

 **Съезд**
Congress

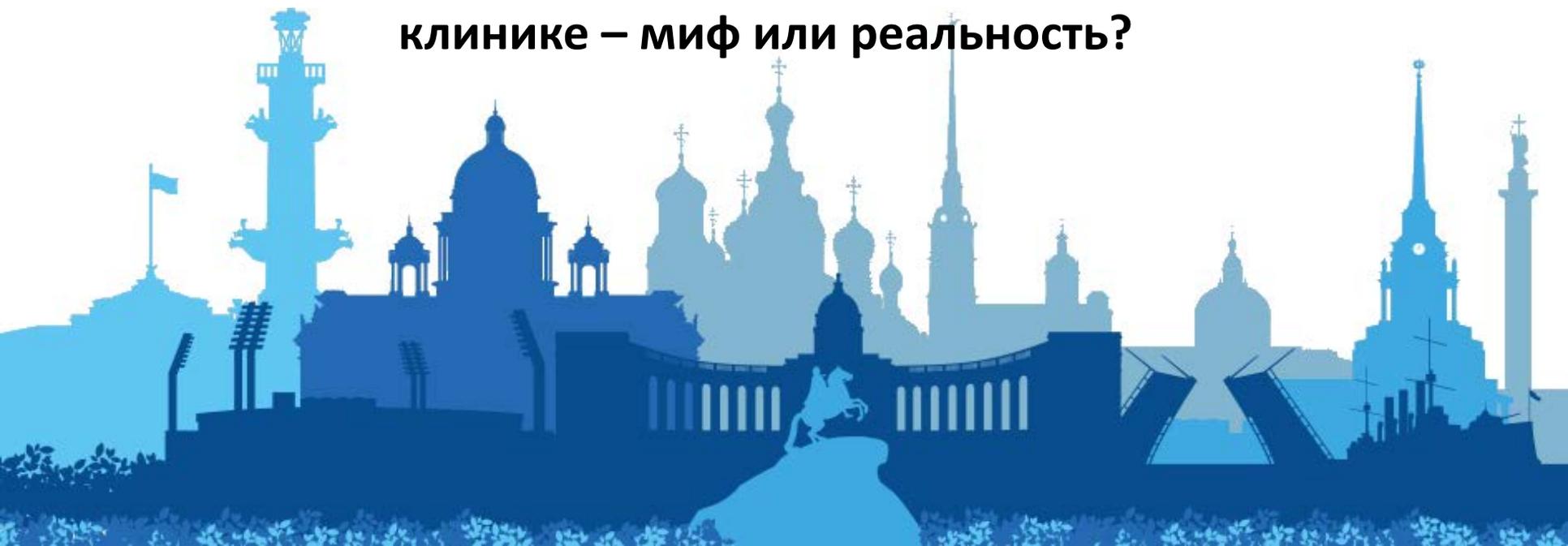


5-7 сентября 2018 / Санкт-Петербург
September 5-7, 2018 / St. Petersburg



Профессор, д.м.н. Гридчик Ирина Евгеньевна

**Синдром полиорганной
недостаточности в акушерской
клинике – миф или реальность?**



Полиорганная недостаточность

- Впервые полиорганная недостаточность описана у хирургических больных;
- В последующем Ваие А., (1975; 1980) выделил ее в отдельный синдром.
- По мнению В. А. Гологорского и соавт. (1985), полиорганная недостаточность это **срыв органной адаптационной реакции**, неспецифический же 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.

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



**МОЛНИЕНОСНОЕ НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ
ОРГАНОВ И СИСТЕМ**

**НАИБОЛЕЕ СЛОЖНАЯ ПАТОЛОГИЯ В
ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

КОЛОССАЛЬНЫЕ РАСХОДЫ НА ЛЕЧЕНИЕ

**ЧАСТЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
НА ФОНЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

**НЕИЗБЕЖНАЯ СМЕРТЬ БЕЗ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

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.

