



*Воде была дана волшебная власть  
стать соком жизни на Земле.*

*Леонардо да Винчи*

ПРИМОРСКАЯ КРАЕВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №1  
ПРИМОРСКИЙ КРАЕВОЙ ЦЕНТР АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ



**Патофизиология эндотелиальной  
дисфункции и водно-электролитного  
баланса при гестозе.**

Смирнов Григорий Анатольевич

An iceberg floating in the ocean. The tip of the iceberg is above the water line, and the much larger base is submerged. The sky is blue with light clouds, and the water is a deep blue. The text is overlaid on the image in a golden-yellow, serif font.

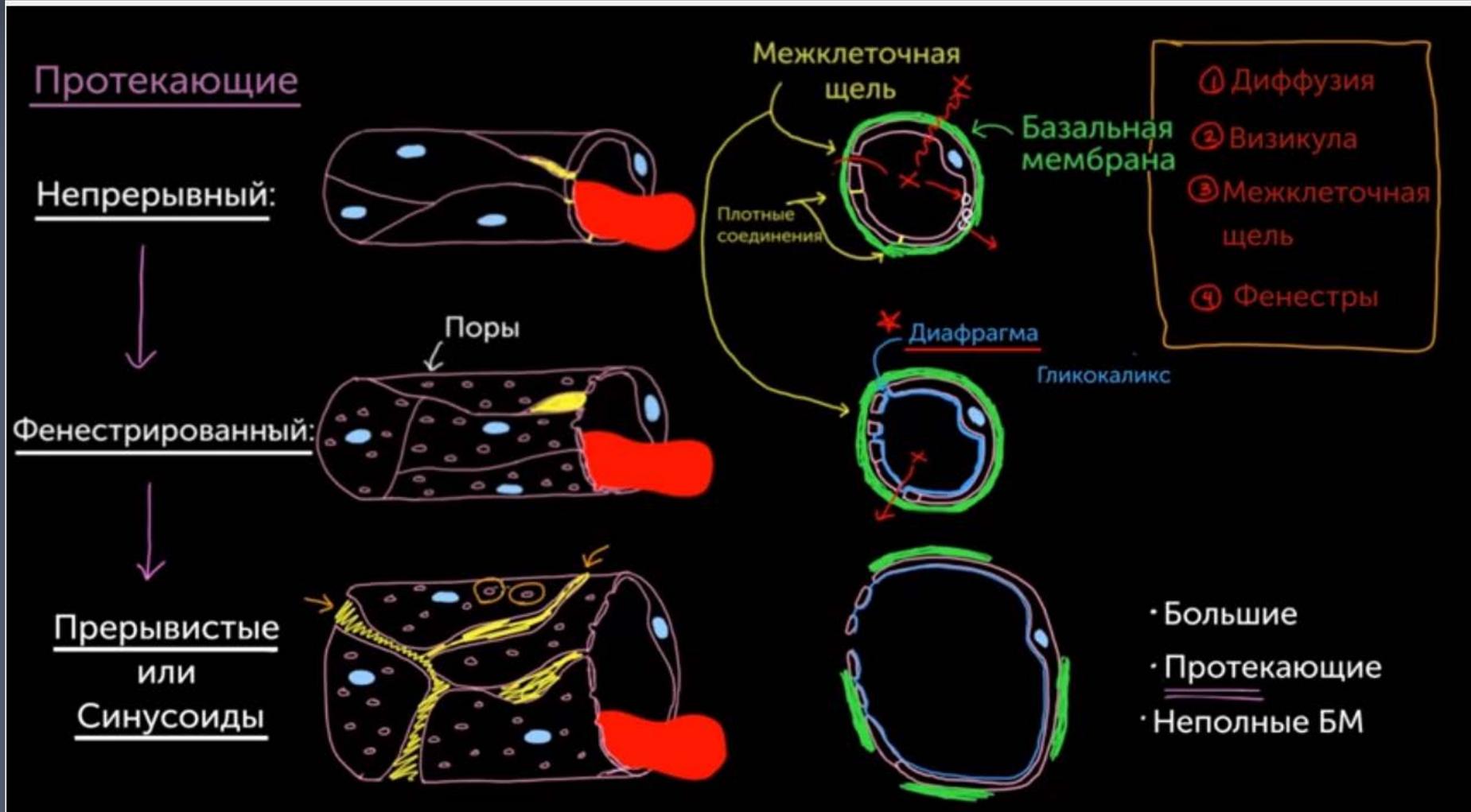
Гипертензия

Протеинурия

Отек

Эндотелиальная  
дисфункция

# Структура капилляров и эндотелий



# Функция сосудистого эндотелия

- Тонус сосудов
- Регуляция гемостаза и фибринолиза
- Регуляция сосудистой проницаемости
- Контроль роста сосудов
- Регуляция воспалительного процесса

# Функция сосудистого эндотелия

Функция эндотелия	Основные механизмы
Атромбогенность сосудистой стенки	NO, PG12, t-PA, экто-АДФаза, тромбомодулин, аннексин-II
Тромбогенность сосудистой стенки	PAI-1, PAI-2, ф. Виллебранда, тканевой тромбопластин
Регуляция адгезии тромбоцитов	P-селектин, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1
Регуляция тонуса сосудов	NO, PG12, EDHF, Эндотелин-1,
Регуляция роста сосудов	VEGF, ангиостатины

