



Синдром полиорганной недостаточности

Профессор **Гридчик Ирина Евгеньевна**
ФГБОУ ДПО РМАНПО

Кафедра анестезиологии и реаниматологии
Зав. кафедрой профессор Молчанов И.В.

Волгоград 2018

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.

СПОН

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

Характеристика синдрома Полиорганной недостаточности



НАИБОЛЕЕ СЛОЖНАЯ ПАТОЛОГИЯ В
ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

МОЛНИЕНОСНОЕ НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ
ОРГАНОВ И СИСТЕМ

КОЛОССАЛЬНЫЕ РАСХОДЫ НА ЛЕЧЕНИЕ

ЧАСТЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
НА ФОНЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

НЕИЗБЕЖНАЯ СМЕРТЬ БЕЗ ИНТЕНСИВНОЙ
ТЕРАПИИ

Этиология

Первичная

- Посттравматическая
- Постгеморрагическая
- Септическая
- Панкреатогенная
- Постреанимационная

Вторичная

- Возникающая на фоне первичной
- Ярогенная (А.П. Зильбер 1995)

**Нарушения
функции трех и
более органов
сопровождается
85% летальностью**



**Однако почти 90% случаев
ПОН имеют инфекционную
природу , при этом уровень
летальности колеблется от 35
до 85 % и более.**

Фазы СПОН

Индукционная фаза

- Синтез гуморальных факторов, запускающих реакцию системного воспаления

Каскадная фаза

- Активация каскадов каликреин-кининовой системы, системы арахидоновой кислоты, системы гемостаза

Фаза вторичной аутоагрессии

- Предельной выраженной органной дисфункции и стабильного гиперметаболизма
- Организм теряет способность к самостоятельной регуляции гомеостаза

Патофизиологические гипотезы

КОНЦЕПЦИЯ ГИПЕРВОСПАЛЕНИЯ

СПОН

ТЕОРИЯ ИММУННОЙ ДЕПРЕССИИ

ИНФЕКЦИОННО-КИШЕЧНАЯ ТЕОРИЯ

ТЕОРИЯ МАКРОФАГОВ ИЛИ СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

ТЕОРИЯ ХАОСА

ТЕОРИЯ ГИПОЭРГОЗА

ГИПОТЕЗА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

ТЕОРИЯ «ДВОЙНОГО УДАРА»

ТЕОРИЯ ДЕЗОКСИИ

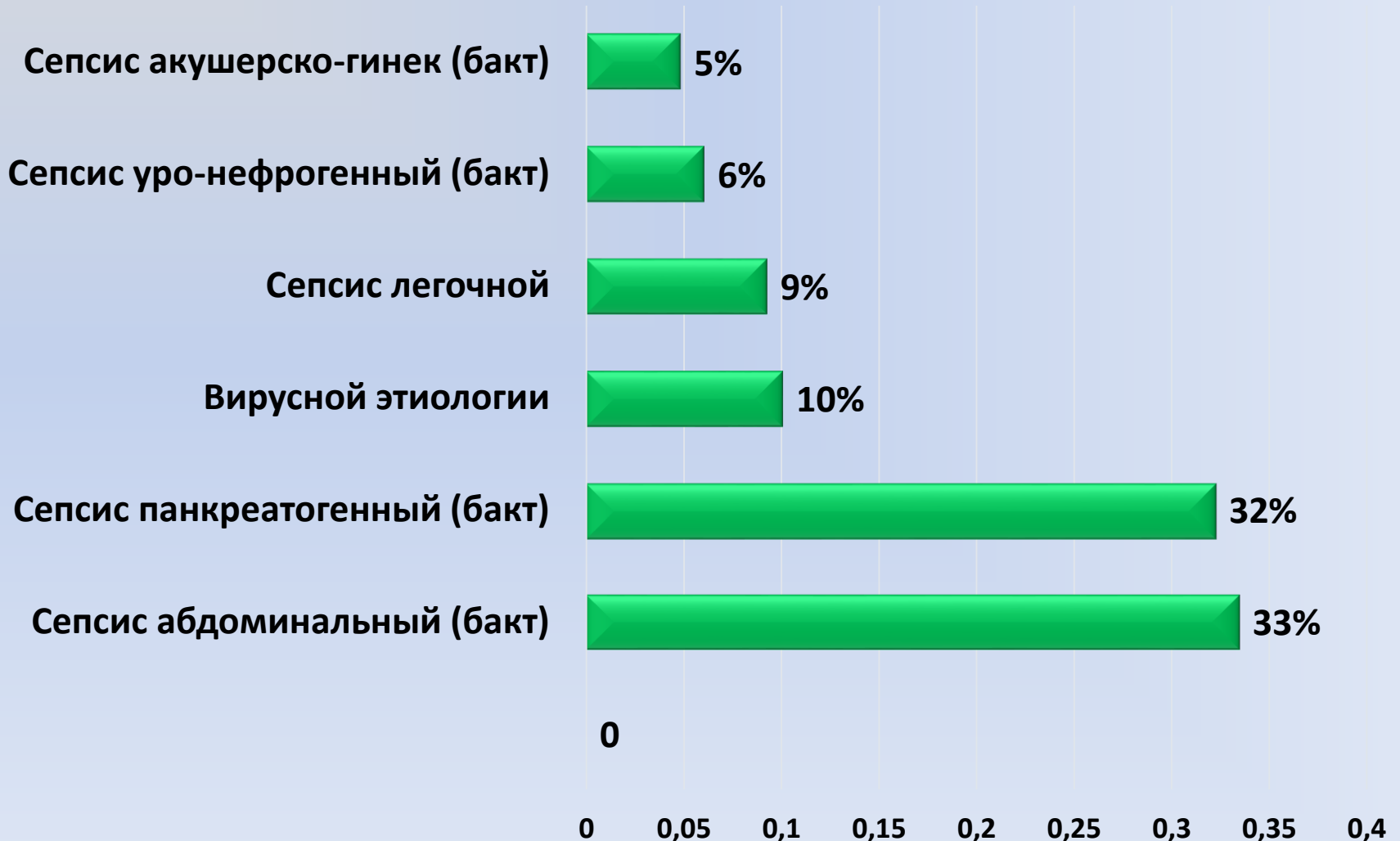
Причины СПОН несептической этиологии*

Доля пациентов в общей структуре СПОН, n=821



Причины СПОН септической этиологии*

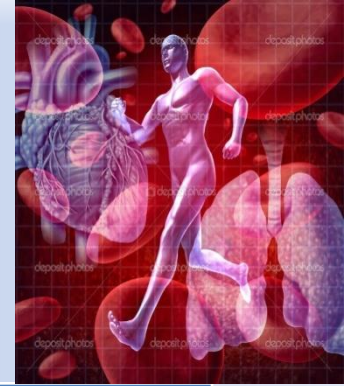
Доля пациентов в общей структуре СПОН, n=248



Раздел IV. 1. Коечный фонд и его использование Российская федерация 2016 г

Профиль	Число развернутых и свернутых на ремонт	Поступило пациентов
Реанимационные	28117	914064
Из них: реанимация новорожденных	3723	71361
Интенсивной терапии	3534 (12,5%)	119300 (13,0%)
Из них: ИТ новорожденных	684	16717

