

Всероссийский образовательный форум
«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии
в акушерстве и гинекологии»

РЕШАЮТ ЛИ СУКЦИНАТЫ ВОПРОСЫ РЕОЛОГИИ?

Орлов Ю.П.

Кафедра анестезиологии и
реаниматологии ОмГМА

Ярославль, 16 сентября 2014

Почему сукцинаты?

World J Emerg Surg. 2013 May 3;8(1):18. doi: 10.1186/1749-7922-8-18.

Correlation of the oxygen radical activity and antioxidants and severity in critically ill surgical patients - study protocol.

Shim H¹, Janq JY, Lee SH, Lee JG.

This is a prospective observation study including patient demographic characteristics, clinical information, blood sampling/serum oxygen radical activity, serum antioxidant activity, serum antioxidant concentrations (**zinc, selenium, succinate and glutamate**), disease severity scores, outcomes, lengths of stay in intensive care unit, hospital 30-day mortality.

Это все можно уместить???

А будет этот кишечник функционировать???

А как больной будет дышать???





Хирург: «Будет жить!!!»



Реаниматолог: «Возможно, возможно...
Как спасти? Как лечить? Чем лечить?...



Синдром кишечной недостаточности – это опасное критическое состояние

- 1 стадия** – угнетение моторики кишечника без нарушения всасывания;
- 2 стадия** – резкое нарушение всасывания жидкости, газов; растяжение кишки; венозный стаз; размножение микрофлоры с колонизацией проксимальных участков;
- 3 стадия** – нарушение микроциркуляции и отёк стенки кишки; транслокация токсинов и микробов в кровь, лимфу, брюшную полость; метаболические расстройства.



Синдром кишечной недостаточности – это опасное критическое состояние

1 стадия – угнетение моторики кишечника без нарушения всасывания;

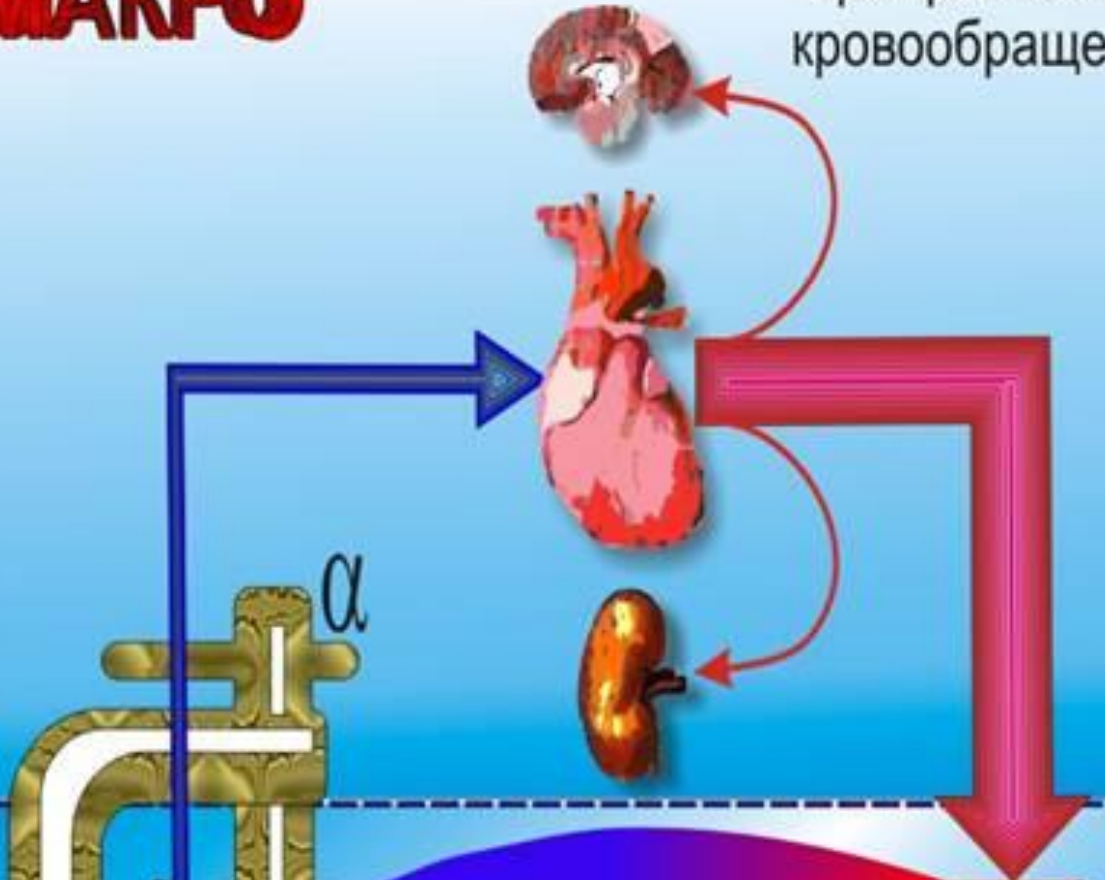
2 стадия – резкое нарушение всасывания жидкости, газов; растяжение кишки; венозный стаз; размножение микрофлоры с колонизацией проксимальных участков;

3 стадия – нарушение микроциркуляции и отёк стенки кишки; транслокация токсинов и микробов в кровь, лимфу, брюшную полость; метаболические расстройства



МАКРО

Централизация
кровообращения



Стаз ↔ ГИПОКСИЯ ↔ Ацидоз

Сладж

ДВС

МИКРО

Реализация
расстройств
реологии
крови. Как
быстро все
происходит?



ПОН

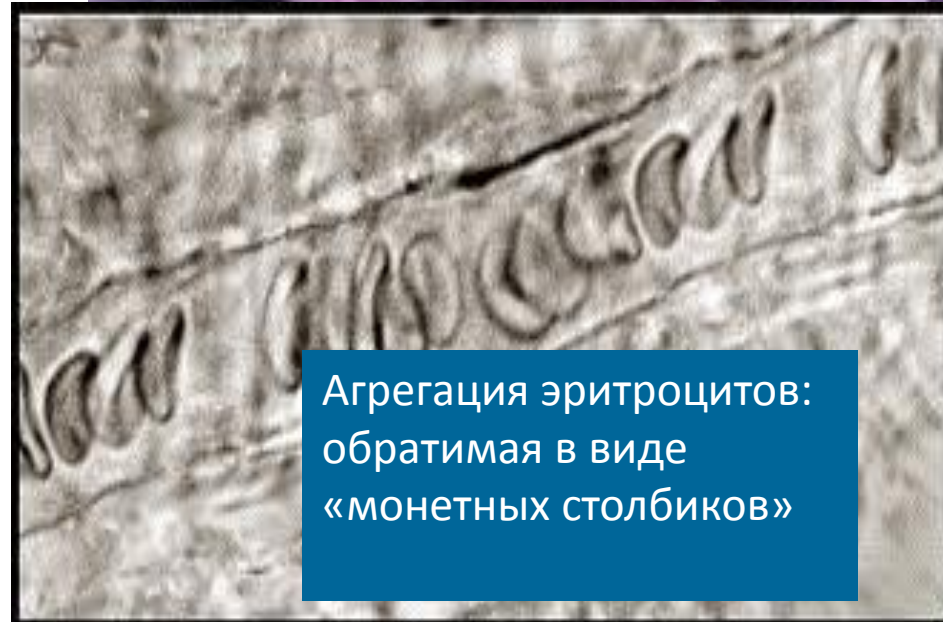
ДВС-синдром, РДСВ, ОПН,
сердечная недостаточность,
печёночная недостаточность

ОСНОВНЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ РЕОЛОГИИ КРОВИ

Содержание и объем эритроцитов.
Деформационная способность эритроцитов.
Вязкость плазмы.



Необратимая агрегация –
агглютинация эритроцитов



Агрегация эритроцитов:
обратимая в виде
«монетных столбиков»

Через 6 часов – фрагментация кровотока

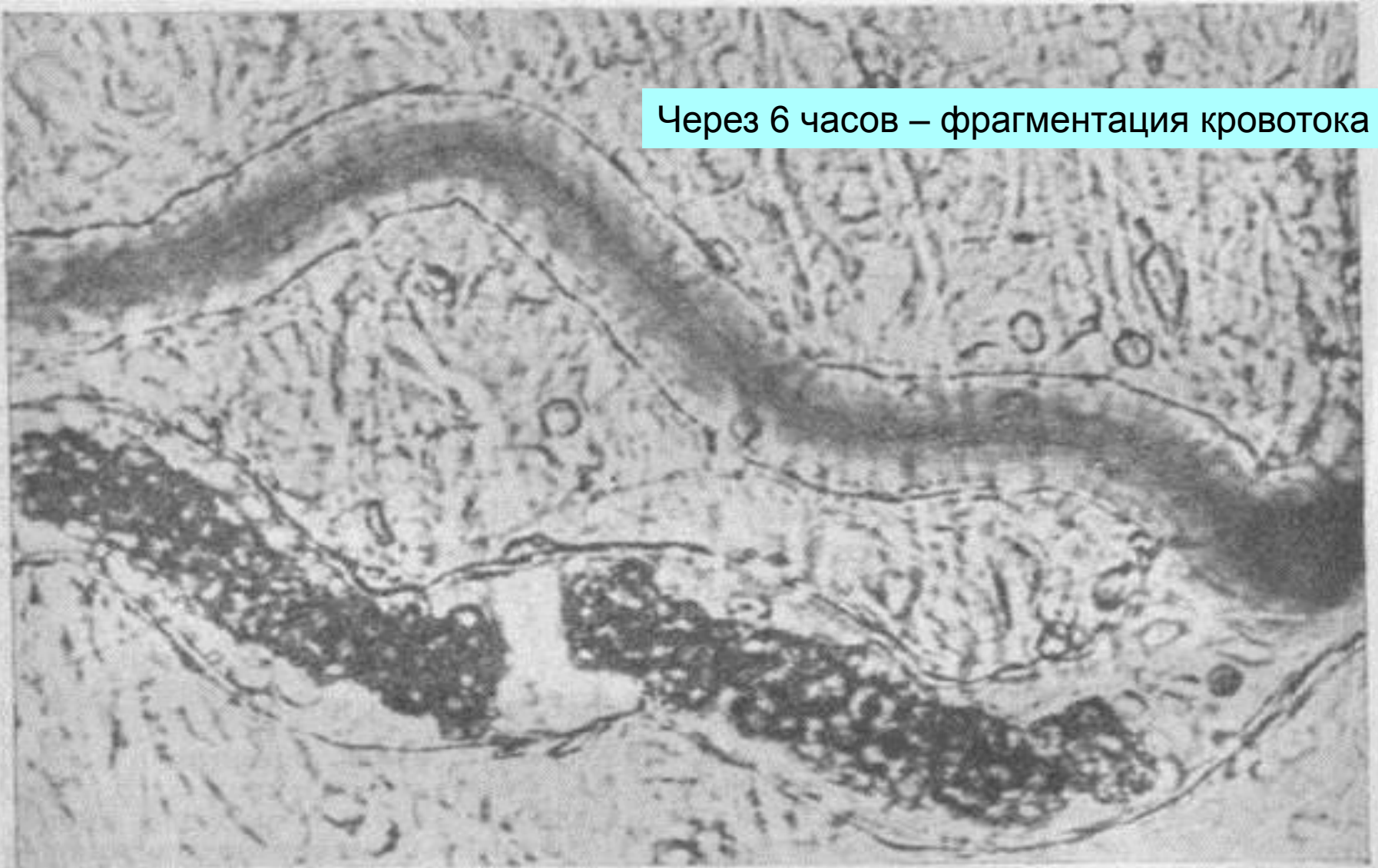


Рис. 16. Микроциркуляторное русло брыжейки тонкой кишки через 6 ч после воспроизведения ЭОП: фрагментация кровотока в венуле агрегатами эритроцитов. Биомикрофотограмма, $\times 500$.

Через 24 часа – сладж-синдром



Рис. 17. То же через 24 ч: сладж-синдром в магистральном капилляре. Биомикрофотограмма, $\times 500$.