# Эндотелиальная дисфункция

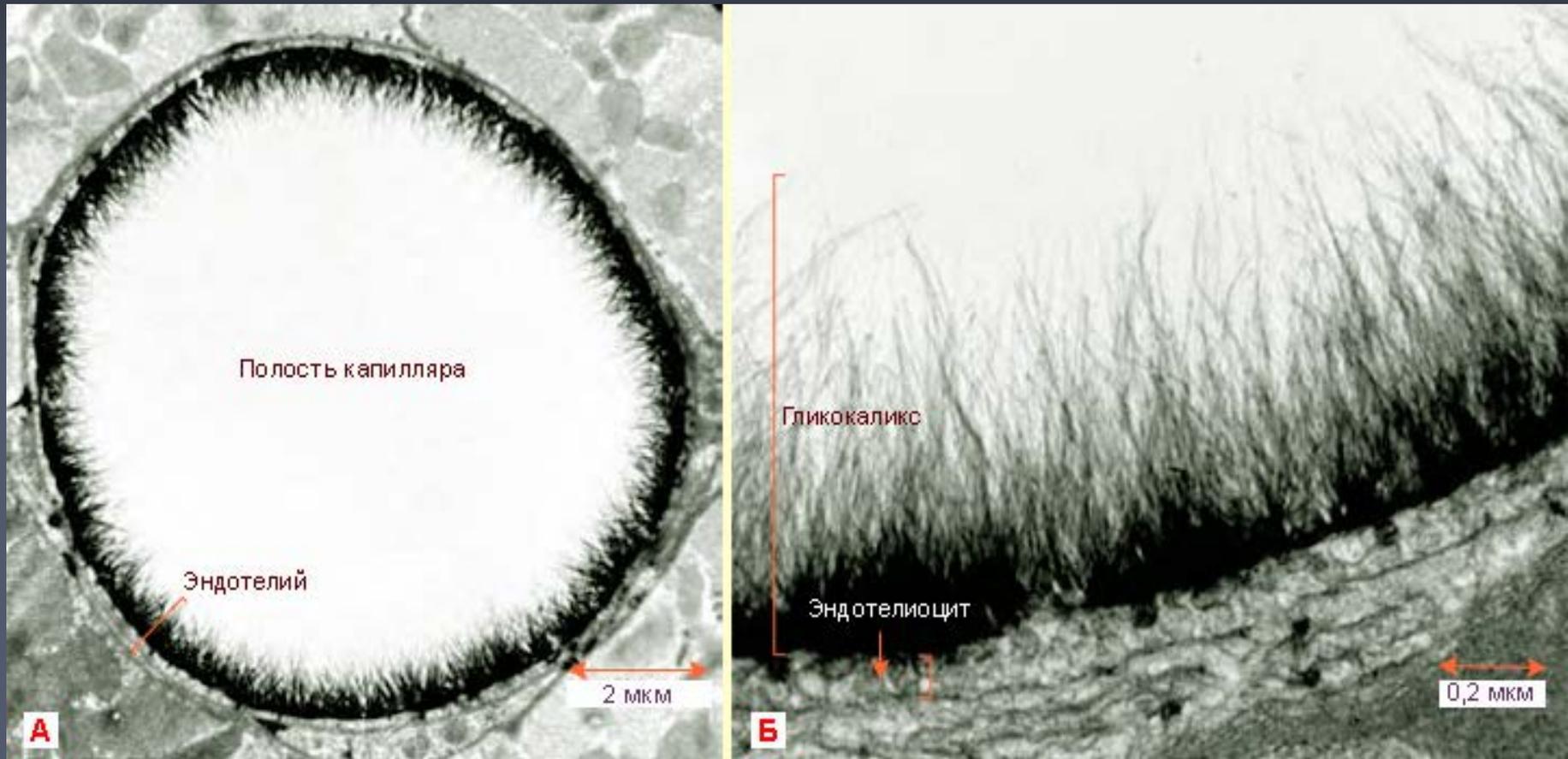
Достаточно многогранный процесс, основными проявлениями которого являются следующие моменты:

- Нарушение биодоступности NO
- Повышение активности АПФ на поверхности эндотелиальных клеток
- Повышение выработки клетками эндотелия эндотелина-1 и других вазоконстрикторных субстанций
- При тяжёлом поражении эндотелия нарушается его целостность, и в интиме появляются участки, лишённые эндотелиальной выстилки (деэндотелизация)

# Патогенез эндотелиальной дисфункции

- Активация системного воспаления
  - Активация инициирующих факторов
  - Изменения в системе микроциркуляции
  - Продукция хемокинов и хемоаттрактантов
  - Маргинация («прилипание») нейтрофилов к эндотелию
- Системная активация моноцитов/макрофагов
  - Повреждение микроциркуляторного русла
  - Нарушение тканевой перфузии
  - Фокальные некрозы
  - Повторная активация факторов инициирующих воспаление

# Гликокаликс



Bernard M. van den Berg., Max Nieuwdorp, Erik Stroes, and Hans Vink. Endothelial Luminal Glycocalyx. p. 689. In: Aird W.C., Ed. Endothelial Biomedicine, Cambridge University Press, 2007, 1500 p.

# Основные компоненты гликокаликса эндотелия

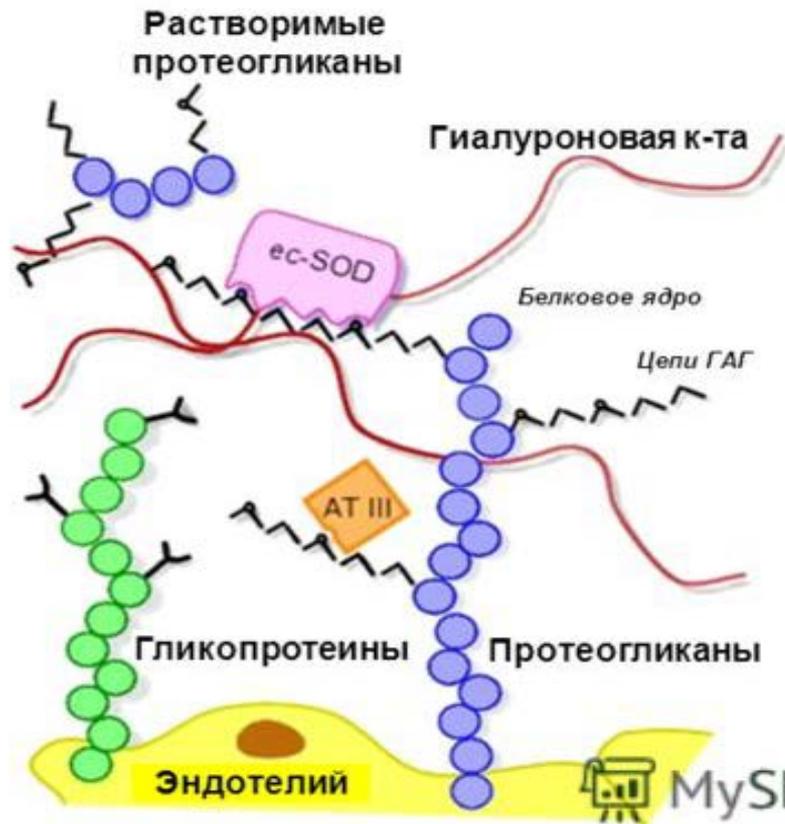
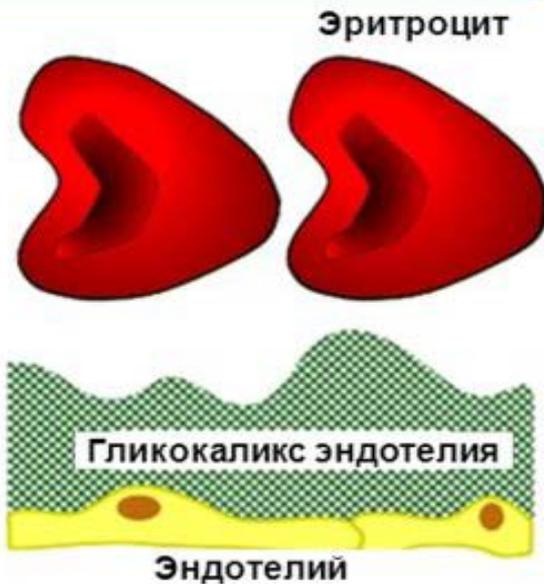
## Состав гликокаликса