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

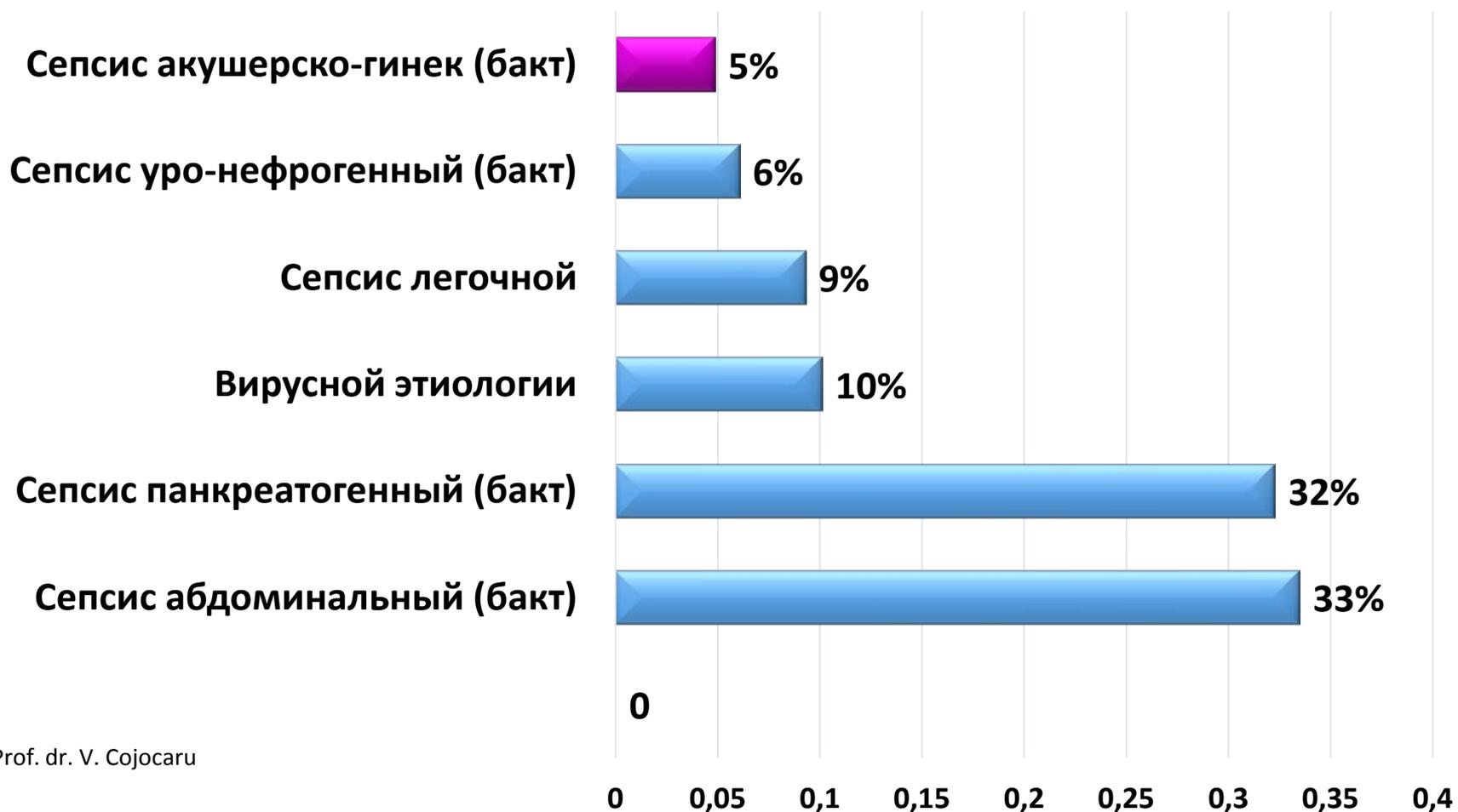
Причины СПОН несептической этиологии*

Доля пациентов в общей структуре СПОН, n=821



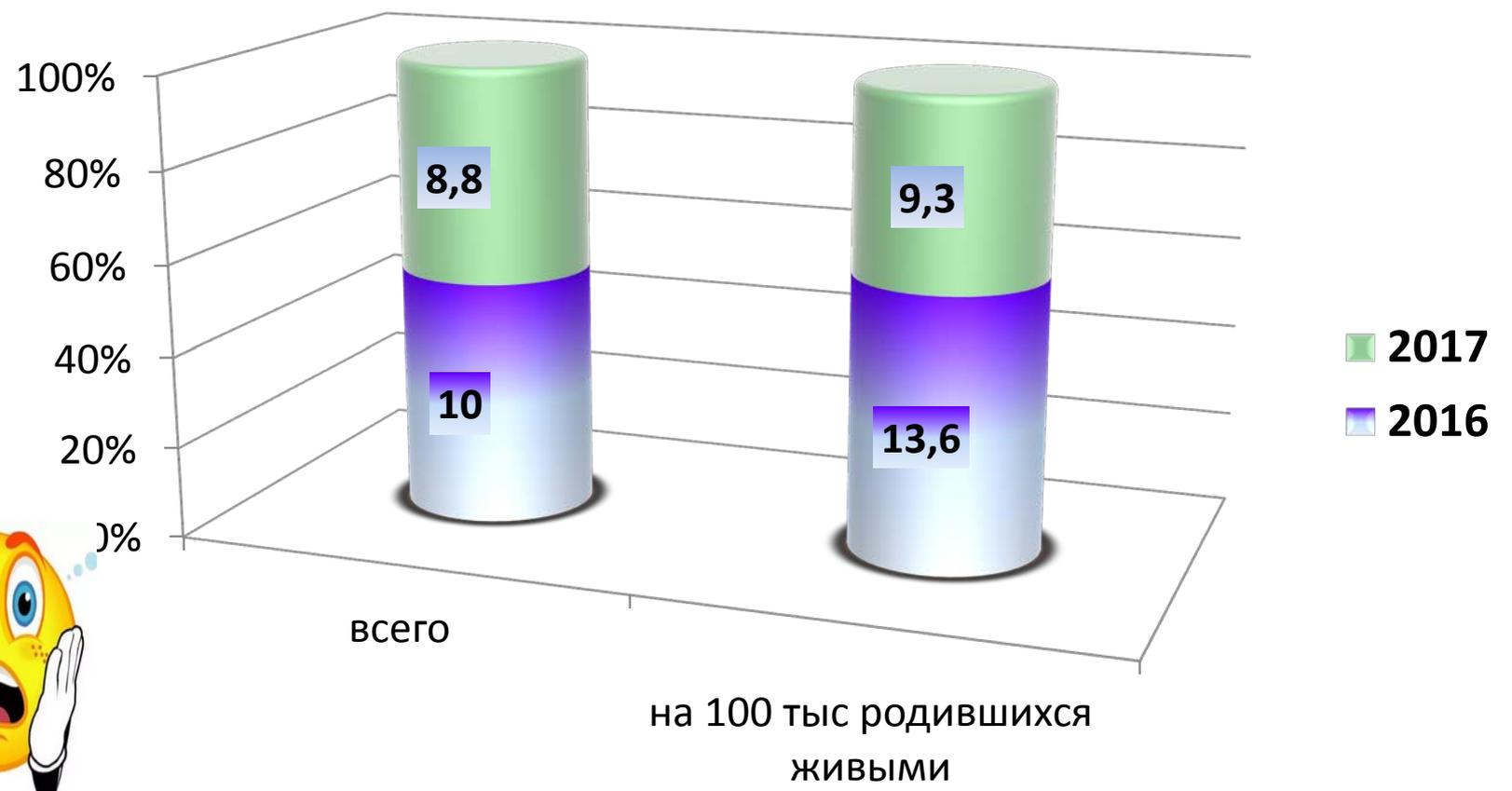
Причины СПОН септической этиологии*

Доля пациентов в общей структуре СПОН, n=248

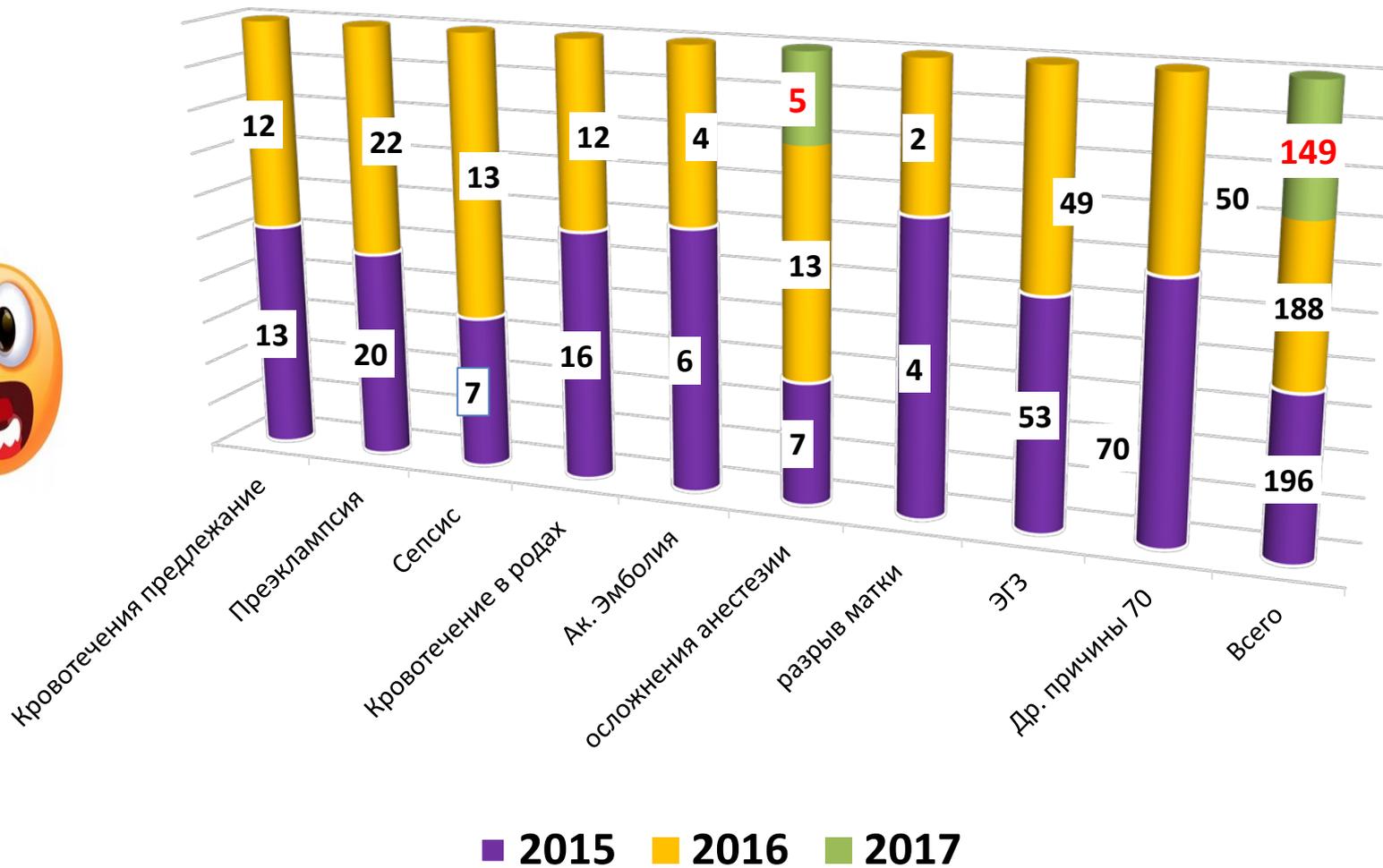


*Prof. dr. V. Cojocar

Материнская смертность



Причины летальности в акушерской клинике (на 1000 родов)



Предотвратимость случаев материнской смерти



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 России преэклампсия встречается в 10-12% случаев,