Через 48 часов – тромбоз

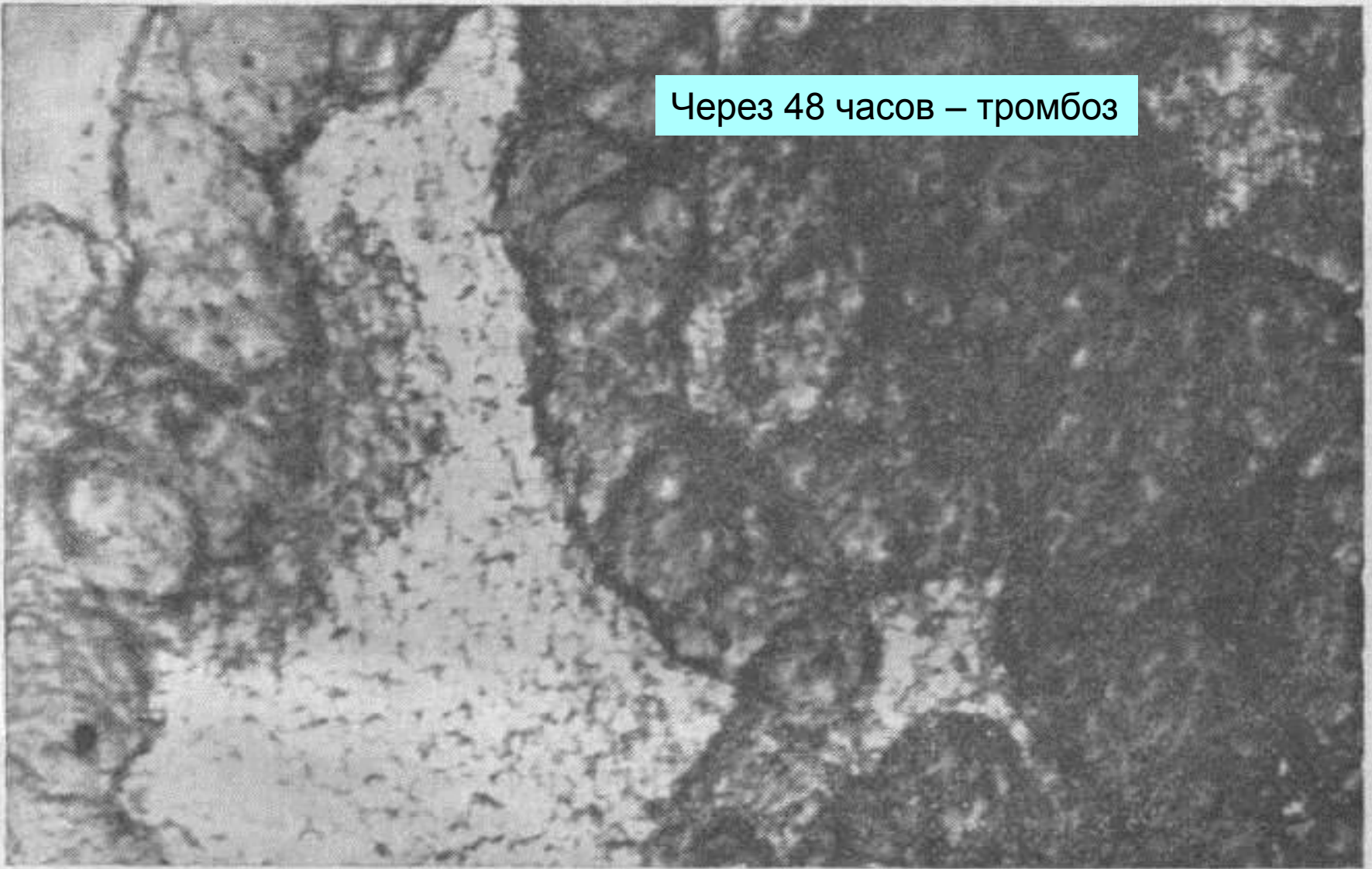
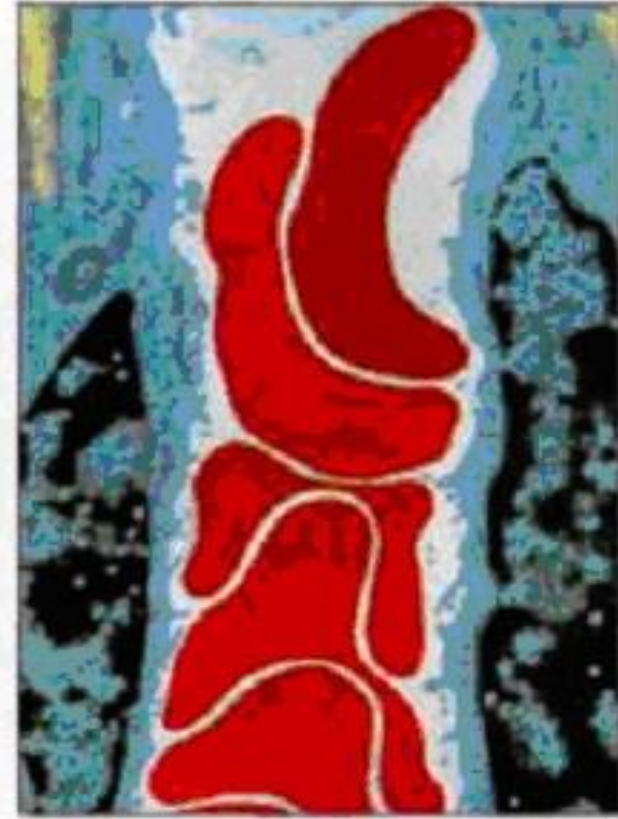
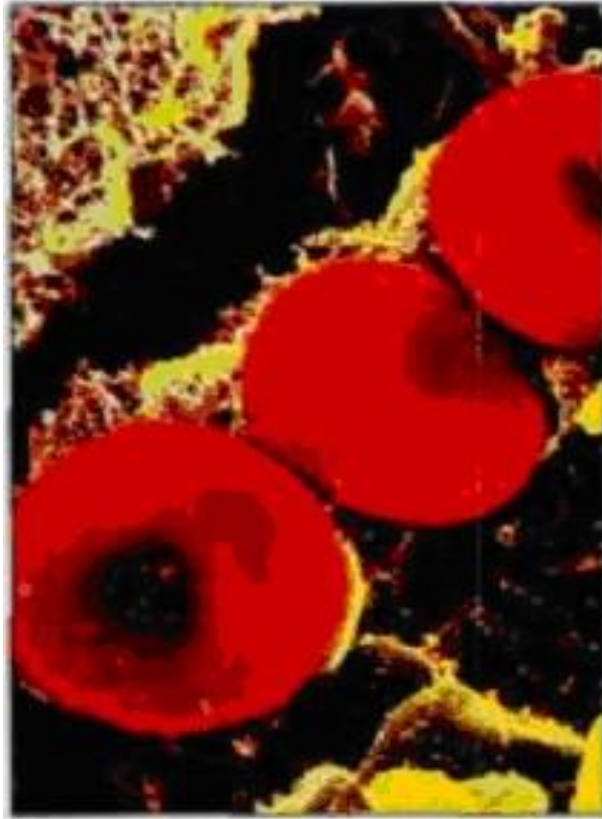


Рис. 18. То же через 48 ч: резкая дилатация, деформация и распространенный тромбоз сосудов микроциркуляторного русла; перивазальные кровоизлияния. Биомикрофотограмма, $\times 125$.

ДЕФОРМИРУЕМОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ

Эритроциты в капиллярах меньшего диаметра в норме вытягиваются как эллипсоиды. При патологии возрастает их объем и увеличивается жесткость мембран.

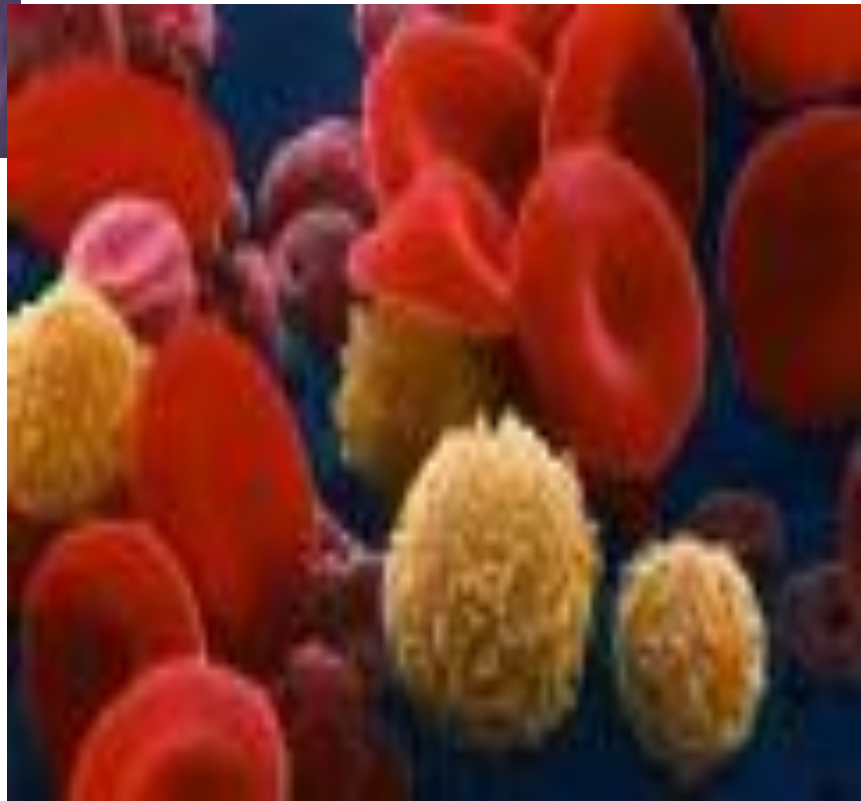


Уменьшение фильтруемости эритроцитов в легких, снижение доставки и отдачи кислорода → ГИПОКСИЯ



**Ацидоз – прямая угроза
для
эритроцитов!**

Повреждение мембраны эритроцита,
проникновению воды и натрия в клетку,
увеличение размера эритроцита
гемолиз, метаболизм гемоглобина до Fe^{+2}



Что мы чаще всего имеем в раннем послеоперационном периоде?

... любое критическое состояние...

Аэробный тип дыхания (цикл Кребса)

Нарушения:

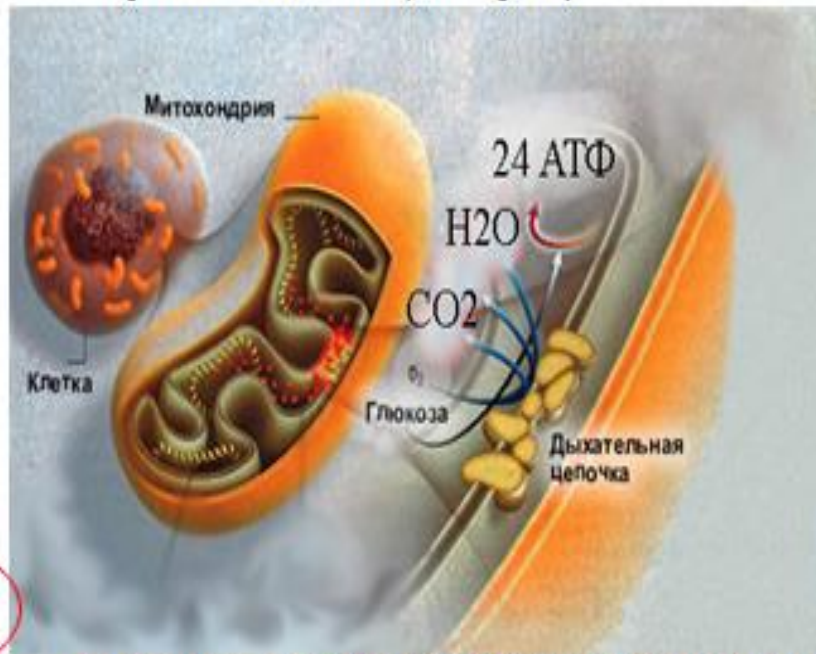
Легочной оксигенации



Контрактивности миокарда



Периферической микроциркуляции



ПАТОЛОГИЯ ТКАНЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА

Расстройства митохондриального окислительного фосфорелирования



или расстройства синтеза энергии

Концепция любого критического состояния

- ▣ ...сводится к гипоперфузии или ишемии генерализованной (при метаболических, инфекционно-воспалительных, токсических поражениях) или отдельных регионов — **ГИПОКСИЯ и ацидоз, а потом...**
- ▣ ...синдром реперфузии - **РЕОКСИГЕНАЦИИ**

*Ploughman M, Windle V, MacLellan CL, White N, Dore JJ, et al. Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats. **Stroke**. 2009;40:1490–1495.*

Ацидоз — распространенное состояние. Он обусловлен тем, что во всех случаях, когда оксигенация недостаточна для обеспечения энергетических потребностей, молочная кислота в тканях образуется с повышенной скоростью. Таким образом, лактат-ацидоз представляет собой общий конечный результат любых заболеваний, сопровождающихся циркуляторным коллапсом или гипоксией. Лактат-ацидоз может возникать и в отсутствие явной гипоксии тканей. **Daniel W. Foster**

Реперфузия – это катастрофа на уровне тканей





**ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ЯВЛЯЕТСЯ
ОДНИМ ИЗ ОСНОВНЫХ
ИНСТРУМЕНТОВ АНЕСТЕЗИОЛОГА-
РЕАНИМАТОЛОГА И МОЖЕТ ДАТЬ
ОПТИМАЛЬНЫЙ ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ
ТОЛЬКО ПРИ СОБЛЮДЕНИИ ДВУХ
НЕПРЕМЕННЫХ УСЛОВИЙ:**

- **врач должен четко понимать цель применения того или иного препарата для ИТ;**
- **врач должен иметь представление о механизме его действия;**

Необходимо структурировать свои знания по физиологии и патофизиологии водно-электролитного обмена в организме человека в норме и при патологических (в т.ч. угрожающих жизни) состояниях

Зачем нам нужны носители резервной щелочи и сукцинаты?