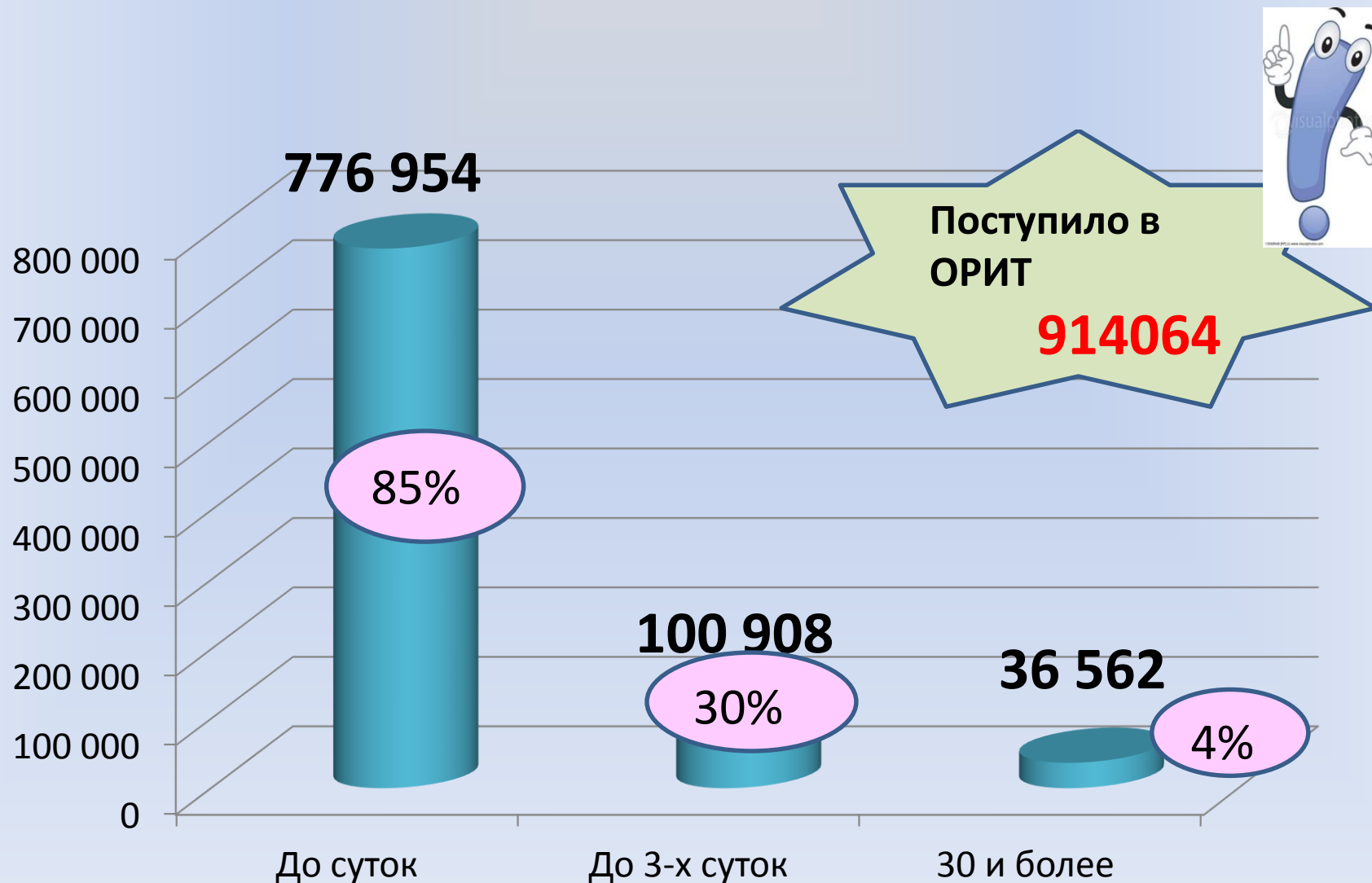
Реанимация.



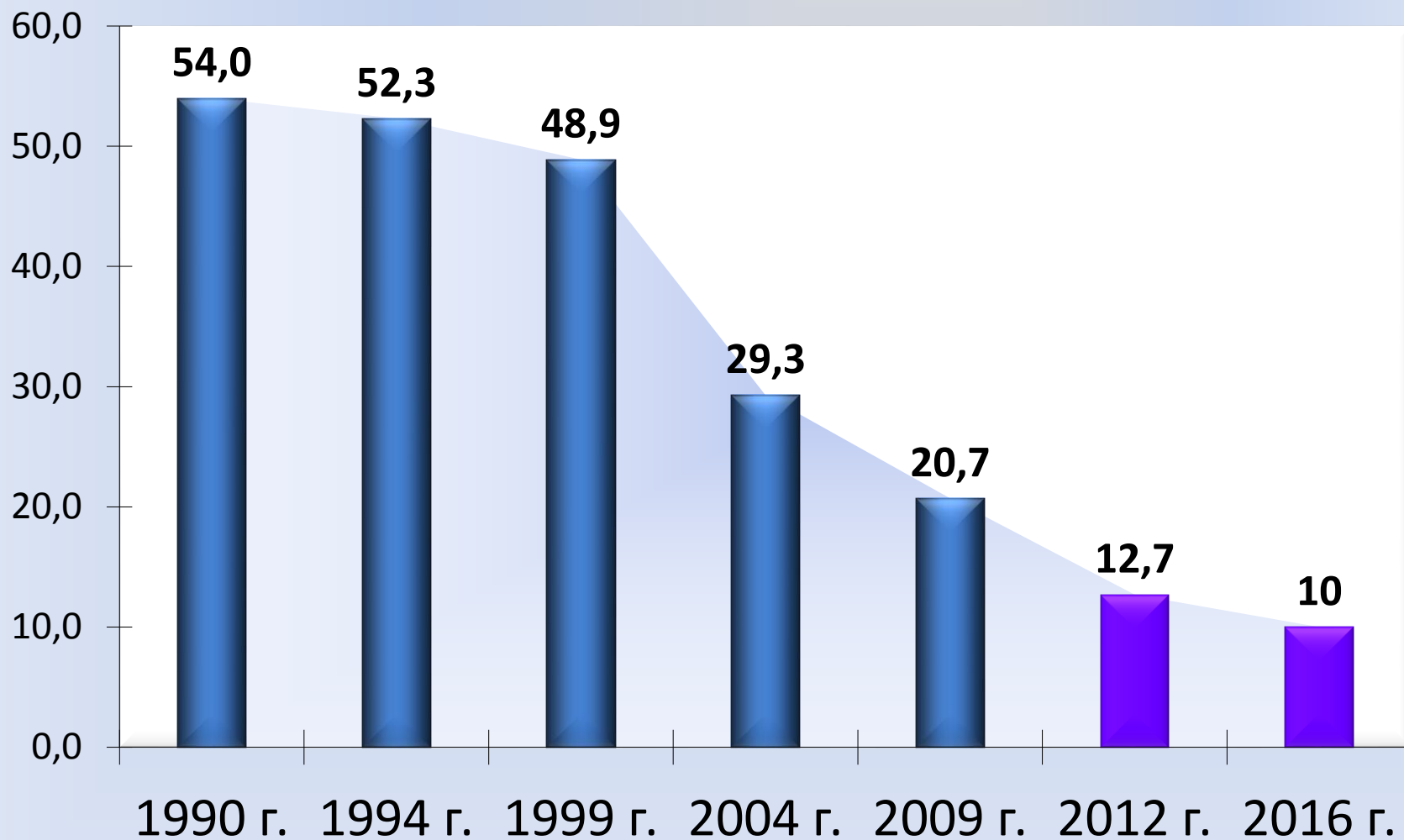
	2015	2016
Всего пролечено	418 264	694 582 (1 095 708)
Послеоперационные пациенты	46,7-50%	41,0%
СПОН	5,4%	4,7%
Не профильные пациенты	0,45%	0,40%

Замещение ЖВФ (2800)