- Тяжелая форма в 8-10%

(В.Н. Серов с соавт. 2001)

Патогенез

- 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 савт., 2001)

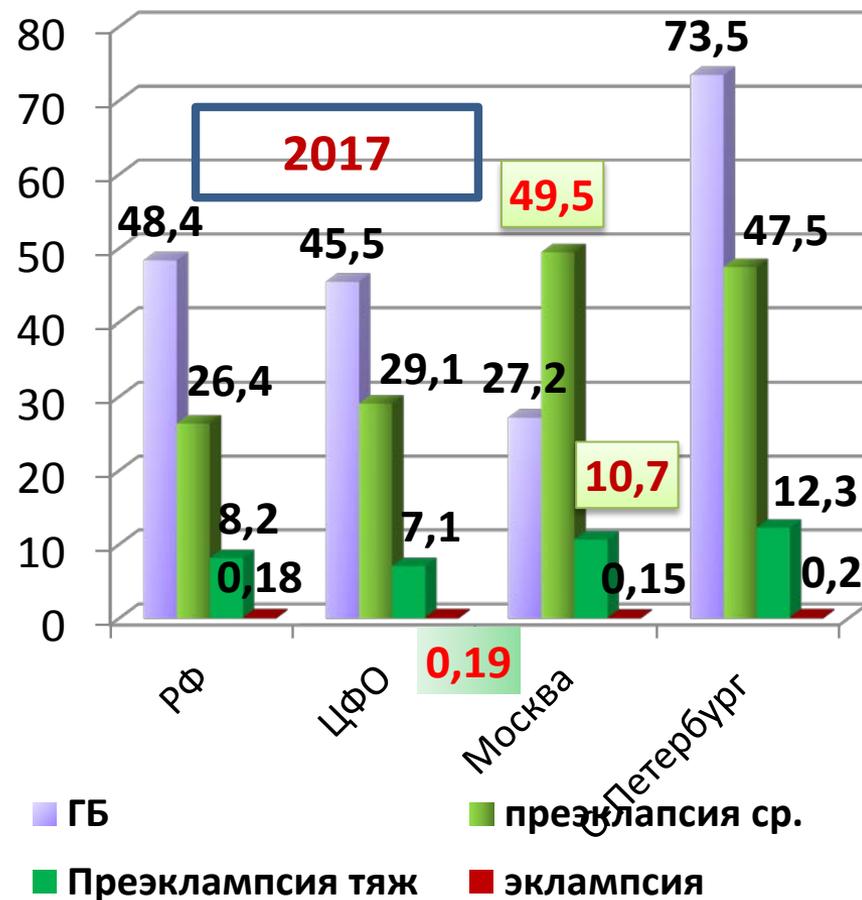
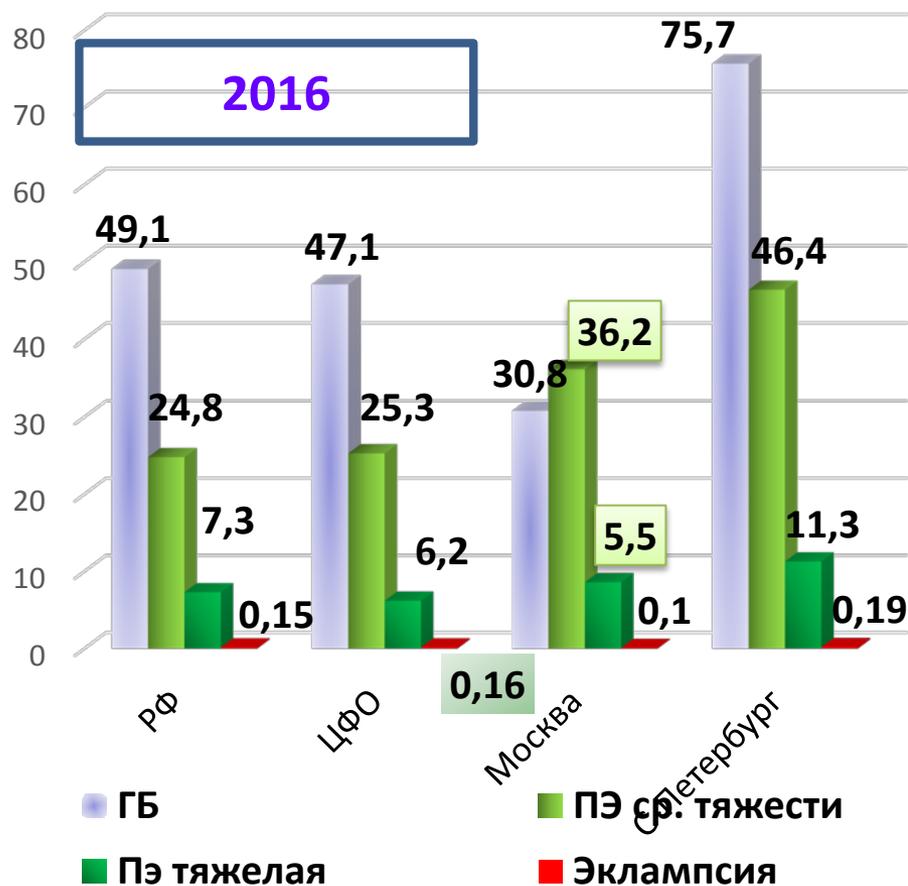
- **Преэклампсия** характеризуется триадой симптомов: артериальной гипертензией, протеинурией, отеками.
- **Эклампсия** – развитие судорожного приступа (или серии) у женщин на фоне преэклампсии, при отсутствии других причин, способных вызвать судорожный синдром.
- **HELLP- синдром** – вариант тяжелой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

