

Синдром полиорганной недостаточности в акушерской клинике

ГБУ ДПО

РМАПО

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), А. В. Конычева (1988), 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.



- ▶ 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.
 - ▶ **Полиорганная недостаточность является универсальной основой любого критического состояния**
-



- ▶ **Основной особенностью ПОН** является **неудержимость развития** повреждения органа или системы до такой глубины, что приходится **констатировать** **неспособность органа функционировать** в интересах поддержания жизненно важных функций вообще, и сохранения своей структуры, в частности.

Выраженность ПОН определяется:

- ▶ Различной способностью органов противостоять гипоксии
 - ▶ Метаболическими расстройствами
 - ▶ Снижением кровотока
 - ▶ Факторами шока (гиповолемический, кардиогенный, септический и др)
 - ▶ Исходным функциональным состоянием самого органа, который зависит от его физиологического состояния
-



Этиология

Первичная

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

Вторичная

- ▶ ПОН, возникшая в связи с утяжелением какой-либо патологии
- ▶ ятрогенная ПОН

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

Таблица 6. Классификация органной дисфункции (D.F. Wilkinson с соавт., 1987)

Дисфункции систем	Признаки
Система кровообращения	Систолическое АД < 40 мм рт.ст.*, < 50 мм рт.ст.** Частота сердечных сокращений < 50*, < 40* Остановка сердца Инотропная поддержка сердечного выброса и АД
Дыхательная система	Частота дыхания > 90 мин ⁻¹ *, > 70 мин ⁻¹ ** РаО ₂ < 40 мм рт.ст. (при отсутствии пороков синего типа) ИВЛ (больше 24 часов у оперированных больных) РаО ₂ /FiО ₂ < 250 (при отсутствии пороков синего типа) Интубация трахеи в связи с дыхательной недостаточностью
Нервная система	Оценка шкалы ком Глазго < 5 баллов Фиксированные расширенные зрачки Персистирующее (> 20 мин) внутричерепное давление > 20 мм рт.ст. или требующее терапевтической интервенции
Кровь	Гемоглобин < 50 г/л Число лейкоцитов < 3 • 10 ⁹ /л Число тромбоцитов < 20 • 10 ⁹ /л ДВС-синдром (протромбиновое время > 20 секунд или время активации тромбопластина > 60 секунд при наличии продуктов деградации фибриногена)
Выделительная система	Остаточный азот в крови > 1000 мг/л Креатинин в крови > 0,2 мг/л Гемодиализ
Желудочно-кишечный тракт	Необходимость в переливании крови > 20 мл/кг за сутки по поводу стрессовых язв (требуется эндоскопическое подтверждение)
Печень	Билирубин в крови > 50 ммоль/л Уровень ЛДГ в два и более раз превышает норму Энцефалопатия II-III степени (по Saunders и соавт.)

* Для детей младше года; ** для детей старше года.

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 **острого легочного повреждения**;
- ▶ **Фазу вторичной аутоагрессии**, предельно выраженной органной дисфункции и стабильного гиперметаболизма, в которую организм больного **теряет способность к самостоятельной регуляции гомеостаза**;

ПРИЧИННЫЙ ФАКТОР:
Инсульт, инфаркт миокарда, кишечника
Инфекции (сепсис)
Неинфекционные (травма, ожог, ишемия, гипоксия, опухоль)

СИСТЕМНЫЙ ОТВЕТ

Гемодинамические нарушения:
Вазоспазм, вазодилатация
Миокардиальная депрессия
Реперфузионные повреждения

↑ ВОСПАЛЕНИЕ
↑ КОАГУЛЯЦИЯ
↓ ФИБРИНОЛИЗ

Циркуляторный шок + воспаление

Микроциркуляторная дисфункция
• Повреждение эндотелия
• Микротромбозы и эмболии
• Артериовенозное шунтирование крови

Митохондриальная дисфункция
• Нарушение утилизации кислорода
• Цитокин-индуцированный гиперметаболизм
• Лактат-ацидоз

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНО-МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ

КЛЕТочная ГИПОКСИЯ

АПОПТОЗ

НЕКРОЗ

СПОН

Медиаторы ПОН -

▶ **Цитокины**

- ▶ •Интерлейкин 1
- ▶ •Интерлейкин 2
- ▶ •Интерлейкин 6
- ▶ •Фактор, активирующий тромбоциты
- ▶ •Тромбоксаны
- ▶ •Фактор некроза опухоли

▶ **Эйкозаноиды**

- ▶ •Простогландины (E1,E2)
- ▶ •Лейкотриены

▶ **Медиаторные амины**

- ▶ •Гистамин / серотонин
- ▶ •Октопамин

▶ **Опиоиды / нейротрансмиттеры**

- ▶ •Энкефалины
- ▶ •бета-эндорфины

▶ **Гормональные амины / пептиды**

- ▶ •Тироксин
- ▶ •Гормон роста
- ▶ •Инсулин
- ▶ •Глюкагон

▶ **Комплемент**

- ▶ Кинины
- ▶ Фибронектин
- ▶ Факторы роста
- ▶ Энзимы
- ▶ •Протеазы
- ▶ •Лизосомальные ферменты

▶ **Окись азота (NO)**

- ▶ Продукты ПОЛ
- ▶ •Супероксидные радикалы
- ▶ •Гидроксирадикалы
- ▶ •Переокси

Цитокины

- ▶ Гормоноподобные медиаторы межклеточных взаимодействий, продуцируемые разными клетками организма.
- ▶ Лимфокины, мноконы и интерлейкины.

**Провоспалительные
интерлейкины: ИЛ-1, ИЛ-6,
ИЛ-8, ФНО-αб, ИФНу**

**Противовоспалительные:
ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ТРФ**

Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами повреждения, формируют генерализованную системную воспалительную реакцию или синдром системного воспалительного ответа - SIRS (ССВО).



