



**ВТОРОЙ СЪЕЗД
АССОЦИАЦИИ АКУШЕРСКИХ
АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ**

19-21 ОКТЯБРЯ 2016

г. Санкт-Петербург, площадь Победы, д. 1.
Гостиница "Park Inn by Radisson Пулковская"

Необходимость использования церебропротекторной терапии при лечении тяжелой преэклампсии

Профессор ГРИДЧИК ИРИНА ЕВГЕНЬЕВНА

ГФБОУ ДПО РМАПО Кафедра анестезиологии и реаниматологии

(зав. кафедрой профессор Молчанов И.В.)

С-Петербург 2016

Преэклампсия

Преэклампсия характеризуется триадой типичных клинических симптомов:

артериальной гипертензией,

протеинурией,

отеками,

а также глубокими расстройствами функции сосудистой системы, гемостаза, иммунитета, гемодинамики и микроциркуляции, фетоплацентарной недостаточностью, нарушением функции почек, печени, легких

Классификация американской ассоциации акушеров-гинекологов

Преэклампсия занимает 2 место в мире в структуре материнской смертности

Преэклампсия

Умеренная.

Артериальное давление (АД) более 140\90 мм рт. ст., но менее 160\110 мм рт. ст. и протеинурия 3 г за 24 часа.

Тяжелая.

САД 160\110 мм рт. ст. и более или ДАД 110 мм рт. ст. и более.

Также: **протеинурия** 5 г за 24 часа, олигурия, **церебральные нарушения** (головная боль, гиперрефлексия, нарушения зрения), **отек легких, задержка роста плода, тромбоцитопения, нарушение функции печени.**

Преэклампсия\эклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии (ХАГ) после 20 недель беременности

- * Протеинурия.
- * Прогрессирование АГ беременности.
- * **Признаки полиорганной недостаточности.**

Эклампсия – развитие судорожного синдрома на фоне преэклампсии (ПЭ)

- Во время беременности и родов.
- В послеродовом периоде.

Патогенетические механизмы

- нарушение тонуса сосудов;
- морфологическое изменение сосудистой стенки;
- недостаточность коллатерального кровообращения;
- ухудшение реологических свойств крови;
- **нарушение церебральной микроциркуляции и ауторегуляции мозгового кровообращения и нейрогенной регуляции системной и церебральной гемодинамики.**

Как следствие – гипоксия головного мозга, окислительный стресс и нарушения связей между корой и подкорковыми образованиями.

Синдром «задней обратимой энцефалопатии» (PRESS-синдром) у пациенток с преэклампсией/эклампсией

Был введен в клиническую практику J. Hinchey и соавт. в 1996 г.

PRESS-синдром – является острым заболеванием, характеризующимся:

- ассоциацией неврологических симптомов с потенциально обратимым отеком.
- это **очаги ишемии в задних отделах головного мозга** по данным МРТ у пациенток с преэклампсией и эклампсией.
- Может быть полностью обратим (90%) при своевременной диагностике и правильно оказанной экстренной интенсивной терапии.
- При отсутствии помощи **возможно необратимое поражение головного мозга** с летальным исходом в 10–15 % случаев.
- Добавление тиопентала к стандартной терапии у этих пациенток улучшает прогноз.
- **МРТ должно широко использоваться в оценке тяжести преэклампсии и эклампсии, там где есть такая возможность.**

Клинически PRES характеризуется:

- головной болью,
- изменениями психического состояния,
- судорогами и нарушением зрения.
- Характерна картина на T2 взвешенных **МР-изображениях как диффузной гиперинтенсивности** избирательно в теменно-затылочном белом веществе.

Показания к МРТ головного мозга

- **Судороги** до 20 недель беременности.
- **Эклампсия, резистентная к магниальной терапии.**
- Наличие грубой очаговой симптоматики.
- Гемипарез.
- Кома.

Физиология мозга

- **Оптимальный объём мозгового кровотока составляет 50—60 мл на 100 г/мин.**
- Общее потребление O₂ мозгом - **3,3-3,5 мл/100г/мин – 20%** потребленного O₂ в покое.
- При уровне церебрального кровотока ниже **55 мл на 100 г/мин** отмечается первичная реакция, которая характеризуется **торможением синтеза белков в нейронах** — «маргинальная зона ишемии».
- При церебральном кровотоке **ниже 35 мл на 100 г/мин** биохимические реакции в клетках мозга нарушаются — гликолиз завершается **по анаэробному пути** с накоплением **лактата** и образованием **всего 2 молекул АТФ.**

- При дальнейшем снижении кровотока возникает нарушение функционального состояния **коры большого мозга.**
- Снижение до **10—15 мл на 100 г/мин** приводит увеличению фракции экстракции O₂ и к быстрым, в течение нескольких минут, необратимым изменениям в нейронах и формированию **центральной зоны инфаркта** («ядра ишемии»).