Встречается в 4-20% наблюдений,

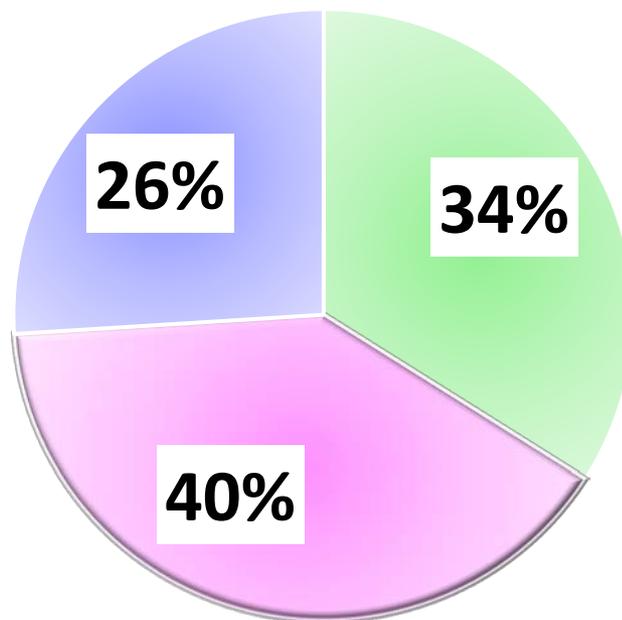
МС – 0-24%,

Перинатальная – 8-60%.

Преэклампсия (на 1000 населения) (по данным Росстата на 2017 г.)



Преэклампсия. Летальность.



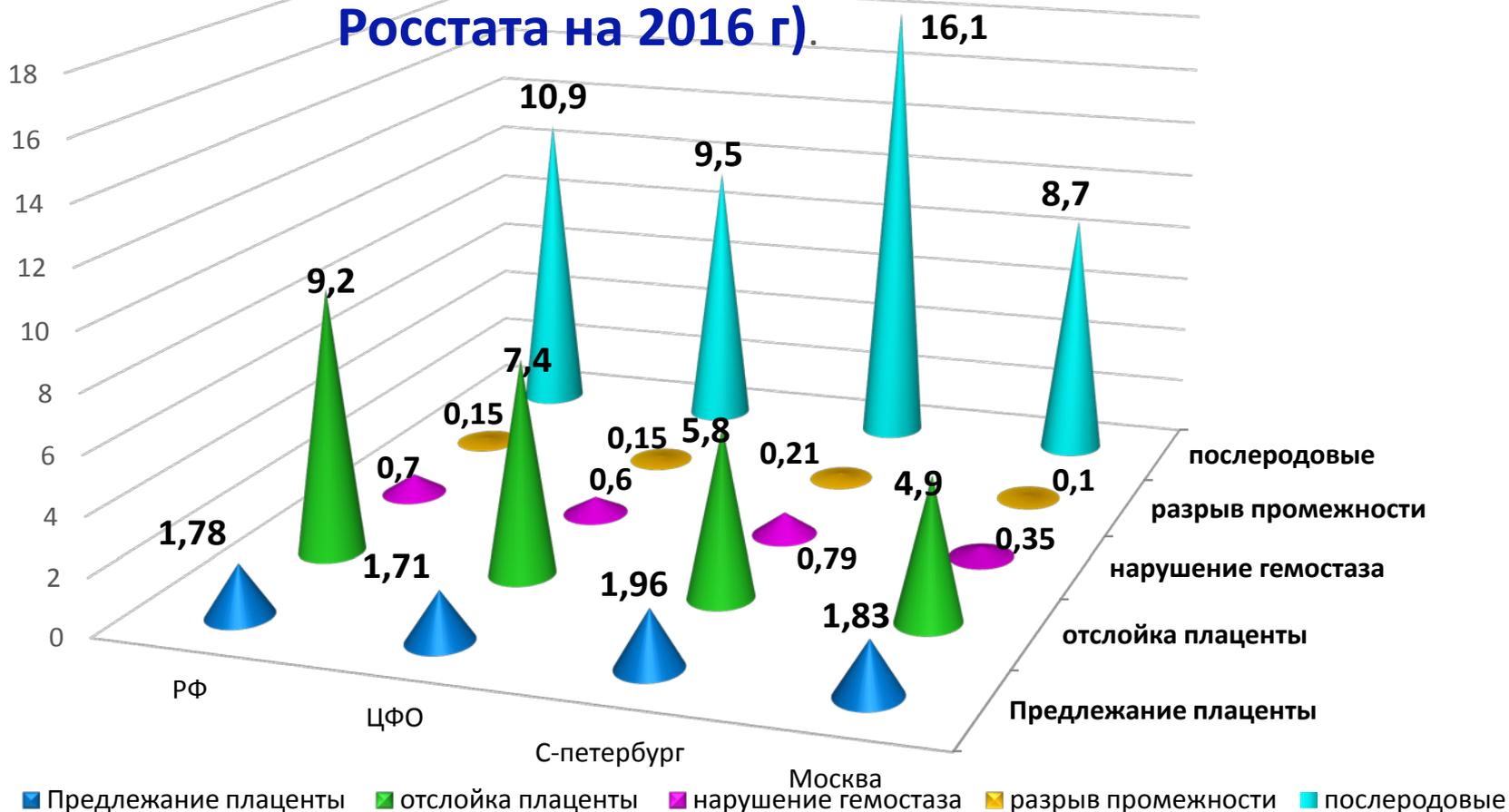
■ эклампсия

■ ОПП, Нелр

■ коагулопатии



Причины кровотечений на 1000 родов (по данным Росстата на 2016 г.)

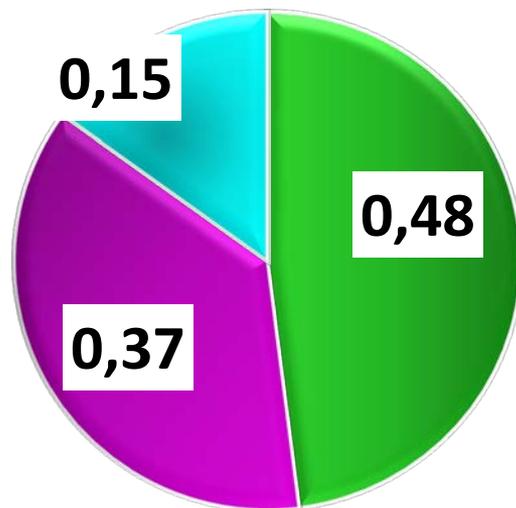


Причины кровотечений на 1000 родов по данным Росстата на 2017 .



Кровотечения. Летальность.

***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.

Сепсис занимает 10 - место среди причин смерти населения

т.е. В Мире от сепсиса каждый день умирает около 1400 человек.

