



Синдром полиорганной недостаточности в акушерской клинике – миф или реальность?

ФГБУ ДПО РМАНПО

Кафедра анестезиологии и реанимации
(Зав. кафедрой профессор Молчанов И.В.)

Профессор, д.м.н. Гридчик Ирина Евгеньевна

Полиорганная недостаточность

- Впервые полиорганная недостаточность описана у хирургических больных;
- В последующем она была выделена в отдельный синдром (Baue A., 1975; 1980).
- По мнению В. А. Гологорского и соавт. (1985), J. Zahringer и соавт. (1985), полиорганную недостаточность можно рассматривать **как срыв органной адаптационной реакции**, а неспецифический характер, возникающих при этом изменений, проявляется в **однотипности нарушений**, **вне зависимости** от вызывающего их этиологического фактора.

СПОН

Сегодня мы понимаем под **ПОН** тяжелую **неспецифическую стресс-реакцию** организма:

- **недостаточность** двух и более функциональных систем,
- **универсальное поражение** всех органов и тканей организма **агрессивными медиаторами** критического состояния,
- с временным преобладанием симптомов той или иной **органной недостаточности** - легочной, сердечной, почечной и т. д.

Выраженность СПОН определяется:

- Различной способностью органов **противостоять гипоксии**
- **Метаболическими расстройствами**
- Снижением кровотока
- Исходным функциональным состоянием самого органа.

Полиорганная недостаточность является **универсальной** **основой** **любого** критического состояния

Этиология

Первичная

- посттравматической,
- постгеморрагической,
- септической,
- панкреатогенной,
- постреанимационной ПОН.

Вторичная

- ПОН, возникшая в связи с утяжелением какой-либо патологии
- ятрогенная ПОН (Зильбер А.П. 1986г)



Однако почти 90% случаев ПОН имеют инфекционную природу , при этом уровень летальности колеблется от 35 до 75 % и более.

Нарушения функции трех и более органов сопровождается 85% летальностью

Различают 3 фазы ПОН

- **Индукционную фазу**, результатом которой является **синтез целого ряда гуморальных факторов**, запускающих реакцию **системного воспалительного ответа**;
- **Каскадную фазу**, сопровождающуюся активацией каскадов калликреин-кининовой системы, системы арахидоновой кислоты, свертывающей системы крови и других, что приводит к **развитию РДСВ**;
- **Фазу вторичной аутоагрессии**, предельно выраженной органной дисфункции и стабильного гиперметаболизма, в которую организм больного **теряет способность к самостоятельной регуляции гомеостаза**;

Патофизиологические гипотезы развития спон

КОНЦЕПЦИЯ ГИПЕРВОСПАЛЕНИЯ

ТЕОРИЯ ИММУННОЙ ДЕПРЕССИИ

ИНФЕКЦИОННО-КИШЕЧНАЯ ТЕОРИЯ

ТЕОРИЯ МАКРОФАГОВ ИЛИ СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

ТЕОРИЯ ХАОСА

ТЕОРИЯ ГИПОЭРГОЗА

ГИПОТЕЗА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

ТЕОРИЯ «ДВОЙНОГО УДАРА»