Выделяют три стадии развития SIRS:

- ▶ **Стадия 1. Локальная продукция цитокинов в ответ на травму или инфекцию.** Цитокины способны выполнять ряд защитных функций, участвуя в процессах заживления ран и защиты клеток организма от патогенных микроорганизмов.
 - ▶ **Стадия 2. Выброс малого количества цитокинов в системный кровоток.** Даже малые количества медиаторов способны активизировать макрофаги, тромбоциты, продукцию гормона роста. За счет баланса между цитокинами, антагонистами медиаторных рецепторов и антителами в нормальных условиях создаются **предпосылки для заживления ран**, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза.
 - ▶ **Стадия 3. Генерализация воспалительной реакции.** В том случае, если регулирующие системы не способны поддерживать гомеостаз, начинают доминировать деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов, что **приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров**, формированию отдаленных очагов системного воспаления, развитию моно- и полиорганной дисфункции.
-



LIRS и SIRS

- ▶ **LIRS – синдром локального воспалительного ответа.**
- ▶ Когда местные **провоспалительные** медиаторы выходят в общее циркуляторное русло и воздействуют на организм в целом, появляется SIRS
- ▶ **SIRS – синдром системного воспалительного ответа (ССВО).**
- ▶ В хирургической практике SIRS чаще всего является **вторичным** по отношению к LIRS



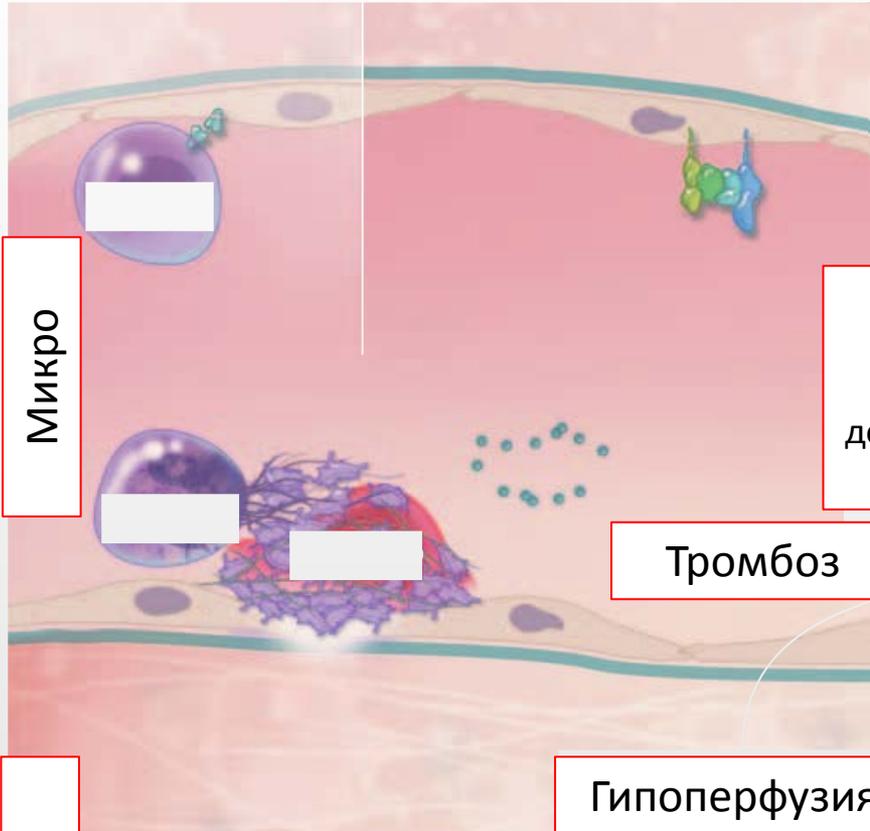


CARS

- ▶ LIRS и SIRS, параллельно индуцируют и противоположную группу медиаторов, названную покойным Роджером Боуном («отец» SIRS) **противовоспалительными**, которые вызывают так называемый **CARS (компенсаторный противовоспалительный синдром)**.
- ▶ CARS клинически проявляется иммунодепрессией и повышенной чувствительностью к инфекции.

Тканевая гипоперфузия

Нарушение барьера



Вазодилатация
Гипотензия
Нарушение деформабельности эритроцитов

Тромбоз

Гипоперфузия

Нарушене барьерной функции

Тканевая гипоксия

ПОН

ИММУНОПАРАЛИЧ



По существу, баланс между SIRS и CARS определяет исход:

- ▶ если CARS уравновешивает SIRS – гомеостаз нормальный;
 - ▶ **если SIRS более выражен, чем CARS, развивается полиорганная недостаточность;**
 - ▶ **если же превалирует CARS, первичная или вторичная инфекция может прозвучать для больного похоронным колоколом.**
-



Основными факторами, усугубляющими "медиаторно-цитокиновую бурю", являются:

- ▶ **гипоксия и дизоксия,**
- ▶ глубокие нарушения микроциркуляции,
- ▶ аномально высокие концентрации промежуточных и конечных продуктов обмена веществ,
- ▶ циркулирующих иммунных комплексов,
- ▶ биогенных аминов,
- ▶ **продуктов перекисного окисления.**



Причины СПОН в акушерстве

- ▶ **Сепсис** — генерализованная гнойная инфекция крови, спровоцировать возникновение которой может внутриутробная смерть плода, септический аборт и воспаление плодных оболочек, переливание несовместимой крови.



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.
-



Причины СПОН в акушерстве

- ▶ **ДВС-синдром** - как результирующая реакция на массивную кровопотерю;
- ▶ **ДВС- синдром** - может возникнуть также у беременных, которые имеют заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, резус-конфликт и пр.



ДВС-синдром развивается при следующей акушерско-гинекологической патологии:

- ▶ сепсисе;
- ▶ массивной кровопотере;
- ▶ преждевременной отслойке плаценты;
- ▶ шоке любого происхождения (травматический, геморрагический, инфекционно-токсический и т. д.);
- ▶ **длительно текущем, тяжелом гестозе;**
- ▶ иммуноконфликтной беременности (изосенсибилизация по резус-фактору);
- ▶ длительном нахождении мертвого плода в матке;
- ▶ разрывах матки; обширных травмах родовых путей, размождении шейки матки (ущемление ее между головкой плода и стенками таза); тяжелой дискоординации родовой деятельности (неадекватная длительная родостимуляция);
- ▶ эмболии околоплодными водами;
- ▶ длительных многочисленных травматичных операциях;
- ▶ злокачественных опухолях органов репродуктивной системы.

СПОН в акушерской клинике

- ▶ **Гестоз — не заболевание**, а осложнение, возникающее у беременных женщин после 20-недельного срока гестации, а также в родах;
- ▶ Сохраняется в первые 2—3 сут послеродового периода.
- ▶ После родоразрешения симптомы гестоза быстро идут на убыль и исчезают
- ▶ это СПОН - **патологически связанный с беременностью**, характеризующийся генерализованным сосудистым спазмом и нарушением перфузии жизненно-важных органов.