Протеогликаны

- Гепаран
- гепаран сульфат

Глюкозаминогликаны

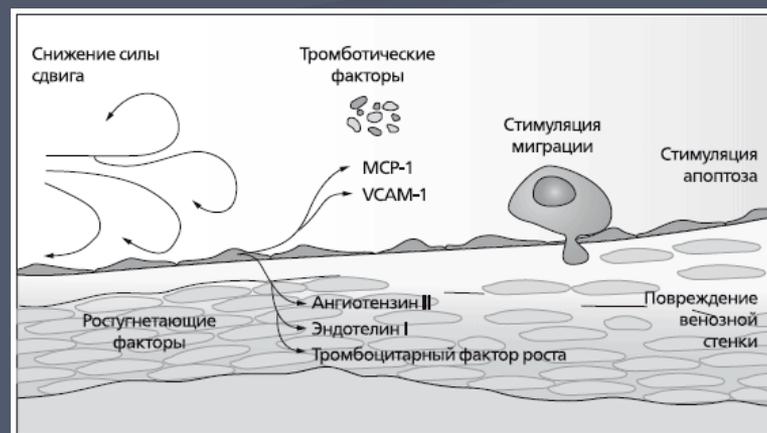
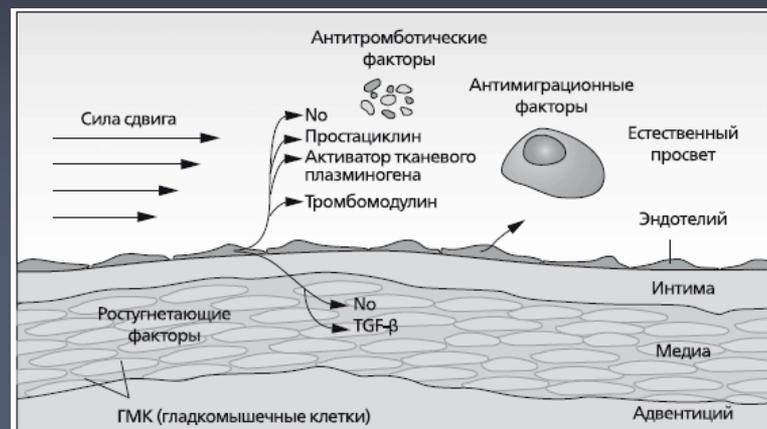
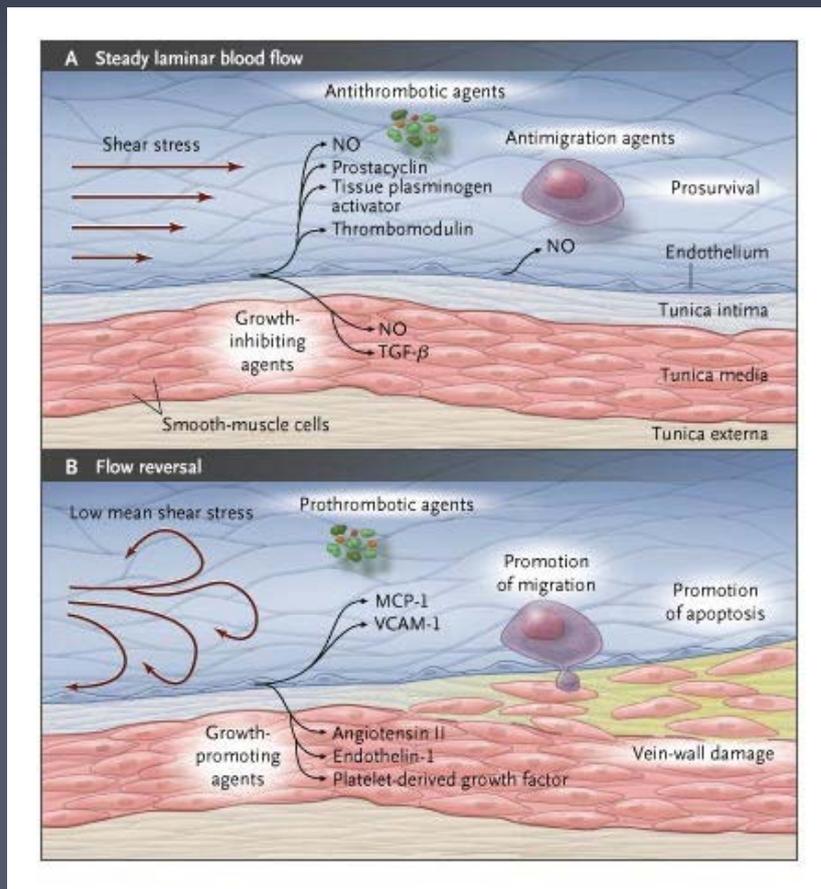
- гиалуронан
- хондроитин сульфат



# Функция сосудистого гликокаликса

- Постоянно обновляющийся физический фильтр.
- Обеспечивает непрерывность трансмембранного обмена.
- Место локализации гидролитических ферментов.
- Осуществление функции иммунитета.
- Предотвращает сгибание, слипание, деформацию микроворсинок придавая им жесткость.