ТЕОРИЯ ДЕЗОКСИИ

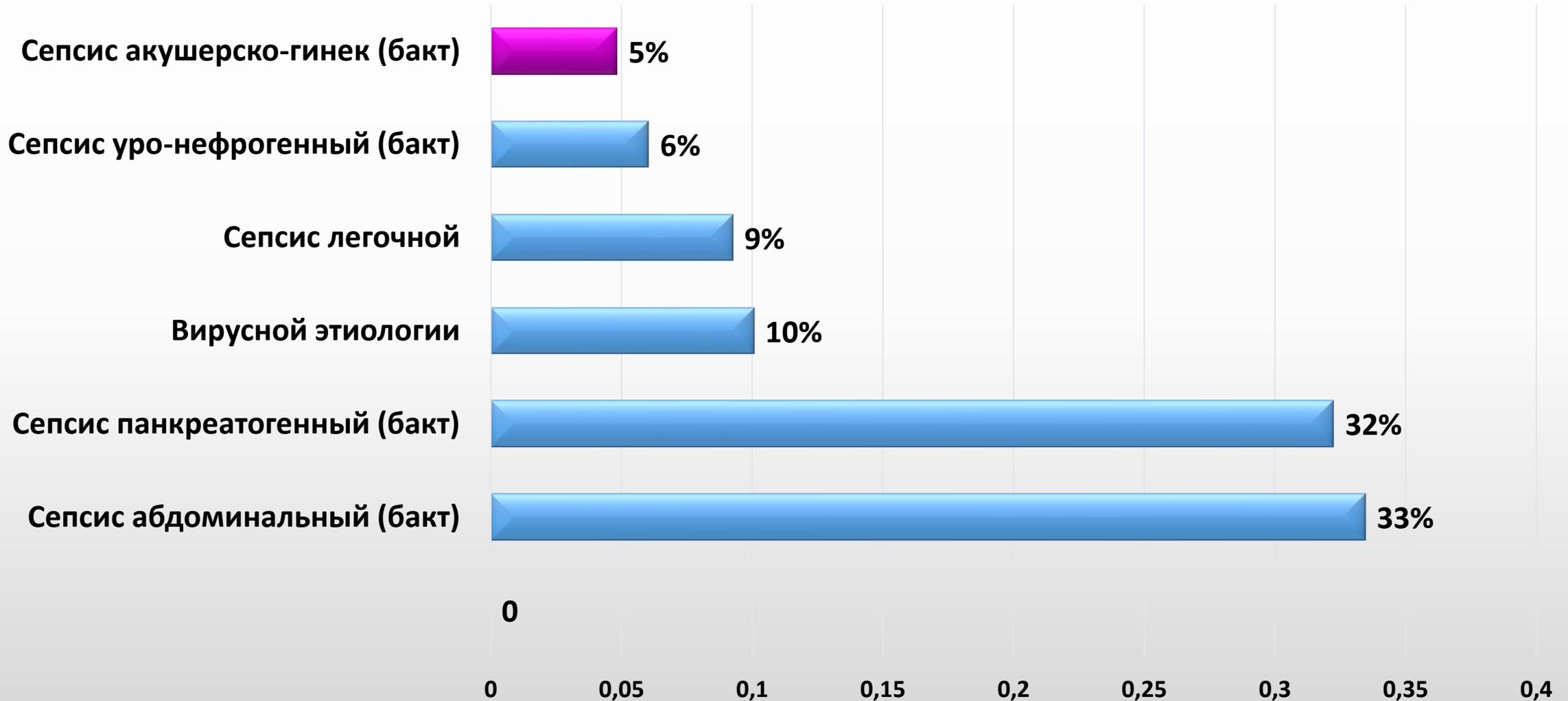
Причины СПОН несептической этиологии*

Доля пациентов в общей структуре СПОН, n=821



Причины СПОН септической этиологии*

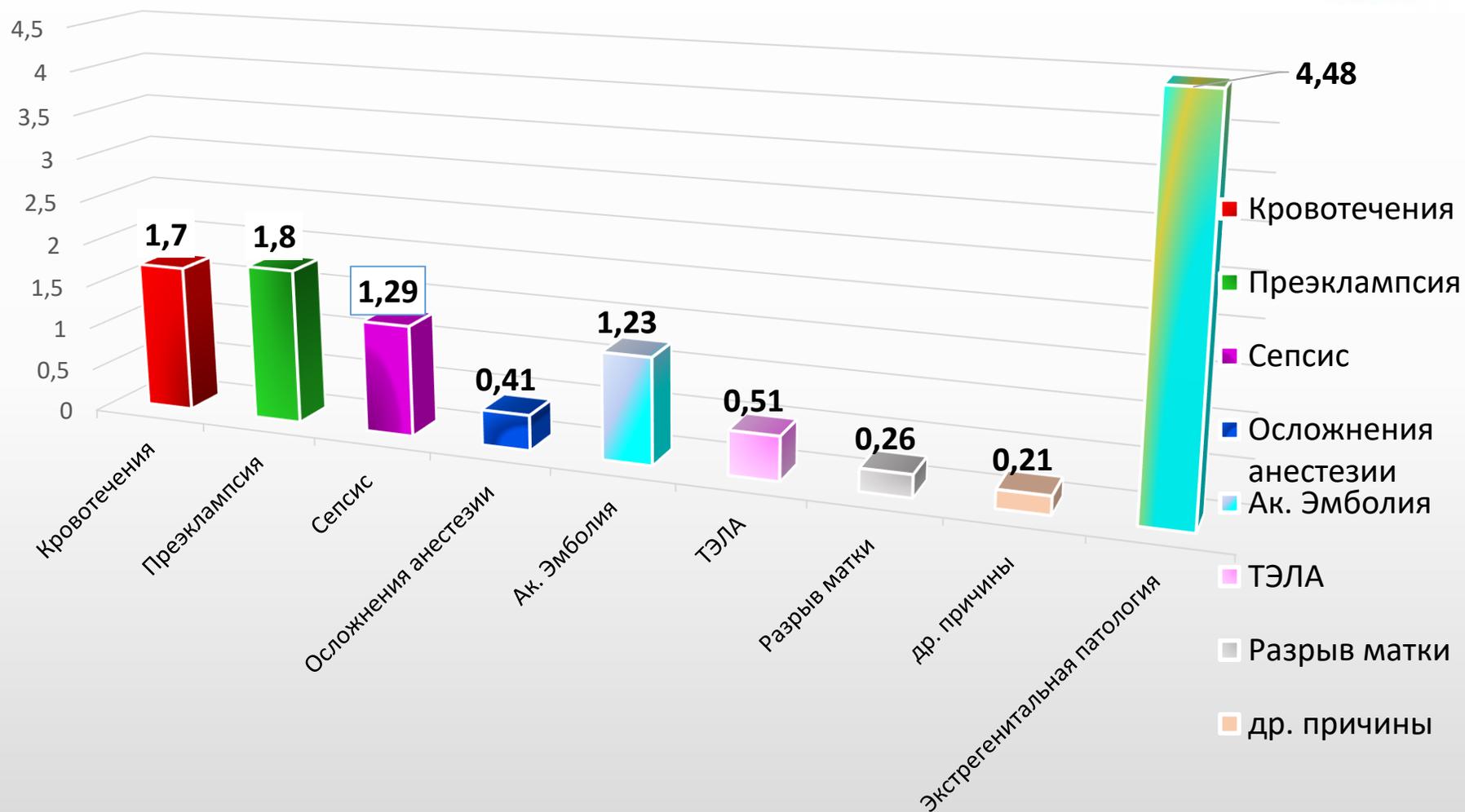
Доля пациентов в общей структуре СПОН, n=248



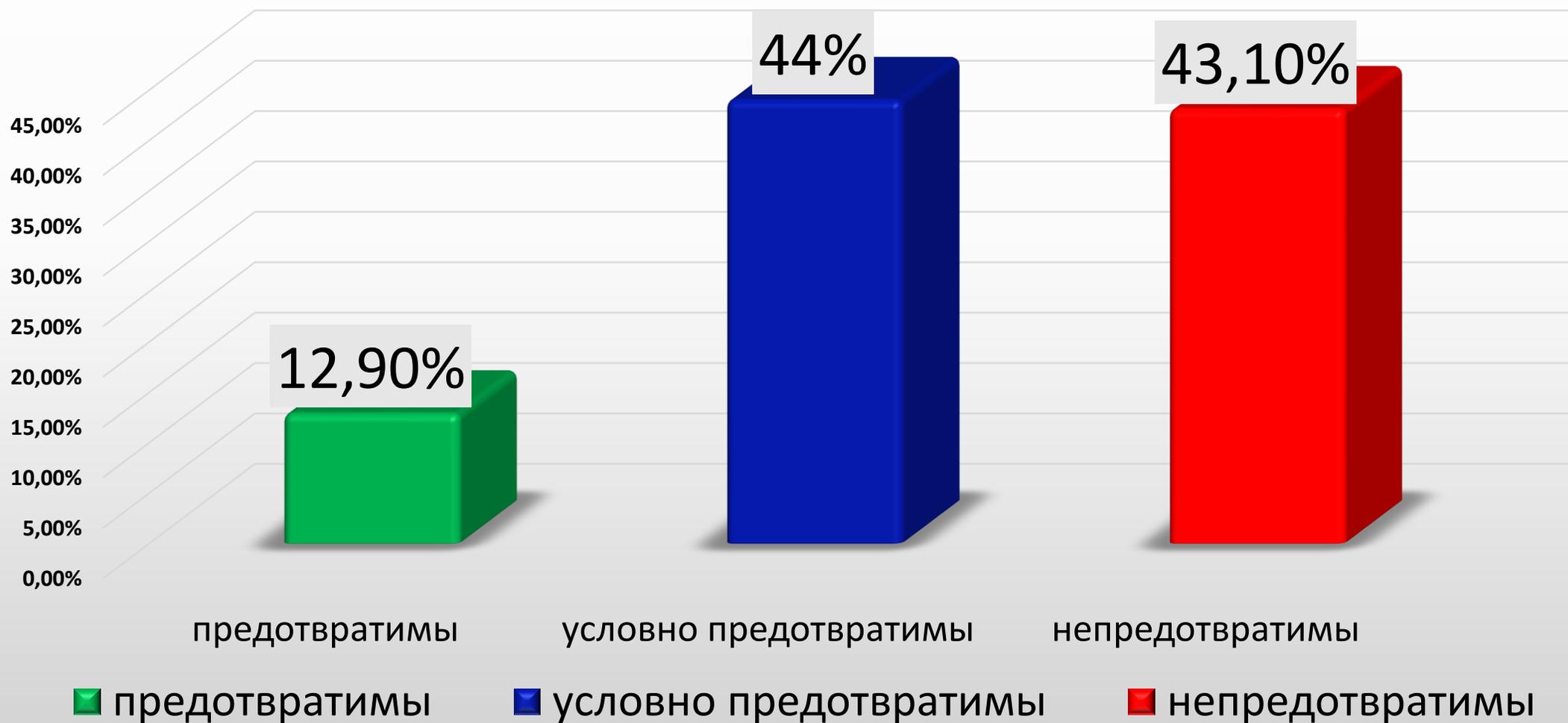
Причины СПОН в акушерской клинике

- Преэклампсия
- Кровотечения
- Родовой сепсис, разлитая послеродовая инфекция
- Разрыв матки
- Акушерская эмболия
- ТЭЛА
- Осложнения анестезии
- Экстра генитальная патология

Летальность (10,3%)
(по данным Росстата на 2015)



Предотвратимость случаев материнской смерти (Росстат 2015)



Преэклампсия

- Преэклампсия — не заболевание, а **осложнение**, физиологически протекающей беременности, характеризующееся **расстройствами функций жизненно важных органов и систем**, возникающее после 20 недель беременности и до 48 часов после родов
- В настоящее время основной *теорией патогенеза* преэклампсии является теория **системной воспалительной реакции** с развитием **эндотелиальной дисфункции**, генерализованного вазоспазма, гиповолемии, **нарушения коагуляционных** свойств крови, **микроциркуляции**, водно-электролитного обмена и формированием **полиорганной недостаточности**

(В.Н. Серов с соавт. 2001)

- **Преэклампсия** характеризуется триадой симптомов: артериальной гипертензией, протеинурией, отеками.
- **Эклампсия** – развитие судорожного приступа (или серии) у женщин на фоне преэклампсии, при отсутствии других причин, способных вызвать судорожный синдром.
- **HELLP- синдром** – вариант тяжелой преэклампсии, характеризующийся развитием: гемолиза, повышением печеночных ферментов и тромбоцитопенией.