Из каждого моля окисленного ацетата, глюконата или лактата получается один моль бикарбоната, тогда как при окислении каждого моля малата или цитрата получается 2 или 3 моля бикарбоната соответственно, а при окислении сукцината – аналогично 2-3 моля важного анионного субстрата.

И все? Только по этому?



Но ни малат, ни ацетат, не заменят сукцинат в цикле трикарбоновых кислот.

Б. Кребс, 1953



[Display Settings:](#) Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added

[Send to:](#)

Results: 1 to 20 of 15726

<< First < Prev Page 1 of 787 Next > Last >>

- [Triiodothyronine facilitates weaning from extracorporeal membrane oxygenation by improved mitochondrial substrate utilization.](#)
1. [Triiodothyronine facilitates weaning from extracorporeal membrane oxygenation by improved mitochondrial substrate utilization.](#)

Files MD, Kajimoto M, O'Kelly Priddy CM, Ledee DR, Xu C, Des Rosiers C, Isern N, Portman MA. J Am Heart Assoc. 2014 Mar 20;3(2):e000680. doi: 10.1161/JAHA.113.000680.

PMID: 24650924 [PubMed - in process]

[Related citations](#)

Уникальная функция сукцинатдегидрогеназы заключается в том, что в условиях напряжения механизмов синтеза АТФ (гипоксия, различные стрессорные воздействия), когда окислительные процессы цикла Кребса угнетены, сукцинатдегидрогеназа активно пропускает поток протонов и электронов на дыхательную цепь, минуя НАД-зависимое звено. Это имеет огромный физиологический смысл в плане адаптации к гипоксии на уровне клетки.

Б. Кребс, 1953 (!!!)

Савельев В.С., Петухов В.А. ПЕРИТОНИТ И ЭНДОТОКСИНОВАЯ АГРЕССИЯ, Москва 2012, с. 28.

При распространённом перитоните, синдроме кишечной недостаточности и острой эндотоксиновой агрессии макрофаги вследствие мощной эндотоксинстимулированной активации вырабатывают **избыточное количество оксида азота**, который, воздействуя на метаболизм эндотелия, ингибирует в нем три жизненно важных группы ферментов: **митохондриальной дыхательной цепи, цикла Кребса и синтеза ДНК**, в результате чего **эндотелиоцит может погибнуть вследствие дефицита энергии**.

Больному нужен сукцинат!

Где же больному с синдромом кишечной недостаточности брать энергетический субстрат для репарации и энтероцита и эндотелиоцита? А гепатоцит? А кардиомиоцит?...?.....?

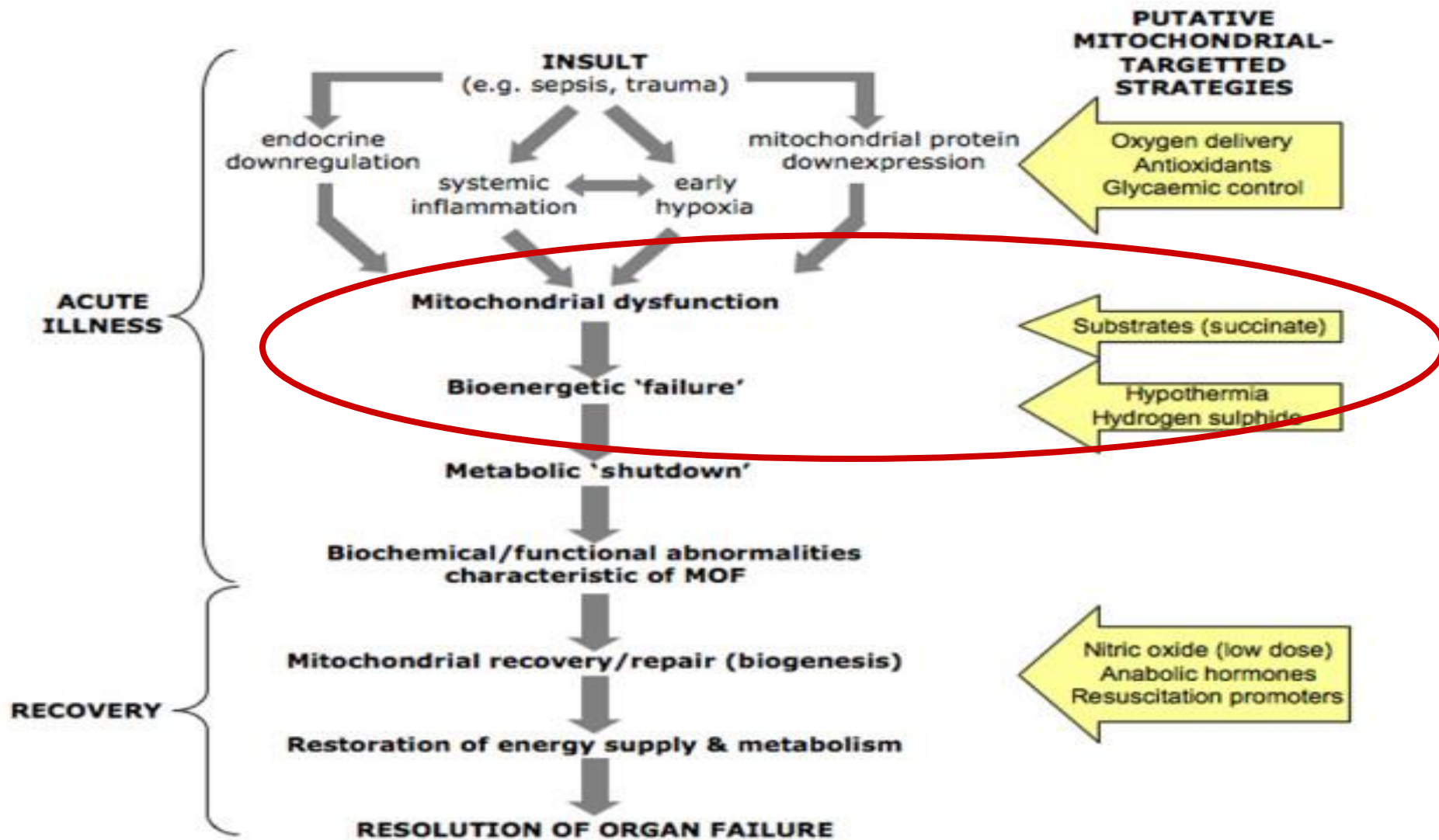


СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ **СРОЧНОЙ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ** СВЯЗАНЫ С ФАКТОМ:

- Что, при гипоксии дыхательная цепь митохондрий не может принять на себя водород от какого-либо иного субстрата, кроме как от молекулы янтарной кислоты, потому что при ее окислении водород поступает на значительное более близкий к кислороду участок дыхательной цепи.

Это чисто экономический эффект – организм при гипоксии экономит энергию!!!

Лукьянова Л.Д. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011, № 1. – С. 3-19; Tannahil G.M. et al. Nature, 2013



[Lancet](#). 2004 Aug 7-13;364(9433):545-8.

Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation.

[Singer M¹](#), [De Santis V](#), [Vitale D](#), [Jeffcoate W](#).

Следовательно...

- в условиях гипоксии необходима высокая активность сукцинатоксидазного окисления...
- -более эффективный сукцинатзависимый синтез энергии
- Сукцинатзависимое формирование **срочной резистентности организма к гипоксии.**

Лукьянова Л.Д. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2011; 1: 3 -19.

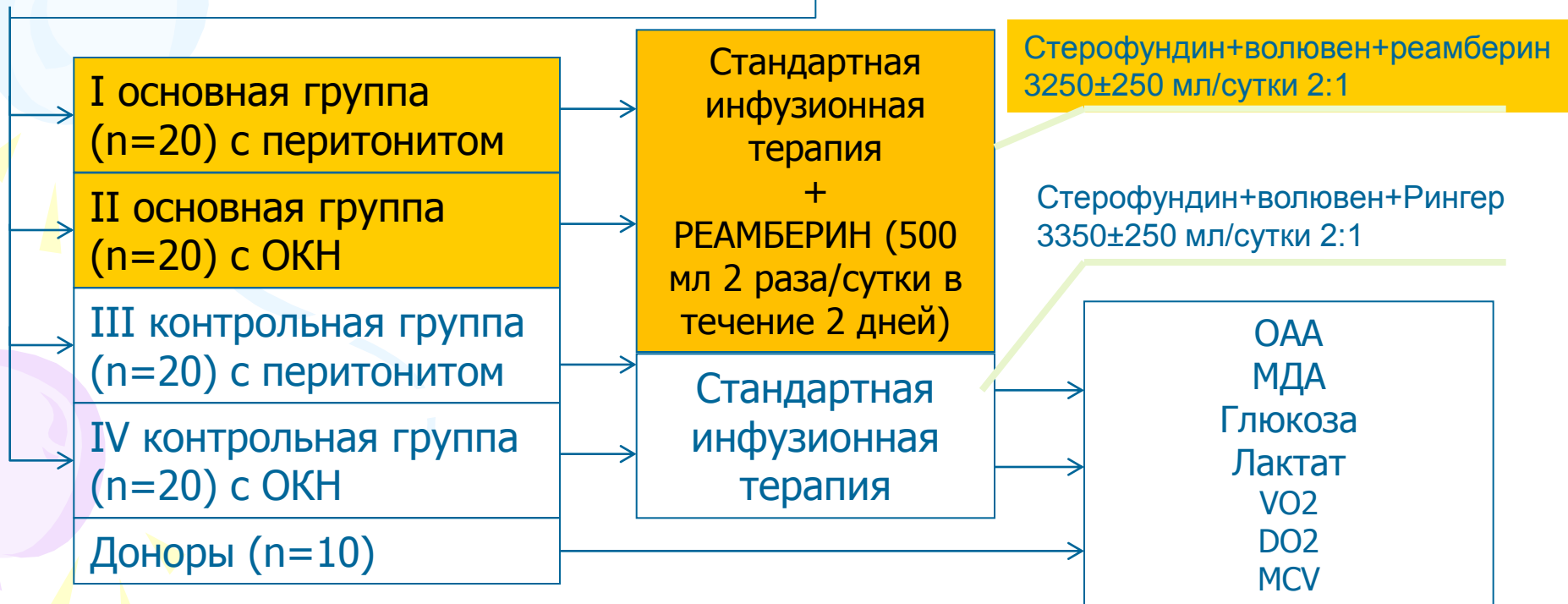
ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Хирургия, № 2, 2012