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

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



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

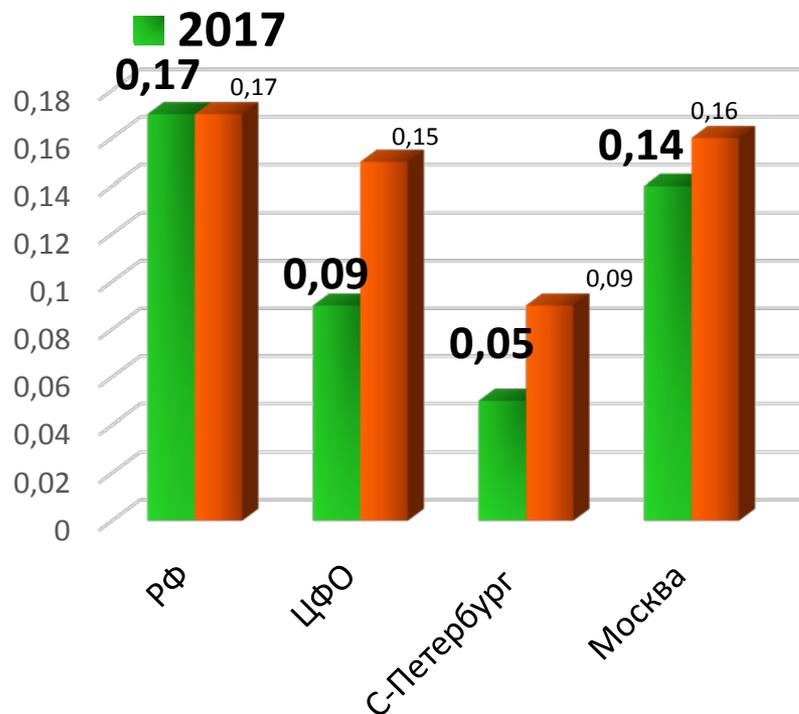
- эндометрит, аднексит или параметрит во время беременности или в родах (68,57%),

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

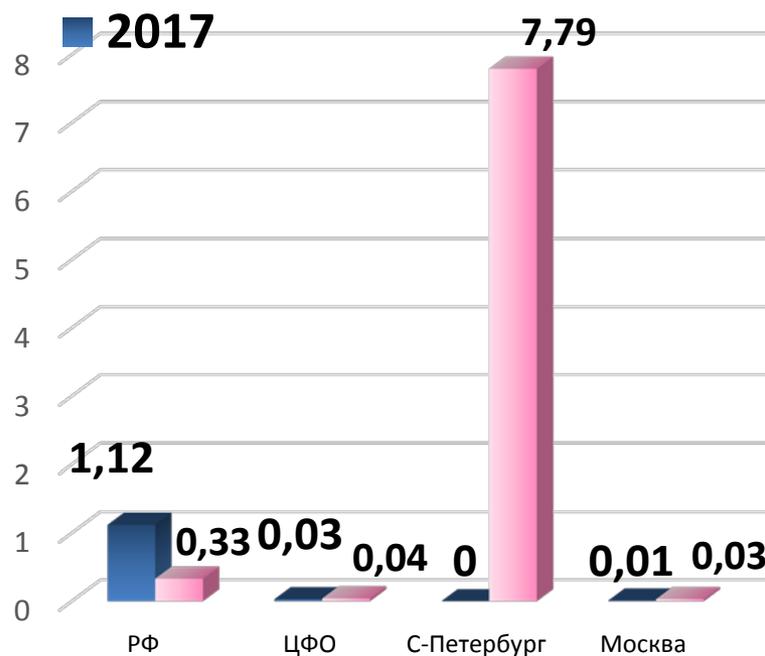
- заболевания желудочно-кишечного тракта (34,43%),
- пиелонефрит (28,57%),
- острая хирургическая патология (14,29%) и т.д.

Послеродовой сепсис и акушерская эмболия по данным Росстата на 1000 родов

Акушерский сепсис



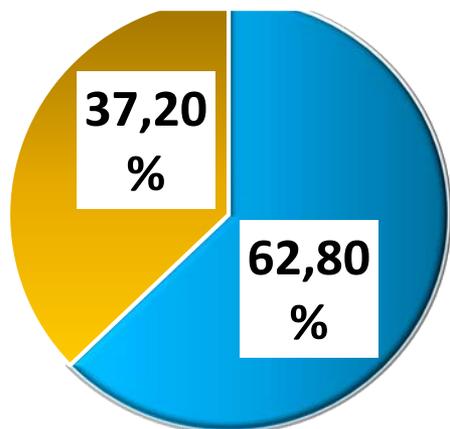
Акушерская эмболия



Летальность.

Септические осложнения

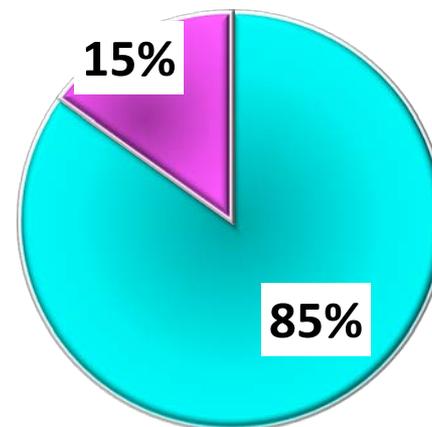
*Летальность в 16,5% случаев
не предотвратима!*



■ Аборт ■ послеродовые

Акушерская эмболия.

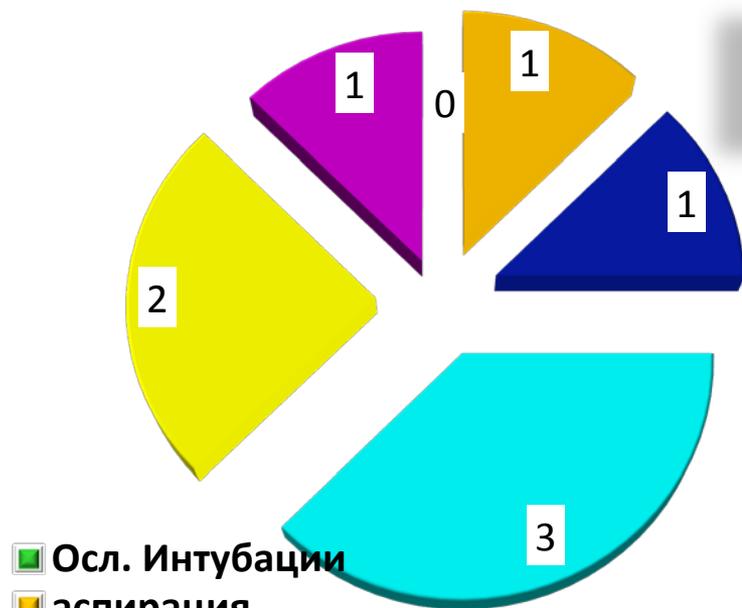
*87% случаев признаны
неотвратимыми!*



■ послеродовые осложнения
■ во время родов

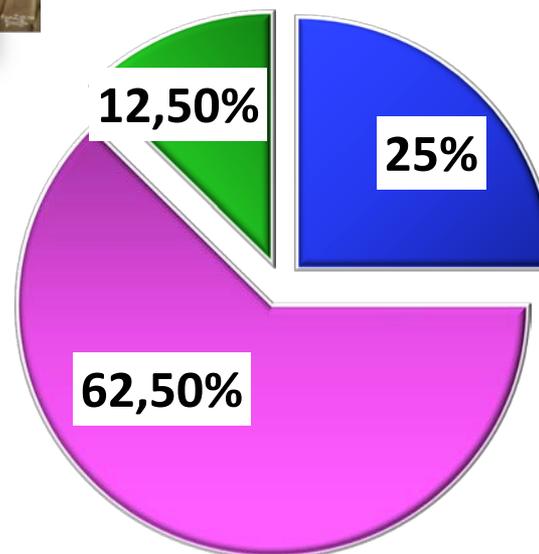
Осложнения анестезии (2015-2016 гг)

Летальность (3,5-6,9%)



- Осл. Интубации
- аспирация
- осл. ЭА
- Анафилактический шок
- катетеризация

Предотвратимость летальности.