Классификация МКБ-10

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, 1995) гестоз классифицируется следующим образом:

- ▶ Существовавшая ранее **гипертензия**, осложняющая беременность, роды и послеродовый период.
 - ▶ Существовавшая ранее **гипертензия** с присоединившейся **протеинурией**.
 - ▶ Вызванные беременностью **отеки** и протеинурия без гипертензии.
 - ▶ Вызванная беременностью **гипертензия** без значительной протеинурии.
 - ▶ Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией — **преэклампсия средней тяжести**.
 - ▶ **Эклампсия** во время беременности, в родах, в послеродовом периоде.
-



Классификация американского общества акушеров-гинекологов (ACOG).

- ▶ I. Гипертензия, обусловленная беременностью.
 - ▶ **1. Преэклампсия.**
 - ▶ **А. Легкая степень.** Диагноз легкой преэклампсии ставят, если отсутствуют признаки тяжелой преэклампсии.
 - ▶ **Б. Тяжелая степень.** Диагноз тяжелой преэклампсии ставят при наличии одного или более критериев: повышение систолического АД более 160 мм рт.ст. либо диастолического АД более 110 мм рт.ст., зарегистрированных дважды с интервалом более 6 ч, потеря белка с мочой более 5 г/сут; олигурия (количество мочи менее 400 мл за сутки); неврологические и/или зрительные нарушения (головная боль, нарушения сознания, ухудшение зрения и т. д.); признаки отека легких и цианоз.
 - ▶ **2. Эклампсия.**
 - ▶ II. Хроническая гипертензия любой этиологии, не связанная с беременностью.
 - ▶ III. Преэклампсия или эклампсия, наложившаяся на хроническую гипертензию.
 - ▶ IV. Транзиторная гипертензия.
 - ▶ V. Неклассифицируемые гипертензионные расстройства.
-



Классификация ННВРЕР

Классификация разработана рабочей группой Национальной образовательной программы по артериальному давлению (National High Blood Pressure Education Program) в 2000 году.

- ▶ **1. Гестационная гипертензия** (ранее обозначалась как гипертензия, индуцированная беременностью, и включала транзиторную гипертензию).
- ▶ **2. Преэклампсия.**
- ▶ Минимальные критерии: АД $>140/90$ мм рт. ст. после 20 нед беременности. Протеинурия >300 мг/24 ч. Увеличение вероятности эклампсии. АД $>160/110$ мм рт. ст. Протеинурия 2,0 г/24 ч. Креатинин сыворотки $>1,2$ мг/дл. Тромбоциты $<100\,000/\text{мм}^3$. Микроангиопатический гемолиз (повышение ЛДГ). Повышение АЛТ или АСТ. Сохраняющаяся головная боль или другие мозговые или зрительные нарушения. Сохраняющаяся боль в эпигастральной области.
- ▶ **3. Эклампсия.**
- ▶ **4. Преэклампсия на фоне хронической гипертензии.**
- ▶ **5. Хроническая гипертензия.**

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**



Патогенетическую основу преэклампсии составляют:

- генерализованный сосудистый спазм,
- гиповолемия,
- нарушение реологических и коагуляционных свойств крови,
- снижение перфузии жизненно важных органов и развитие в них дистрофических изменений на клеточном уровне (стадия дистрофических, иногда необратимых изменений), что может привести к летальному исходу матери и/или плода.

По сути при преэклампсии развивается
**полиорганная недостаточность и
эндогенная интоксикация.**



Опасные моменты преэклампсии:

- ▶ Удельный вес преэклампсии в структуре осложнений беременности колеблется от **10,1% до 20,0%**,
- ▶ причины материнской смертности - **21,3%**
- ▶ перинатальная заболеваемость – от **463 до 780‰**.
- ▶ хронической гипоксией плода **40,0%**
- ▶ внутриутробной задержкой роста плода **30,0%**
- ▶ перинатальная смертность - **12,1%**

В структуре причин материнской смертности преэклампсия беременных на протяжении последних десяти лет занимает в основном 4-5 место.



Существует несколько теорий патогенеза преэклампсии

- ▶ **1. Иммунологический ответ.** Неадекватный материнский иммунный ответ на аллогенные антигены плода приводит к поражению сосудов циркулирующими иммунными комплексами, образующихся. Эта теория подтверждается ростом частоты преэклампсии при ограничении предыдущей экспозиции к антигенам (короткий период совместной жизни перед оплодотворением), а также при увеличении плодовой антигенной экспрессии (многоплодная беременность, пузырный занос, большая плацента при диабете и хромосомных трисомиях).
 - ▶ **2. Циркулирующие токсины.** Существуют сообщения об экстракции из крови, амниотической жидкости и плаценты женщин с преэклампсией вазоконстрикторных веществ. При экспериментальных исследованиях эти вещества вызывали симптомы преэклампсии у некоторых животных.
 - ▶ **3. Эндогенные вазоконстрикторы.** У пациенток с преэклампсией были определены повышенная чувствительность к эндогенным вазоконстрикторам: вазопрессину, эпинефрину и норэпинефрину, а также потерю нормальной резистентности к ангиотензину во II и в III триместре беременности.
-



Развитие метаболического «порочного круга» при преэклампсии.



Существует несколько теорий патогенеза преэклампсии

- ▶ 4. **Деструкция эндотелия**. Считают, что первичное поражение эндотелия возникает вследствие уменьшения продукции простациклина и оксида азота (потенциальный вазодилататор) и увеличения образования эндотелина и тромбоксана А₂ (потенциальные вазоконстрикторы). Поэтому низкие дозы аспирина и гепарина могут играть роль профилактических агентов.
 - ▶ 5. **Первичная диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, ДВС-синдром**. Микрососудистые образования и депозиция тромботических субстанций приводит к повреждению сосудов, особенно почечных и плацентарных.
 - ▶ 6. Согласно данным последних исследований, в основе преэклампсии лежит **неполная инвазия трофобласта** в материнские спиральные артерии так, что они теряют нормальное свойство не реагировать на вазоактивные стимулы.
-



Патогенез преэклампсии

Дисфункция эндотелия



Нарушение микроциркуляции:



Вазоспазм



- Нарушение текучести крови: повышение вязкости крови, агрегации тромбоцитов и эритроцитов
- Снижение деформируемости клеточных мембран
- Коагуляционные нарушения (ДВС)
- Снижение ОЦК



- Гипоксия
- Повышение гидрофильности
- Нарушение структурно – функциональных свойств клеточных мембран