80 пациентов с гнойно-фибринозным перитонитом и ОКН

Стандартная предоперационная подготовка

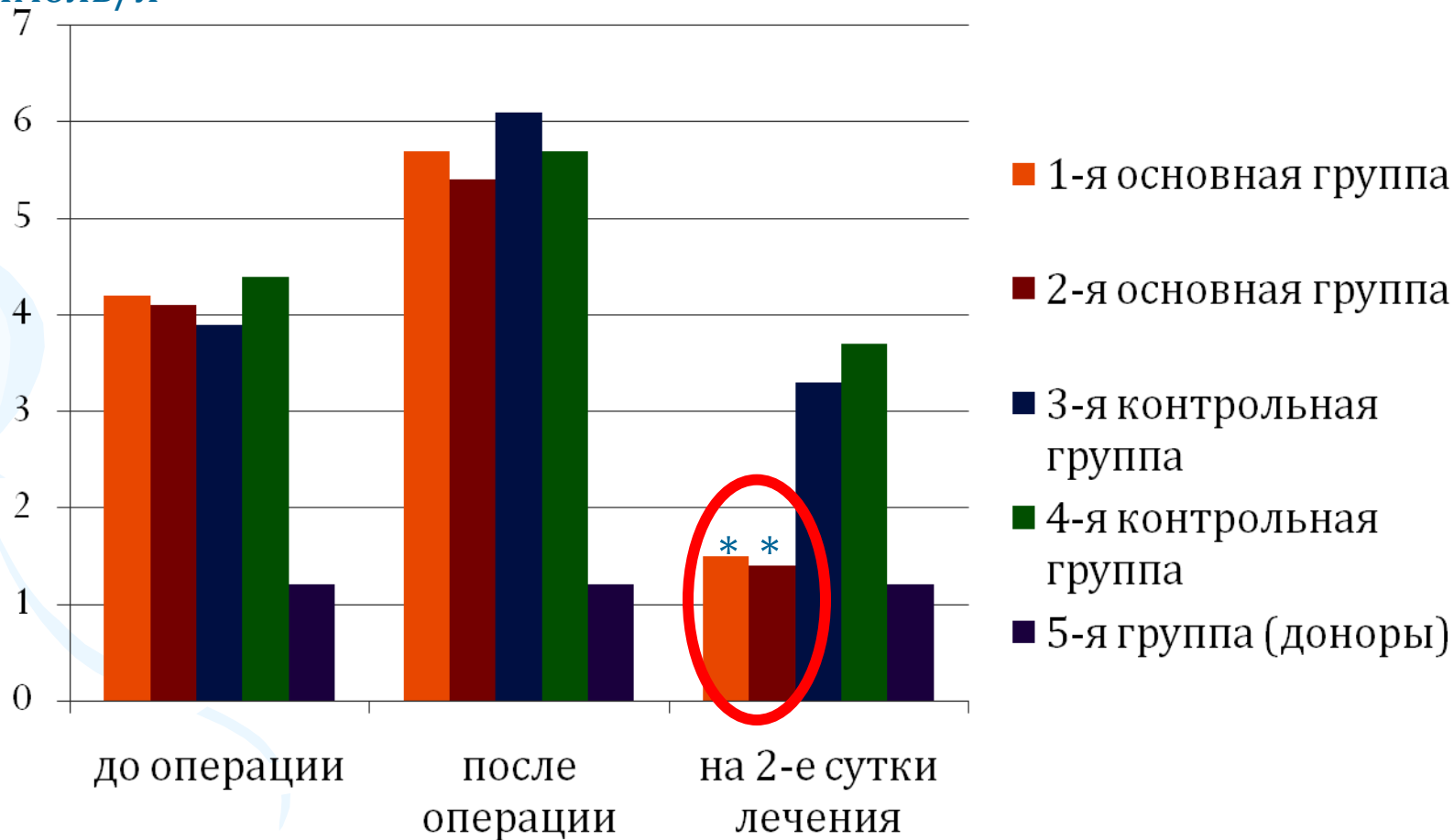
Операция и интраоперационная инфузионная терапия



До операции, после операции и через 48 часов

Динамика концентрации лактата, как свидетеля гипоксии

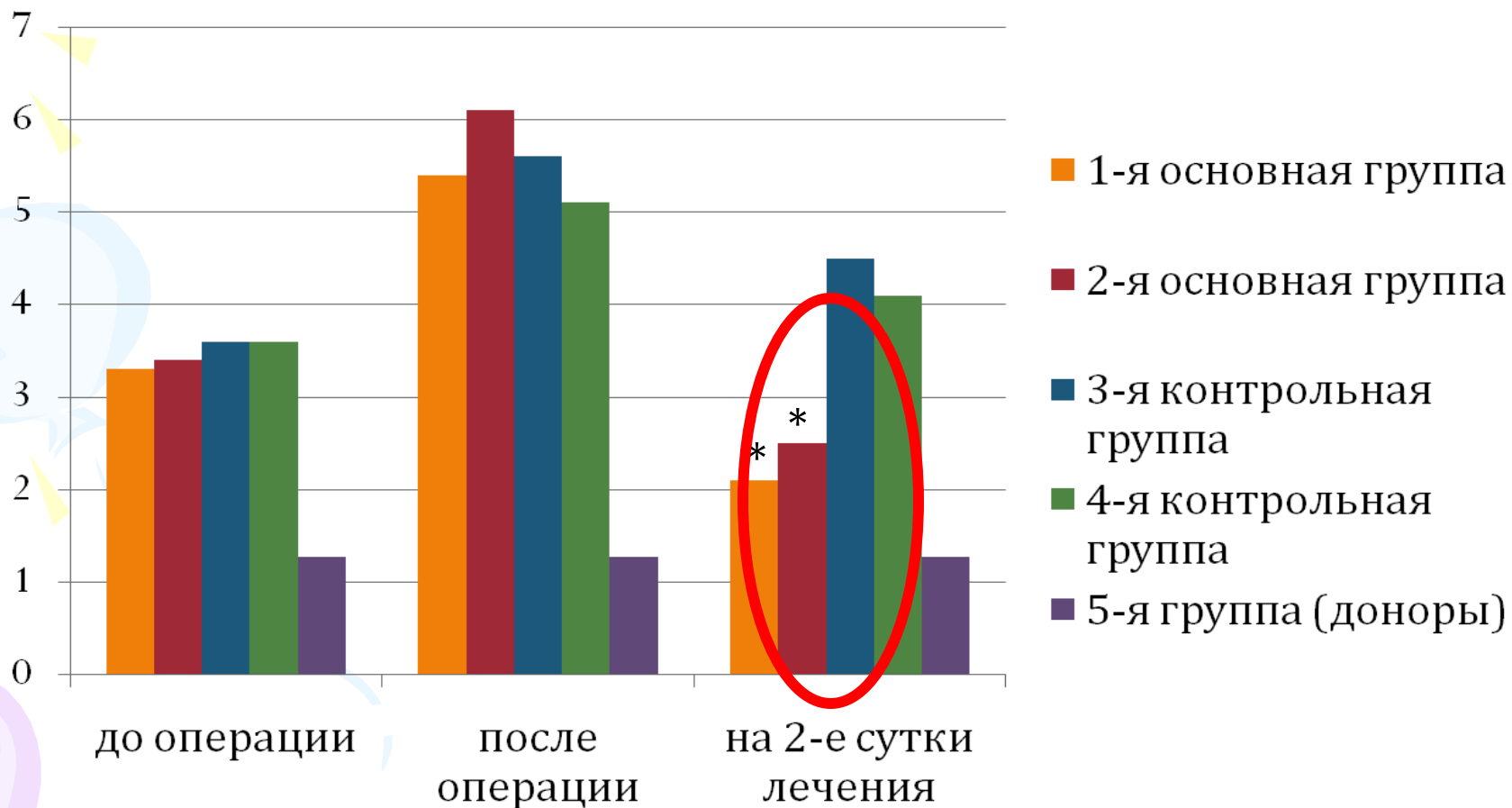
Ммоль/л



*- при $p < 0,05$ при сравнении с 3 и 4 группами

Изменение концентрации МДА, как свидетель ПОЛ

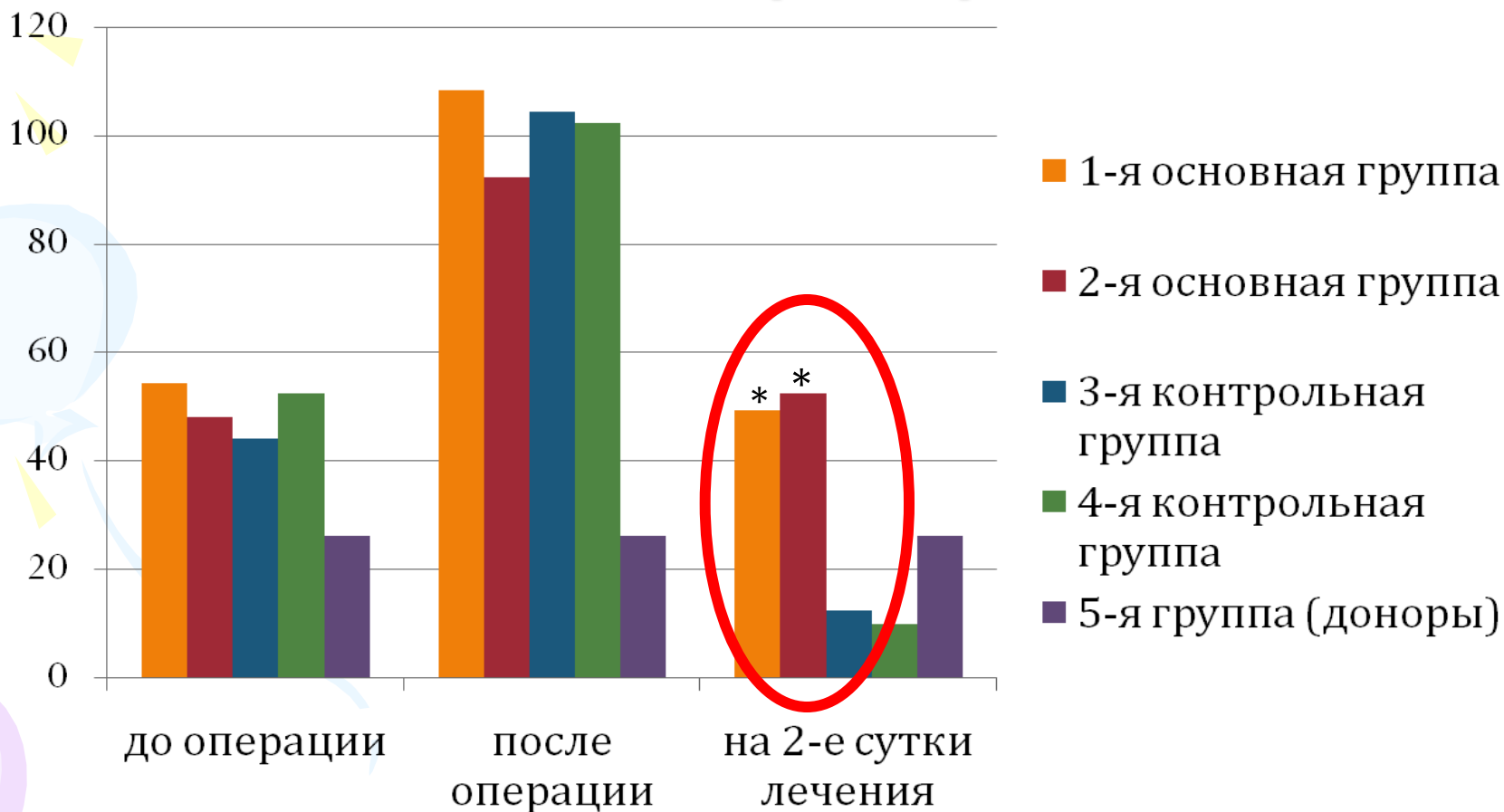
нмоль/мл



*- при $p < 0,05$ при сравнении с 3 и 4 группами

Изменение общей антиоксидантной активности (ОАА)