- предотвратима
- Условно предотвратима
- Непредотвратима

Принципы терапии ПОН

Первое направление - устранение действия пускового фактора или заболевания

Второе направление – восстановление кислородного потока

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

Цель

Достижение оптимального уровня DO₂ и VO₂

Достижение оптимального уровня микроциркуляции- «терапия ориентированная на микроциркуляцию»

Профилактика ПОН

ЭКЗОГЕННАЯ ГИПОКСИЯ

КЛЕТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ

**МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ
ЦИТОПАТИЯ**
(биоэнергетическая – тканевая
гипоксия)

Основным патологическим процессом, определяющим тяжесть состояния больных и пострадавших в критических состояниях, **является гипоксия**, которая в большинстве случаев **носит смешанный характер и ведет к нарушению метаболических процессов**

**ПОЛИОРГАННАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Подавление энергозависимых функций, функциональные и структурные нарушения, активация процессов ПОЛ, деструкция мембран, некроз и некробиоз

Восстановление адекватного газообмена, ликвидация явлений тканевой гипоксии сопровождаются
развитием реперфузионных и реоксигенационных нарушений различной степени выраженности (активация ПОЛ, образование свободных адикалов)

Возникает кислородный, ионный и кальциевый парадокс

Кислородный и йонный парадокс может быть скоррегирован сбалансированным электролитным раствором

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

Основным субстратом для продукции АТФ является **глюкоза**, когда уровень кислорода достаточен, глюкоза метаболизируется в цитозоле клетки до пирувата.

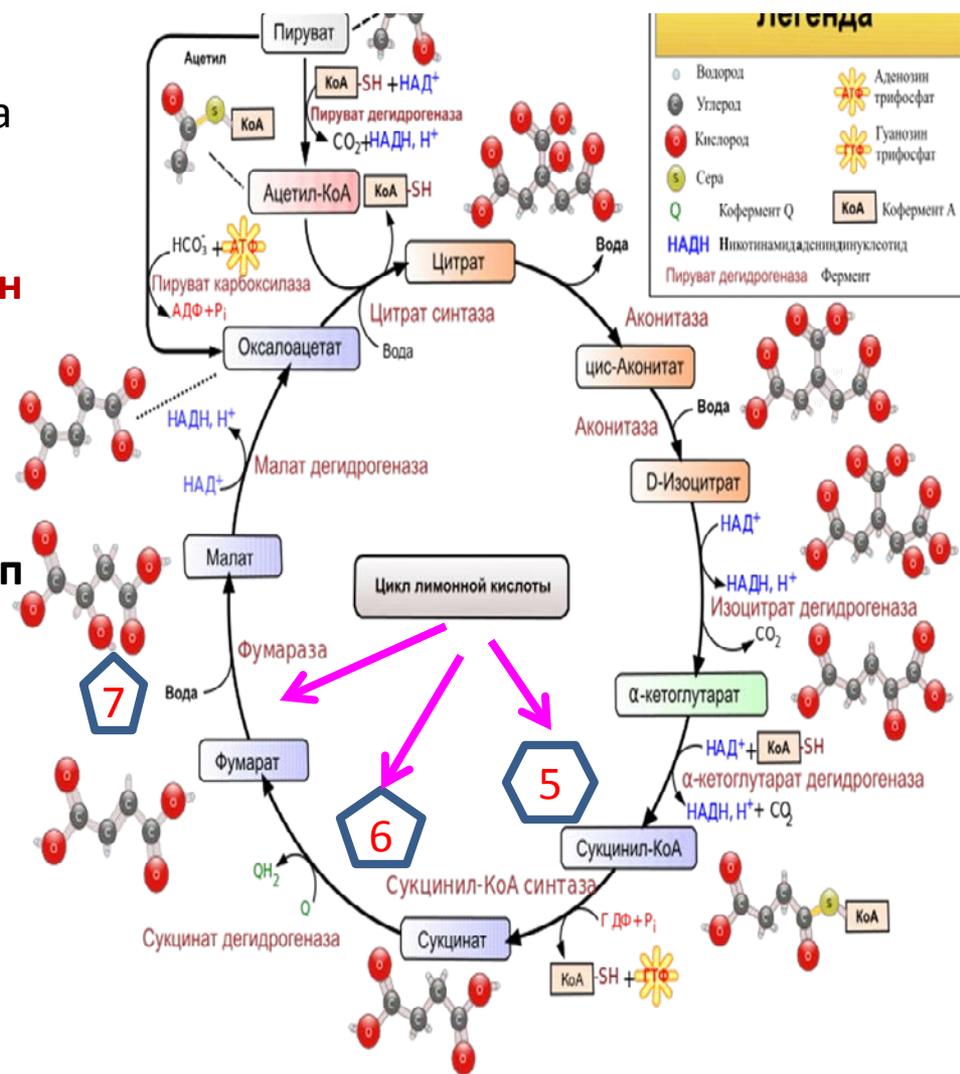
Пируват поступает **в митохондрии**, здесь он **окисляется в цикле Кребса до углекислого газа и воды**.

При этом из **одной молекулы глюкозы образуется 38 молекул АТФ**

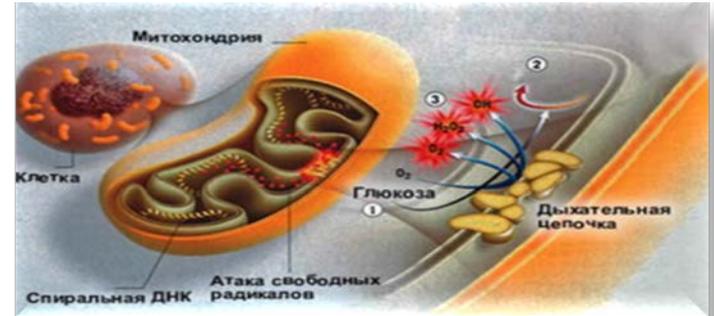
Это единый для всех живых клеток **принцип сопряжения окисления и фосфорилирования с использованием клеточных мембран**.

Химическая энергия преобразуется в электрическую и осмотическую.

Поддерживается нормальная жизнедеятельность клеток и ионный транспорт.