Встречается в 4-20% наблюдений,

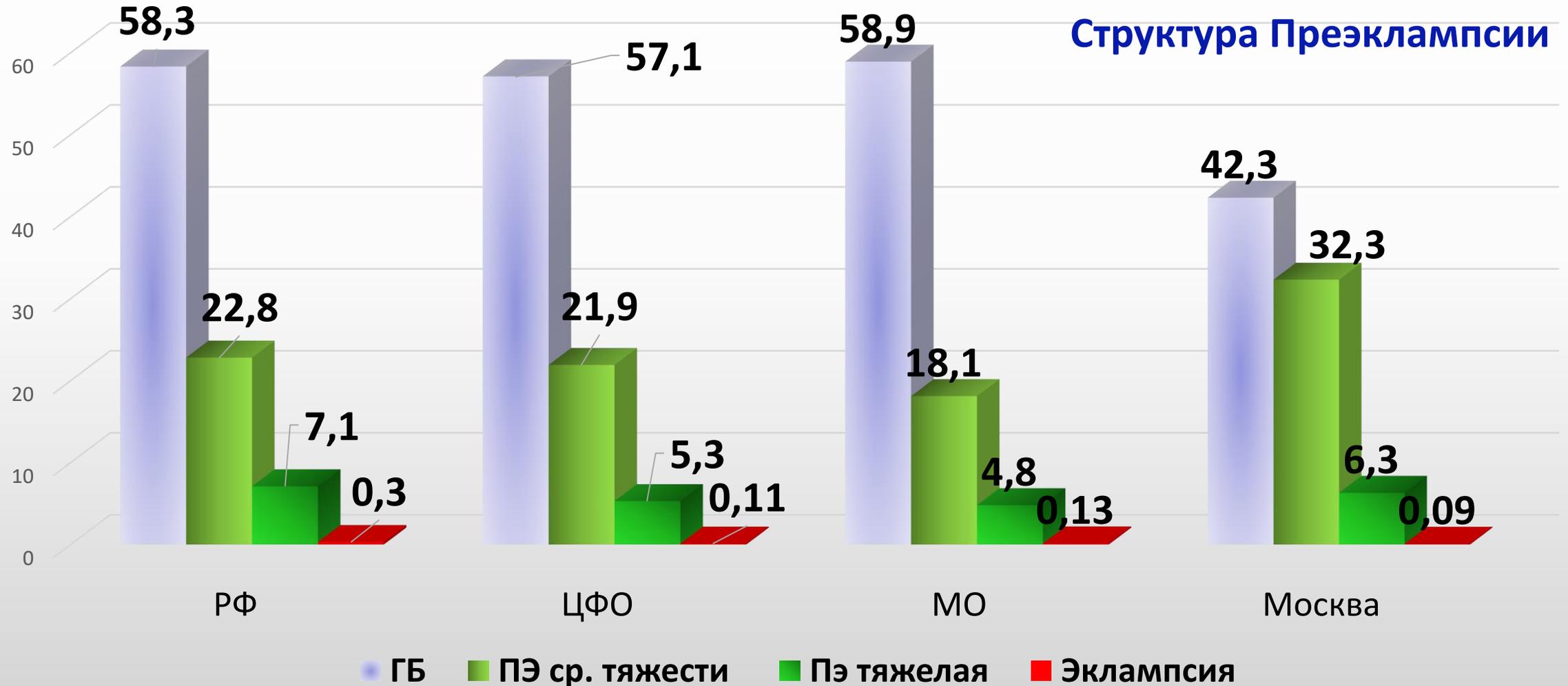
МС – 0-24%,

Перинатальная – 8-60%.

Заболеваемость женщин, осложнения течения родов и послеродового периода (на 1000 родов)

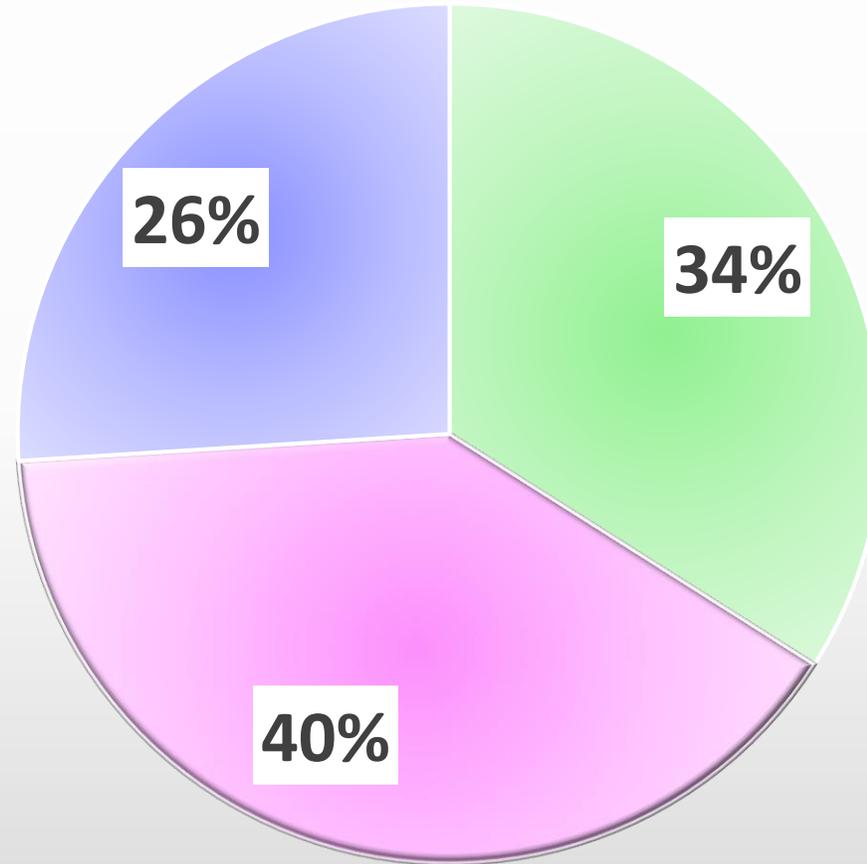
Преэклампсия.

(по данным Росстата на 2015 г.)



Преэклампсия. Летальность.

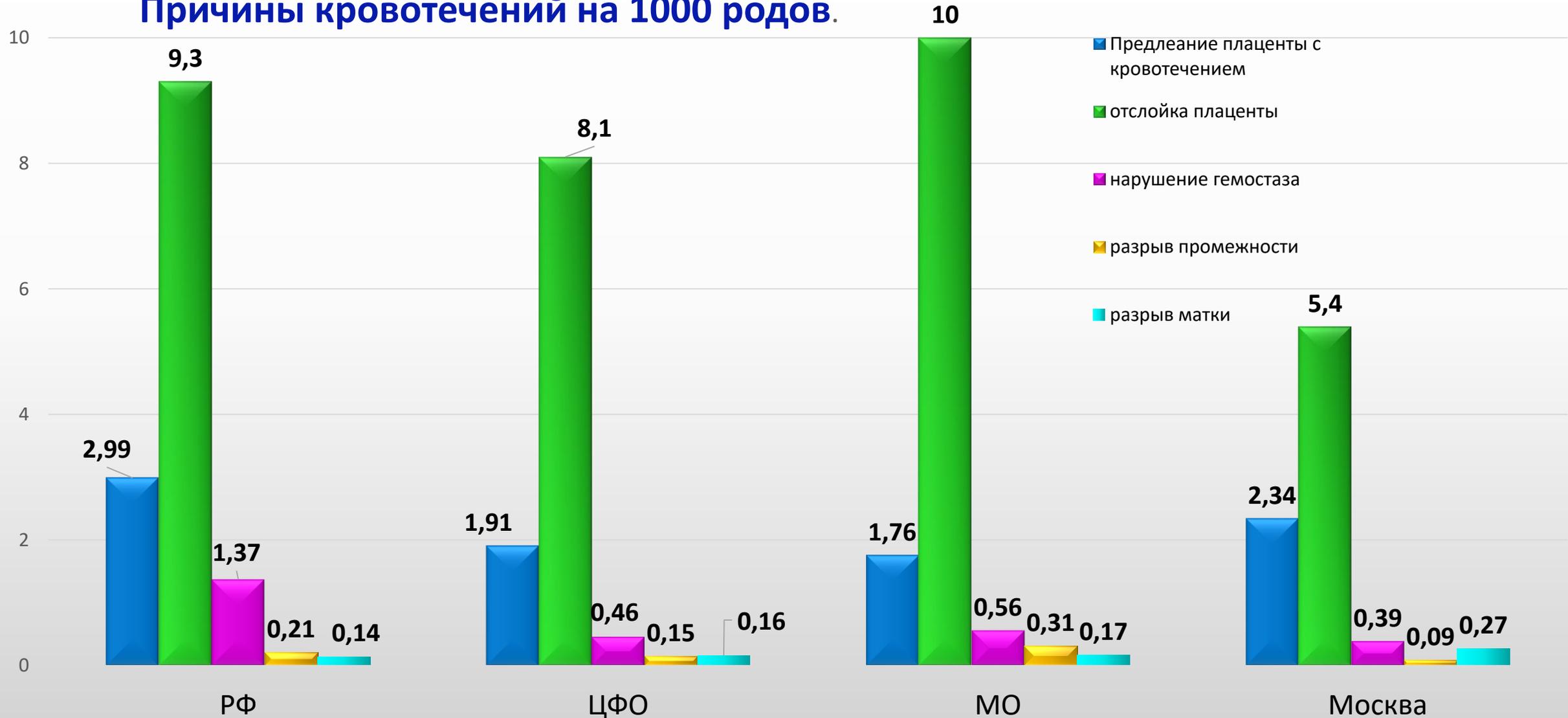
(По данным Росстата на 2015 г)