Независимо от причины, вызвавшей локальную ишемию мозга, развивается каскад патобиохимических изменений, приводящих к необратимому повреждению нервной ткани по механизмам **некроза и апоптоза**.

Эта серия взаимосвязанных изменений получила название **«патобиохимический каскад»** или **«ишемический каскад»** (Гусев Е. И. с соавт., 1997).

По В.И. Скворцовой. (2000 г.), этапами ишемического каскада являются

- снижение мозгового кровотока.
- глутаматная эксайтотоксичность (возбуждающие медиаторы **глутамат и аспартат** обладают цитотоксическим действием).
- внутриклеточное накопление **кальция**
- активация внутриклеточных ферментов.
- повышение синтеза **NO** и развитие **оксидантного стресса.**
- экспрессия генов раннего реагирования.
- отдаленные последствия ишемии (реакция местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждение гематоэнцефалического барьера
 - **апоптоз — генетически запрограммированная клеточная гибель.**

Окислительный стресс протекает однотипно как при черепно-мозговой травме, так и при ишемических и геморрагических повреждениях головного мозга.

Он действует на всех уровнях.

Имеется прямая зависимость между накоплением продуктов **перекисного окисления** и тяжестью патологического процесса.

Поэтому терапия окислительного стресса должна быть максимально ранней и максимально активной, и должна рассматриваться как церебропротекторная стратегия.

Патологическая роль свободных радикалов при ишемии мозга заключается в том, что наиболее активно они взаимодействуют с молекулами, формирующими нейрональные и внутриклеточные мембраны.

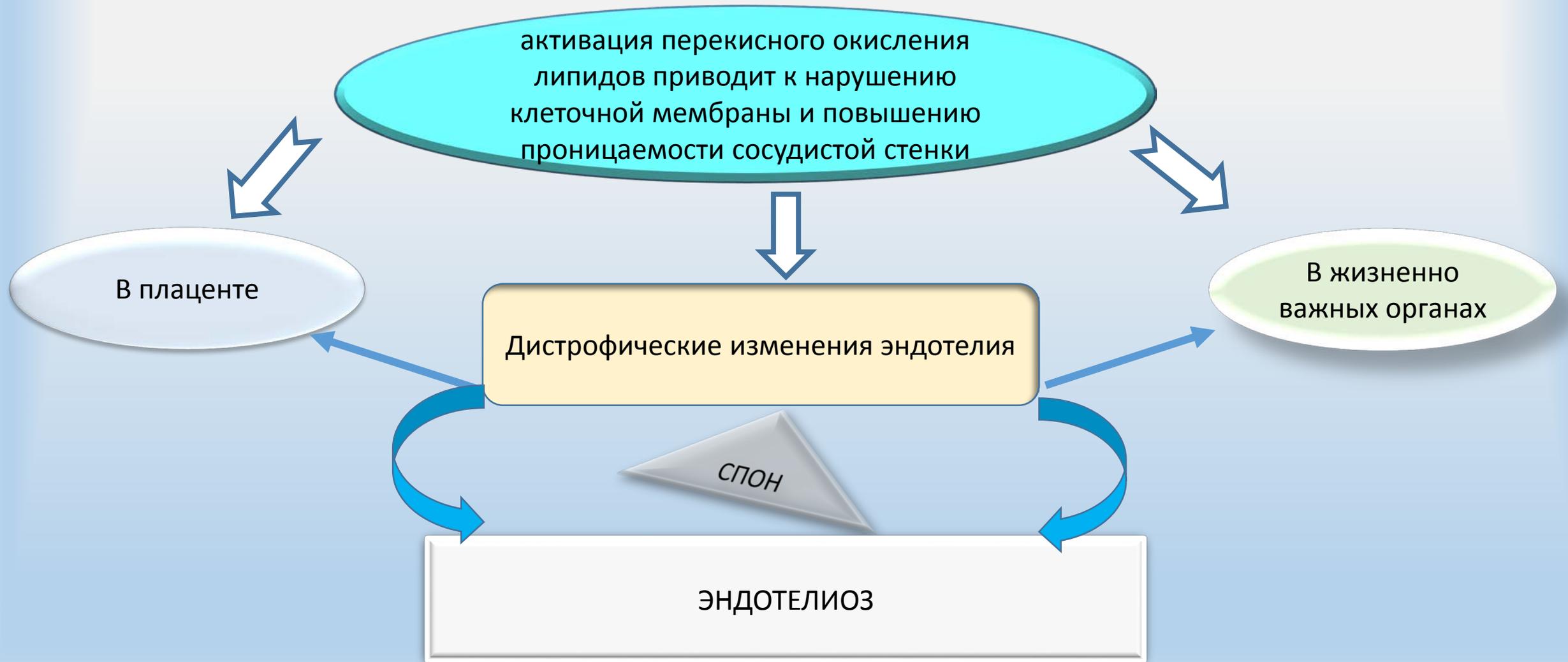
В мозге они состоят из ненасыщенных жирных кислот. Именно они являются главной жертвой свободнорадикального повреждения.