Неполноценное вживание трофобласта в спиральные артерии

Нарушение функции эндотелия

ССВО

Выброс провоспалительных цитокинов, активация ПОЛ

Повышен:
Сосуд. Тонус
Проницаемость
Отложение фибрина

Выделение:
вазоконстрикторов
прокоагулянтов

Снижение:
Тромбоцитов
Простациклина
АТ III

Повышение:
Тромбоксана
Фактора Виллебранта
Активности нейтрофилов
Свободных радикалов

Органые изменения

Почки

Протеинурия
Снижение клубочковой
филтрации
Гломерулокапиллярный эндотелиоз
Острый тубулярный некроз
Кортикальный некроз

Задержка развития
Стремительные роды
Отслойка плаценты

ПЛОД

Печень

Периферический некроз
Субкапсулярные кровоизлияния
Отложение фибрина
HELLP-синдром

**Нарушение функции
эндотелия
Гуморальные факторы**

Сердечно- сосудистая система

Уменьшение объема
плазмы
Повышение
сосудистого
сопротивления и
А/д
Снижение ЦВД

Головной мозг

Энцефалопатия
Ишемия и инфаркт
Кровоизлияния
Отек
Эклампсия

Легкие

Нарушение
проницаемости
капилляров
Отек лёгких

HELLP-синдром

- ▶ **Специфические изменения печени,** объединённые в HELLP-синдром, нередко развиваются во время беременности
 - ▶ H (hemolysis) – гемолиз;
 - ▶ EL (elevated liver enzymes) – повышение уровня ферментов печени;
 - ▶ LP (low platelet count) – низкое число тромбоцитов.
 - ▶ **При эклампсии этот синдром развивается в 4–12% случаев и характеризуется высокой МС и ПС.**
-



Развитие HELLP-синдрома

- ▶ Основными этапами развития HELLP-синдрома считают аутоиммунное **повреждение эндотелия**, гиповолемию со сгущением крови и образование микротромбов с последующим фибринолизом.
 - ▶ Разрушение тромбоцитов приводит к высвобождению тромбоксанов и **нарушению равновесия в тромбоксан-простациклиновой системе, генерализованному артериолоспазму** с усугублением АГ, отёку мозга и судорогам.
-

Развивается порочный круг, разорвать который в настоящее время возможно только путём экстренного родоразрешения.

HELLP-синдром — это крайняя степень **ПОН**, являющийся следствием дезадаптации материнского организма при попытке обеспечения нормальной жизнедеятельности плода.

Антифосфолипидный синдром (АФС)

- ▶ Антифосфолипидный синдром (АФС) - это **аутоиммунное заболевание**, характеризующееся выработкой в больших количествах антител к фосфолипидам .
- ▶ Антифосфолипидный синдром встречается приблизительно у 5 % беременных женщин.
- ▶ В 30 % случаев АФС служит основной причиной **невынашивания беременности.**



Таблица 1. Клинические проявления АФС (первичный и вторичный)

Локализация поражения	Проявления
Периферические сосуды	Тромбоз глубоких вен, артериальные тромбозы, гангрена
Кожные	Сетчатое ливедо, язвы голеней, около- и подногтевые инфаркты («заноза»)
Неврологические	Инсульт, транзиторные ишемические атаки, мигрень, хорей, судороги, деменция, поперечный миелит, психические нарушения, симптомы, напоминающие рассеянный склероз
Гематологические	Тромбоцитопения, Кумбс-положительная анемия, синдром Эванса
Кардиологические	Инфаркт миокарда, эндокардит и пороки сердца при СКВ, окклюзия шунта, внутрисердечные тромбы
Легочные	Легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)
Печеночные	Синдром Бадда-Киари, инфаркт печени, узловая регенеративная гиперплазия печени, повышение активности печеночных ферментов
Почечные	Тромбоз почечных артерий, инфаркты почек, внутриклубочковый микротромбоз, лабильная и злокачественная артериальная гипертензия, почечная недостаточность
Глазные	Тромбоз артерий и вен сетчатки, атрофия зрительного нерва
Костные	Асептический некроз костей
Надпочечники	Надпочечниковая недостаточность
Акушерские	Спонтанные аборт в I триместре, внутриутробная гибель плода во II-III триместре, поздний токсикоз, преэклампсия и эклампсия, задержка внутриутробного развития плода, HELLP-синдром

Классификация антифосфолипидного синдрома

▶ 1. Клинические варианты:

- ▶ а) первичный АФС;
- ▶ б) вторичный АФС;
- ▶ в) другие варианты:
- ▶ — **«катастрофический» АФС;**
- ▶ — **ряд микроангиопатических синдромов** (тромботическая тромбоцитопения, гемолитико-уремический синдром, HELLP-синдром);
- ▶ — синдром гипотромбинемии;
- ▶ — диссеминированная внутрисосудистая коагуляция;
- ▶ — АФС в сочетании с васкулитом.

