные цитокины, в том числе брадикинин, IL – 1, TNF $\alpha$ . TNF $\alpha$ , в свою очередь, активирует индуцибельную NOS.

D. Freyer et al., 1999.

## Гематоэнцефалический барьер

Одновременно за счет адгезивных молекул – посредников (ICAM) – происходит адгезия лейкоцитов к стенке кровеносных сосудов.

S. Hofer et al., 2008.

## Гематоэнцефалический барьер

Указанные факторы локального характера могут нарушать эндотелиальную функцию и приводить к повреждению гематоэнцефалического барьера, увеличению его проницаемости, формированию периваскулярных отеков. В результате облегчается проникновение нейротоксических субстанций и ухудшается поступление в мозг кислорода, питательных веществ и метаболитов.

M. Papadopoulos et al., 1999; T. Sharshar et al., 2005; J. Ari et al., 2006.

## Гематоэнцефалический барьер

Увеличенный диапедез лейкоцитов и периваскулярный отек уменьшают скорость микроциркуляции в мозговых сосудах.

J. J. Alexander et al., 2008.

## Гематоэнцефалический барьер

При **сепсисе** характерным является активация кислородных разновидностей (ROS), под воздействием которых эритроциты становятся менее деформируемыми и не в состоянии циркулировать в сети мозговой микроциркуляции, что обеспечивает церебральную гипоперфузию.

D. L. Bowton et al., 1989; T. Maekawa et al., 1991.

## Гематоэнцефалический барьер

Мозг с его высоким потреблением кислорода и низкой антиоксидантной защитой, очень восприимчив к повреждающему воздействию кислородных радикалов. Реактивные кислородные радикалы изменяют окислительное фосфорилирование и деятельность цитохрома в митохондриях.

D. L. Bowton et al., 1989; T. Maekawa et al., 1991.

## Гематоэнцефалический барьер

Несмотря на анатомическую защиту головного мозга гематоэнцефалическим барьером, отсутствие лимфатической системы, низкой выраженности комплекса антигенов тканевой совместимости, мозг не в состоянии изолироваться от процессов, развивающихся в системе про- – и противовоспалительных цитокинов в любом регионе организма.

J. Roth et al., 2004; S. Siami et al., 2008.

## Гематоэнцефалический барьер

Ткани, окружающие желудочки головного мозга, испытывают недостаточность ГЭБа и через его специфические образования сывороточные цитокины входят в мозг.

Ткани, окружающие желудочки головного мозга, позиционируются как компоненты иммунной системы и рецепторы для воспалительных цитокинов.

M. Wong et al., 1997; T. Sharshar et al., 2003.

## Гематоэнцефалический барьер

Дальнейшие механизмы, через которые мозг может обнаружить системное воспаление, осуществляются через центростремительные волокна блуждающего нерва, которые заканчиваются в ядре tractus solitarius.

M. Wong et al., 1997; T. Sharshar et al., 2003.

## Гематоэнцефалический барьер

В ответ на развитие системного воспаления, формируются динамические, нейроэндокринные и автономные ответы, проявляющиеся в активации иммунных рецепторов, цитокинов, синтезе индуцибелльной NO – синтетазы, простагландинов, обеспечивающих активацию перекисного окисления липидов, митохондриальную дисфункцию, нарушения в системе микроциркуляции головного мозга, апоптоз клеток головного мозга.

C. S. Burkhart et al., 2010.

## Гематоэнцефалический барьер

Итоговыми патологическими проявлениями септической энцефалопатии являются геморрагические повреждения, микротромбозы, цито – и вазогенные отеки, многофокальные некрозы.

T. Sharshar et al., 2007; T.A. Bozza et al., 2010.

## Гематоэнцефалический барьер

Кроме того, в областях, ответственных за нейроэндокринный и поведенческие ответы, обнаружены нейронный и микроглиальный апоптозы.

T. Sharshar et al., 2003.

## Гематоэнцефалический барьер

Можно ли оценить функциональное состояние гематоэнцефалического барьера?

В клинических условиях изучение функций ГЭБ возможно путем сопоставления молярных концентраций в крови и CSF белков – маркеров, имеющих различные физико – химические свойства: плазминогена/плазмина,  $\alpha_2$  – антитрипсина, лактоферрина, иммуноглобулина, альбумина.