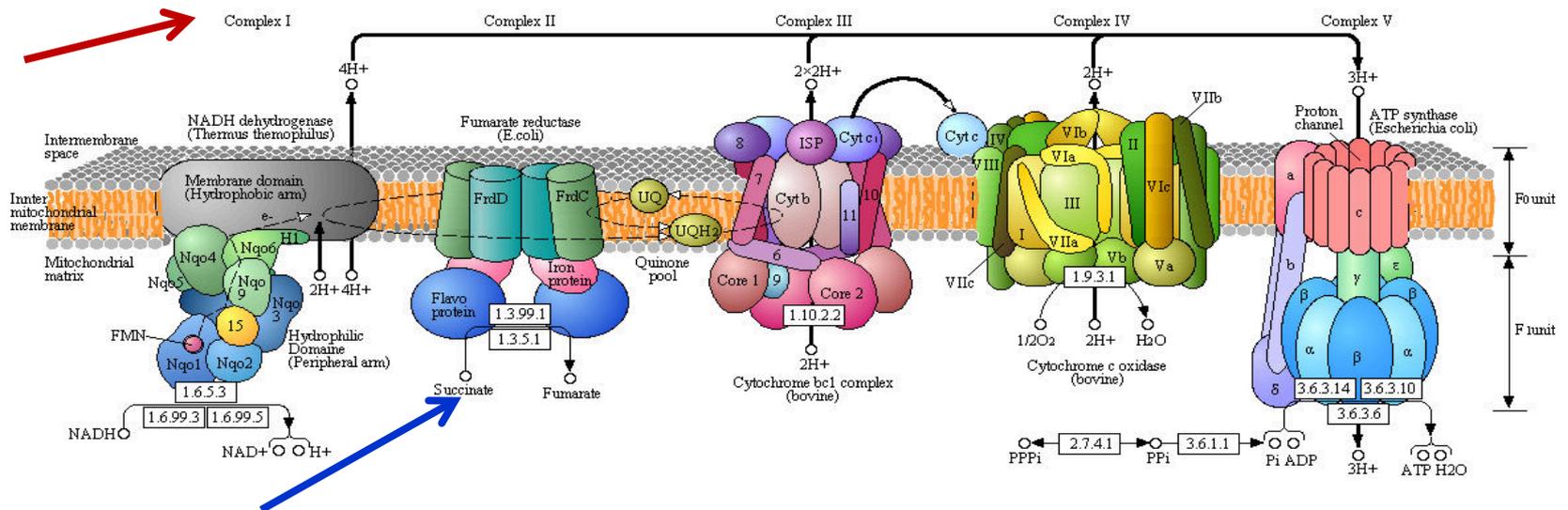
Окисление сукцината в 6-ой реакции ЦТК осуществляется сукцинилдегидрогеназой.



- **Сукцинилдегидрогеназа** локализуется на внутренней поверхности внутренней мембраны **митохондрий**
- Характерной особенностью данного фермента является **независимость его активности** от соотношения НАД/НАД⁺ (6-ая реакция ЦТК)
- 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., Egglston LV 1961; Chace B, Hollunger G, 1961

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.



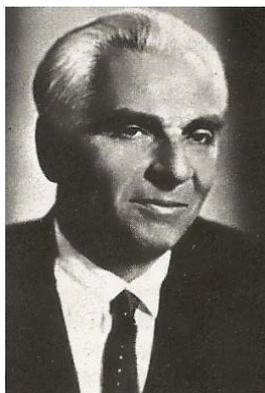
Дыхательная цепь митохондрий на внутренней мембране имеет 4 мульти ферментных комплекса (I, II, III, IV), осуществляющих перенос электронов от донора (α -кетоглутарат, пируват, ЖК) на кислородный акцептор.



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.

К. Кребс 1953 г.



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)» ***«Общее обезболивание в хирургии»***
И.С. Жоров. 1959 г, МЕДГИЗ-МОСКВА.

При стресс-реакциях происходит выброс адренергических гормонов-медиаторов, обеспечивающих **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 .

Мартынюк В. С., Ислямов 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, перенёвших перинатальную гипоксию в периоде ранней адаптации // Вопр. гинекол., акушерства и перинатол. 2005. Т. 3, № 10. С. 37-43. *Сухоруков В. С., Николаева Е. А.* Нарушения клеточного энергообмена у детей. М.: ATES medica soft, 2004. 79 с.

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 дальнейшем *Protti* показал, что **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.**

Hamel D et al, (2014) выяснили, что **сукцинат**, как лиганд GPR91, **играет ведущую роль в неоваскуляризации ткани мозга при его ишемическом повреждении.**

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.

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

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**

НО!.. при окислении 1 ммоль...

Ацетат

Глюконат

Лактат

1 ммоль
 HCO_3^-

Сукцинат

цитрат

Малат

2-3
ммоль
 HCO_3^-

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
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	-	24	-	Малат – 5	304
Стерофундин Г5	140	4	2,5	1	141	-	-	-	Малат – 10 Глюкоза – 50 г/л	270
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

 **Съезд**
Congress



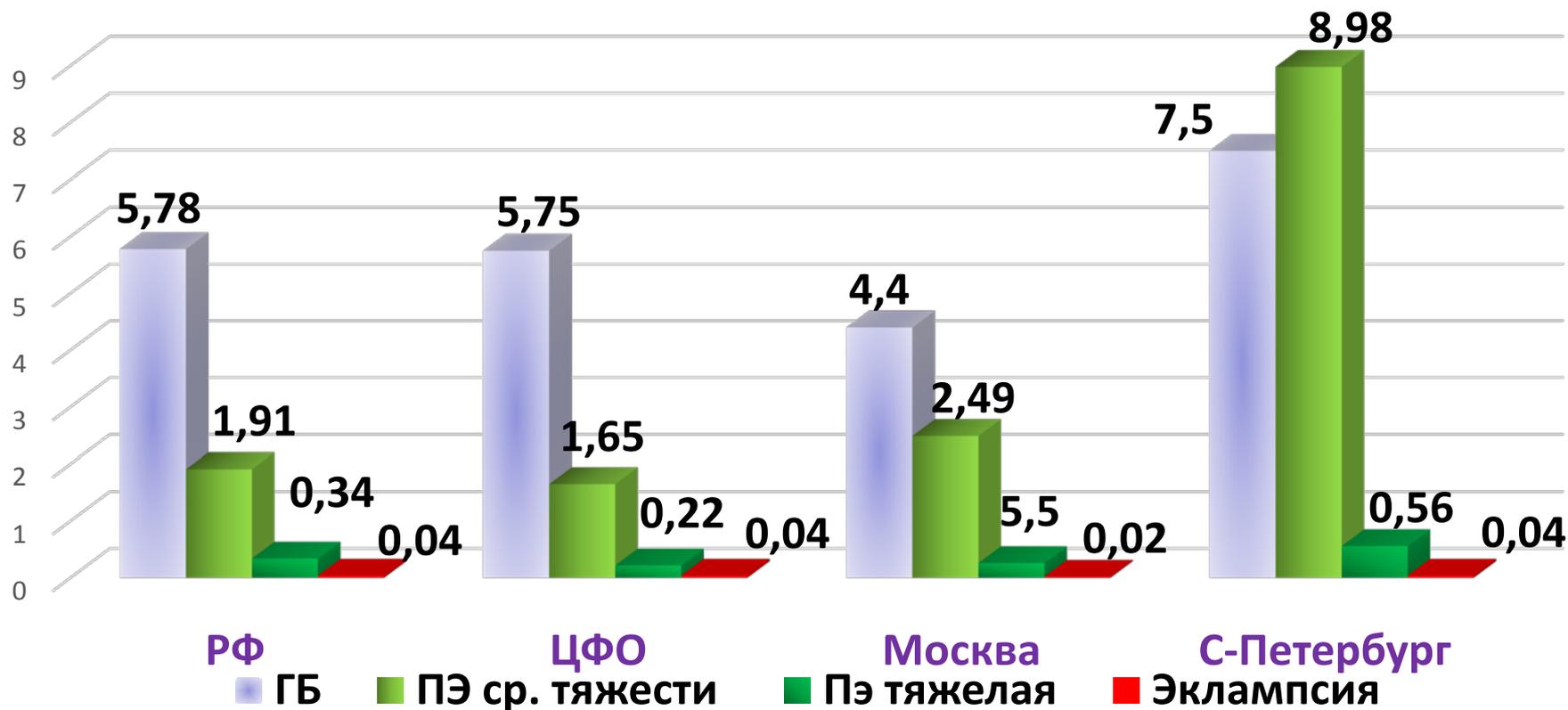
5-7 сентября 2018 / Санкт-Петербург
September 5-7, 2018 / St. Petersburg