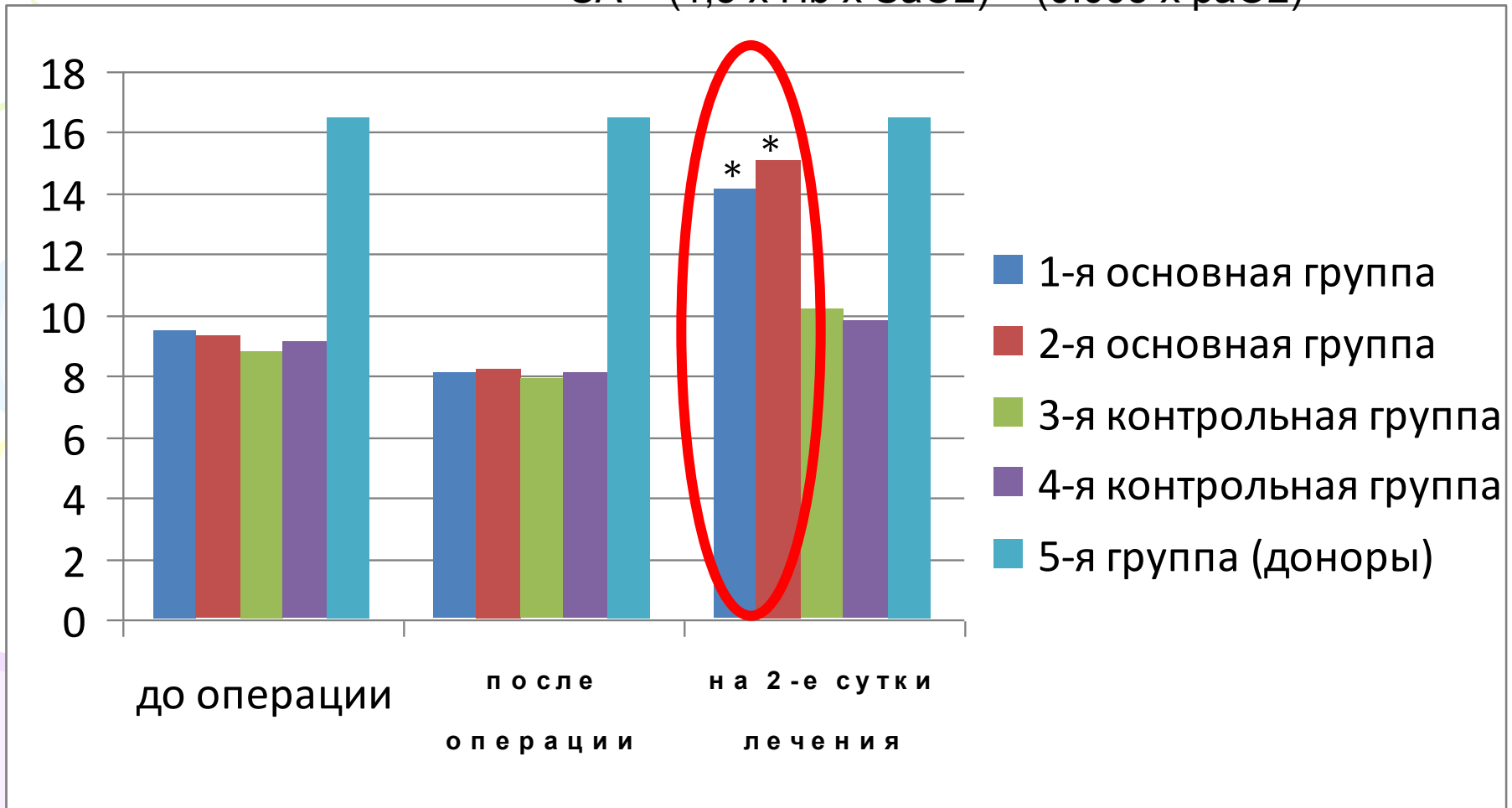
МЕ/л



*- при $p < 0,05$ при сравнении с 3 и 4 группами

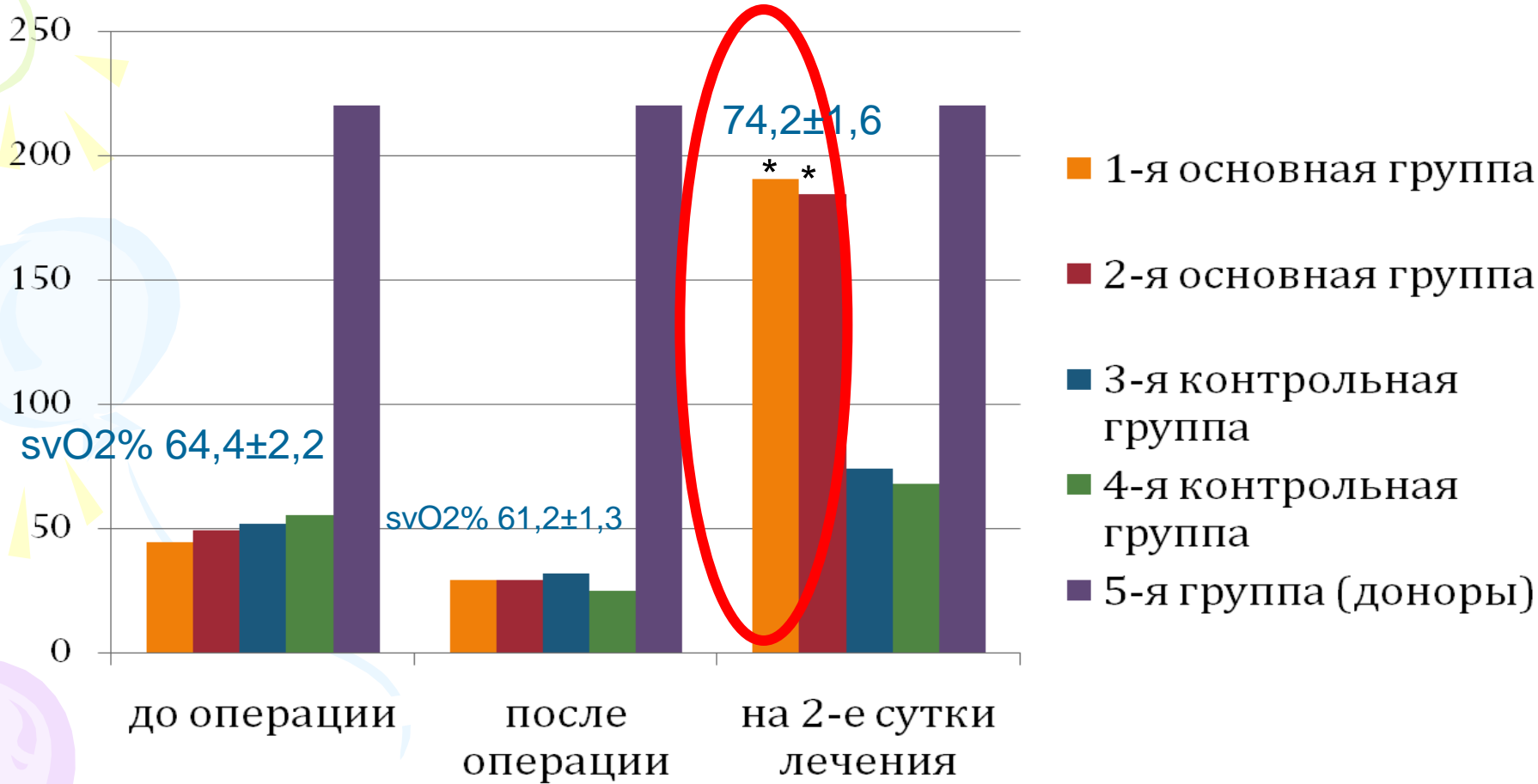
Динамика содержания кислорода, мл/100 мл

$$CA = (1,3 \times Hb \times SaO_2) + (0.003 \times paO_2)$$



*- при $p < 0,05$ при сравнении с 3 и 4 группами

Динамика потребления кислорода, мл/(мин·м²)



svO₂% сатурация смешанной венозной крови

*- при $p < 0,05$ при сравнении с 3 и 4 группами

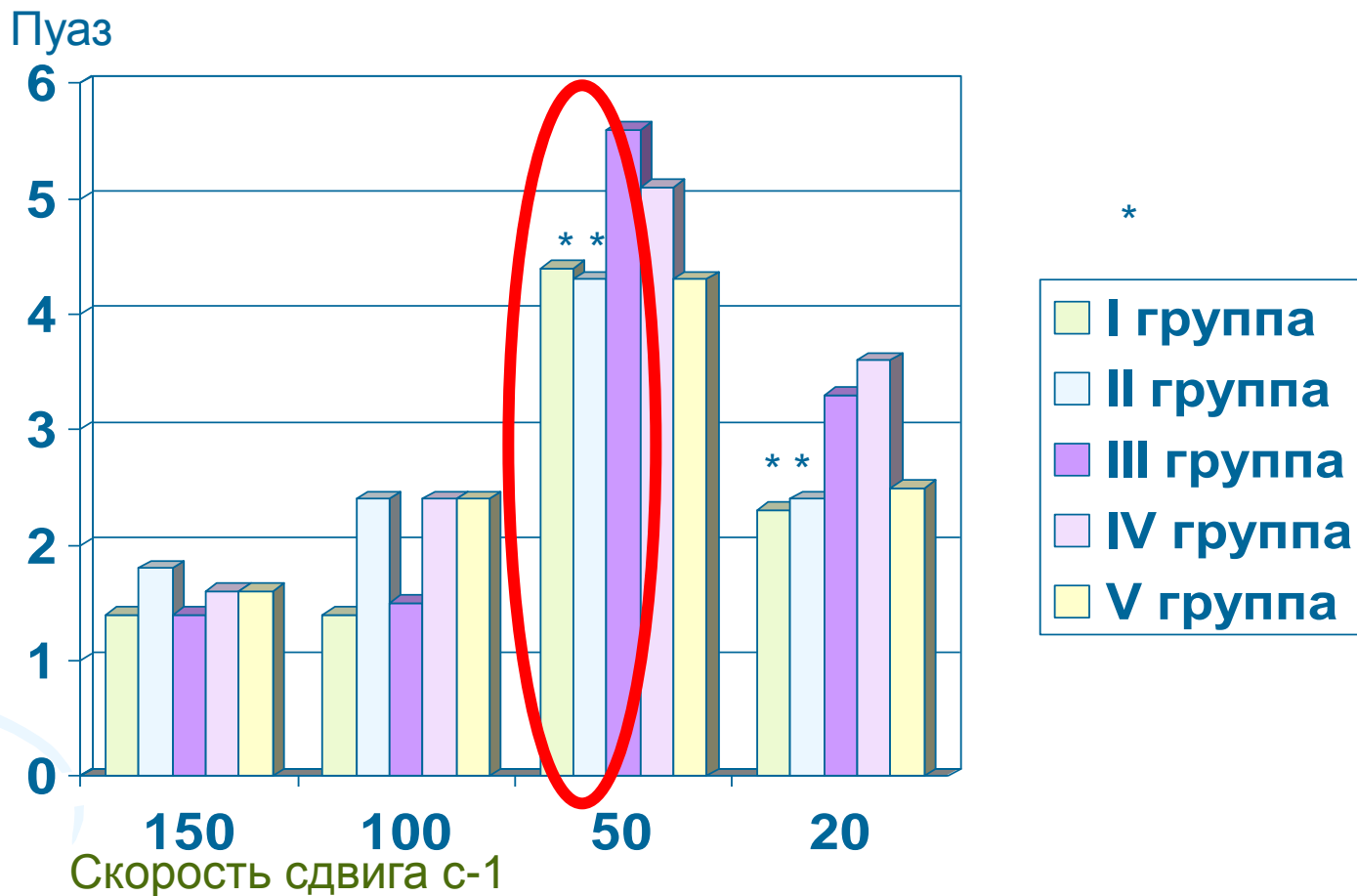
Результаты вискозиметрии через 48 часов

1 Пуаз = 10 дин х с/см² = 0,1 Па х с = 100 отн. ед.

Скорость 50 и 20 с-1 соответствуют вязкости в артериолах и капиллярах



Ротационный вискозиметр



* $p < 0,05$ при сравнении 1 и 2 групп с 3 и 4 группой



Ацидоз и гипоксия
агрессивная среда для эритроцитов

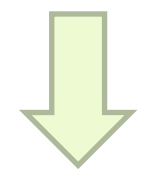
Чего мы добились?