ИВЛ, ЭКМО, ЭМО, контрпульсация, прессорная поддержка и др. в ОРИТ



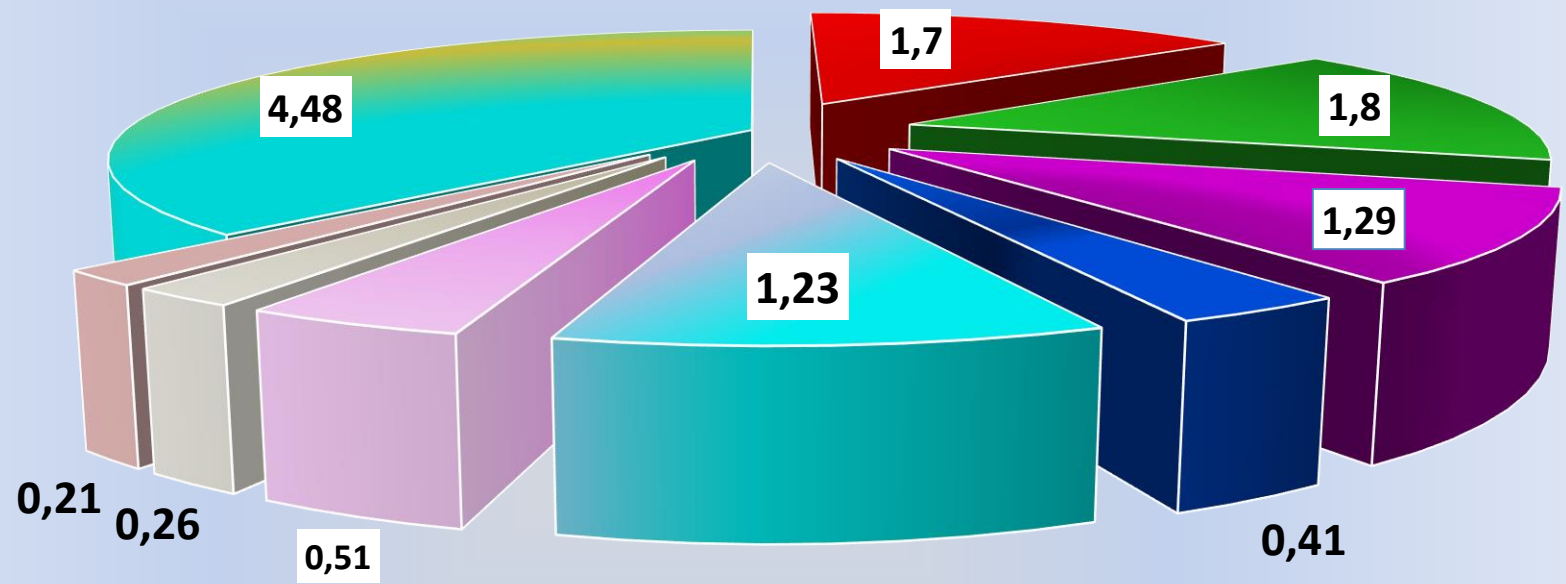
Динамика материнской смертности в РФ





• **Причины СПОН в акушерской клинике** (по данным Росстата на 1000 в 2016)

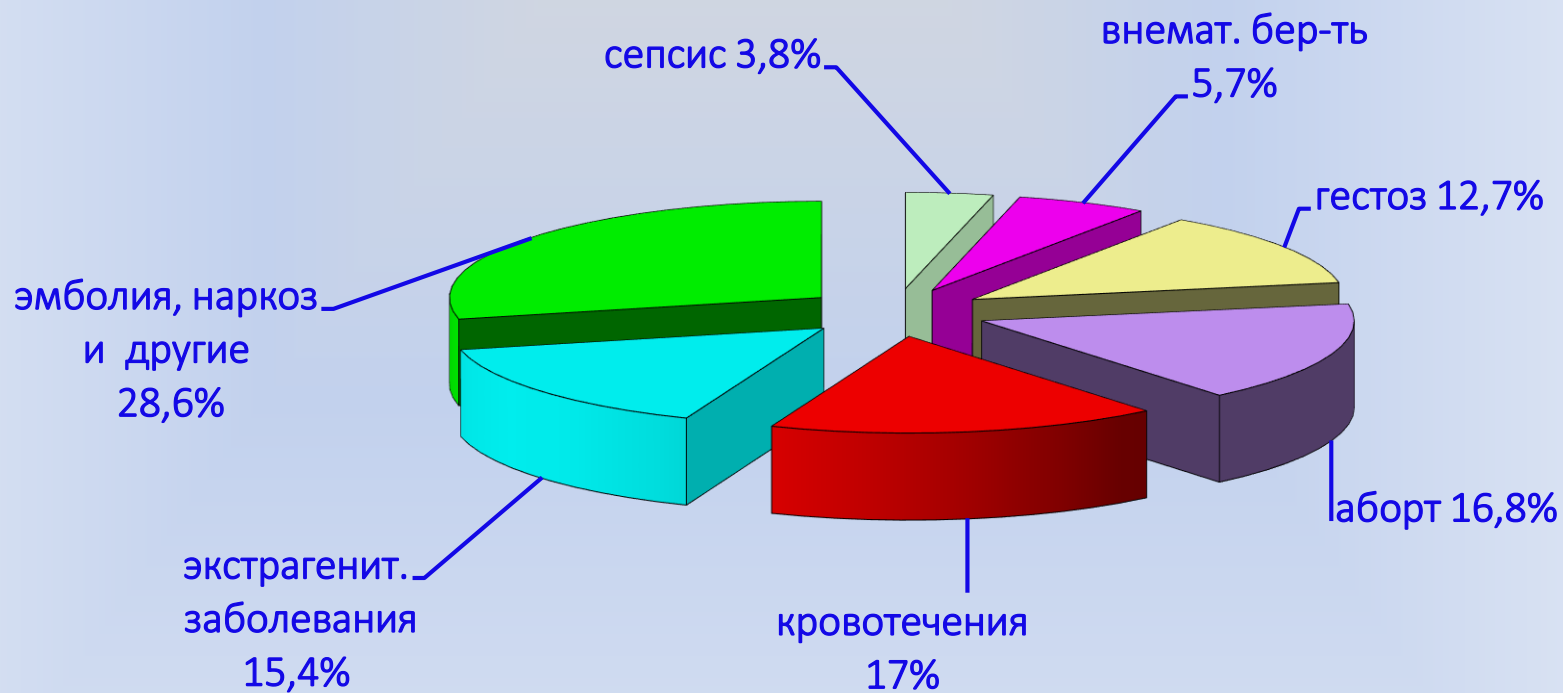
• **Летальность (10,3%)**



- Кровотечения
- Сепсис
- Ак. Эмболия
- Разрыв матки

- Презеклампися
- Осложнения анестезии
- ТЭЛА
- др. причины

Структура летальности (100%)