Повышается вязкость и проницаемость мембран, утрачивается их пластичность, нарушается цитоскелет.

Распад арахидоновой кислоты вновь генерирует свободные радикалы.



Оксидантный стресс в развитии преэклампсии



Патогенетическое лечение

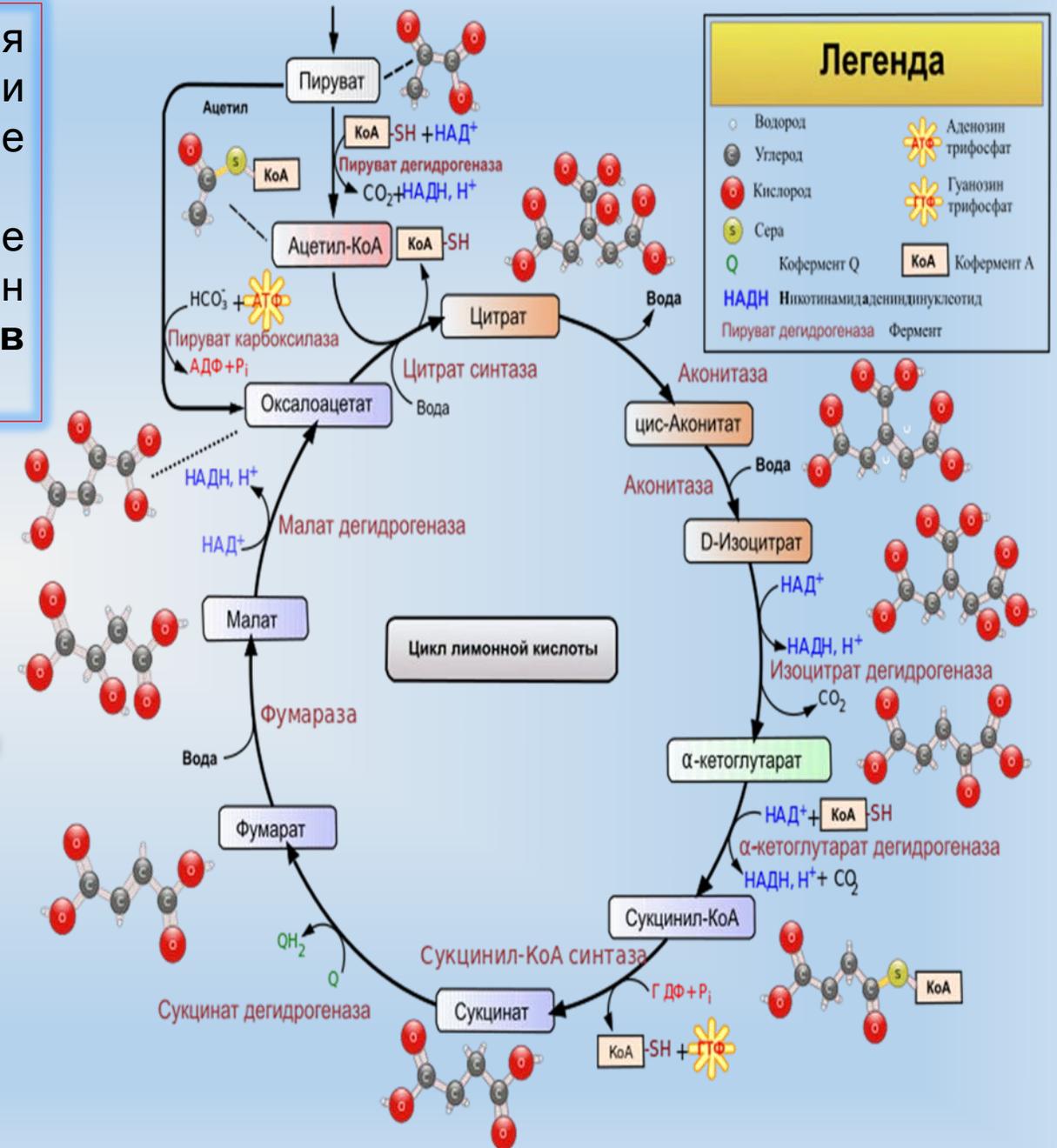
- Коррекция гемодинамики
- коррекция дыхательных нарушений
- адекватное питание
- **Нейропротекция**
 - нефармакологическая коррекция (гипотермия)???
 - фармакологическая коррекция