Устранили ацидоз
Устранили перенапряжение СРО
Устранили гипоксию
Улучшили параметры вязкости

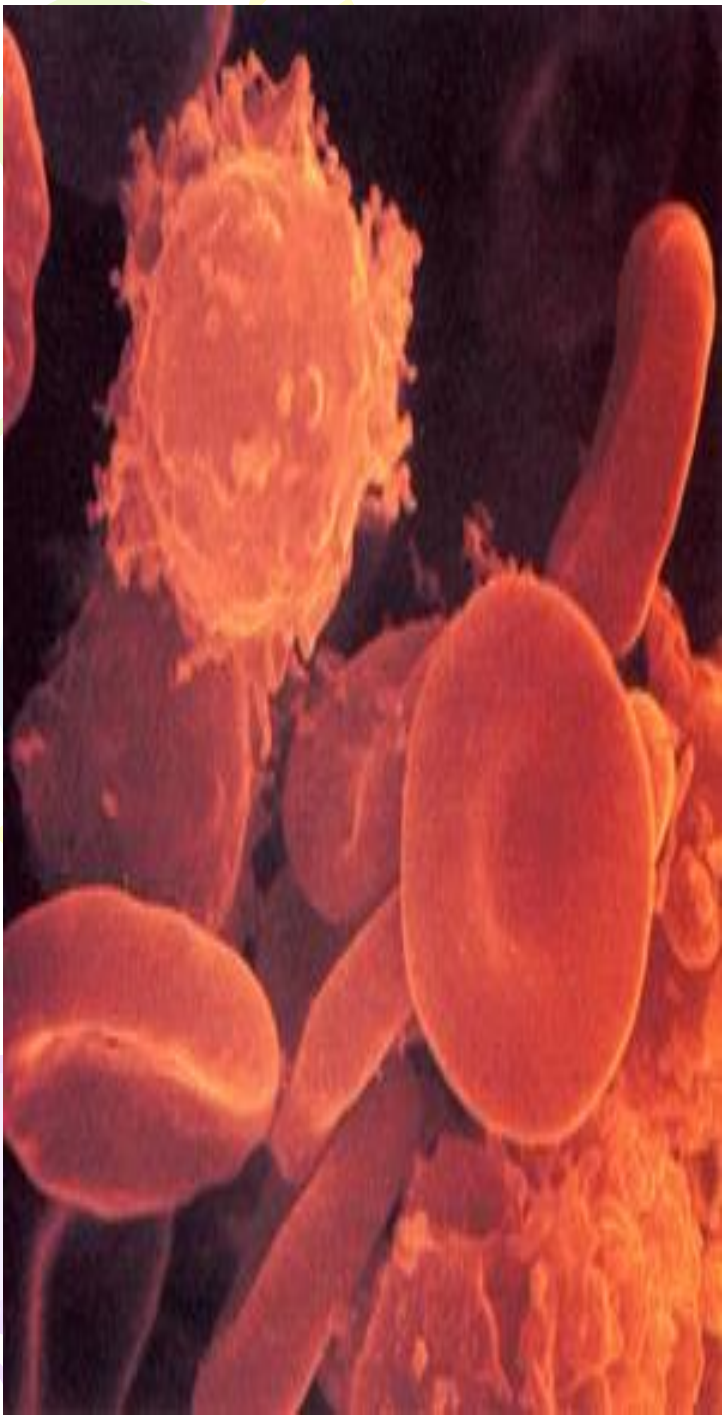


Увеличили доставку и потребление
кислорода

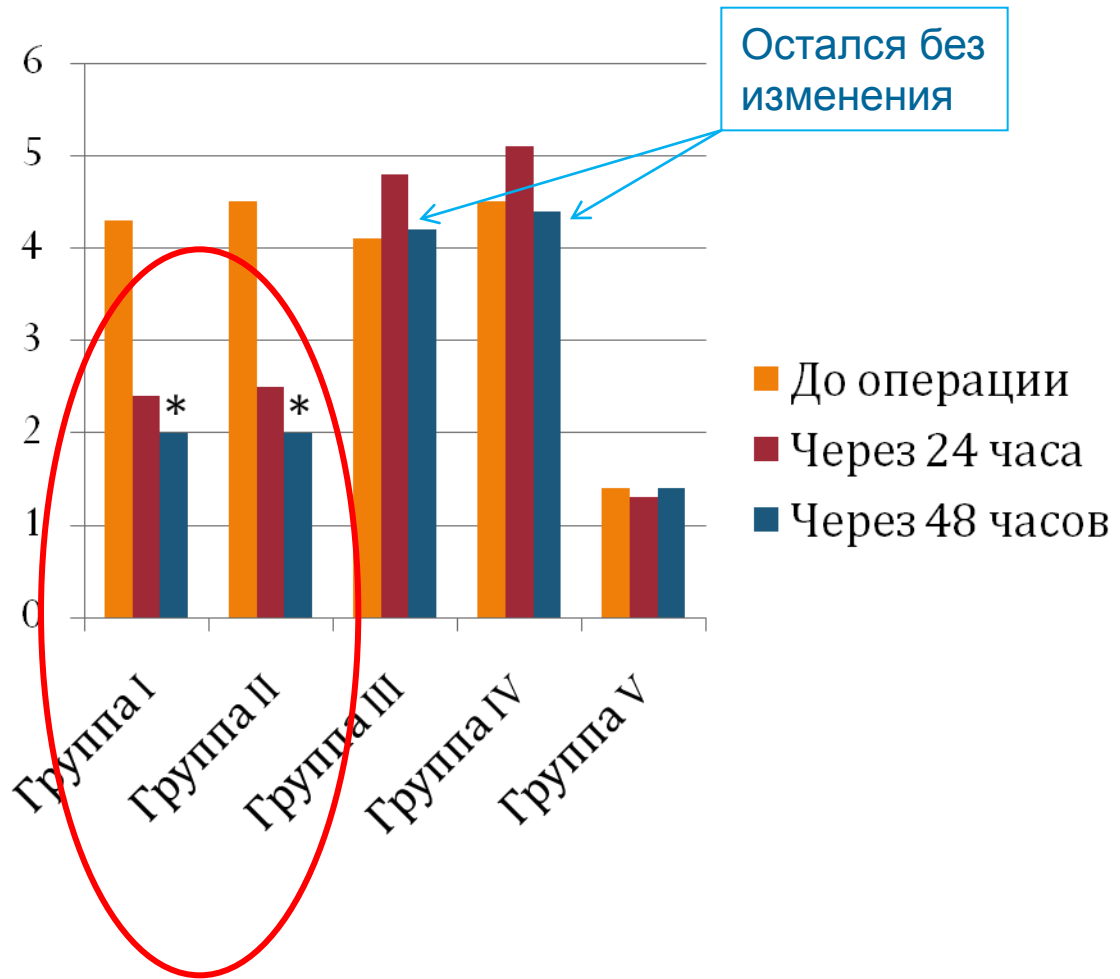


Устранили агрессивную среду для
эритроцитов

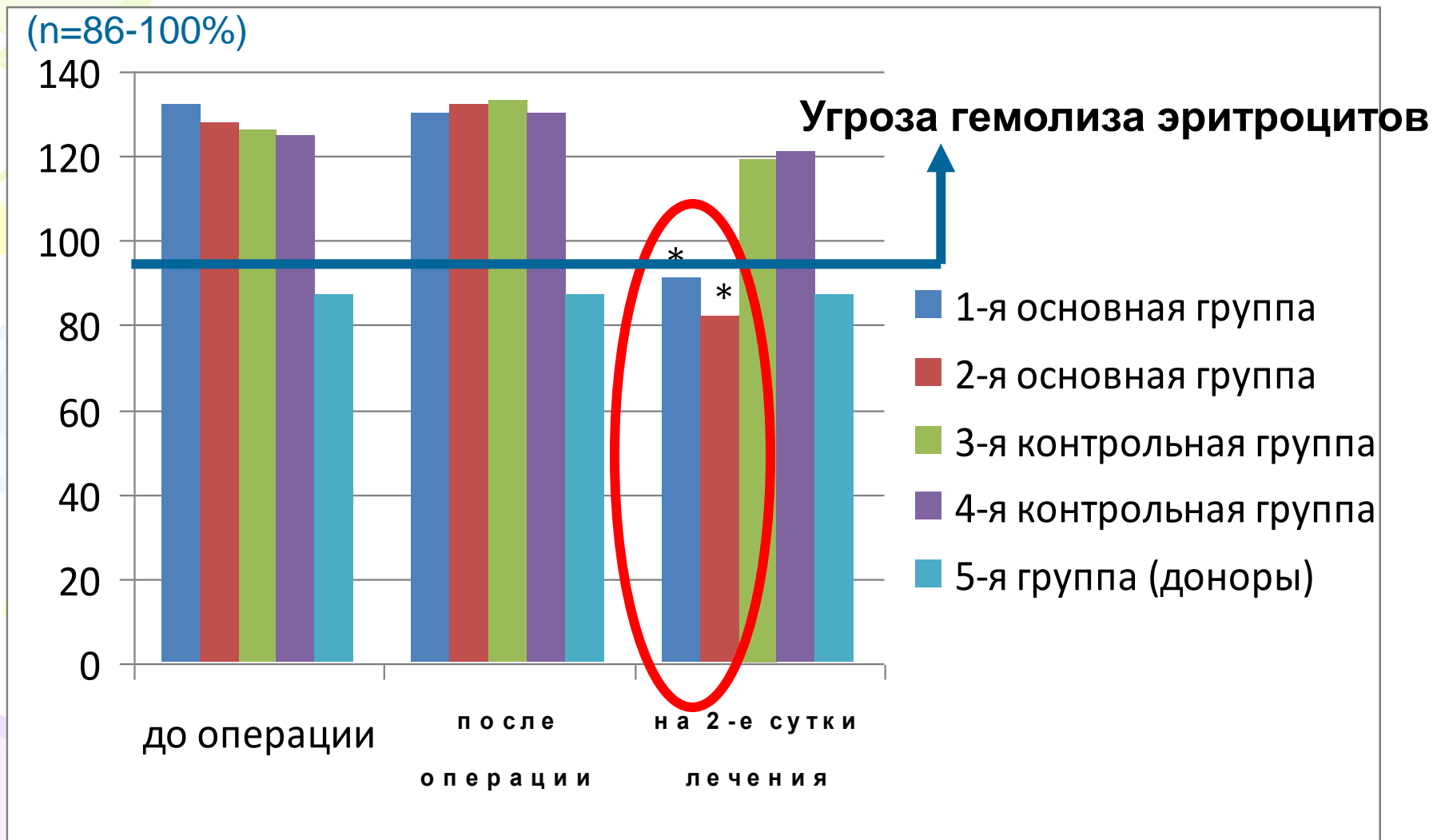
Что в результате?