Предотвратимость материнской смертности

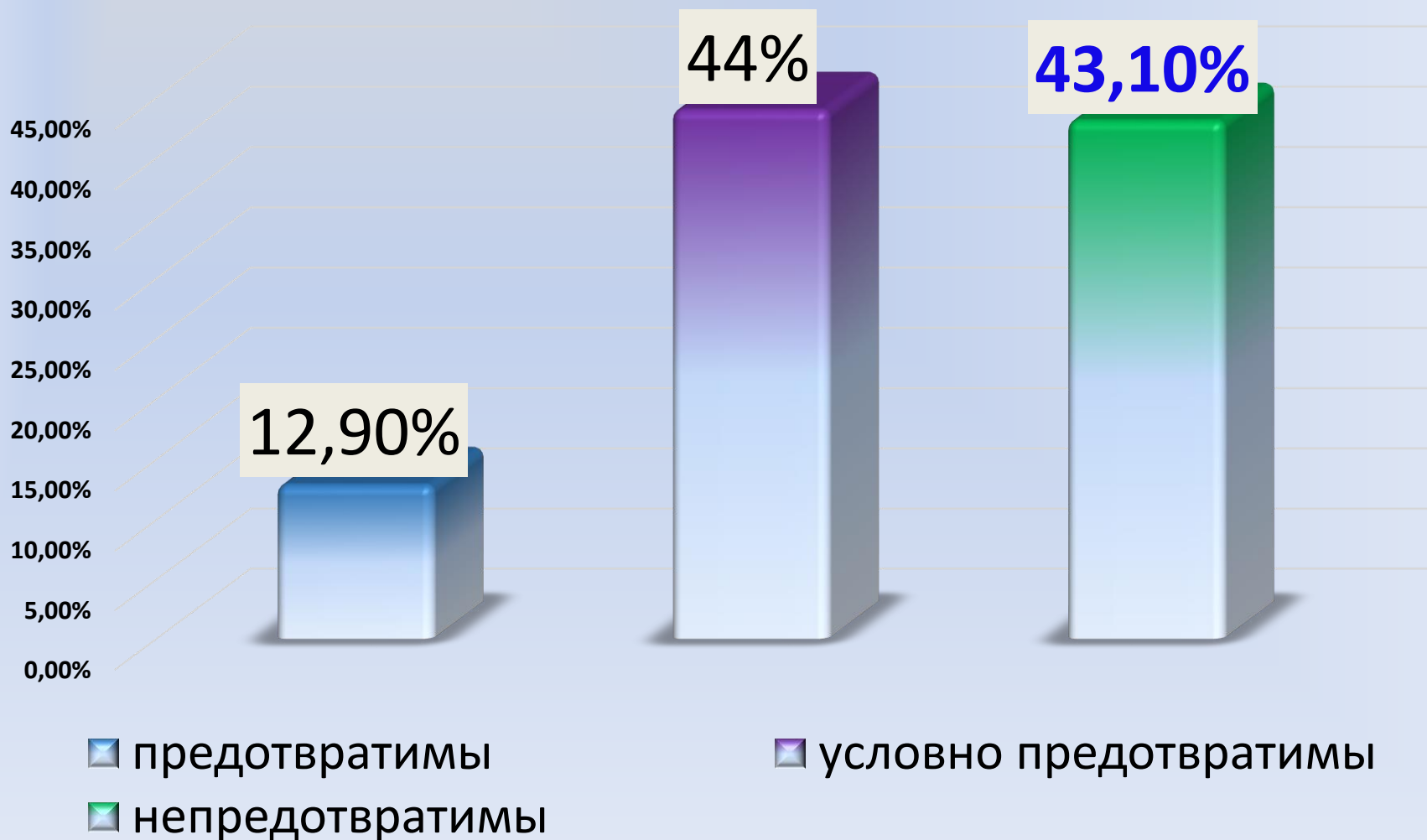


Материнская смертность во всех случаях предотвратима, т.к. можно не допустить беременности или прервать её.

Правильнее говорить об **управляемости**.

При тяжелой экстрагенитальной патологии (с-м Морфана, тяжелые пороки сердца, тяжелая гипертония, болезни легких, эндокринная патология, мультигенная тромбофилия и др., эмболии околоплодными водами, тромбоэмболии легочной артерии) ***управляемость не всегда возможна***.

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

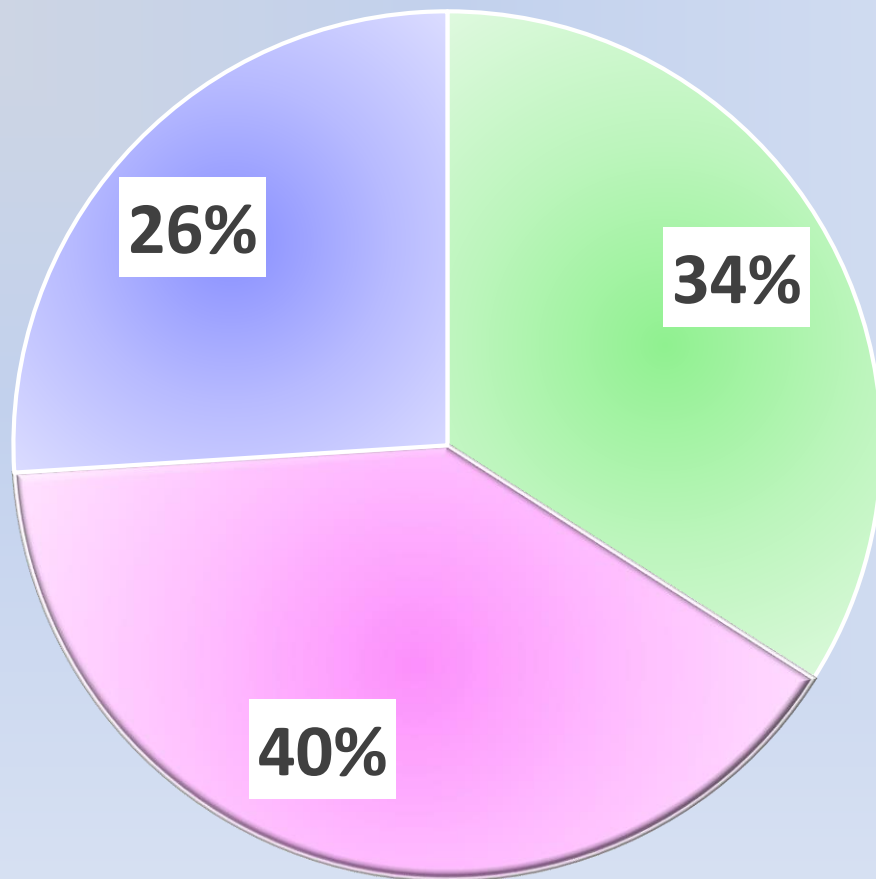
Частота - 5-7%

Наиболее частая управляемая причина материнской смертности;

Одна из частых причин преждевременных родов.

Преэклампсия. Летальность.

(По данным Росстата на 2016 г)



■ эклампсия ■ ОПП, HELP ■ коагулопатии

Причины массивных кровотечений (100%).

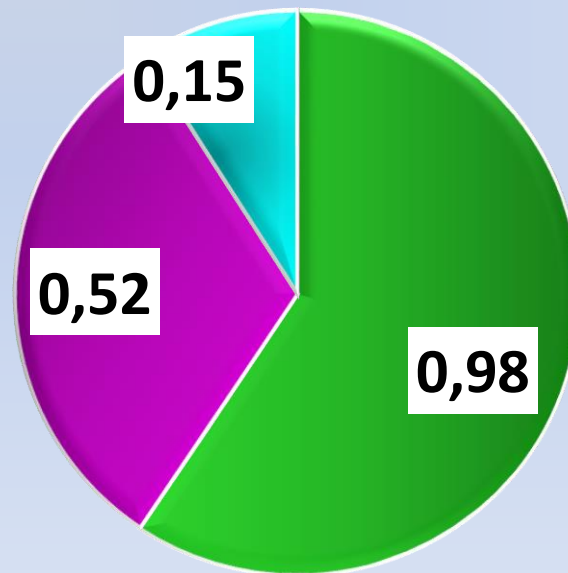
- Отслойка нормально расположенной плаценты – 35%,
- Предлежание плаценты – 15%,
- Вторичная гипотония – 10%,
- После септического шока – 8%,
- Врожденные нарушения гемостаза, тромбофилия - 8%
- Тяжелая преэклампсия – 7%,
- После амниотической эмболии – 5%,
- Внематочная беременность – 4%,
- Разрыв матки – 3%,
- Осложнения наркоза – 2%,
- Мертвый плод – 2%.

Кровотечения. Летальность.

(По данным Росстата на 2016 г)



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

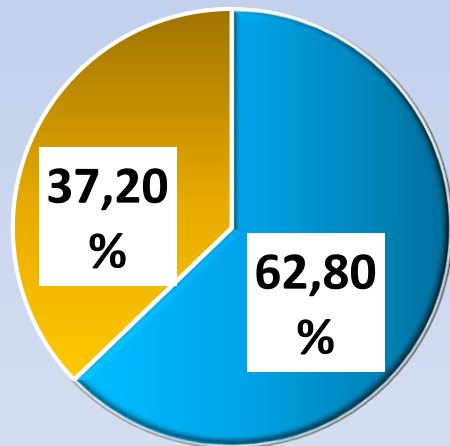


■ Отслойка ■ послеродовые ■ внематочная бер.

Летальность. (По данным Росстата 2016 г.)

Септические осложнения

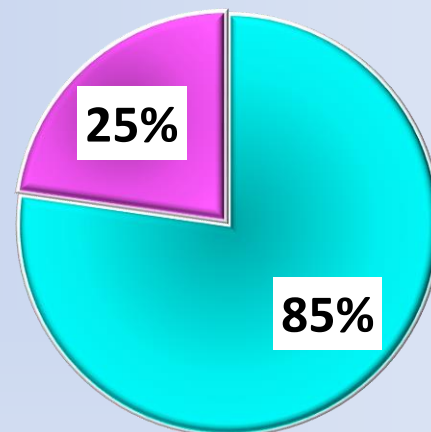
***Летальность в 16,5% случаев
не предотвратима!***



■ Аборт ■ послеродовые

Акушерская эмболия.