# Механо-химическое преобразование воздействия кровотока на эндотелий

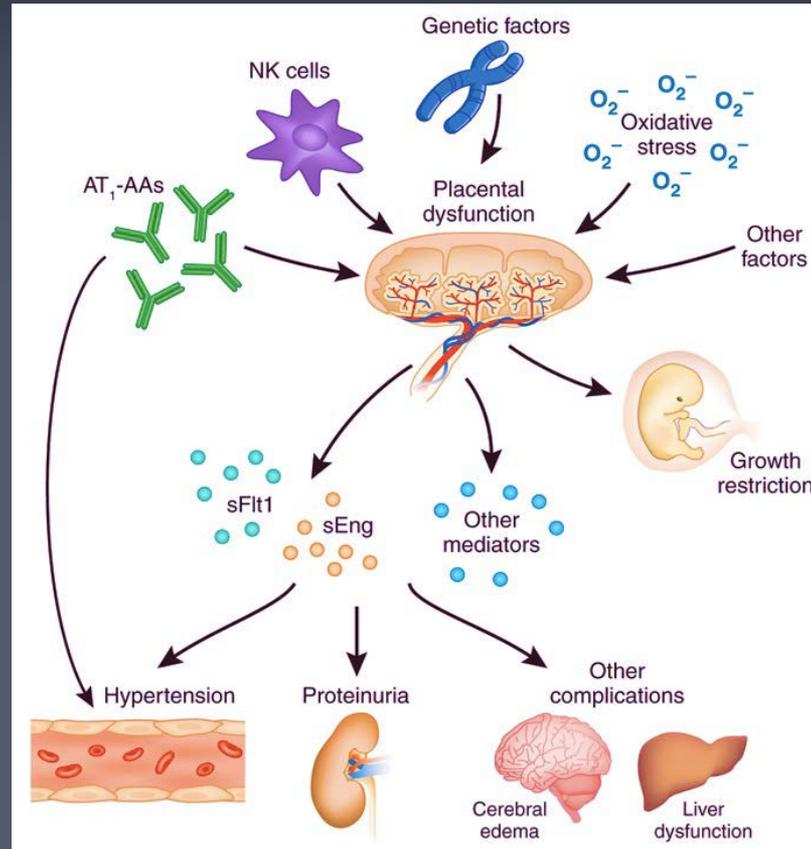


John J. Bergan, M.D., Geert W. Schmid-Schönbein, Ph.D., Philip D. Coleridge Smith, D.M., Andrew N. Nicolaides, M.S., Michel R. Boisseau, M.D., and Bo Eklof, M.D., Ph.D.  
 N Engl J Med 2006; 355:488-498 August 3, 2006 DOI: 10.1056/NEJMra055289

## Защита гликокаликса

- **Albumin** - Jakob M et al. Transplantation (2009)87:956-965
- **Hydrocortisone** - Chappell D et al. Anesthesiology (2007)107;776-784.
- **Antithrombin** -Chappell D et al. Cardiovasc Res(2009)83;388-96
- **NO** - Bruegger D and Rehm M et al. Critical Care(2008)12  
r73,1-11
- **Sevoflurane** – Annecke T. et al. Critical Care(2008)12;r73,1-11

# Беременность и эндотелий



- Гестоз – эндотелиальная дисфункция - полиорганная недостаточность

- Pharmacol Rep. 2006;58 Suppl:69-74.
- **Endothelial dysfunction in pre-eclampsia.**

- Poston L1.

### **Abstract**

- The repeated demonstration of biomarkers of endothelial cell and leukocyte activation has suggested that the maternal syndrome of pre-eclampsia arises from a generalised maternal inflammatory systemic response incorporating a substantive component of endothelial cell dysfunction. Reports of reduced endothelium dependent dilatation in isolated resistance arteries and from non invasive methods in vivo indicate a major contribution to the systemic vasoconstriction, characteristic of the syndrome. The recent discovery of raised concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase1(sFlt1) and the soluble transforming growth factor beta (TGF-beta) coreceptor (sEng) sEng which indirectly may compromise endothelial function, adds to the growing list of potential origins of endothelial disturbance. Most are proposed to originate from placental underperfusion and associated placental oxidative stress, although it is clear that not all women with pre-eclampsia have reduced utero-placental blood flow, and other precipitating factors, including dyslipidaemia and hyperglycaemia are likely to contribute. Endothelial dysfunction, unlike pre-eclampsia, does not resolve post-partum, and persistence of the defect may underpin the increased risk of cardiovascular disease in later life.

# Патогенез преэклампсии

Антитела к рецептору

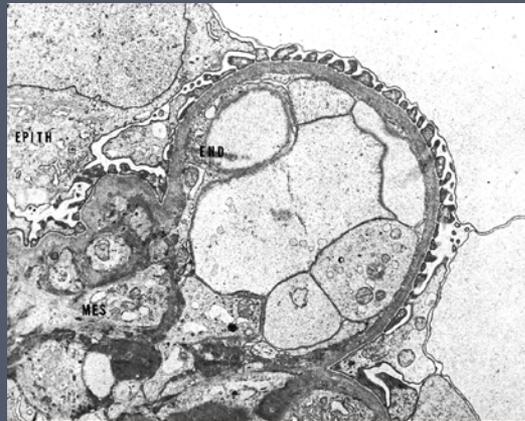
**AT-2**

(ангиотензин-2)