Индекс агрегации эритроцитов
(ИАЭ) рассчитывали по
формуле:
 $ИАЭ = V_{20\ c-1} / V_{100\ c-1}$

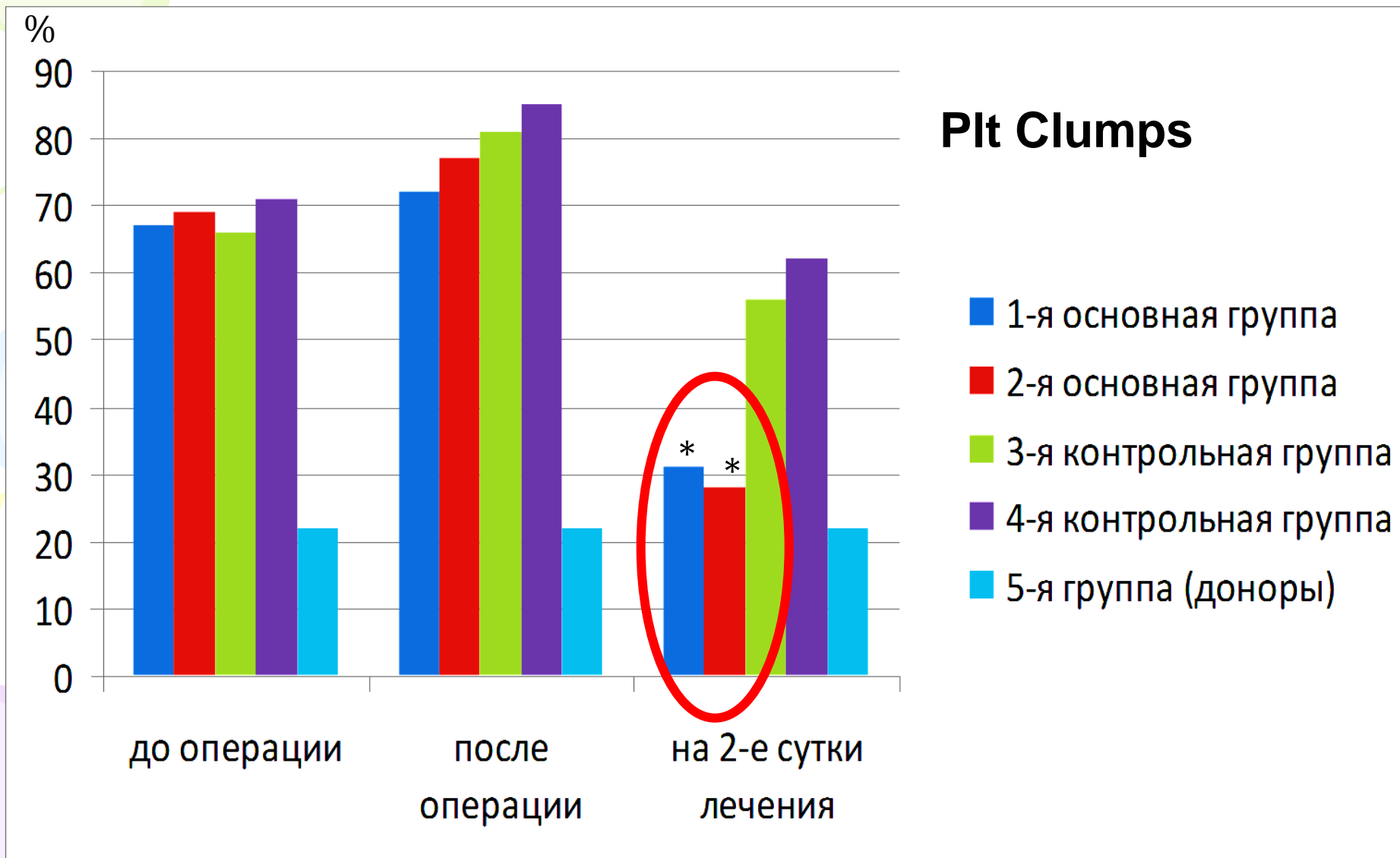


Динамика МСV



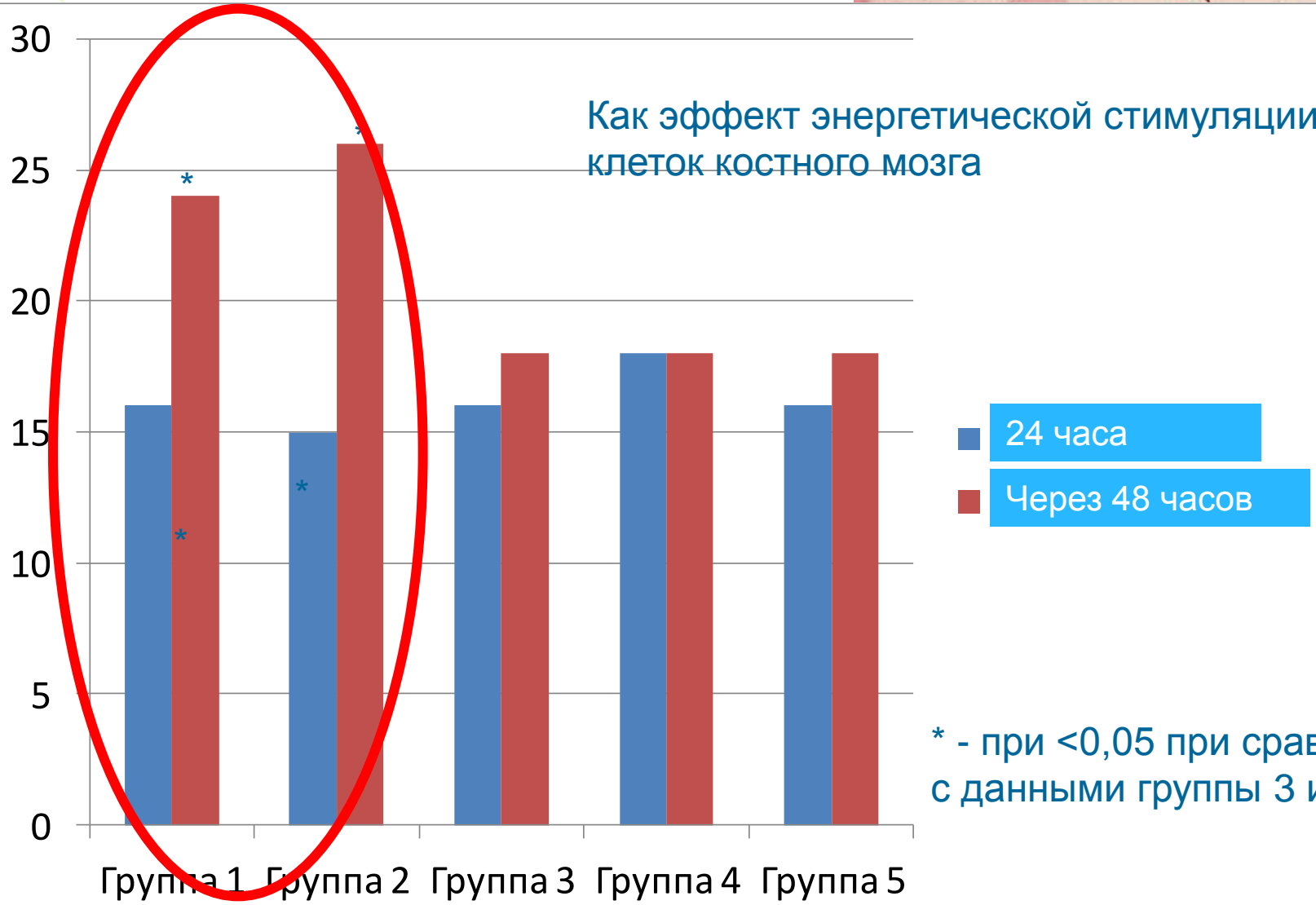
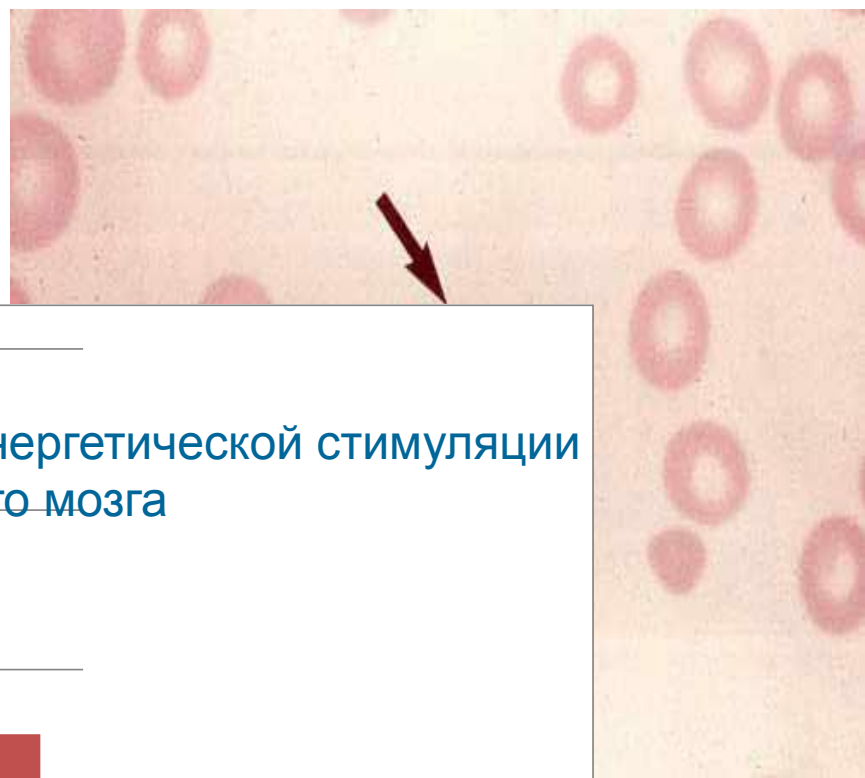
*- при $p < 0,05$ при сравнении с 3 и 4 группами