■ эклампсия ■ ОПП, HELLP ■ коагулопатии

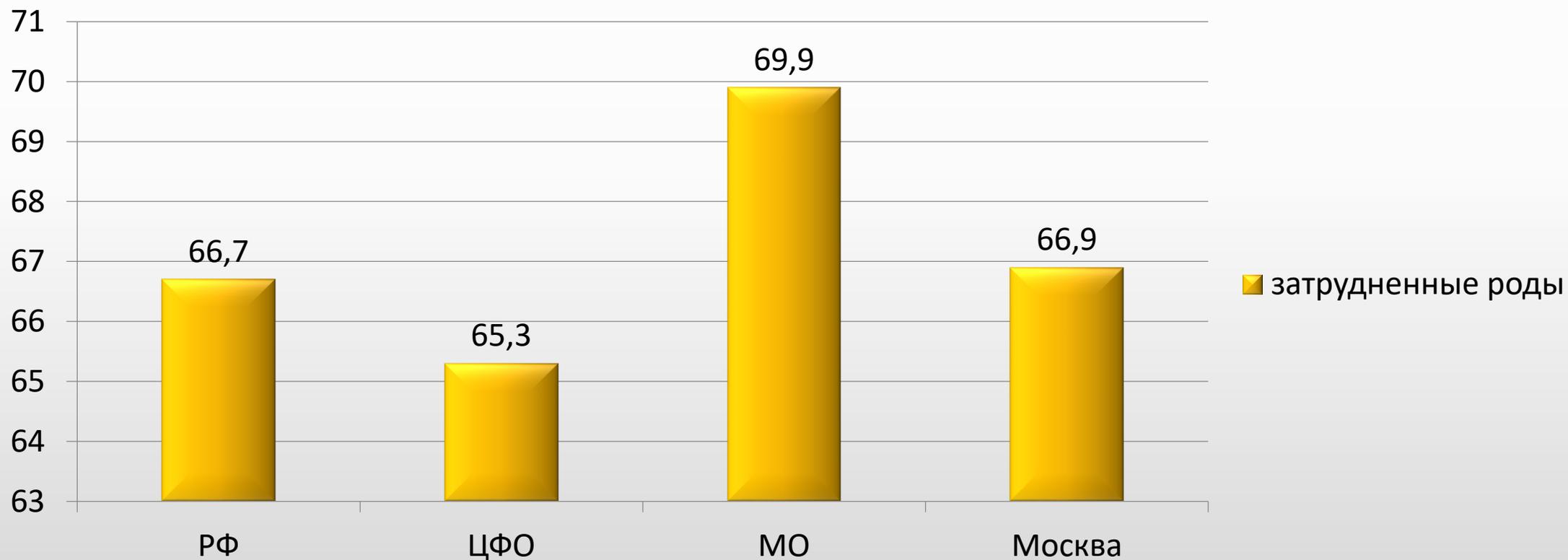
Заболеваемость женщин, осложнения течения родов и послеродового периода (на 1000 родов) (по данным Росстата на 2015 г)

Причины кровотечений на 1000 родов.



Заболееваемость женщин, осложнения течения родов и послеродового периода (на 1000 родов) (по данным Росстата на 2015 г)

затрудненные роды

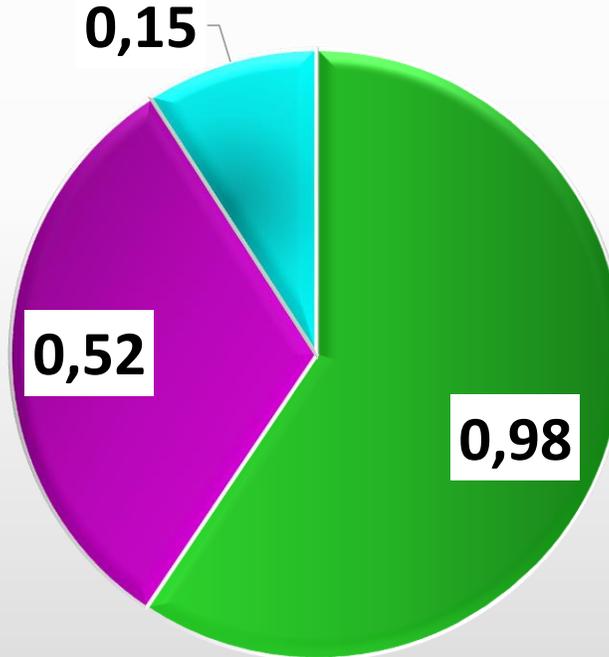


Кровотечения. Летальность.

(По данным Росстата на 2015 г)



Летальность в 25,7% случаев акушерских кровотечений не предотвратима!



■ Отслойка ■ послеродовые ■ внематочная бер.



• **СЕПСИС** — угрожающая жизни органная дисфункция, причиной которой является **дисрегуляторный** ответ организма на инфекцию;

- Органную дисфункцию следует рассматривать как **острые изменения в общем количестве баллов** по шкале Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) на ≥ 2 пункта, как следствие инфекции.
- При этом, если исходное количество баллов по шкале неизвестно, его следует принимать как «0» для оценки настоящего состояния.
- Баллы по **SOFA ≥ 2** пунктов отображают **вероятность летального исхода на уровне 10%** в общепольничной популяции, что подчеркивает всю тяжесть состояния;

Сепсис занимает 10 - место среди причин смерти населения

Септическая летальность у реанимационных больных по данным разных авторов **составляет от 40% до 70%**, **присоединение СПОН увеличивает летальность до 85%**

т.е.

В Мире от сепсиса каждый день умирает около 1400 человек.

Затраты на лечение пациентов с сепсисом в отделениях ОРИТ отнимают **до 40% от общего бюджета**, выделенного на лечение всех нозологий.

Затраты на одного больного в течение 3-х недель могут превысить 70-90 тысяч долларов

Чаще всего к развитию сепсиса в акушерстве приводят ГВЗ матки и придатков:

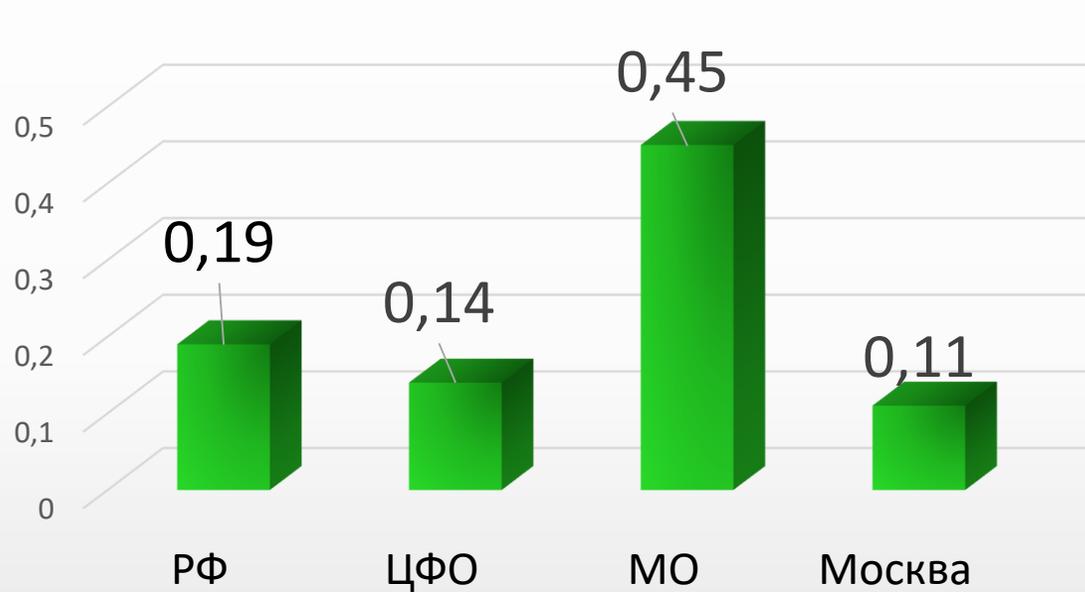
- эндометрит, аднексит или параметрит во время беременности или в родах (68,57%),

Хронические или острые экстрагенитальные воспалительные заболевания во время беременности или в родах:

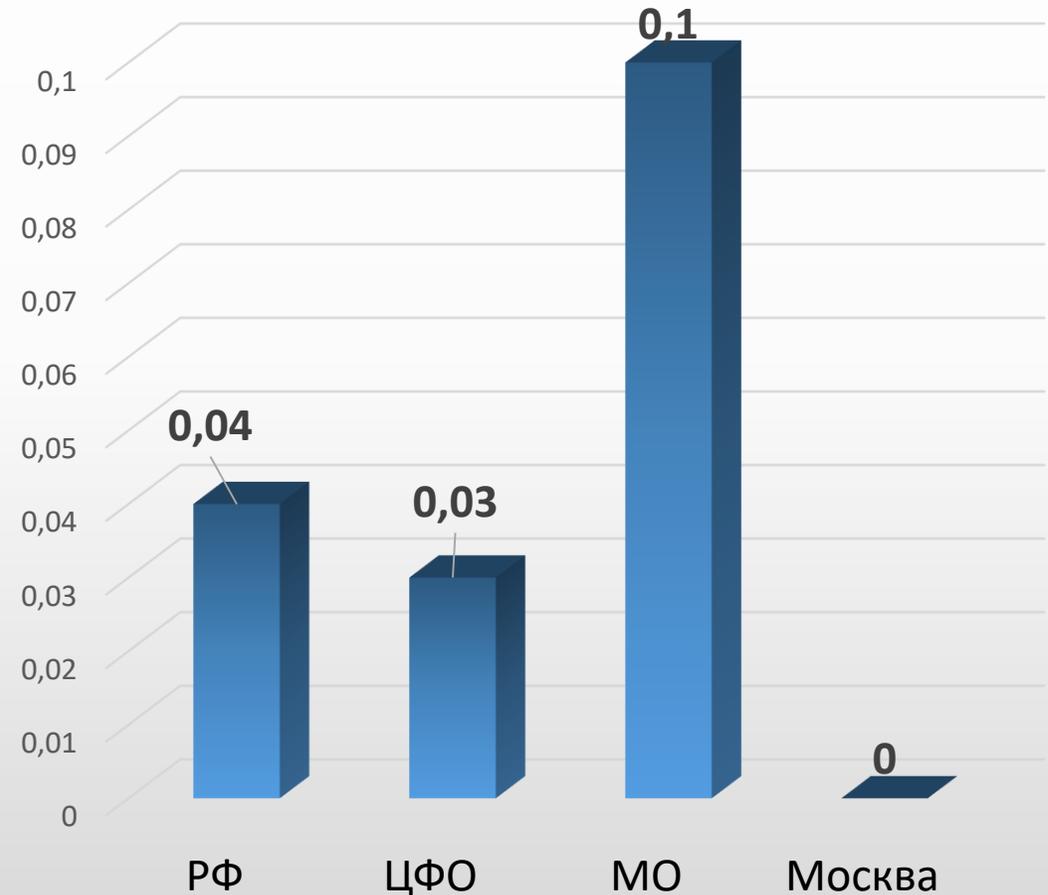
- заболевания желудочно-кишечного тракта (34,43%),
- пиелонефрит (28,57%),
- острая хирургическая патология (14,29%) и т.д.

Заболеваемость женщин, осложнения течения родов и послеродового периода (на 1000 родов) (по данным Росстата на 2015 г)

Послеродовый сепсис и акушерская эмболия



■ Послеродовый сепсис

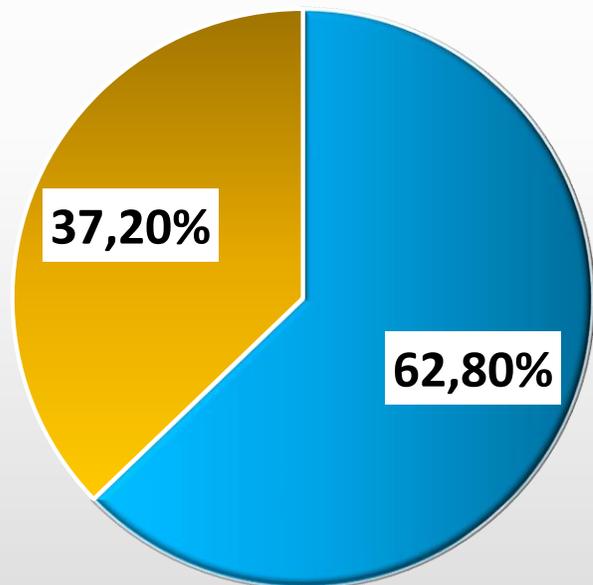


■ Акушерская эмболия

Летальность. (По данным Росстата 2015 г.)

Септические осложнения

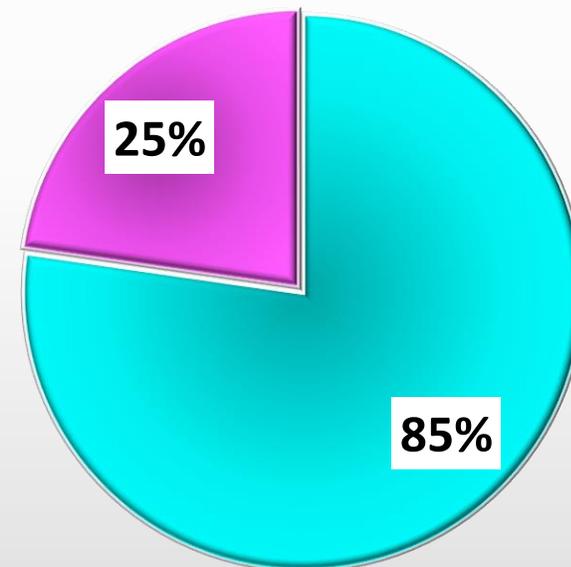
Летальность в 16,5% случаев не предотвратима!



■ Аборт ■ послеродовые

Акушерская эмболия.

87% случаев признаны неотвратимыми!



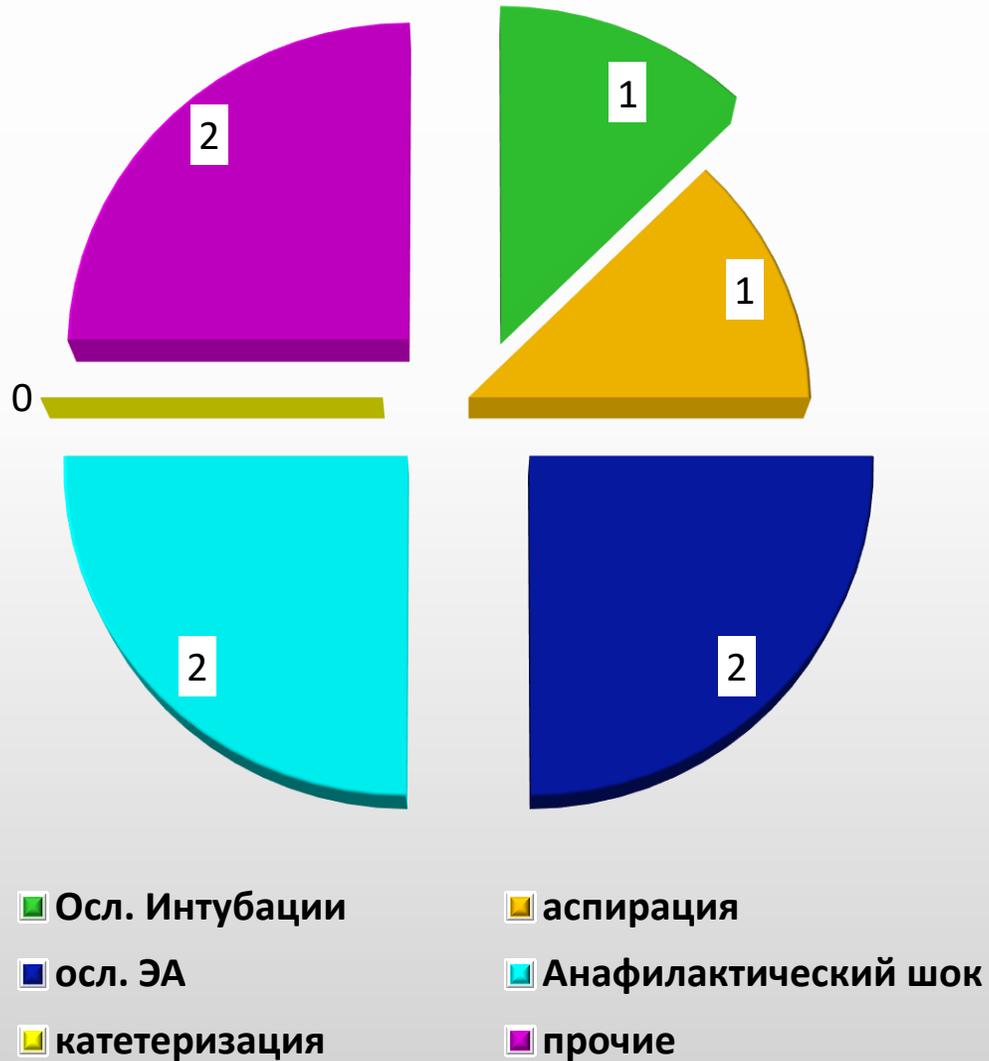
■ послеродовые осложнения ■ во время родов

Осложнения анестезии.