Антитела к рецептору

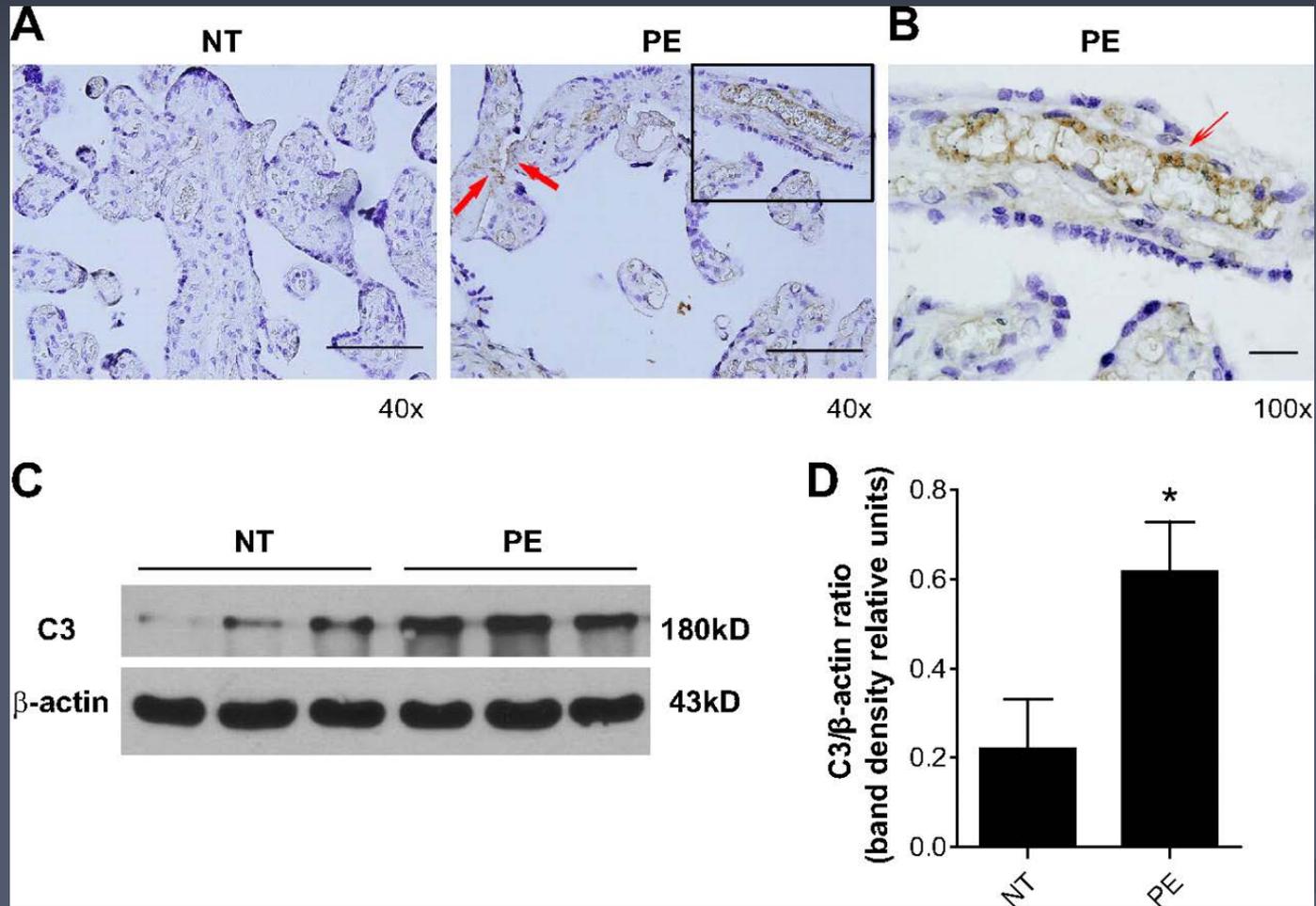
**VEGF**

(эндотелиального фактора  
сосудистого роста)



- Гипертензия
- Тромбоцитопения
- Отек
- Протеинурия
- Повреждение печени
- Отек сосудов головного мозга