***87% случаев признаны
неотвратимыми!***



■ послеродовые осложнения
■ во время родов

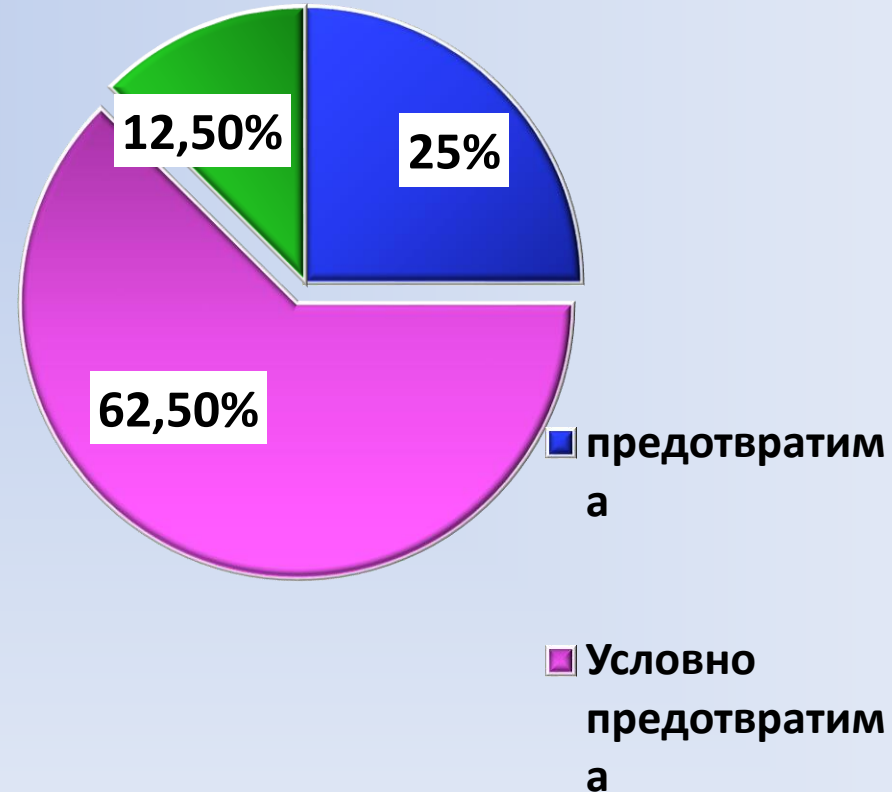
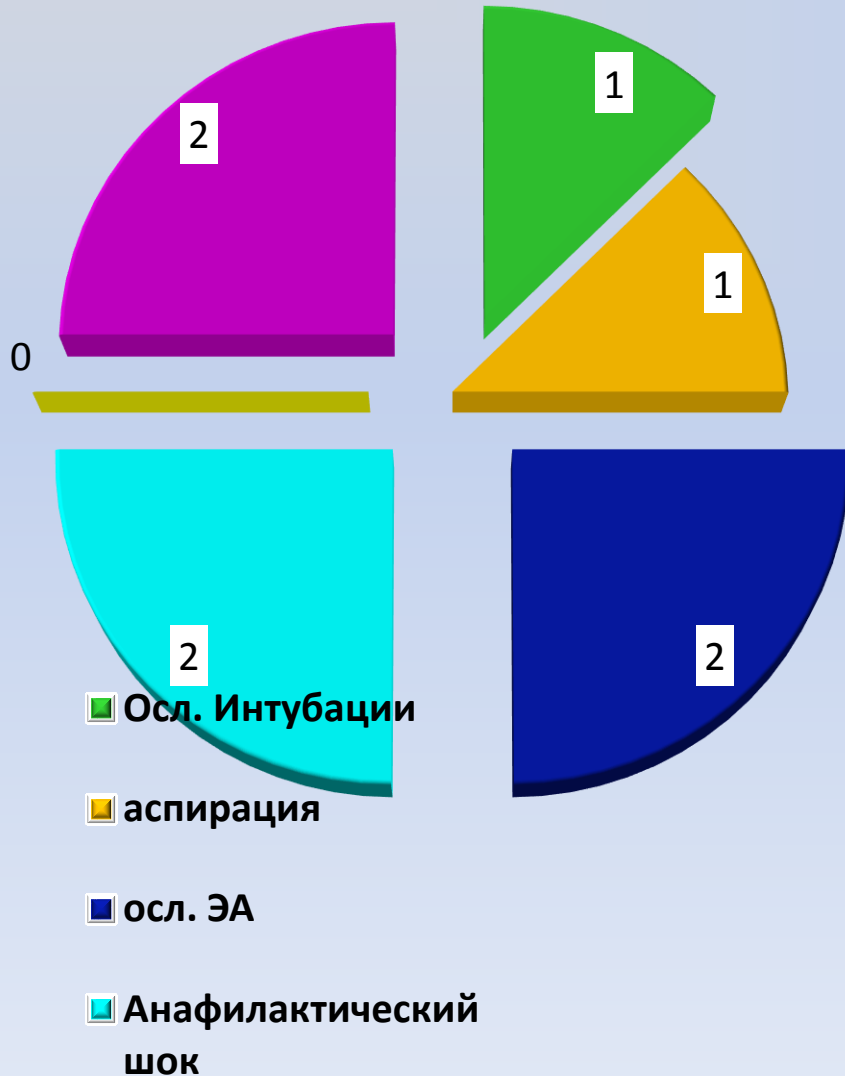
Осложнения анестезии.

(По данным Росстата на 2016 г)

Предотвратимость
летальности.

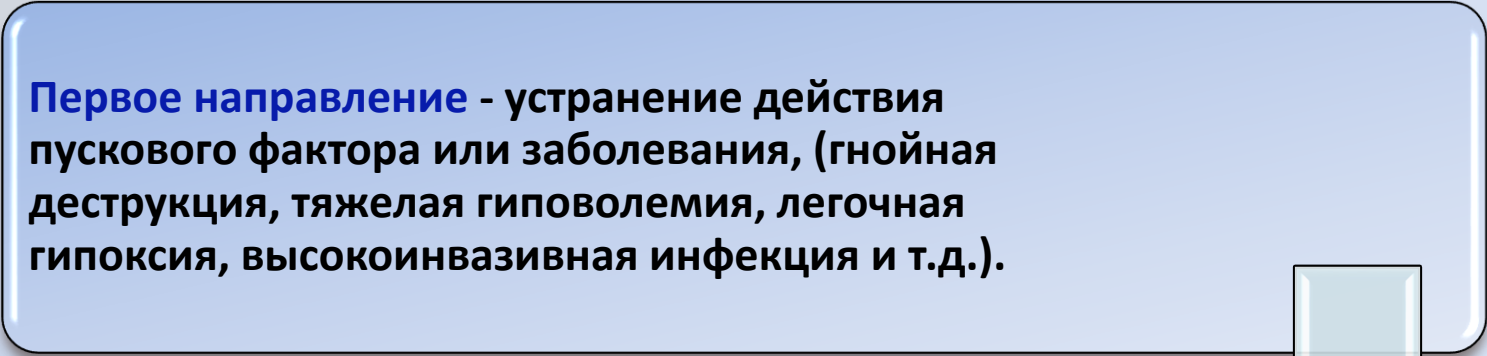


Летальность.