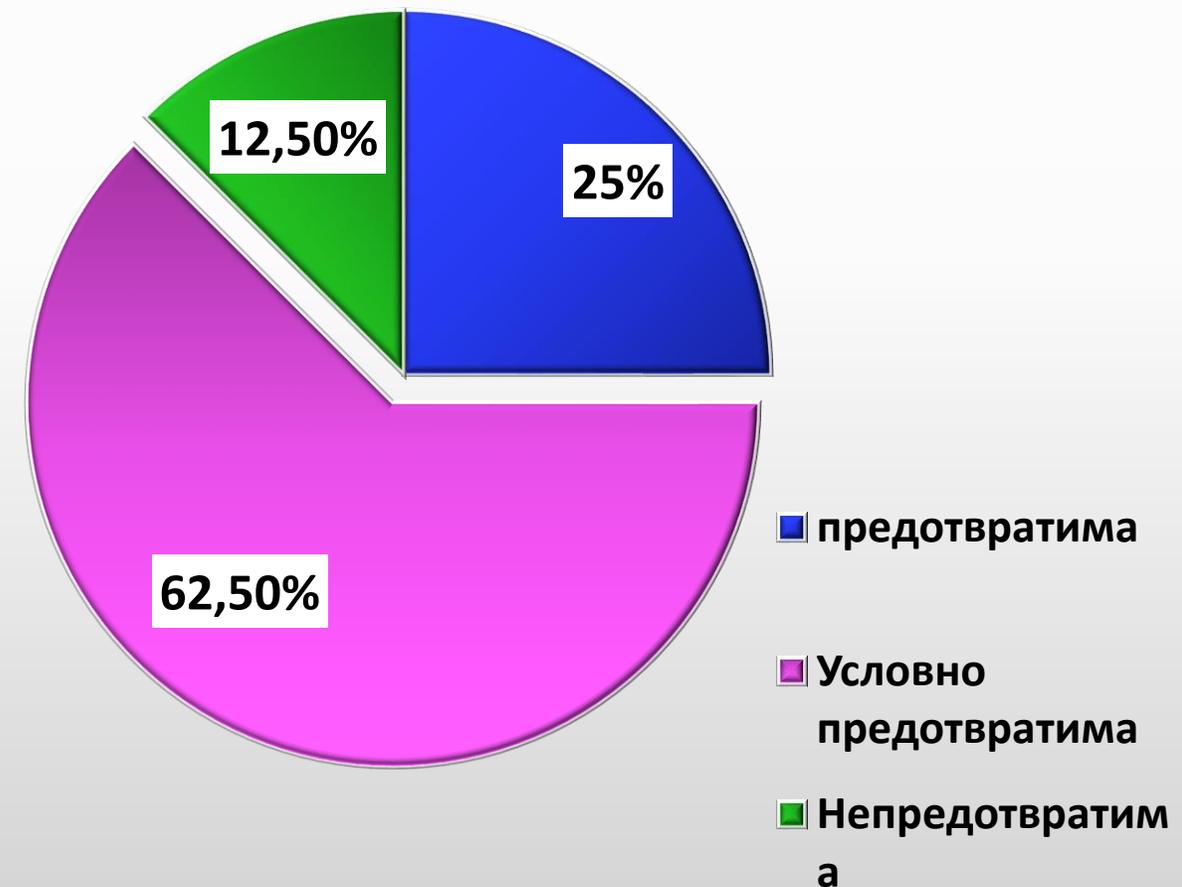
(По данным Росстата на 2015 г)



Летальность.



Предотвратимость летальности.



Принципы терапии ПОН

Первое направление - устранение действия пускового фактора или заболевания, (гнойная деструкция, тяжелая гиповолемия, легочная гипоксия, высокоинвазивная инфекция и т.д.).

Второе направление – восстановление **кислородного потока**, т.е. восстановление кислородтранспортной функции крови, терапию гиповолемии и гемоконцентрации, купирование расстройств гемореологии.

Третье направление - замещение, хотя бы временное, функции поврежденного органа или системы с помощью медикаментозных и экстракорпоральных методов.

Цель

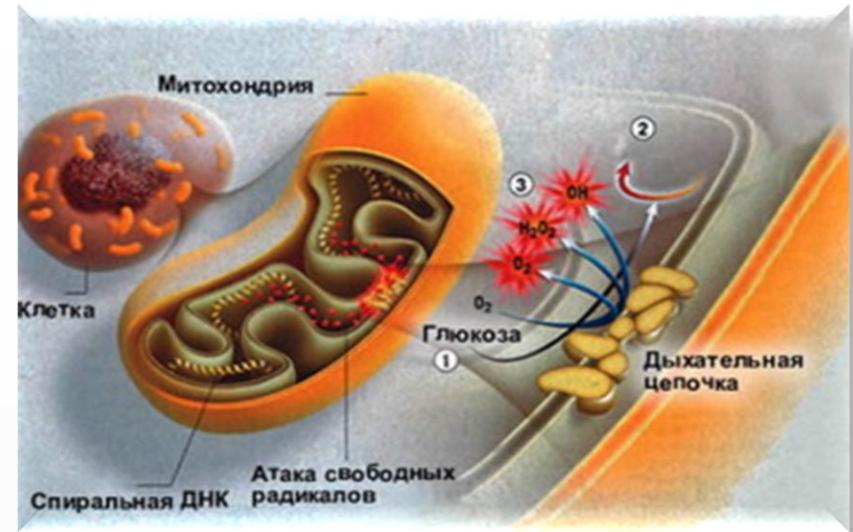
Достижение оптимального уровня DO_2 и VO_2

Достижение оптимального уровня микроциркуляции-
«терапия ориентированная на микроциркуляцию»

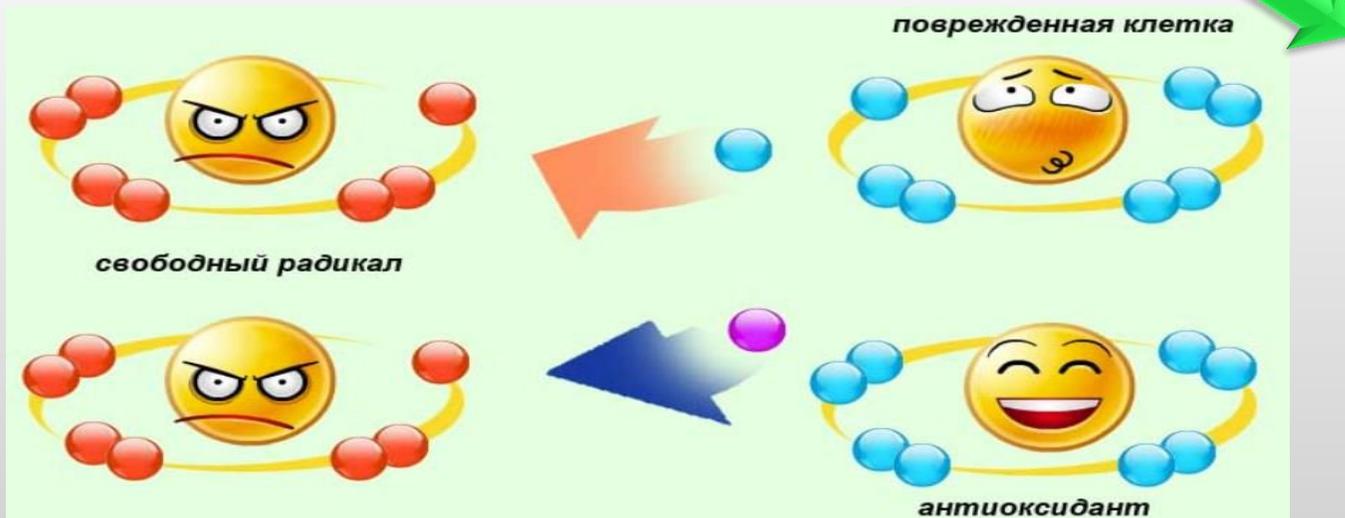
Профилактика ПОН

Восстановление адекватного газообмена, ликвидация явлений **тканевой гипоксии** сопровождаются **развитием реперфузионных** нарушений различной степени выраженности.