# Комплемент C3 зависимое повреждение эндотелия



## Renal Effects of Preeclampsia

Kuang-Yu Jen and Zoltan G. Laszik

*University of California, San Francisco,  
USA*

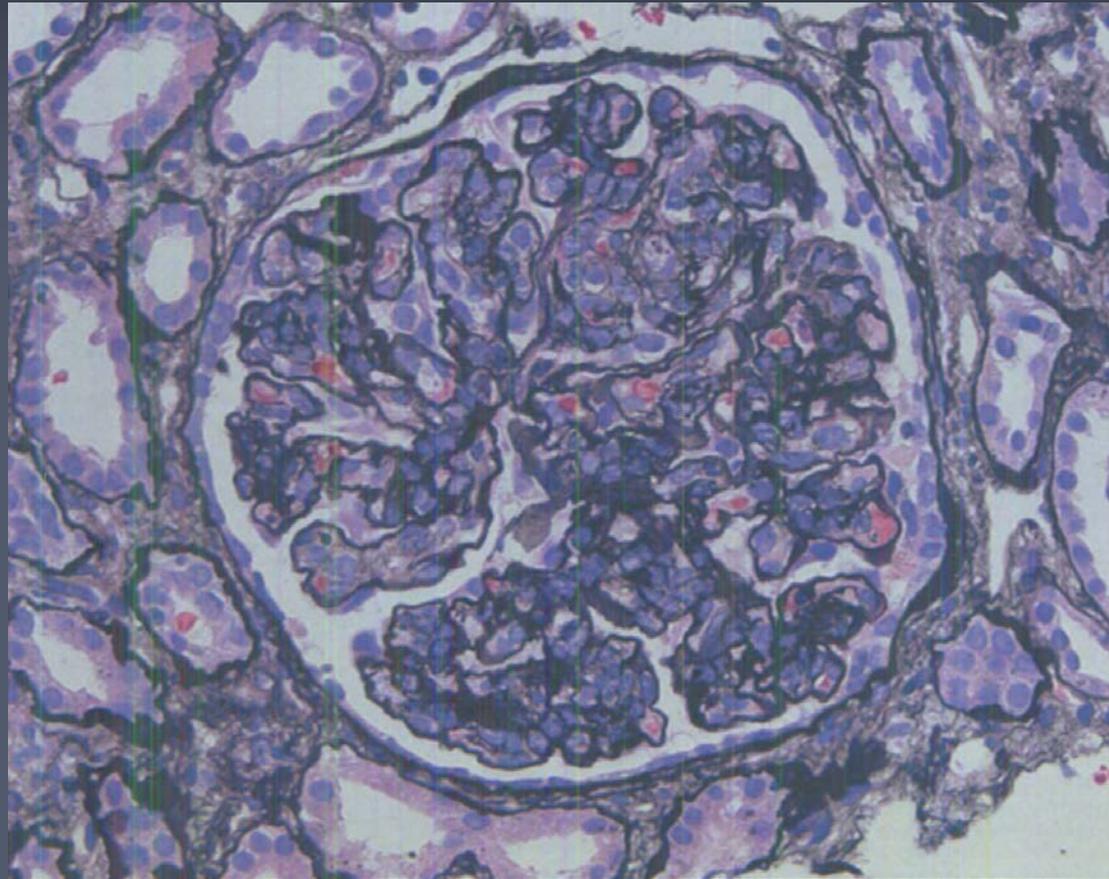


Fig. 1. Preeclampsia, light microscopy. The glomerular capillary tufts are distended with closure of the capillary lumina due to swollen endothelial cells. The glomerular appearance is slightly lobular. (Jones' methenamine silver, x400) (Courtesy of Dr. Patrick Walker and Nephropath, Little Rock, AK).

# Защита и сохранение эндотелия при патологии беременности

- Сроки и вид родоразрешения
- Контроль и коррекция гемодинамики
- Объем и качество инфузионно-трансфузионной терапии
- Магнезиальная терапия
- Нефропротекция(антагонисты кальция)
- Глюкокортикоиды и минералокортикоиды
- Аспирин
- Витамин Е
- Нитраты
- Норадреналин
- Сандостатин
- Моноклональные антитела(экулизумаб)

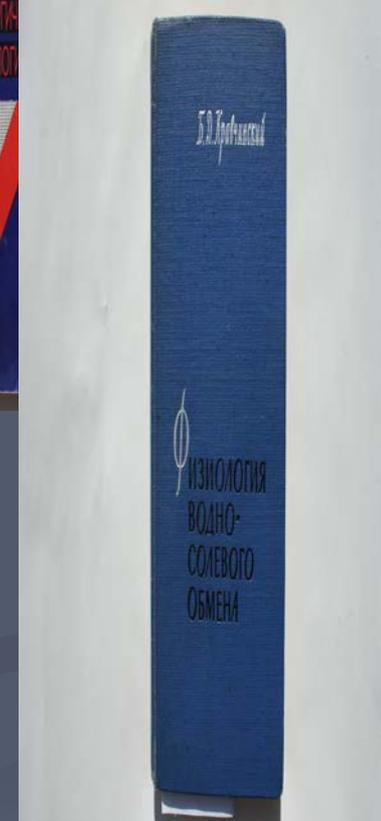
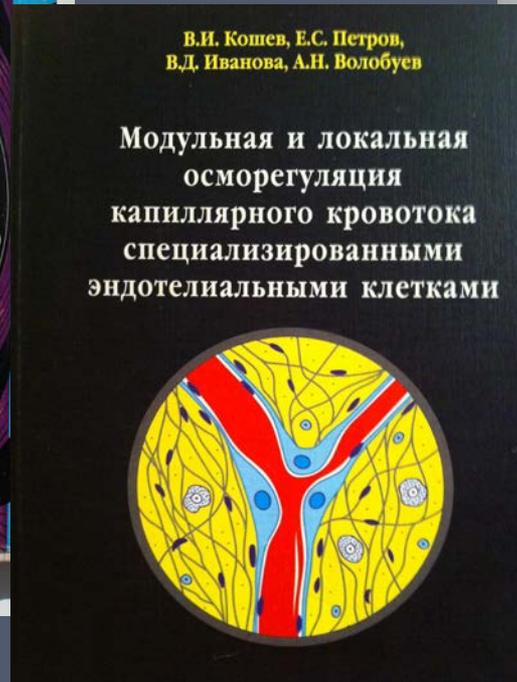
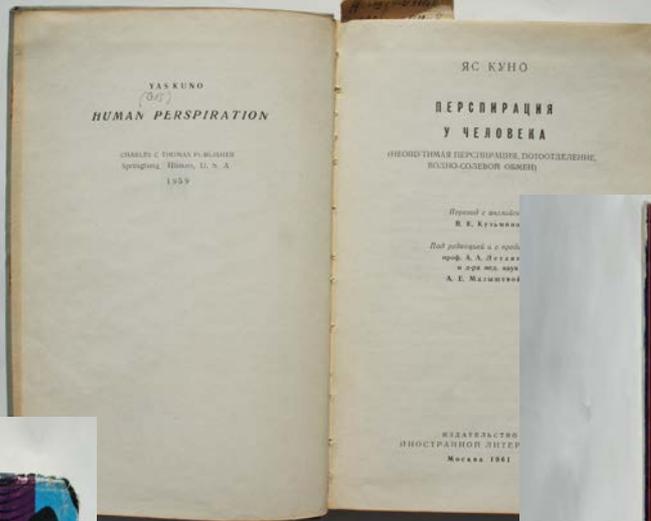
«Живой организм существует собственно не в окружающей среде (т.е. в воздухе поскольку он дышит, и в речной или морской воде, если они являются его средой обитания), но он живет в жидкой «внутренней среде», которая состоит из циркулирующей жидкости, окружающей и омывающей все его части; это лимфа или плазма, кровяная жидкость, которая у более высоких живых существ диффундирует через все ткани и тем, что она образует межклеточную жидкость, она является основой и общим фактором всего местного обмена веществ»



Claud Bernard. Lecons sur les proprietes physiologiques  
Et les alterations pathologiques de liquides de l'organism  
Me,t.1,1859.

Клод Бернар (Claude  
Bernard)

1813-1878



куSSIONНЫМ.