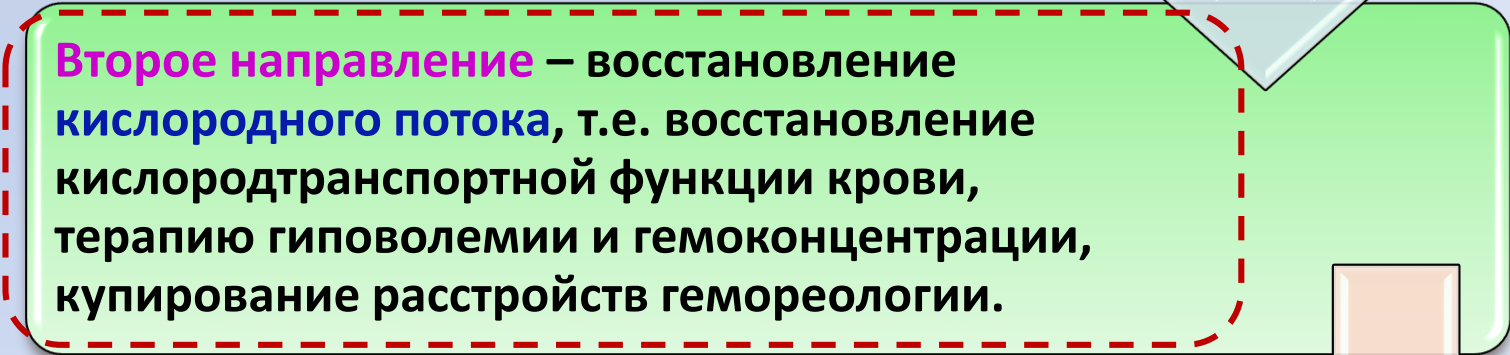


Принципы терапии ПОН

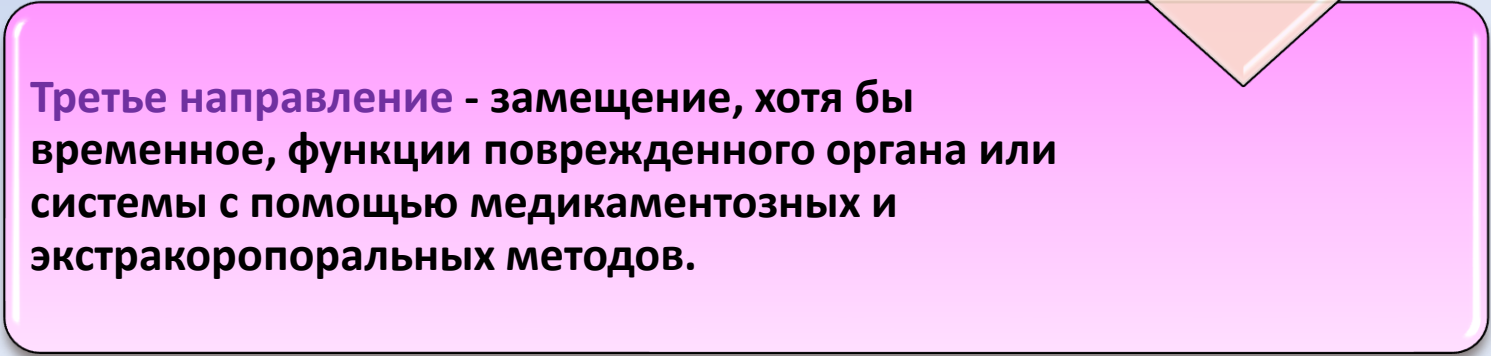
Первое направление - устранение действия пускового фактора или заболевания, (гнойная деструкция, тяжелая гиповолемия, легочная гипоксия, высокоинвазивная инфекция и т.д.).



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 второго направления

Достижение оптимального уровня DO_2 и VO_2

Достижение оптимального уровня микроциркуляции- «терапия ориентированная на микроциркуляцию»

Профилактика ПОН

ГИПОКСИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ



Ре

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

пер

- **Возникает кислородный, ионный и кальциевый парадокс**

фу

- Кислородный и йонный парадокс может быть скоррегирован сбалансированным электролитным раствором

зия

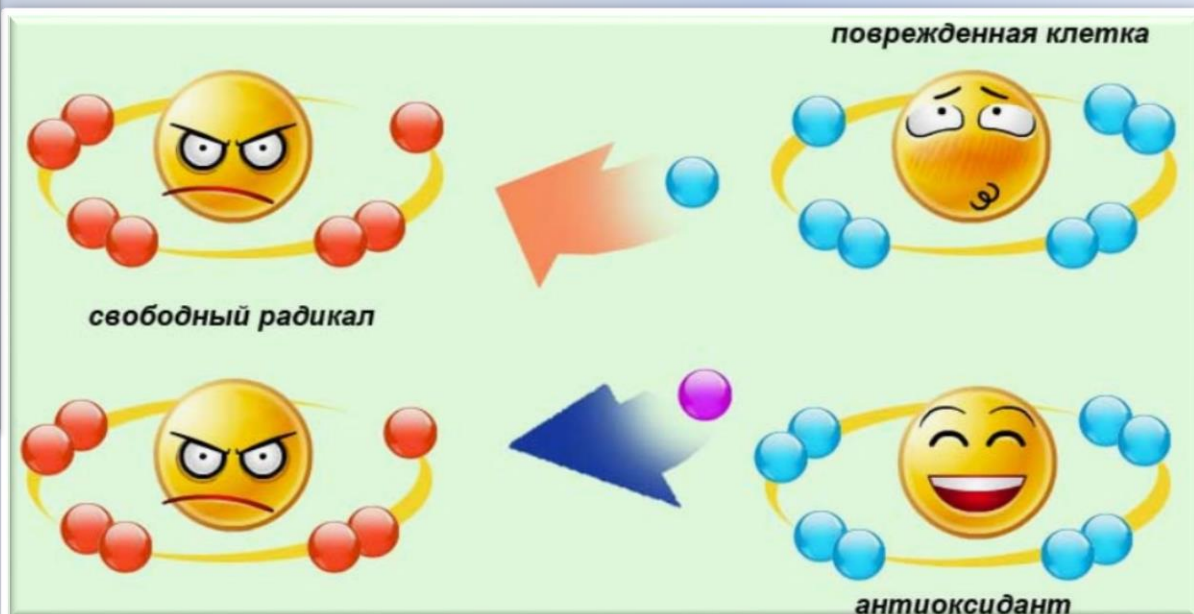
- Ca^{2+} парадокс будет прогрессировать, клетки будут перегружаться Ca^{2+} и гибнуть