Основу указанного парадокса составляет резкая активация процессов перекисного окисления липидов, обусловленная поступлением кислорода в клетки, в которых содержится **большое количество восстановленных компонентов дыхательной цепи.**



Происходит сбрасывание электронов в обход дыхательной цепи непосредственно на молекулы **кислорода**, вследствие чего образуется большое количество **свободных радикалов.**



Энергетическая недостаточность

В результате повреждения клеточных и сосудистых мембран нарушается процесс **транспорта и утилизации энергетических субстратов и кислорода**.

Возникают энергодефицитные состояния, именуемые термином - **гипоэргоз**

- В 1986 С.Н. Ефуни и В.А Шпектор определили энергетическую недостаточность как **несоответствие** между **потребностью** организма (ткани, органа, клетки) в энергии и тем **ограниченным количеством макроэргов /АТФ/**, которое может в данный момент **использоваться** для поддержания структурной целостности и функциональной активности ткани или органа.

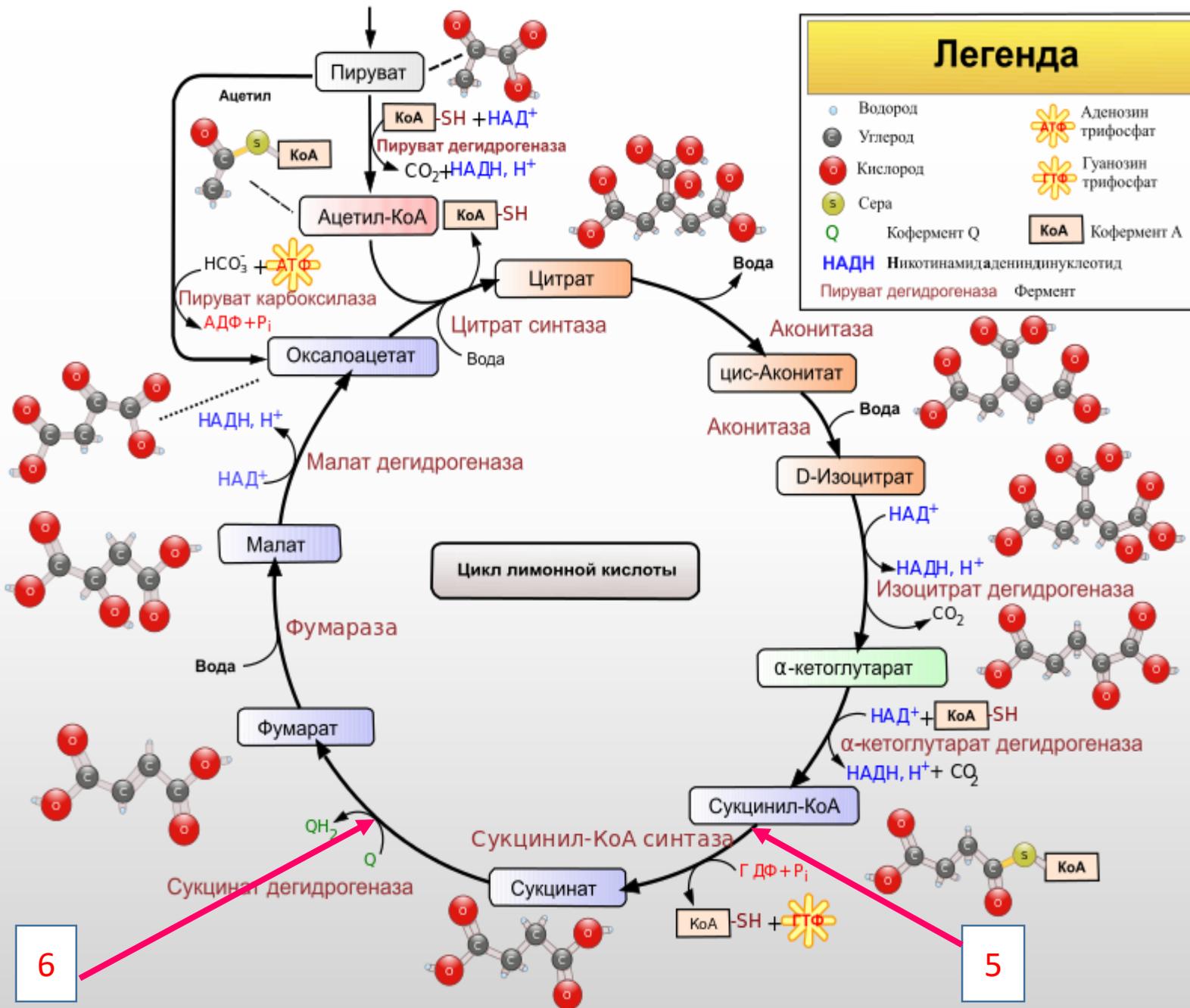
Развивающийся **дефицит АТФ**, по современным представлениям (Singer M, 2014), играет фундаментальную роль развитии **полиорганной недостаточности**.

Цікл трикарбонных кіслат (сокр. ЦТК, цикл Крэбса, цитратны цикл, цикл лимонной кислоты^[1]) — центральная часть **общего пути катаболизма**,

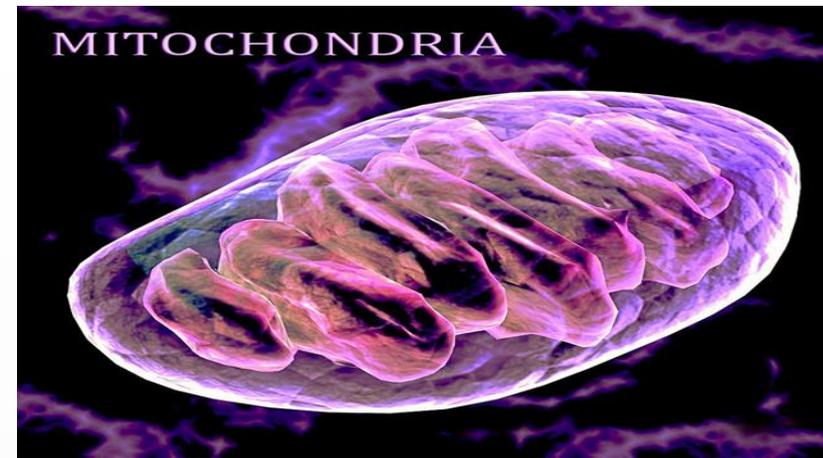
циклический биохимический процесс, в ходе которого ацетильные остатки ($\text{CH}_3\text{CO}-$) окисляются до CO_2 .

При этом за один цикл образуется 2 CO_2 , 3 $\text{НАД}\cdot\text{Н}$, 1 ФАДН_2 и 1 ГТФ (или АТФ).

Электроны, находящиеся на $\text{НАД}\cdot\text{Н}$ и ФАДН_2 , в дальнейшем переносятся на дыхательную цепь, где в ходе реакций окислительного фосфорилирования образуется АТФ.



Окисление сукцината в 6-ой реакции ЦТК осуществляется **сукцинилдегидрогеназой**.



- **Сукцинилдегидрогеназа** локализуется на внутренней поверхности внутренней мембраны **МИТОХОНДРИЙ**
- Характерной особенностью данного фермента является **независимость его активности** от соотношения НАД/НАД⁺
- Данный феномен позволяет **сохранить энергосинтезирующую функцию митохондрий в условиях гипоксии**, при нарушении НАД-зависимого дыхания клеток.
- Это феномен получил название **«монополизации дыхательной цепи»**- быстрый ресинтез АТФ клетками и **повышения их антиоксидантной активности**.



«Общее обезболивание в хирургии»

И.С. Жоров. 1959 г, МЕДГИЗ-МОСКВА.

- «В то время как окислительные процессы, относящиеся к глюкозе, пировиноградной и молочной кислоте **тормозятся под действием наркотиков**, гликолитический процесс **через стадию сукциновой кислоты остается не затронутым**.
- Курьезным оказался и тот факт, что **сукцинаты ускользают** не только от действия наркотиков, но и от действия **конвульсивных ядов** (метразол и пикротоксин)»

- При гипоксии происходит **повышение сукцината (ЯК)** в крови, как за счет снижения активности **сукцилдегидрогеназы**, так и за счет реверсии ЦТК (6-8 реакции идут в обратном направлении).
- Выполняя каталитическую функцию в ЦТК, **ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА (СУКЦИНАТ)** **снижает концентрацию лактата, пирувата и цитрата**, накапливающихся на ранних стадиях гипоксии .