Исследования Лэндиса (1946) с помощью изотопов показали, что в течение одной минуты 73% внутривенно введенной тяжелой воды и 60% внутривенно введенного радиоактивного натрия покидают кровяное русло, переходя в интерстициальное пространство и резорбируясь оттуда обратно в кровяное русло.

Эзер (Oeser, 1951) показал, что введенный радиоактивный натрий в течение одной минуты на 60% переходит в интерстициальное пространство и одновременно такое же количество его обратно резорбируется в кровь. То же самое происходит и с радиоактивным хлором, в то время как передвижение воды происходит еще быстрее. Отсюда автор делает заключение, что каждые 20 мин. между кровью и интерстициальным пространством обменивается количество воды, равное весу тела. Иначе говоря, в течение одной минуты покидает кровяное русло, путем ультрафильтрации плазмы крови, и возвращается обратно в кровяное русло из экстравазального пространства, путем резорбции интерстициальной жидкости, количество жидкости, равное объему циркулирующей плазмы крови.

К аналогичным результатам пришли Берч, Ризер и Кронвич (Burch, Reaser a. Cronvich, 1947), а также Морель и Маруа (Morel a. Marois, 1948), на основании изу-

# Регуляция водно-электролитного состава

- Центральная регуляция водно-электролитного баланса
- Энергетически зависимый процесс
- Центральная и местная регуляция осмоса
- Метаболически опосредованный процесс
- Температурно-микроциркуляторная связь
- Регуляторная роль  $Ca^{++}$
- Эндотелиальная дисфункция
- Лимфа

# Сохранение жидкостного гомеостаза

- Осмотическая регуляция, сохранение осмотической концентрации жидкостей организма
- Регуляция объема, сохранение объема жидкостей
- Регулирование кислотно-щелочного равновесия, сохранение реакции жидкостей организма.

# Восстановление водного компартмента при гестозе

## При «работающем» желудочно-кишечном тракте

- PER OS - без ограничения
  - В/в – только клеточные компоненты крови.
  - В\в – гемодинамически значимые препараты(норадреналин, допамин, нитраты)
  - Магнезиальная терапия
- Диурез: больше 1 мл.кг\час

## При «неработающем» желудочно-кишечном тракте

- В\в – полиионный раствор, клеточные компоненты крови, альбумин.
  - В\в – гемодинамически значимые препараты(норадреналин, допамин, нитраты)
  - Магнезиальная терапия
- Диурез: больше 1 мл.кг\час

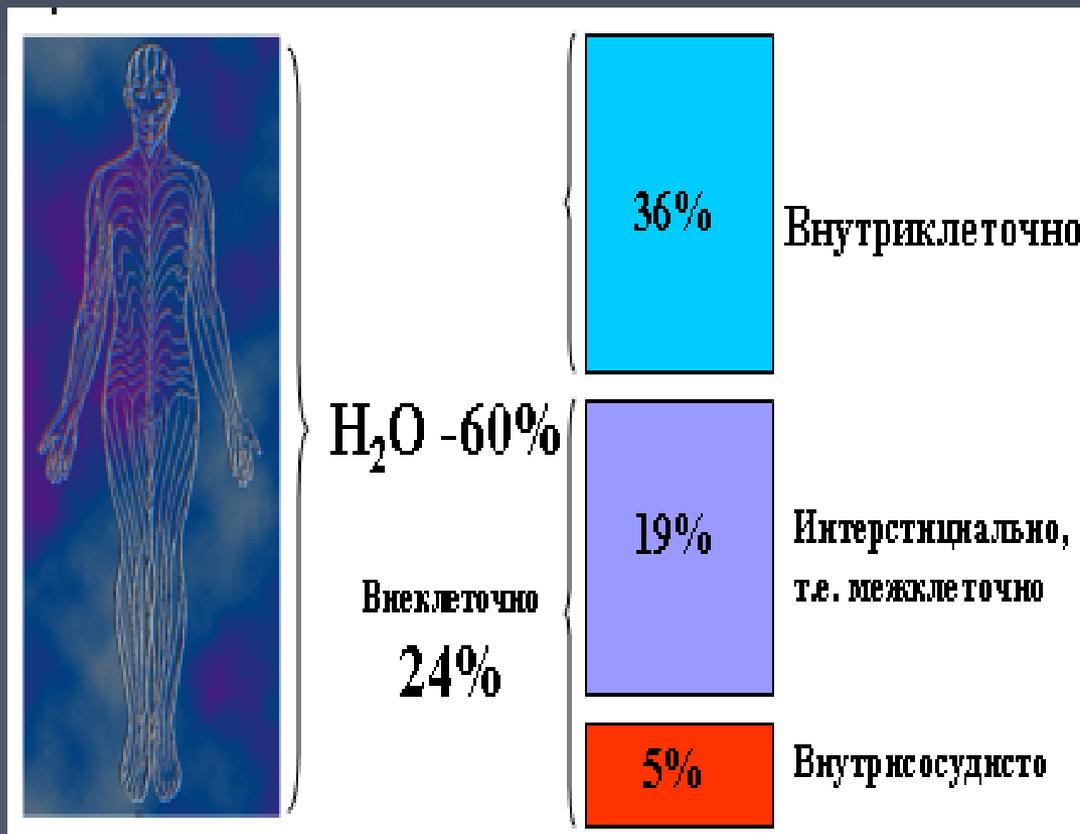


Жажда (1886)

Вильям-Адольф Бугеро. (1825-1905)



# Инфузионная терапия при эндотелиальной дисфункции обусловленной гестозом



Ф. Лежарь, 1902



Лучшая жидкость для инъекции — соленая вода, от 8 до 10 граммъ хлористаго натрия на литръ;

Подготовка к искусственной серотерапии.