Благодарю за внимание и понимание!

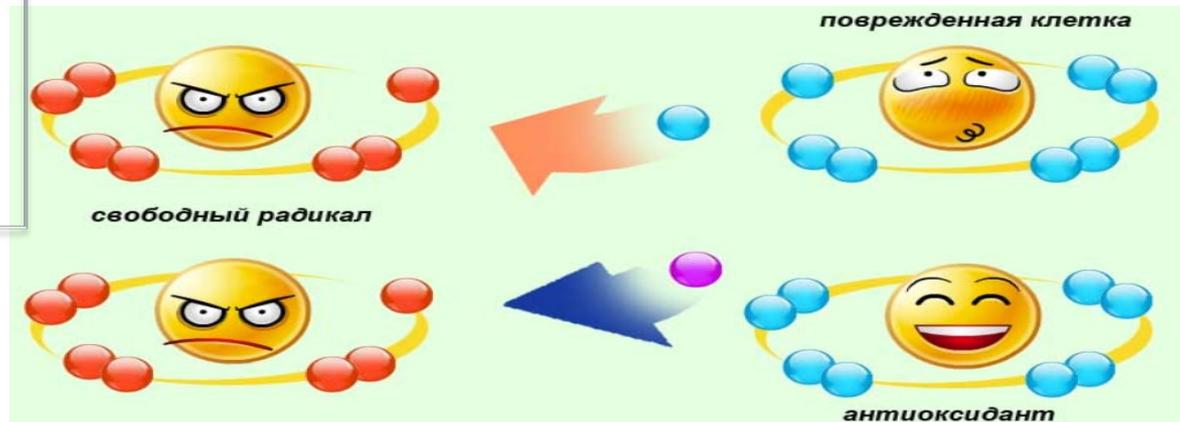


**Преэклампсия (в % к числу закончивших беременность)
(по данным Росстата на 2017 г.)**

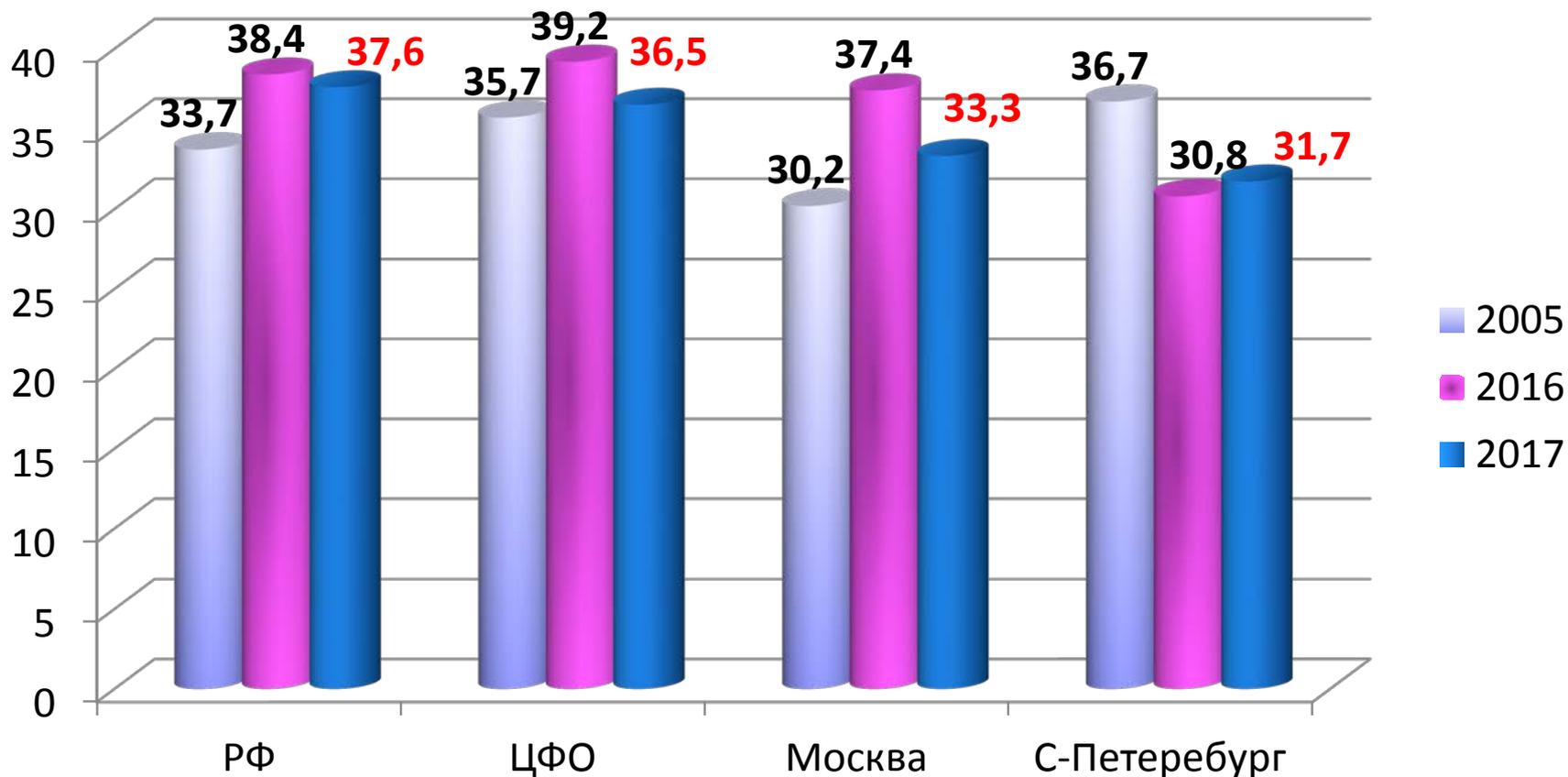


Основу указанного парадокса составляет резкая активация процессов перекисного окисления липидов, обусловленная поступлением кислорода в клетки, в которых содержится **большое количество восстановленных компонентов дыхательной цепи.**

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



Родовспоможение в стационаре (% нормальных родов)



Обеспеченность врачами анестезиологами-реаниматологами на 10 000 населения