Динамика агрегатов тромбоцитов, %

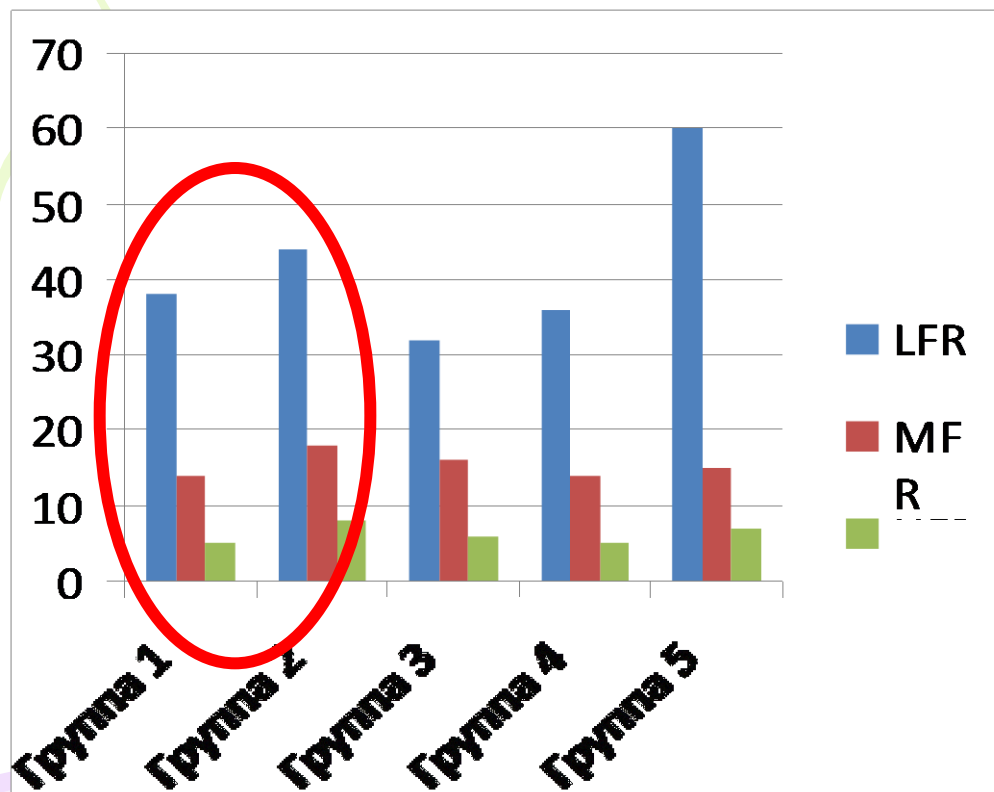


*- при $p < 0,05$ при сравнении с 3 и 4 группами

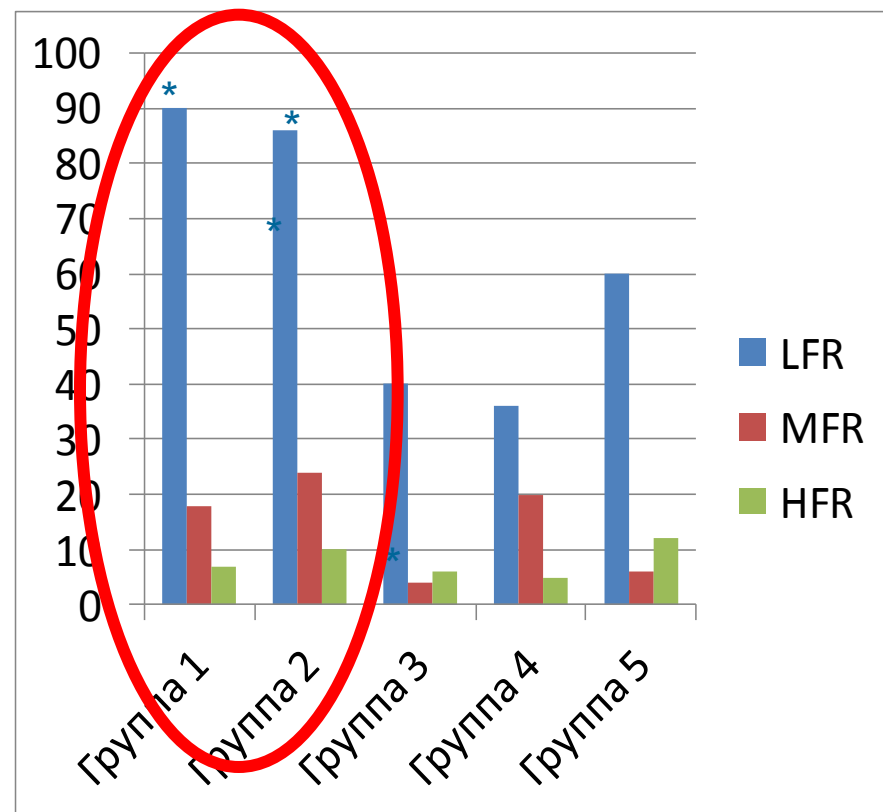
Динамика количества ретикулоцитов, %



Динамика фракций ретикулоцитов в различных группах



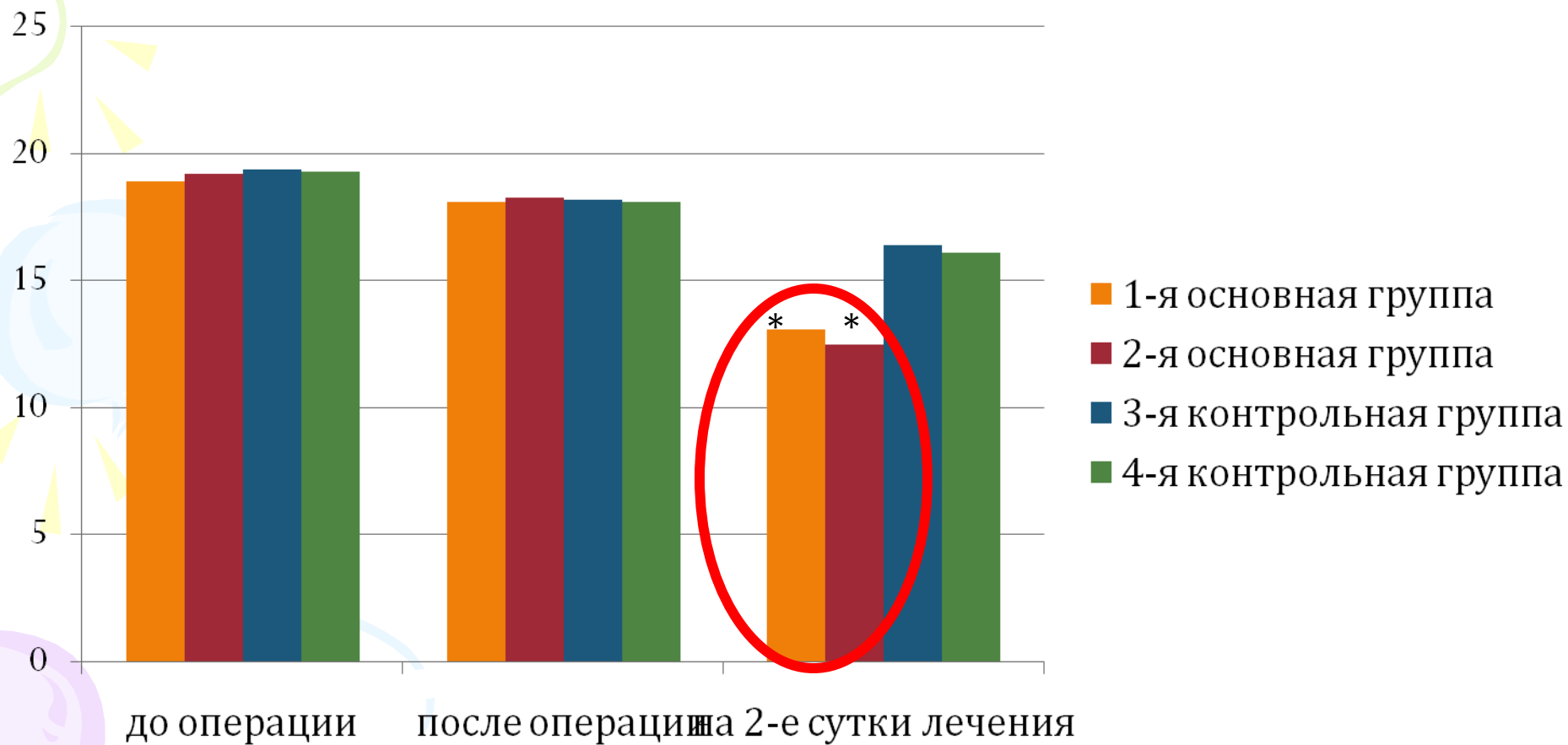
Через 24 часа



Через 48 часов

* - при $<0,05$ при сравнении с данными до 24 часов

Изменения оценки тяжести общего состояния по шкале APACHE II



*- при $p < 0,05$ при сравнении с 3 и 4 группами

Эффективность использования реамберина в программе лечения распространенного перитонита и ОКН

Показатели	Реамберин (n=40)	Без Реамберина (n=40)
Длительность в ОРИТ, сут	14,4±2,2	19,6±2,8
Ранняя п/о летальность, %	15% (6)	27% (11)
30-ти суточная летальность, %	15% (6)	22% (9)

Почему такой эффект?

Состав	Стерофундин	Реамберин
Калий	калия хлорид 0,373 г	4,0 г
Натрий	154 ммоль	142 ммоль
Кальций	-	-
Хлор	120 ммоль	109 ммоль
pH	7,1-7,7	4,0-5,0
Осмолярность	274 мОсм/л	290-310 мОсм/л
Лактат натрия	9,8 ммоль	132 моля HCO_3^-
Сукцинат	-	44 ммоль
Магний хлорида гексагидрат	хлорид гексагидрат 0,305 г	1,2 г

при окислении моля лактата или сукцината получается 2-3 моля бикарбоната

Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle.

Protti A¹, Carré J, Frost MT, Taylor V, Stidwill R, Rudiger A, Singer M.

Оценивалось действие глутамата и малата (как активаторов I комплекса) и сукцината (субстрата II комплекса) на степень митохондриального дыхания через 48 часов у животных с каловым перитонитом.

РЕЗУЛЬТАТЫ:

- В присутствии глутамата, малата, митохондриальное потребление кислорода был аномально низким в мышечной ткани по сравнению с контролем ($p < 0.01$). На дополнение сукцината митохондриальное дыхание повышается во всех группах, но особенно сильно у септических животных (на 39% по сравнению с контролем (11%; $p < 0.01$)).

«Сукцинат увеличивает митохондриальное потребление кислорода в скелетных мышцах септических животных, минуя преобладающие торможение, происходящие в I комплексе».

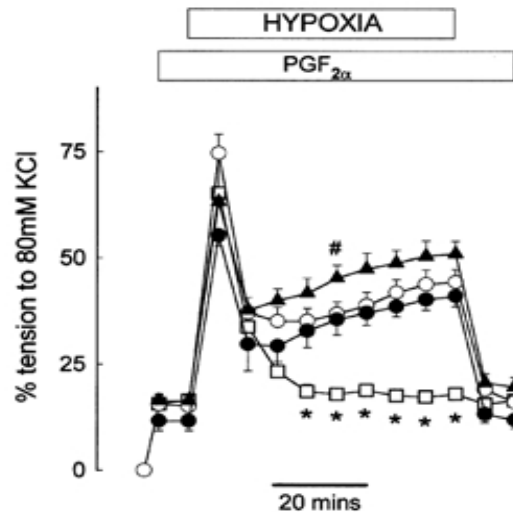
J Physiol. Oct 1, 2001; 536(Pt 1): 211–224.

doi: [10.1111/j.1469-7793.2001.00211.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00211.x)

PMCID: PMC2278857

Divergent roles of glycolysis and the mitochondrial electron transport chain in hypoxic pulmonary vasoconstriction of the rat: identity of the hypoxic sensor

Richard M Leach, Heidi M Hill, Vladimir A Snetkov, Thomas P Robertson,* and Jeremy P T Ward



Effect of succinate on HPV

IPAs were challenged with hypoxia in the presence of 5 mM glucose (○), 5 mM glucose, 100 nM rotenone and 5 mM succinate (●, $n = 5$), 5 mM glucose and 5 mM succinate (▲, $n = 4$) or 0 mM glucose and 5 mM succinate (□, $n = 4$). # $P < 0.05$, * $P < 0.001$ compared with 5 mM glucose (control).

Как пример эффективности при гипоксии (Leach R.M. et al., 2001) подтверждает факт своевременного использования сукцината с целью адаптации к гипоксии, который проявляется в первые 3-5 суток после гипоксического воздействия.



Заключение

- **Своевременное использование инфузионных растворов антиоксидантов может рассматриваться как «ключевое звено» в профилактике реологических свойств крови в раннем послеоперационном периоде при критических состояниях.**

И как рекомендации...



Crit Care. 2011; 15(5): 230.

Published online Sep 14, 2011. doi: [10.1186/cc10334](https://doi.org/10.1186/cc10334)

PMCID: PMC3334726

Bench-to-bedside review: Sepsis - from the redox point of view

[Michael Éverton Andrades](#),¹ [Arian Morina](#),² [Snežana Spasić](#),³ and [Ivan Spasojević](#)^{✉2}

- Taking into consideration the high reactivity of ROS, their short life span, their continuous production in close proximity to biological targets and their ability to be modified into other more reactive species, one realises that, in order to cope with these deleterious metabolites, the anti-oxidant should be administered to the body continuously, in high concentrations and targeted to the biological site susceptible to oxidative damage. Pertinent to this and the mechanism proposed here, it is clear that a redox approach in sepsis treatment should be targeted at the specific steps in the pathogenesis. For example, very promising effects of therapies targeting dysfunctional mitochondria have been reviewed recently by Dare and colleagues.

Принимая во внимание высокую реакционную способность АФК, их короткий срок службы, их непрерывное производство в непосредственной близости от биологических мишеней и их способность изменяться в другие, более активные формы, и для того, чтобы справиться с этими вредными метаболитами, антиоксидант следует вводить в организм непрерывно, в высоких концентрациях, которые должны быть направлены на биологический сайт, подверженный окислительному повреждению.

И как подтверждение...

Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2013 Nov;38(21):3742-6.


[Protective effect of succinic acid on primary cardiomyocyte hypoxia/reoxygenation injury].

[Article in Chinese]

Tang XL¹, Liu JX², Li P², Dong W², Li L², Zheng YQ², Hou JC².

ischemia/reperfusion ($P < 0.05$). Succinic acid at the concentration of 400 mg x L(-1) could remarkably increase the protein expression of cardiomyocyte Akt ($P < 0.05$), while succinic acid at the concentration of 200 mg x L(-1) had no obvious effect on the protein expression of cardiomyocyte Akt. Therefore, this study demonstrated that succinic acid could inhibit necrosis and apoptosis caused by cardiomyocyte hypoxia/reoxygenation by activating Akt phosphorylation.

- Янтарная кислота в концентрации 400 мг/л может путем активации фосфорилирования заметно увеличивать ($p < 0.05$) экспрессию белка кардиомиоцитов и ингибировать некроз и апоптоз, вызванный гипоксией и реоксигенацией.



Решают ли
сукцинаты вопросы
реологии?

Да! Решают!

Каждая из триллионов клеток нашего организма получает кислород и питание из окружающей межклеточной жидкости.

Когда межклеточная жидкость закисляется и засоряется токсинами, клетка начинает постоянно голодать, то есть недополучать питательные вещества и кислород! И что же ей остается, ведь ей нужно как-то выживать...

...И тогда она будет мутировать (перерождаться) для того чтобы приспособиться питаться токсинами и кислотами!...

Варбург Отто Генрих, 1966





Кафедра анестезиологии и реаниматологии ОмГМА