искусственная серотерапия замѣнила почти во всѣхъ случаяхъ трансфузію крови съ болѣе сложной техникой и сомнительными результатами



# КОЛЛОИДЫ И ЭНДОТЕЛИЙ

## Electron microscopy of cutaneous nerve fibres in patients with HES-induced pruritus



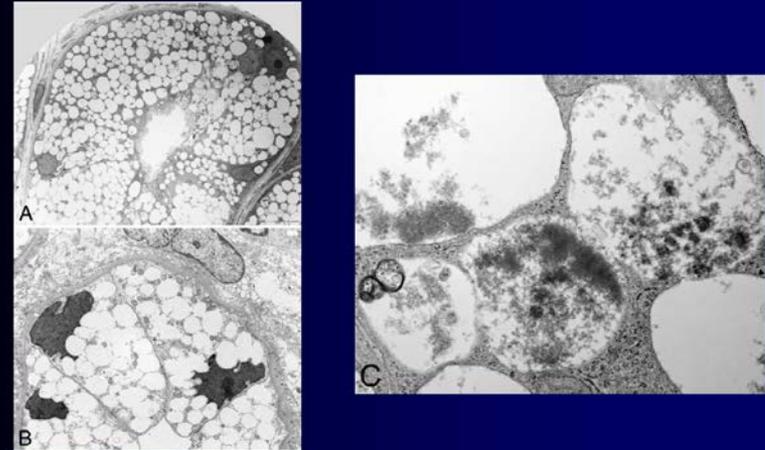
### Pathogenesis of HES-induced pruritus:

- Release of inflammatory mediators by HES containing cells (e.g. macrophages, endothelial cells, keratinocytes, Langerhans cells)
- Histamine release (?)

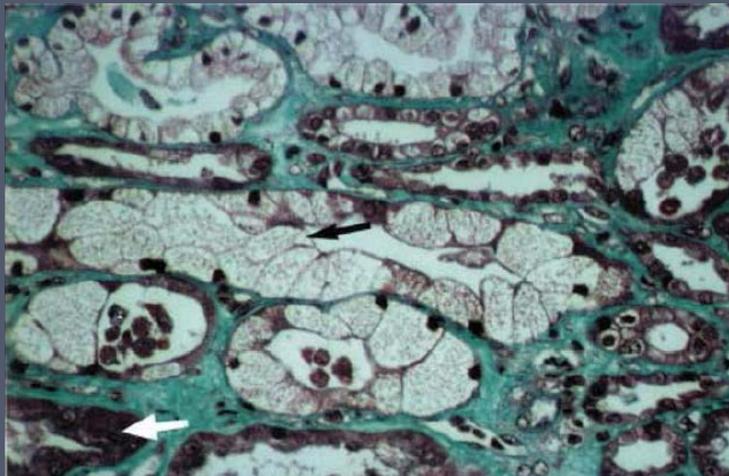
Modified from Thelen S. Veränderungen an den Koriolen Nervenfasern bei persistierendem Pruritus in Folge Hydroxyäthylstärke-Infusionen. Thesis. Mainz, Germany: Hautklinik, Johannes Gutenberg-Universität, 1993; 1-44

Bork K, British Journal of Dermatology (2005),152, 1: 3-12

## Osmotic Nephrosis: Acute Kidney Injury With Accumulation of Proximal Tubular Lysosomes Due to Administration of Exogenous Solutes



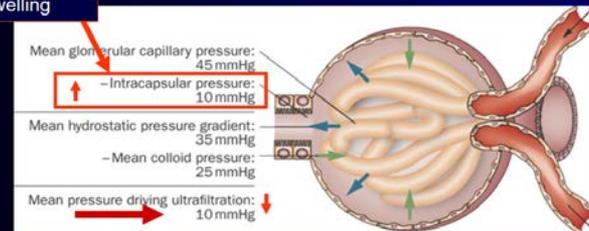
Dickenmann M et al, Am J Kidney Dis 2008, 51:491-503



Kidney biopsy specimen Normal proximal tubule (white arrow) with osmotic-nephrosis-like lesions in most tubules (black arrow) in patient of hydroxyethylstarch-gelatin group (3400, trichrome Masson). Courtesy of L H Noël (Hopital Necker, Paris).

## Filtration forces in the glomerulum

Massive tubular cell swelling



Prowle JR et al., Nat Rev Nephrol 2010; 6: 107-15

# Полиионная инфузионная среда

Balanced solutions



The least effects (or no effects) on electrolytes, acid-base equilibrium, renal function, systemic homeostasis

Ringer Lactate  
(Ringer Acetate)

PlasmaLyte

Sterofundin

FFP

Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> Ca<sup>2+</sup> Mg<sup>2+</sup> Cl<sup>-</sup>

SID

Organic anions

130	4	3	—	109	28	28
140	5	—	3	98	50	50
145	4	5	2	127	29	29
170	3	7	1	73	~100	~100

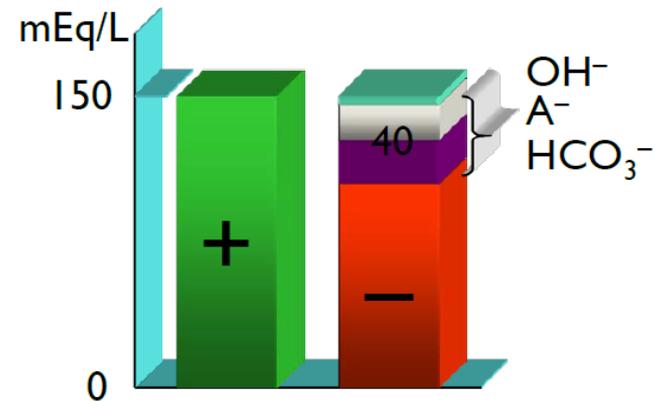
# Полиионная инфузионная среда

Peter A. Stewart (1921–1993); Brown University, Rhode Island



Independent factors regulating, *in vivo*,  
acid-base equilibrium:

- ➔  $\text{PCO}_2$
- ➔ Non-volatile weak acids [ $A_{\text{tot}}$ ]
- ➔ Strong Ion Difference [ $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ , lactate $^-$ , etc]



Increase in SID



alkalosis

Decrease in SID



acidosis



# Pregnancy Related Acute Kidney Injury (PRAKI) -

острое почечное повреждение связанное с

беременностью. International Journal of Reproduction,

Contraception, Obstetrics and Gynecology Reddy KH et al. *Int J*

*Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2015 Apr;4(2):486-489