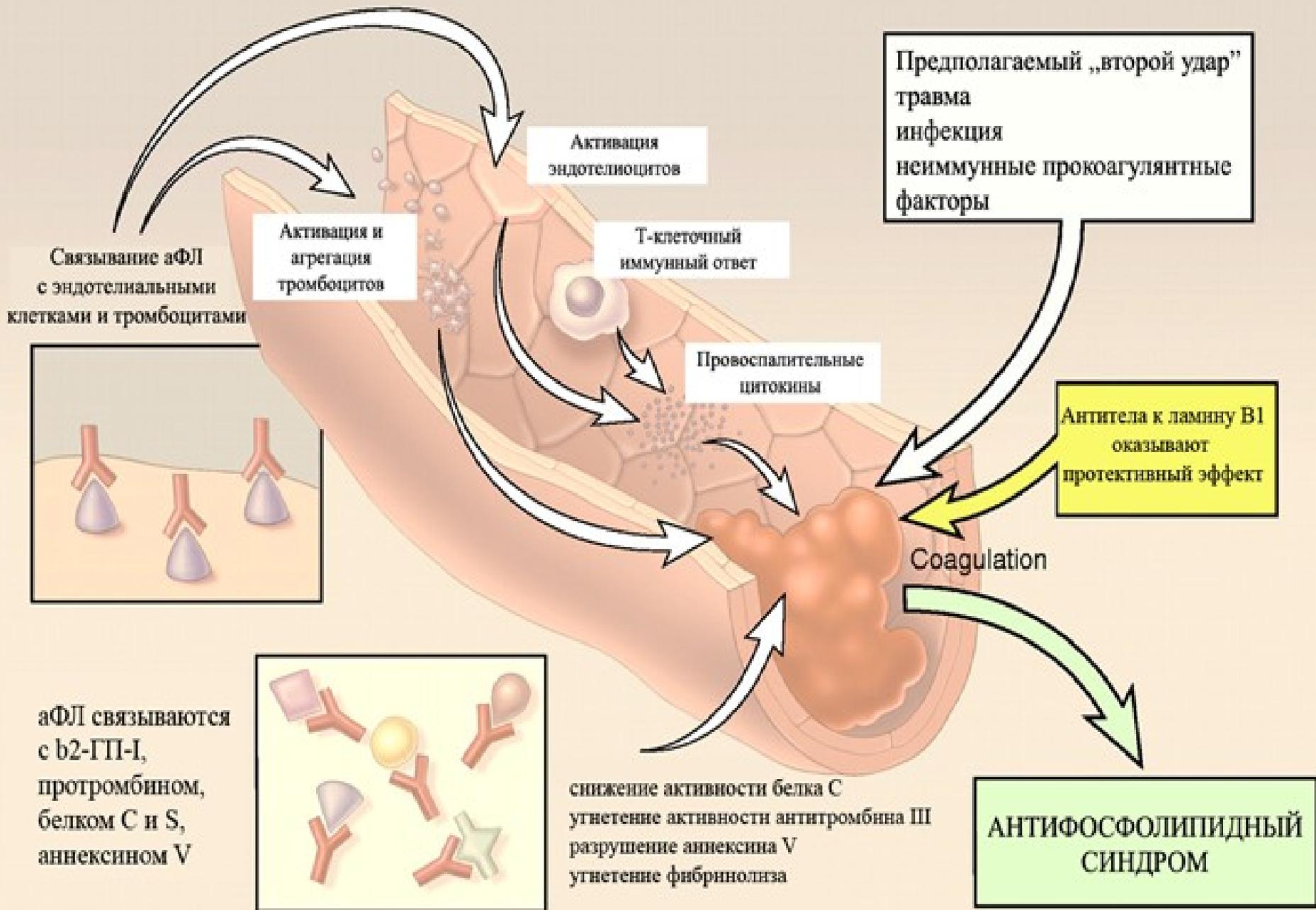
▶ 2. Серологические варианты:

- ▶ а) серопозитивный АФС с аКЛ и/или ВА;
 - ▶ б) серонегативный:
-



ПАТОГЕНЕЗ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

- ▶ При взаимодействии **антифосфолипидных АТ с фосфолипидами** на мембранах эпителиальных клеток развивается системная **эндотелиальная дисфункция** и **дисрегуляция в системе гемостаза**.
 - ▶ Проявлениями **эндотелиальной дисфункции** считают усиленную адгезию и агрегацию тромбоцитов, нарушение баланса между синтезом простациклина и тромбоксана и **внутрисосудистый тромбоз в фетоплацентарном комплексе**, который становится интегральным этиопатогенетическим фактором **невынашивания беременности**, тяжёлого гестоза, и антенатальной гибели плода.
-



Основным провоцирующим факторам, приводящим к развитию АФС, относят:

- генетическую предрасположенность;
 - бактериальные или вирусные инфекции;
 - аутоиммунные заболевания - системная красная волчанка(СКВ), узелковый периартериит;
 - длительный прием лекарственных препаратов (гормональные контрацептивы, психотропные препараты);
 - онкологические заболевания
-
- 





Катастрофический антифосфолипидный синдром

- ▶ Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС, синдром Ашерсона) является наиболее тяжелой формой антифосфолипидного синдрома (АФС).
- ▶ Он проявляется **множественными тромбозами** жизненно важных органов и развитием **синдрома полиорганной недостаточности (ПОН)** на фоне высокого титра антифосфолипидных антител (АФА).
- ▶ Этот синдром носит имя Ашерсона, который в 1992 г. впервые ввел в клиническую практику термин КАФС.
- ▶ Хотя КАФС развивается менее чем у 1% из всех пациентов с АФС, он является угрожающим жизни состоянием и требует неотложной терапии.