- профилактика тромбоэмболических осложнений
- Профилактика и лечение инфекционных осложнений
- Ранняя реабилитация

Одним из вариантов снижения уровня метаболического **ацидоза** и пролонгации энергопродукции считается использование **промежуточных веществ цикла Кребса**.

Обосновано включение в комплексное лечение **антиоксидантов**, механизм действия которых основан на торможении свободнорадикальных процессов в тканях (Сукцинат, Фумарат, Малат).

Для пополнения пула органических кислот цикла Кребса достаточно **сукцината**, как стимулятора синтеза восстановительных эквивалентов к клетке. Биологический смысл – **ресинтез АТФ**.



Эффекты сукцината

- Экспрессия и РНК GPR91 и самого белка определена в **нейронах и астроцитах коры головного мозга.**
- Авторы исследования (*Hamel D et al, 2014*) полагают, что сукцинат, **как лиганд GPR91**, играет ведущую роль в **неоваскуляризации** ткани мозга при его ишемическом повреждении.

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.113.302131.

Эффекты РЕАМБЕРИНА®



- Снижение ПОЛ и эндогенной интоксикации
- Антиоксидантное и антигипоксантное действие
- Цитопротективное действие и стабилизация клеточного метаболизма
- Нормализация реологических свойств крови и ионного состава биологических жидкостей
- Усиление микроциркуляции
- Иммунокорригирующее действие

Состав:

Натрий – 142,4 ммоль/л

Калий – 4,0 ммоль/л

Магний – 1,2 ммоль/л

Хлор – 109 ммоль/л

Меглюмина натрия Сукцинат – 44,7 ммоль/л

N-метилглюкаммоний – 44,7 ммоль/л

Осмолярность – 346 мосм/л

- 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 фосфолирирования давать 5 молекул АТФ, а фумаровой – 3.



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



Цитофлавин

Цитофлавин является сбалансированным комплексом **из двух метаболитов** (янтарная кислота, инозин) и **двух коферментов витаминов** (рибофлавин мононуклеотид - витамин В₂, никотинамид - витамин РР).

Оригинальность идеи:

Лечебный эффект синергичного действия четырех компонентов Цитофлавина в оптимальных дозировках существенно выше, чем при раздельном применении.

Цитофлавин -

- янтарная кислота, 1000 мг + никотинамид, 100 мг + рибофлавина моноклеотид, 20 мг + инозин, 200 мг

- **Рибофлавин**, за счет своих коферментных свойств увеличивает активность сукцинатдегидрогеназы и **обладает непрямым антиоксидантным действием** (за счет восстановления окисленного глутатиона).
- **Никотинамид** активирует НАД-зависимые ферментные системы.
- **Инозин** увеличивает содержание общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для **ресинтеза макроэргов (АТФ и ГТФ)**, но и вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ).
- Определенную роль может играть способность инозина несколько подавлять активность ксантиноксидазы, **уменьшая тем самым продукцию высокоактивных форм и соединений кислорода.**



Влияние Цитофлавина на ишемический каскад

Повреждающий фактор	Терапевтический эффект
1. Гипоксия, энергетический дефицит 2. Глутаматная эксайтотоксичность 3. Внутриклеточное накопление ионов Са	Энергопротективный эффект: стимуляция клеточного дыхания и энергообразования
4. Активация внутриклеточного ПОЛ 5. Развитие оксидантного стресса	Антиоксидантный, антигипоксический эффект: препятствует образованию ПОЛ, восстанавливает ферменты ангиооксидантной защиты
6. Экспрессия генов раннего реагирования 7. Отдаленные последствия ишемии 8. АПАПТОЗ	Репаративный эффект: активация внутриклеточного синтеза белка, способствует ресинтезу гамма-амномасляной кислоты в нейронах

Клинический эффект антиоксидантного препарата Цитофлавин

- увеличении двигательной активности,
- восстановлении речи,
- улучшении концентрации,
- внимания,
- памяти,
- запоминания,
- увеличении скорости сенсомоторных реакций,
- обеспечивается оптимальная социальная адаптация.

Спасибо
аудитории за
внимание!

Меня найдут
ОСЕНЬЮ!