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.**



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

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

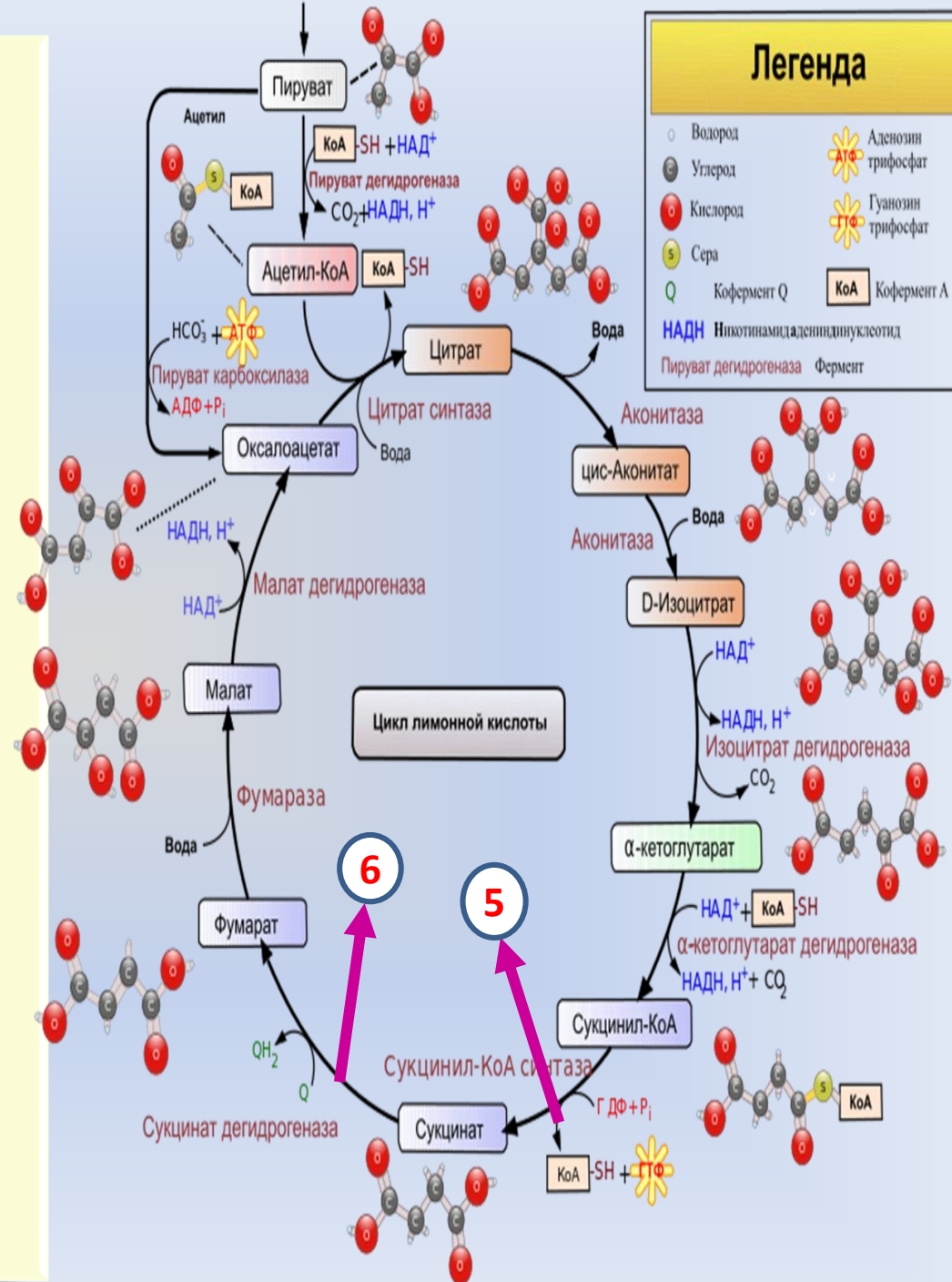


С.Н. Ефуня

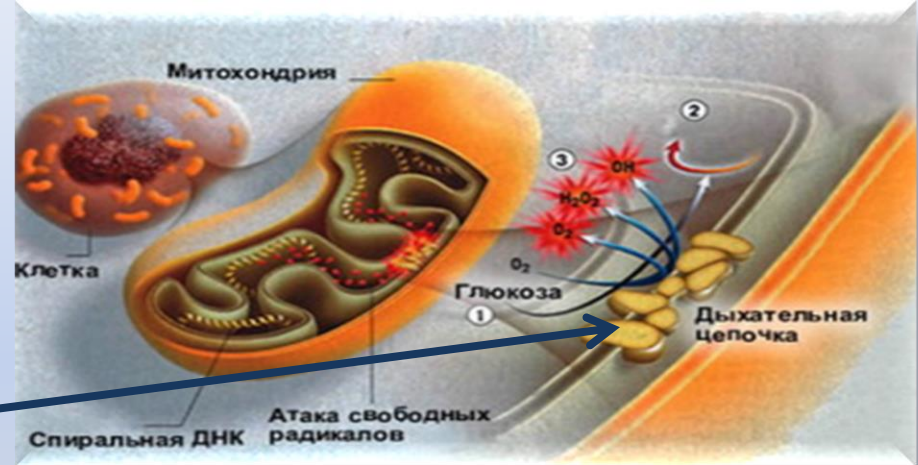
- В 1986 С.Н. Ефуня и В.А Шпектор определили энергетическую недостаточность как **несоответствие** между **потребностью** организма (ткани, органа, клетки) в энергии и тем **ограниченным количеством макроэргов /АТФ/**, которое может в данный момент **использоваться** для поддержания структурной целостности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

Энергия в организме находится в форме аденозинтрифосфата (АТФ).

- Основным субстратом для продукции АТФ является **глюкоза**.
- Когда уровень кислорода достаточен, глюкоза метаболизируется в цитозоле клетки до пирувата.
- Далее пируват поступает **в митохондрии**.
- Здесь он окисляется в цикле Кребса до углекислого газа и воды.**
- При этом из одной молекулы глюкозы образуется 38 молекул АТФ**
- Это единый для всех живых клеток принцип сопряжения окисления и фосфорилирования с использованием клеточных мембран.
- Химическая энергия преобразуется в электрическую и осмотическую.
 - Поддерживается нормальная жизнедеятельность клеток и ионный транспорт.**



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**.

Krebs H.A., Eggelston LV 1961; Chace B, Hollunger G, 1961



Б. Кребс, 1953

PubMed [RSS](#) [Save search](#) [Advanced](#)

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

Results: 1 to 20 of 15726 << First < Prev Page of 787 [Next](#) > Last >>

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

1. 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 другие 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.



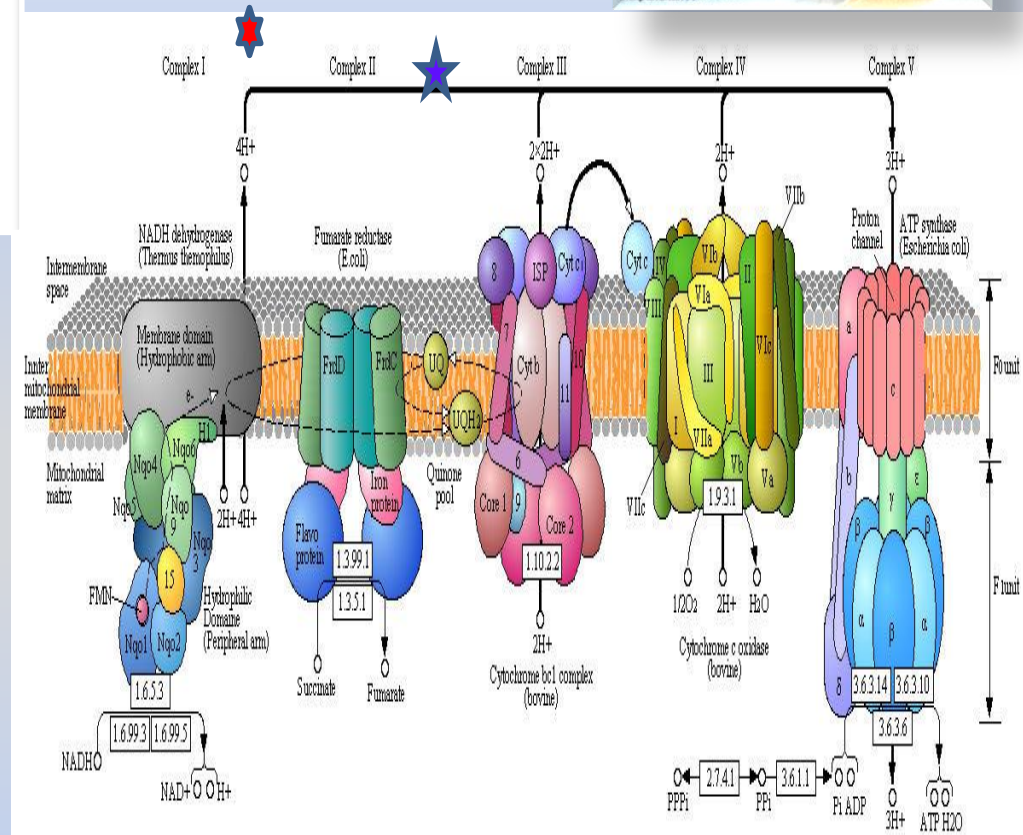
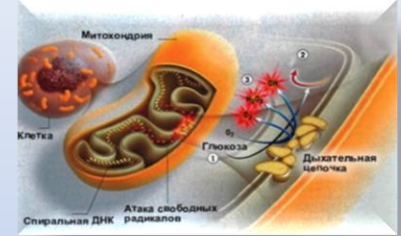
«Общее обезболивание в хирургии»

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)»

Монополизация дыхательной цепи

Дыхательная цепь митохондрий на внутренней мембране имеет 4 мультиферментных комплекса (I, II, III, IV), осуществляющих перенос электронов от донора (α -кетоглутарат, пируват, ЖК) на кислородный акцептор.



В условиях гипоксии

происходит ингибирование **комплекса I**, т.к. развивается дефицит НАД-зависимых субстратов, далее возникает деполяризация мембраны, **нарушается трансмембранный транспорт**, что может быть причиной гибели клетки.

При таких условиях **сукцинат** может стать главным поставщиком электронов **для дыхательной цепи**, поддерживая их поступление через **комплекс II**.