При «открытом» ГЭБ сывороточные белки свободно проникали в ЦНС.

# Механизмы мозговой ауторегуляции

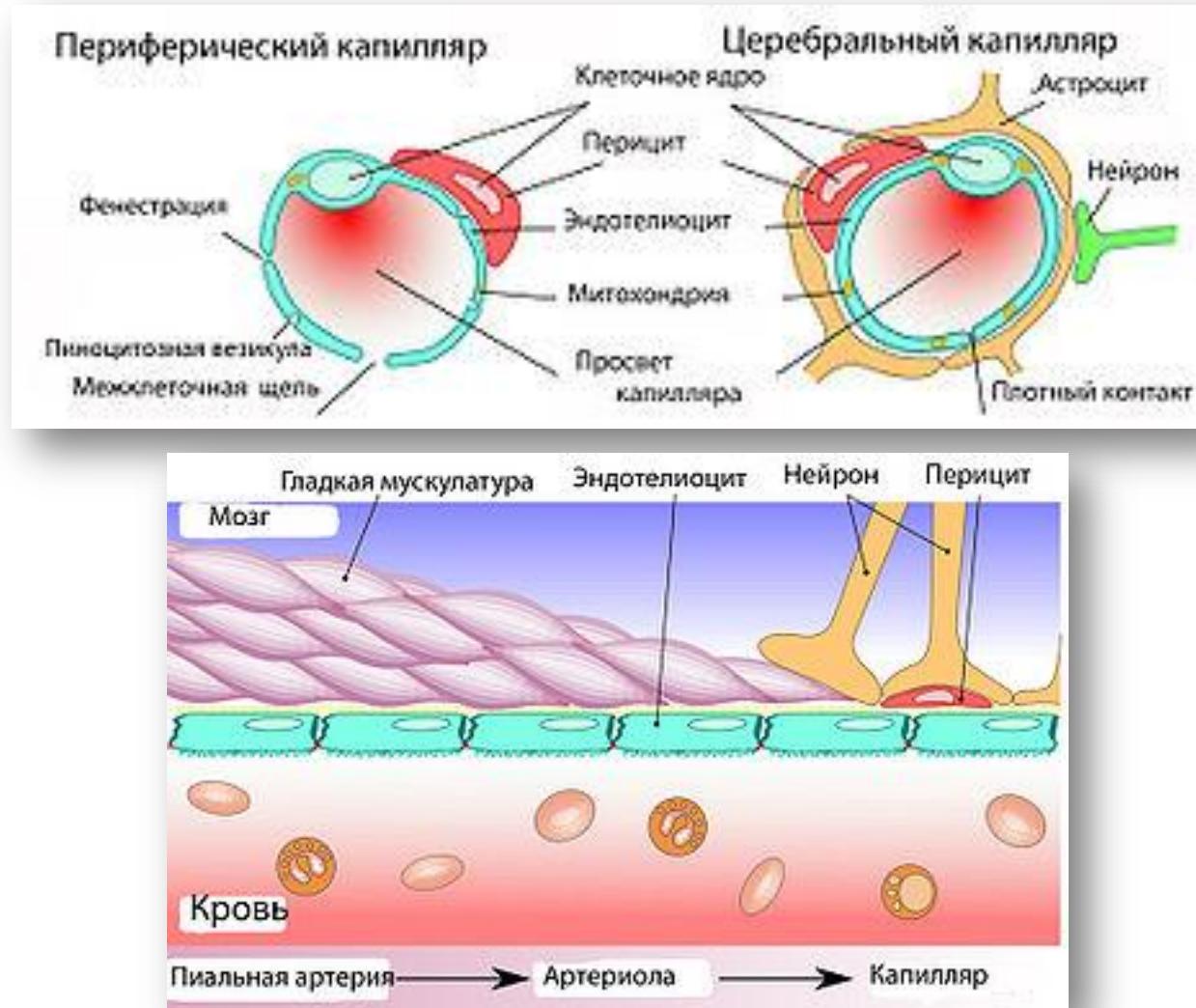


Рис. 2. Сравнительная схема строения периферического и церебрального капилляров.