(Афанасьев В.В. 2008)

В результате эксперимента, проведённого *Nowak G et al* (2008) определено, что: в клетках, поврежденных оксидантом, добавленный **сукцинат** не только **увеличивал синтез АТФ**, но **и ускорял** восстановление активности митохондриального комплекса II и **снижал образование малонового диальдегида** – маркёра перекисного окисления липидов.

Эффекты сукцината

Brealy D et al (2002), а позже *Protti A et al (2007)* в исследованиях на животных *ex vivo* показали, что **при сепсисе** в результате окислительного стресса происходит падение уровня окислительного фосфорилирования, проявляющееся **снижением утилизации кислорода, даже при его достаточном напряжении в тканях.**



В эксперименте *Protti* **добавленный сукцинат увеличивал митохондриальное потребление кислорода** в скелетных мышцах крыс с перитонитом, что позволяет **рассматривать применение сукцината как потенциальную стратегию по улучшению функции митохондрий при сепсисе.**

Brealey D, Brand M, Hargreaves I et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. Lancet 2002;360(9328):219-23.

Protti A, Carré J, Frost M et al. Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle. Crit Care Med. 2007; 35(9):2150-5.

- Стимуляция **сукцинатных** рецепторов в **тромбоцитах**, в экспериментальных условиях, **повышала их способность к агрегации.**
- Экспрессия GPR91 (*Succinate receptor 1 (SUCNR1)*) определена в **нейронах и астроцитах коры головного мозга.** (*Homberg C 2011*)
- *Hamel D et al, (2014)* выяснили, что **сукцинат**, как лиганд GPR91, играет ведущую роль в **неоваскуляризации ткани мозга при его ишемическом повреждении.**

Homberg C, Gidlöf O, Tan C et al. Succinate independently stimulates full platelet activation via cAMP and phosphoinositide 3-kinase-β signaling. J Thromb Haemost. 2011; 9(2):361-72. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04158.x.

Hamel D, Sanchez M, Duhamel F et al. G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014 Feb;34(2):285-93. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.30213

В недавнем исследовании S. P. Whelan (2014) отмечено, что **при сепсисе** метаболические расстройства и повышение анаэробного дыхания **происходило еще до значимых сдвигов гемодинамики.**



Это доказывает то, что **период ранней адаптации к гипоксии** предшествует гемодинамическим расстройствам и **устранять митохондриальную дисфункцию** (как следствие гипоксии и энергетического дефицита) **нужно до гемодинамической катастрофы или в ранние сроки после таковой.**

• Способность **сукцината и фумарата** к внутриклеточному окислению с заменой одной молекулы водорода (H) на натрий (Na), с **образованием бикарбоната** (NaHCO_3) может быть уникальной, с точки зрения возможности **купирования внутриклеточного метаболического ацидоза** – последствий перенесённой гипоксии любой этиологии.

Полное окисление одной молекулы **янтарной кислоты** может в реакциях окислительного фосфорилирования давать 5 молекул АТФ, а фумаровой – 3.



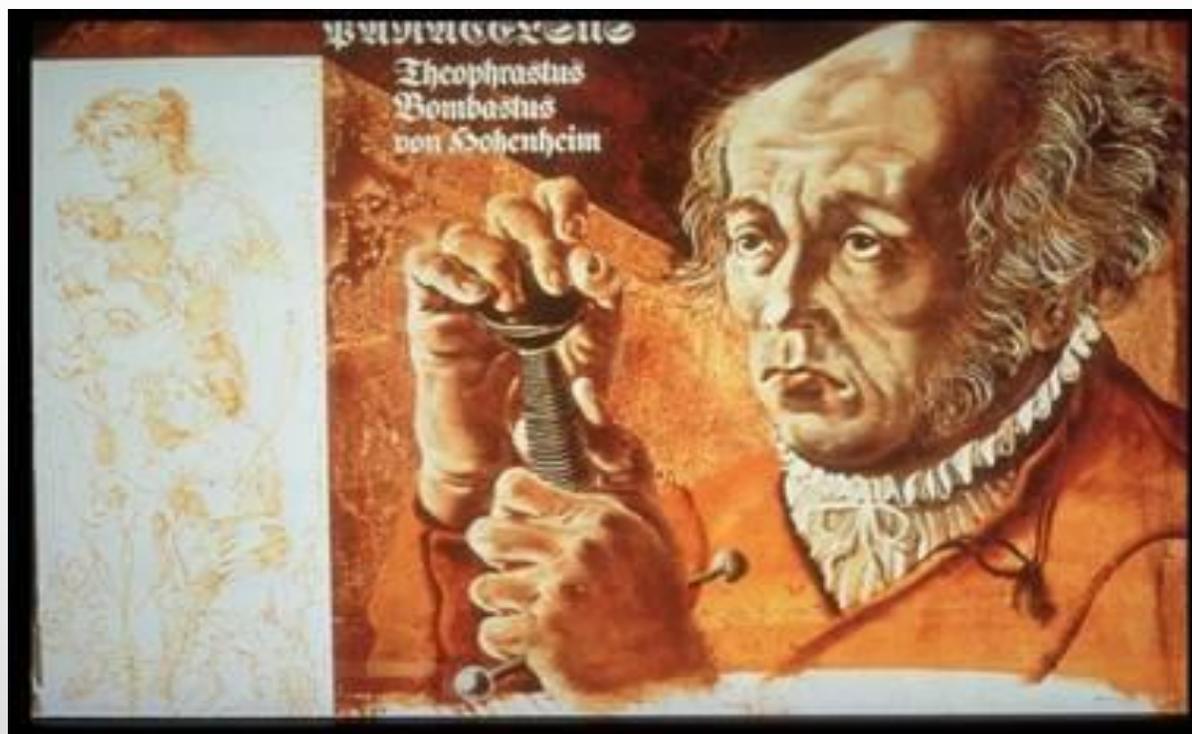
Энергетическая ценность сукцината более, чем в 2 раза превышает энергию, получаемую **путем анаэробного гликолиза (3 АТФ)**

Ликвидация **внутриклеточного ацидоза** способна привести к **восстановлению активности ферментного каскада цикла Кребса** и цепочки ферментов окислительного фосфорилирования.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФУЗИОННЫХ АНТИГИПОКСАНТОВ

Раствор	Состав, ммоль/л									
	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Ацетат	Лактат	Субстраты	Осмолярность
Плазма крови	135-145	3,5-5.5	2,4-2,6	0,75-1,1	96-105	26-30	-	-	-	280-290
ИЗООСМОЛЯРНЫЕ РАСТВОРЫ										
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	-	24	-	Малат – 5	304
ГИПООСМОЛЯРНЫЕ РАСТВОРЫ										
Стерофундин Г5	140	4	2,5	1	141	-	-	-	Малат – 10 Глюкоза – 50 г/л	270
ГИПЕРОСМОЛЯРНЫЕ РАСТВОРЫ										
Мафусол	280	4	-	1,2	109	-	-	-	Фумарат – 86	410
Поли-оксифумарин	280	4	-	1,2	109	-	-	-	Фумарат – 86	410
Реамберин 1,5%	142,4	4	-	1,2	109	-	-	-	Сукцинат – 44,7 N-МГА – 44,7	313

лекарство или яд – зависит от дозы...



Парацельс

A photograph of a modern, multi-story hotel building with a curved facade and many windows. The building is the Renaissance hotel. The text is overlaid on the image.

28-30 октября 2017

**II Пленум правления Ассоциации акушерских
анестезиологов-реаниматологов**

RENAISSANCE

Спасибо за терпение и внимание!

gridchik10@rambler.ru

Роль **Реамберина** в модуляции метаболического ответа у больных с сепсисом
А.В. Коломоец, Н.Н. Мосенцев (Днепропетровск, 2007)

1. Применение препарата на основе янтарной кислоты – реамберина у больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком **оказывает модулирующее влияние на метаболизм**, что сопровождается катализацией аэробного дыхания с **пополнением общего пула макроэргических соединений, восстановлением цитоплазматического и митохондриального редокси-статуса, устранением митохондриальной дисфункции и ограничением гиперметаболического ответа на воспаление.**

2. Модуляция **острофазового ответа** на воспаление под **влиянием реамберина** проявляется восстановлением функции печени, стимуляцией синтеза протеинов острой фазы положительного действия - белков системы протеина С, и **ограничением продукции острофазовых белков с отрицательным знаком** - С-реактивного белка, фибриногена.

3. Модуляция метаболического ответа и острофазовой реакции печени на воспаление снижает риск развития органной дисфункции – недостаточности, **способствует повышению выживаемости и качества жизни у больных с сепсисом и септическим шоком.**