При **гипоксии** происходит повышение **сукцината** в крови

- За счет снижения активности сукцинилдегидрогеназы
- За счет реверсии ЦТК (6-8 реакции идет в обратном направлении)

Сукцинат снижает концентрацию **лактата**, **пирувата** и **цитрата**

Norwak G (2008) показал, что в клетках поврежденных оксидантом:

- Добавленный **сукцинат** увеличивал синтез АТФ
- Ускорял восстановление митохондриального **комплекса II**
- Снижал образование **малонового альдегида**

При стресс-реакциях в организме возникают определённые условия **нейрохимической регуляции**, которые позволяют **янтарной кислоте (сукцинат)** монополизовать дыхательную цепь по отношению к другим НАД-зависимым субстратам окисления

Выброс адренергических гормонов-медиаторов обеспечивает **усиление эффективности функционирования дыхательной цепи**, которое значительно превосходит окисление субстратов в цикле Кребса, **но при меньших потребностях в кислороде**

Последние 5-7 лет и в наших, и в зарубежных работах, указывается, что единственный способ обеспечить **сукцинилдегидрогеназу** ферментом (сукцинатом) - **введение его извне**.

Исаков В. А., Сологуб Т. В., Коваленко А. Л., Романцов М. Г. Реамберин в терапии критических состояний. Руководство для врачей. СПб: Изд-во СП Минимакс, 2001. 156 с.

Мартынюк В. С., Исламов Р. И. Влияние комбинированного действия слабого низкочастотного магнитного поля и гипокинезии на активность НАДН-дегидрогеназы в различных отделах головного мозга крыс // Физика живого. 2009. Т. 17, № 2. С. 89-93.

Рогаткин С. О., Людковская Е. В., Володин Н. Н. Лечение детей, перенёсших перинатальную гипоксию в периоде ранней адаптации // Вопр. гинекол., акушерства и перинатол. 2005. Т. 3, № 10. С. 37-43. С

ухоруков В. С., Николаева Е. А. Нарушения клеточного энергообмена у детей. М.: ATES medica soft, 2004. 79 с.

Эффекты сукцината

- 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

Эффекты сукцината

Brealey 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.**

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.

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.

- 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.

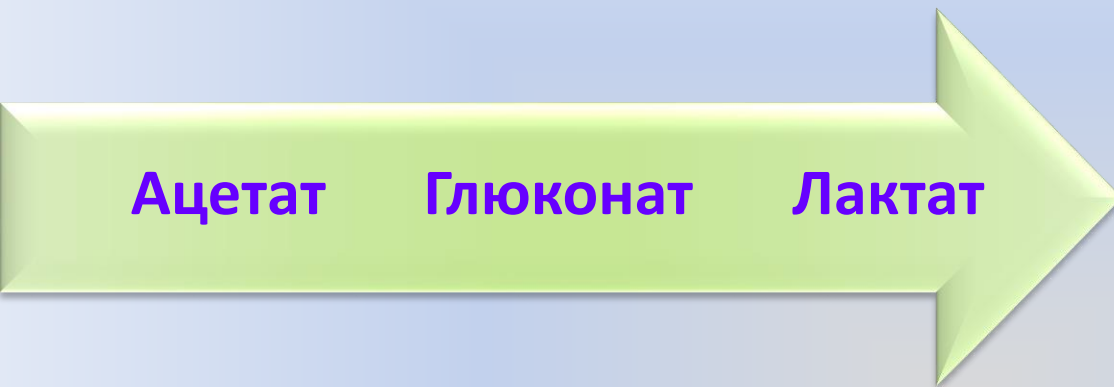
Ликвидация
внутриклеточного ацидоза
способна привести к
**восстановлению активности
ферментного каскада цикла
Кребса** и цепочки ферментов
окислительного
фосфорилирования.



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

Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Кырнышев А.Г., Смирнов Д.Б., Кравченко-Бережная Н.Р.
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СУБСТРАТНОГО АНТИГИПОКСАНТА НА ОСНОВЕ
ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ. *Общая реаниматология*. 2014;10(1):33-42. DOI:[10.15360/1813-9779-2014-1-33-42](https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42)

Резервная щелочность ... при окислении 1 ммольа...



Характеристика инфузионных антигипоксантов

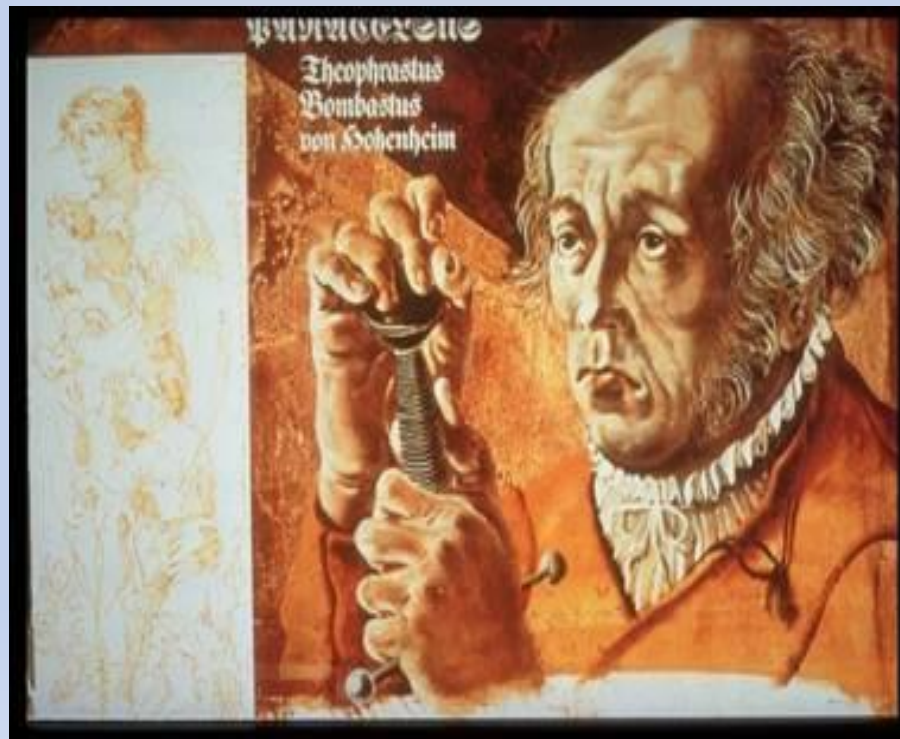
Раствор	Состав, ммоль/л									
	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	HCO ₃	Ацетат	Лактат	Субстраты	Осмолярность
Плазма крови	135-145	3,5-5,5	2,4-2,6	0,75-1,1	96-105	26-30	-	-	-	280-290
ИЗООСМОЛЯРНЫЕ РАСТВОРЫ										
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	-	24	-	Малат – 5	304
ГИПООСМОЛЯРНЫЕ РАСТВОРЫ										
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
Полиоксифумарин	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

Применение **Реамберина** в интенсивной терапии перитонита, осложненного полиорганной недостаточностью А. Ю. Яковлев, Г. А. Бояринов, Р. М. Зайцев, Н. В. Емельянов, В. Б. Семенов, Е. В. Дудина (МОСКВА, Н. Новгород, 2015)


Проведенный сравнительный анализ **выявил эффективность инфузионного антигипоксанта реамберин** у больных перитонитом, а также **дозозависимость** получаемых антигипоксических, детоксицирующих и корригирующих СПОН **эффектов экзогенно вводимого сукцината.**

Учитывая, что **конечная результативность интенсивной терапии** во многом зависит от продолжительности **полиорганной дисфункции**, **применение инфузионных антигипоксантов** в патофизиологически обоснованных **увеличенных дозировках** целесообразно не только у больных абдоминальным сепсисом, но и в медицине критических состояний вообще.

...лекарство или яд – зависит от дозы...



Парацельс

A white kitten is perched on a dark branch, surrounded by cherry blossoms. The kitten has its eyes closed and a slightly pouting mouth, appearing to be in a state of distress or exhaustion. The background is a soft, out-of-focus green, suggesting an outdoor setting.

Спасибо за
внимание
понимание и
терпение!

Все... вы меня смутили окончательно!



**Благодарю за терпение и
Внимание!**

Спасибо за внимание