## Механизмы мозговой ауторегуляции

Капиллярные сосуды выстланы эндотелиальными клетками. Эндотелий сосудов большинства тканей содержит открытые промежутки (фенестрации) диаметром около 50 нм и межклеточные щели от 100 до 1000 нм. Через эти промежутки вода и растворенные в ней вещества циркулируют между кровью и межклеточным пространством.

Отличительной способностью сосудов ЦНС является отсутствие как фенестраций, так и межклеточных щелей между эндотелиальными клетками. Таким образом, эндотелиальная выстилка капилляров мозга является сплошной.

## Механизмы мозговой ауторегуляции

Другим отличием эндотелия церебральных капилляров от периферических является низкое содержание в них пиноцитозных пузырьков – везикул.

Благодаря отсутствию фенестраций и небольшому количеству везикул, эндотелиальная выстилка капилляров мозга становится механическим барьером для крупных молекул и инородных веществ.

## Механизмы мозговой ауторегуляции

При анализе абсолютной скорости кровотока в средней мозговой артерии по данным транскраниальной доплерографии, установлено, что при сепсисе она ниже нормальных величин.

Этому может быть 3 теоретических объяснения:

**Первое:** при сепсисе мозговой кровоток снижается, а церебро – васкулярное сопротивление повышается, т.е. общая вазодилатация не затрагивает мозговое кровообращение; напротив, происходит сужение мелких артерий и повышается сосудистое сопротивление.

## Механизмы мозговой ауторегуляции

Механизм, способствующий сужению мелких мозговых артерий и повышению сосудистого сопротивления, обусловлен нарушением целостности ГЭБ, что позволяет эндогенным КА непосредственно воздействовать на мозговое кровообращение.

E. T. Mac Kenzie et al., 1976.

## Механизмы мозговой ауторегуляции

**Второе:** мозговая ауторегуляция и метаболическое регулирование находятся под воздействием цитокинов и, в частности, ILs, который продуцируется только при сепсисе; изменяющейся реактивности мозговых сосудов к  $pCO_2$ ; динамике системного и эндотелиального синтеза NO.

## Механизмы мозговой ауторегуляции

Третье: капиллярной дисфункции способствуют развивающиеся при сепсисе нарушения в системе: коагуляция – фибринолиз, что приводит к микротромбозам и микроинфарктам.

## Механизмы мозговой ауторегуляции

Согласно исследованиям J. X. Wilson et al., (2003) у 87% пациентов с бактериемией имеют место нарушения в электроэнцефалограмме. В 70% случаев они сочетаются с нарушением сознания от сонливости до комы.

C.S. Burkhart et al. (2010) считают, что церебро – васкулярная ауторегуляция не повреждена у пациентов, находящихся в сознании и нарушена при сепсис – ассоцииированном нарушении сознания.

## Механизмы мозговой ауторегуляции

Мелкие мозговые артерии являются ведущими в механизмах церебро – васкулярной ауторегуляции и метаболического регулирования. Транскраниальный Доплер проводит измерения только на уровне средне – мозговой артерии.

## Механизмы мозговой ауторегуляции

J. Szatmari et al. (2010) использовали транскраниальный Доплер – ацетазоламидный тест с целью оценки мозговой вазомоторной реактивности при сепсис – ассоциированный энцефалопатии.

Ацетазоламид – обратимый ингибитор фермента углеродистой ангидразы.

## Механизмы мозговой ауторегуляции

J. Szatmari et al. (2010) установлено, что у пациентов без предшествующих нарушений в системе мозгового кровотока и на этапе исследования не получавших вазопрессорной и инотропной поддержки, была уменьшена (снижена) способность мелких мозговых артерий к расширению.

## Механизмы мозговой ауторегуляции

Следовательно, при сепсис – ассоциированной энцефалопатии формируется жесткое ограничение вазодилатационной способности мелких мозговых артерий, ауторегулирующего ответа данных компонентов сосудистой системы мозга.

Результаты транскраниального Доплер – ацитазоламидного теста позволяют лучше понять патофизиологию септической энцефалопатии.