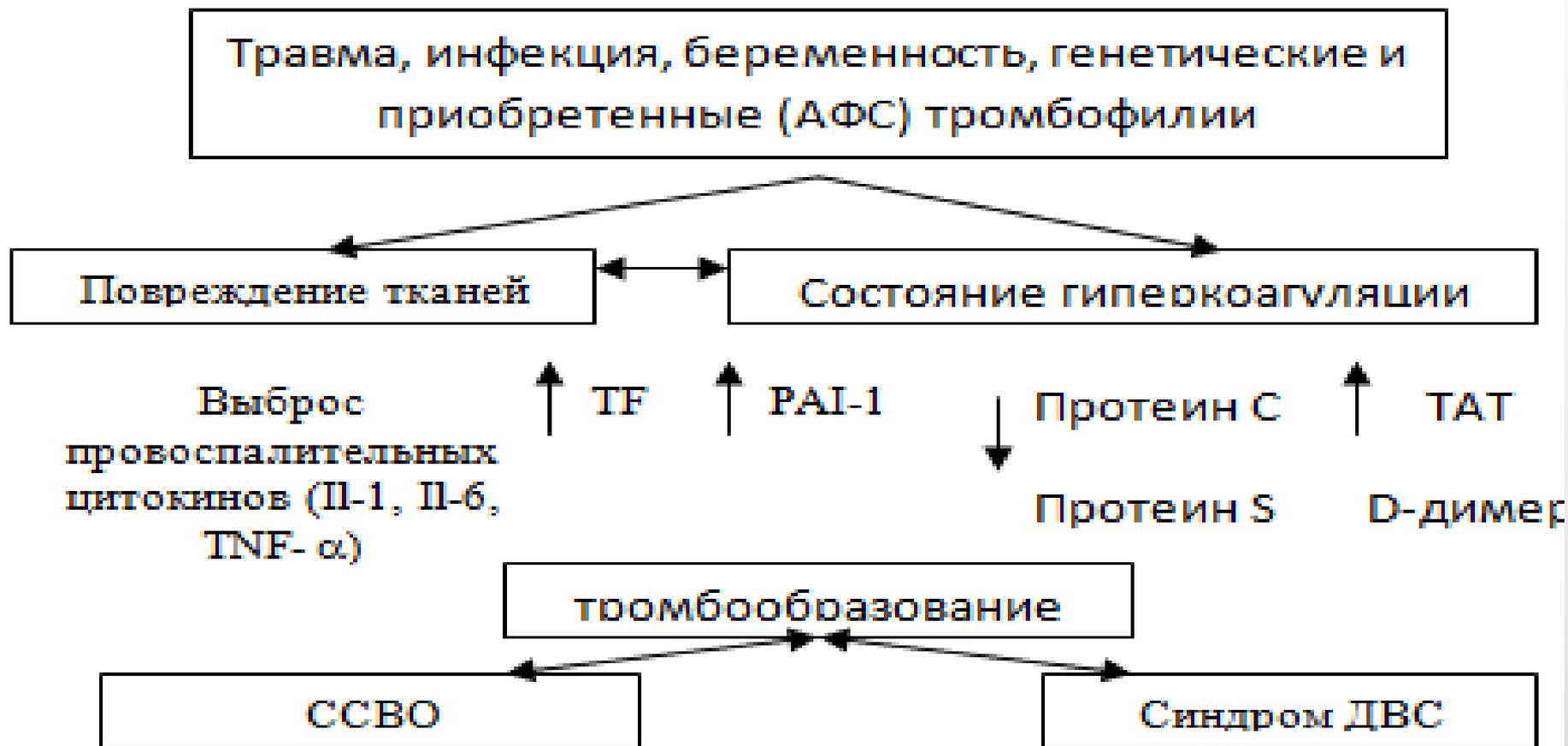
Летальность при КАФС достигает 50%

1. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, Espinosa G et al.; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2005;64:1205-9.
2. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1992;19:508-12.
3. Asherson RA. Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. Immunobiology 2005;210:727-33.

- ▶ Ключевую роль в патогенезе КАФС, так же как и при ССВО, играет **эндотелиальная дисфункция**, проявляющаяся **нарушением антитромботической и противовоспалительной активности эндотелия**.
- ▶ АФА обладают **прокоагулянтной и провоспалительной активностью**, реализуя свое влияние на гуморальном и клеточном уровне.
- ▶ Анти-b2-GPI обеспечивают транслокацию фактора транскрипции NF-κB в ядро эндотелиальной клетки, что приводит к активации экспрессии **провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1b, IL-6, IL-8)** и прокоагулянтных факторов (тканевого фактора TF, ингибитора активатора плазминогена PAI-1).
- ▶ Этот механизм сходен с процессом, наблюдаемым в клетке **при ее взаимодействии с компонентом клеточной стенки бактерий липополисахаридом** (например, при септическом шоке).
- ▶ АФА так же как и ЛПС взаимодействуют с toll-подобными рецепторами на поверхности эндотелиоцита и активируют внутриклеточный каскад p38 MAPK, TRAF6 и MyD88, завершающийся транслокацией NF-κB в ядро.



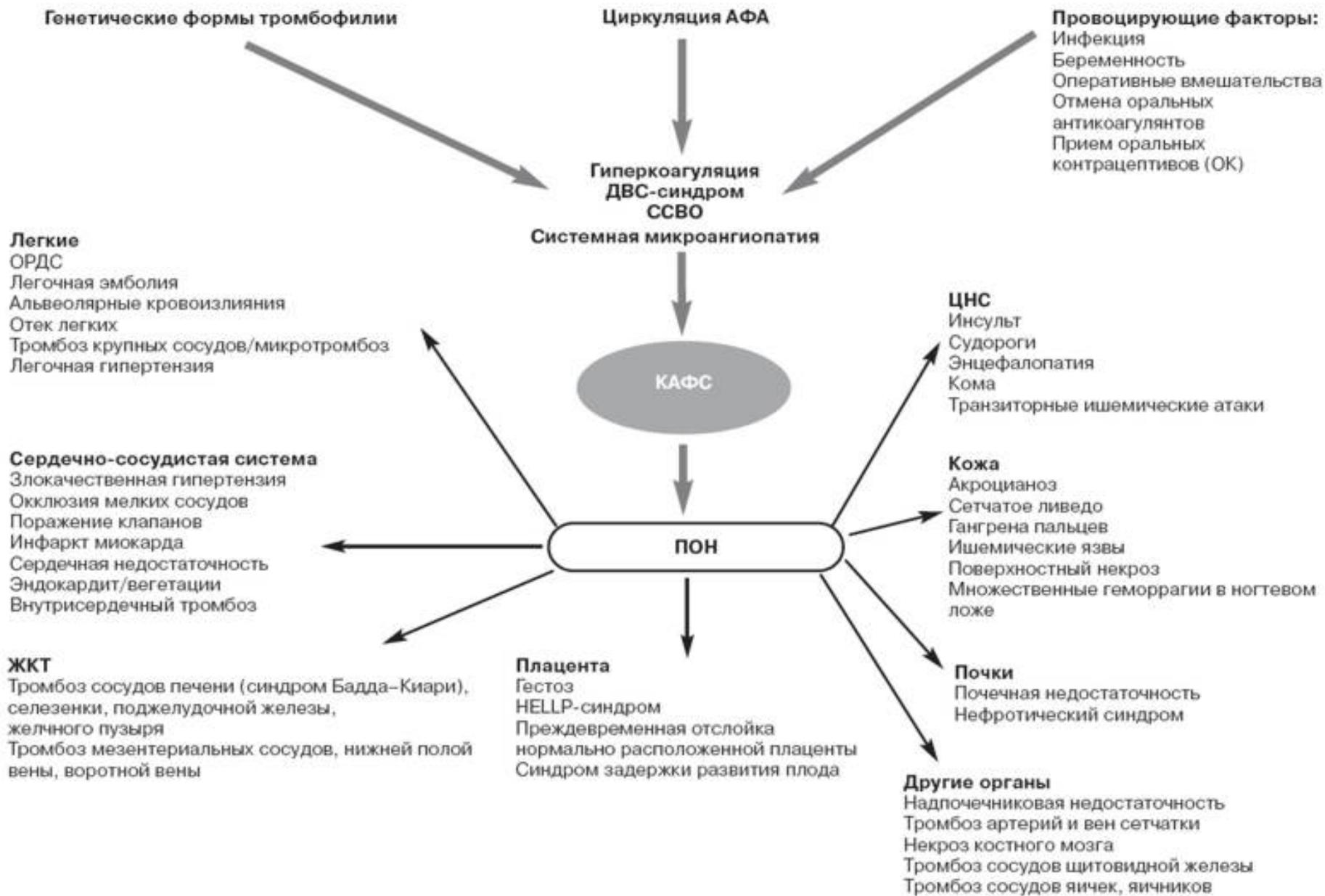
Схема патогенеза КАФС (модифицированная и дополненная схема по RA Asherson).



Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome (Asherson's syndrome). Monograph collected papers. 1992-2005.

Asherson RA, Cervera R, de Groot PG; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group.

Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. Lupus 2003;12:530-4.



Гипоэргия

- ▶ Под энергетической недостаточностью понимают **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.
(С.Н. Ефуни и В.А. Шпектор (1986),



Принципы терапии ПОН

- ▶ **Первое по значимости и времени** направление - устранение действия пускового фактора или заболевания, (гнойная деструкция, тяжелая гиповолемия, легочная гипоксия, высокоинвазивная инфекция и т.д.).
- ▶ **Второе** направление - **коррекция нарушений кислородного потока**, включающая 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

1. Достижение оптимального уровня DO_2 и VO_2 – лечение шока
2. Достижение оптимального уровня микроциркуляторного кровотока – **«терапия, ориентированная на микроциркуляцию»** (по аналогии с ранней цель-ориентированной терапией по Rivers et al.
3. ? Профилактика ПОН



Метаболическая коррекция должна решать несколько задач:

- ▶ коррекцию нарушений кислотно-щелочного и водно-электролитного обмена;
- ▶ подавление гиперметаболического ответа на системное повреждение (блокада свободнорадикального окисления)



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

1,5% раствор РЕАМБЕРИНА® для инфузий - СБАЛАНСИРОВАННЫЙ НОРМООСМОЛЯРНЫЙ СОЛЕВОЙ РАСТВОР С АКТИВНЫМ ДЕТОКСИЦИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ



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

РЕМАКСОЛ®: состав

A05BA – гепатотропные препараты



Действующие вещества:

Метионин – 0,75 г

Янтарная кислота – 5,280 г

Инозин – 2,0 г

Никотинамид – 0,25 г

Вспомогательные вещества:

N-метилглюкамин – 8,725 г

Натрия хлорид – 6,0 г

Калия хлорид – 0,3 г

Магния хлорид – 0,12 г

Натрия гидроксид – 1,788 г

Вода д/инъекций до 1 л

Синтез адеметионина

- Восстановление мембраны
- Восстановление детоксицирующей функции
- Стимулирование процессов регенерации

Запуск цикла Кребса

- Энергокоррекция
- Борьба с гипоксией

Источники заражения при инфузионной терапии

Заражение инфузионной системы в результате обыкновенных и необходимых рабочих действий неизбежно. Каждая 10 система контаминируется грамм-негативными бактериями.

- ▶ Введение медикаментов
- ▶ Дефекты емкости и крышки
- ▶ Измерение ЦВД
- ▶ Стыковочные узлы
- ▶ Краники
- ▶ Медикаменты и инфузионные растворы
- ▶ Остатки крови в местах введения

Повреждающие механизмы действия частиц

Системный эффект:

- ▶ Непосредственное повреждение эндотелия
- ▶ Микроэмболизация сосудов легких и в следствие этого нарушение микроциркуляции
- ▶ Тромбогенное воздействие
- ▶ Формирование гранулем

H. Walpot et al. (1989)



Обнаружены следующие микроорганизмы

Staph. Koagulasenegativ	73
Staph. aureus	13
Enterokokken	11
Strept. nichthämolsierend	6
C. pseudodiphtheriticum	4
Bacillus species	8
Candida albicans	1
Enterobacter cloacae	2
Ps. aeruginosa	1
Klebsiella oxytoca	1
Acinetobacter Iwoffii	1
Micrococcus species	1



Микроорганизмы и ЭНДОТОКСИН

Отфильтрованные грамм-отрицательные бактерии высвобождают, при отмирании или после 24 часов контакта с антибиотиками, **ЭНДОТОКСИНЫ НА мембрану**

Микроорганизмы, эндотоксин

Надежное удержание эндотоксинов при использовании фильтра ELD 96 в течение 96 часов из множества инфузионных растворов, витаминных препаратов, медикаментов подтверждено.

Horibe K. et al. (1990)

Richards C. et al. (1994)

Michael L. Barnett et al. (1996)

Гигиенические показания

Предупреждение внутрикатетерной контаминации бактериями и грибами.

Гарантированная **фильтрация эндотоксинов** при ресурсе инфузионной системы до 96 часов



Технические данные



▶ ELD

- ▶ Размер пор 0,2 мкм
- ▶ объем 2 мл
- ▶ пропускная способность 1500 мл/час
- ▶ максимально реком.давление: 3,0 бар
- ▶ срок службы: 96 часов



▶ TNA

- ▶ Размер пор 1,2 мкм
- ▶ объем 2 мл
- ▶ пропускная способность: 800 мл/час
- ▶ максим.рекомендуемое давл.: 1,5 бар
- ▶ срок службы 24 часа

Основные принципы лечения ССВО в акушерстве закljučаются в следующем

- ▶ **1. Немедленная госпитализация** больной в отделение акушерской реанимации или интенсивной терапии в родовспомогательное учреждение **III уровня аккредитации**.
 - ▶ **2. Коррекция гемодинамических нарушений** путем проведения инотропной терапии и адекватной инфузионной терапии под постоянным мониторингом гемодинамических показателей.
 - ▶ **3. Поддержка адекватной вентиляции и газообмена, борьба с ацидозом.**
 - ▶ **4. Раннее начало антибактериальной терапии** и своевременная ее коррекция под постоянным микробиологическим контролем. До начала антибактериальной терапии необходимо выполнить бактериальные посе́вы крови, мочи, выделений из влагалища, отделяемого из раны.
-



Основные принципы лечения ССВО в акушерстве закljučаются в следующем

- ▶ 5. Нормализация функции ЖКТ и раннее энтеральное питание.
 - ▶ **6. Определение типа иммунного ответа и проведение в зависимости от этого иммуностимулирующей и/или антимедиаторной терапии.**
 - ▶ 7. Своевременная коррекция метаболизма под постоянным лабораторным контролем.
 - ▶ 8. Раннее включение в комплекс лечебных мероприятий методов экстракорпоральной гемокоррекции.
 - ▶ **9. Санация очага инфекции.**
-



Объем инфузионно-трансфузионной терапии определяется (рекомендации акушеров)

- ▶ гематокритом (не ниже 0,27 и не выше 0,35),
 - ▶ почасовым диурезом (50–100 мл/ч), уровнем ЦВД (не менее 6–8 мм вод. ст.),
 - ▶ показателями гемостаза (эндогенный гепарин не менее 0,07 ЕД/мл, АТIII не ниже 70%),
 - ▶ общим белком крови (не менее 60 г/л), уровнем АД.
 - ▶ В начале терапии скорость инфузии должна превышать диурез в 2–3 раза, а количество мочи – скорость вводимой жидкости в 1,5–2 раза.
-