# Нарушение функциональных возможностей активированного протеина С

**Активированный протеин С** играет существенную роль в сохранении функций эндотелия и капиллярного кровообращения при тяжелом сепсисе и септическом шоке.

Нарушение функциональных возможностей **активированного протеина С** приводит к негативным изменениям в мозговой микроциркуляции и последующему развитию септической энцефалопатии.

# Нарушение функциональных возможностей активированного протеина С

**Рекомбинантный протеин С**, коммерцизированный как Drot AA (Drotrecogin alfa (activated)), непосредственно вмешивается в механизм ССВО – эндотелиальные функции, в итоге защищает и восстанавливает функции эндотелия.

Это понятие подтверждено доказанным положительным эффектом Drot AA на сердечно – сосудистую, дыхательную и гемокоагуляционную систему. Эффект препарата при септической почечной дисфункции – недостаточности менее очевиден.

Z. Zhong et al., 2009.

Вспомогательная терапия с Drot AA значительно уменьшает летальность при тяжелом сепсисе и септическом шоке.

G. R. Bernard et al., 2001.

## Нарушение функциональных возможностей активированного протеина С

В экспериментальных исследованиях установлено, что **протеин С** проникает через ГЭБ, присоединяясь к эндотелиальному рецептору белка С, действует на микроглиальных клетках, микрососудах, моторных нейронах (Z. Zhong et al., 2009) и защищает ткань мозга от повреждающего воздействия гипоксии/ишемии (M. Shibata et al., 2001).

Этот защитный эффект связан и с уменьшением агрессивного воздействия цитокинов и уменьшением нейронного апоптоза.

## Нарушение функциональных возможностей активированного протеина С

При ишемии мозга нейропротективный эффект **протеина С** реализуется путем регуляции цитозольного  $\text{Ca}^{++}$  - потока и блокады апоптоза эндотелиальных мозговых клеток.

T. Cheng et al., 2003; E. Domotor et al., 2003.

## Влияние внутрибрюшной гипертензии на центральную нервную систему

Внутрибрюшная гипертензия или абдоминальный компартмент феномен составляет основу патофизиологических повреждений от умеренного повышения внутрибрюшного давления до разрушительных эффектов гипоперфузии и летальных исходов.

Внутрибрюшная гипертензия является одним из механизмов развития синдрома полиорганной недостаточности.

M. Malbrain et al., 2006; 2008; 2009. A. Marinis et al., 2010.

Интересная часть этого понятия: отношение повышенного внутрибрюшного давления и центральной нервной системы.

I. De laet et al., 2007.

# Влияние внутрибрюшной гипертензии на центральную нервную систему

**Механизм 1:** Внутрибрюшная гипертензия повышает внутригрудное давление, повышает давление в яремной вене, препятствуя оттоку венозной крови из мозга.

G. L. Blood field et al., 1995.

**Механизм 2:** Повышение ВЧД во время пневмоперитониума вызвано частично угнетением поглощения CSF в области поясничной цистерны. Отмеченное коррелирует с эффектом увеличения давления vena cava inferior на поясничное венозное сплетение.

A. L. Halverson et al., 1999.

## Влияние внутрибрюшной гипертензии на центральную нервную систему

Группой авторов было проведено экспериментальное исследование, дабы уточнить может ли повышенное ВБД привести к ишемии ЦНС. Развитие ишемии ЦНС подтверждалось изменением концентраций в ликворе IL – 6, TNF $\alpha$ , лактата.

## Влияние внутрибрюшной гипертензии на центральную нервную систему

Согласно руководящим принципам введения тяжелой черепно – мозговой травмы, в целях предотвращения ишемии головного мозга:

- САД должно быть  $> 90$  мм рт. ст.
- PaO<sub>2</sub> должно быть  $> 60$  мм рт. ст.
- SaO<sub>2</sub> должно быть  $> 90 \%$
- ВЧД должно быть  $< 20$  мм рт. ст.
- ЦПД должно быть  $> 60$  мм рт. ст.