Инфузионная терапия HELP- синдрома (рекомендации акушеров)

- ▶ альбумин 10–20%, объем и длительность инфузии определяются индивидуально;
 - ▶ **свежезамороженная плазма** 20 мл/кг/сут в предоперационном и интраоперационном периодах, после операции 12–15 мл/кг/сут;
 - ▶ **гидроксиэтилированный крахмал** (Хаес, Рефортан, Стабизол) 6–10%, объем и длительность инфузии определяются индивидуально;
 - ▶ кристаллоидные растворы,
 - ▶ тромбоконтрат не менее 2 доз при уровне тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$.
-

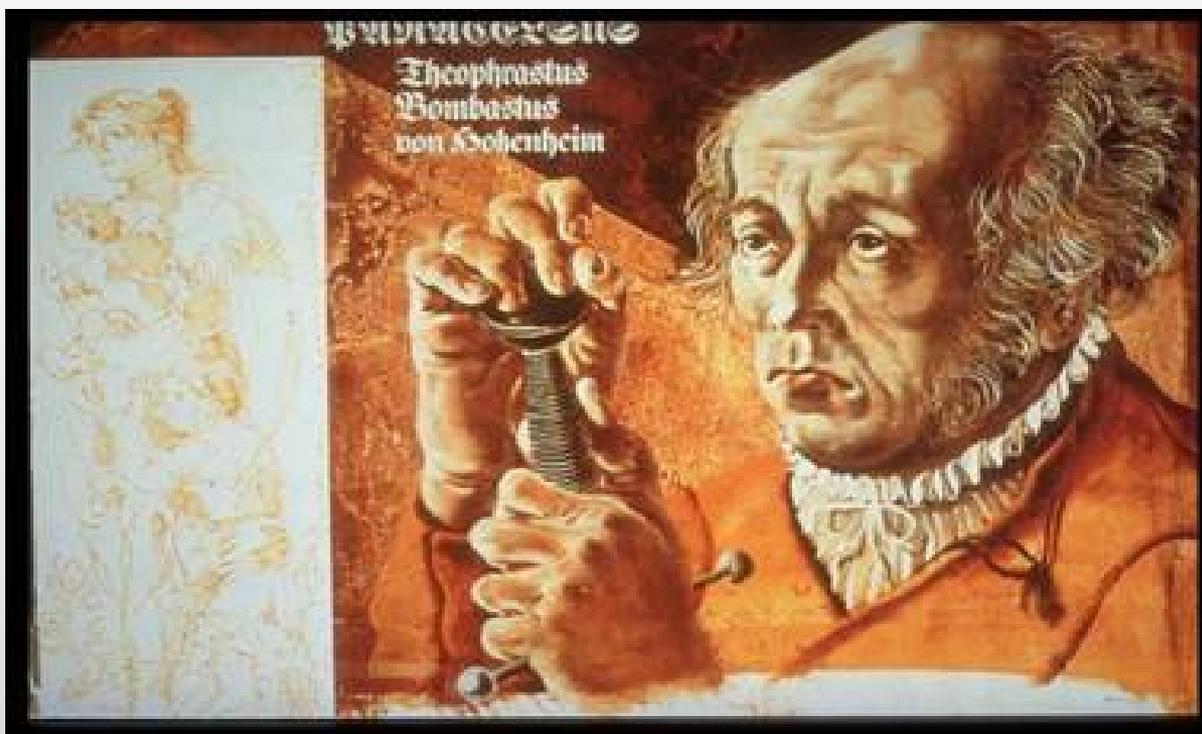


Терапия HELP- синдрома (рекомендации акушеров)

- ▶ Мембранные стабилизаторы: глюкокортикоиды (до 1000 мг преднизолона в сутки).
- ▶ Гипотензивная терапия (при систолическом АД > 140 мм рт.ст.).
- ▶ Гепатопротекторы (**декстроза 10%, витамин С до 10 г/сут, эссенциальные фосфолипиды в/в по 5 мл 3 раза в сутки**).
- ▶ Профилактика гнойно-септических осложнений: **антибактериальная терапия** (роцефин, тиенам, имипенем, меропенем, тиментин и др.)
- ▶ **Ингибиторы протеаз** (транексамовая кислота 750 мг болюсно в/в).
- ▶ **Продленная ИВЛ до ликвидации внутрисосудистого гемолиза и коррекции гемостаза.**
- ▶ Повышает эффективность лечения плазмаферез (ультрафильтрация) с заменой удаляемой плазмы пациентки на донорскую в объеме 1,5–2 л.



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



Парацельс

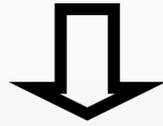
Все понятно?



Спасибо за
терпение и
внимание!



Активация окислительных процессов –



Накопление свободных радикалов и продуктов их реакций



Нагрузка на антиоксидантную систему детоксикации организма,
вплоть до ее истощения,

**Дисбаланс окислительно - антиокислительных процессов на
молекулярном уровне**



Окислительный стресс -

важное звено в патогенезе развития синдрома

острой полиорганной недостаточности

постгипоксического или токсемического генеза



Идеальный цитопротектор

- ▶ Должен препятствовать развитию внутриклеточного ацидоза
 - ▶ Активировать и растормаживать гликолиз
 - ▶ Купировать оксидантный стресс
 - ▶ Корригировать медиаторный сдвиг
 - ▶ Стабилизировать медиаторный дисбаланс
-



Янтарная кислота

- ▶ Янтарная кислота является **универсальным промежуточным метаболитом**, образующимся при взаимопревращении углеводов, белков и жиров в растительных и животных клетках (цикл Кребса)
- ▶ Превращение янтарной кислоты в организме связано с **продукцией энергии** необходимой для обеспечения жизнедеятельности.



Янтарная кислота

- ▶ При возрастании нагрузки на любую из систем организма, поддержание ее работы обеспечивается преимущественно за счет **окисления янтарной кислоты.**
 - ▶ **Мощность системы энергопродукции, использующей янтарную кислоту, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма.**



Янтарная кислота

- ▶ Показания к использованию препарата определяются его влиянием на основные звенья патогенеза СПОН:
- ▶ **ГИПОКСИИ,**
- ▶ **ИНТОКСИКАЦИИ,**
- ▶ **ИММУНОСУПРЕССИИ.**