## Главные результаты экспериментального исследования:

1. Внутрибрюшная гипертензия приводит к внутричерепной и цереброспинальной гипертензиям.
2. Увеличение ВЧД и цереброспинального давлений приводят к снижению перфузионных церебрального и цереброспинального давлений.
3. Когда церебральное и цереброспинальное перфузионные давления были < 60 мм рт. ст., возрастающие концентрации IL – 6, TNF $\alpha$  и лактата в CSF говорили (свидетельствовали) об ишемии мозговой ткани.

## Главные результаты экспериментального исследования:

4. Существенная статистическая корреляция изменений ЦПД и ЦСПД с IL – 6 в CSF позволяет предположить, что IL – 6 является более чувствительным маркером ишемии, чем TNF $\alpha$  и лактат.
5. Когда ЦПД и ЦСПД были выше 60 мм рт. ст., маркеры ишемизации мозговой ткани снижались, независимо от уровня внутрибрюшной гипертензии (но не выше 45 мм рт. ст.).
6. Абдоминальная декомпрессия (desufflation) сопровождалась восстановлением давлений в ЦНС к нормальным величинам, но к дальнейшему росту всех индикаторов ишемии: IL – 6, TNF $\alpha$ , лактата.

## Диагностика септической энцефалопатии

Как мы уже говорили, DS септической энцефалопатии очень сложен. Клиническая неврологическая оценка по шкале ком Глазго трудна и становится бесполезной, когда начат режим аналгоседации. Ежедневное прерывание режима аналгоседации для оценки глубины комы нерационально, так как приводит к изъянам в режимах аналгоседации.

## Диагностика септической энцефалопатии

Оценка степени нарушения сознания проводится по 3 показателям: речевая продукция, реакция на боль и открывание глаз (шкала Глазго - GCS).

В случае, если пациент находится в состоянии аналгоседации или ему проводится ИВЛ, используется шкала **FOUR** (Full outline of unresponsiveness – полное описание неконтактности) с оценкой открывания глаз, моторной реакции, рефлексов ствола мозга, респираторного паттерна и последующим прогнозом по шкале Ранкин.

## Диагностика септической энцефалопатии

Электроэнцефалография (ЭЭГ) является более чувствительным методом для обнаружения дисфункции мозга.

### Образцам ЭЭГ препятствуют:

- режим аналгоседации;
- широкий диапазон межличностной изменчивости;
- специфика сепсис – ассоциированной СПОН;
- отсутствие корреляции между ЭЭГ и данными шкалы ком Глазго.

## Диагностика септической энцефалопатии

Пациентам < 13 баллов по шкале ком Глазго требуется проведение КТ с целью исключения органических или сосудистых поражений; при < 8 баллов – показана лумбальная пункция для исключения менингеальной инфекции. Исследование цереброспинальной жидкости возможно только при наличии неврологических признаков, подозрения на менингоэнцефалит и сложно определить время, когда это следует осуществлять.

## Диагностика септической энцефалопатии

Регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов (SEP) обеспечивает изящную и надежную оценку состояния мозга. Однако это очень сложная методика и пока не доступна в рутинном использовании.

## Диагностика септической энцефалопатии

В 2006 году D. N. Nguyen et al., было продемонстрировано, что при тяжелом сепсисе и септическом шоке уровень специфического для мозговой ткани белка S100B очень увеличен именно при нарушении сознания.

Авторам удалось установить, что:

- отсутствуют корреляционные зависимости между белком S100B и ЭЭГ; белком S100B и GCS; белком S100B и регистрацией соматосенсорных вызванных потенциалов (SEP)
- уровень S100B лучше прогнозирует летальность, чем GCS
- для пациентов с GCS < 13 баллов более высокую прогностическую ценность представляет S100B.

*«...жизнь – только щель слабого света  
между двумя идеально черными  
вечностями. Разницы в их черноте нет  
никакой, но в бездну прижизненную нам  
свойственно вглядываться с меньшим  
смятением, чем в ту, к которой  
летим...»*

В.В.Набоков, 1954

The background of the image is a photograph of a sunset or sunrise over a body of water. The sky is filled with large, billowing clouds that are partially illuminated by the sun, creating a warm, golden glow. The reflection of the light on the water surface below is visible, though slightly darker due to the angle. The overall atmosphere is serene and visually appealing.

*Спасибо  
за внимание*