

СИНДРОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Заведующая кафедрой анестезиологии и
реаниматологии, медицины катастроф
ГБОУ ВПО КГМУ
Профессор, д.м.н. Баялиева А.Ж.

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 и патологического процесса.

ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- 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

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

ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- **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.

ПО ЭТИОЛОГИИ ПОН ПОДРАЗДЕЛЯЮТ НА ДВА ОСНОВНЫХ ВИДА:

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

ТАКЖЕ МОЖНО ГОВОРИТЬ О ВАРИАНТАХ

- посттравматической,
 - постгеморрагической,
 - септической,
 - панкреатогенной,
 - постреанимационной ПОН.
-
- **Однако почти 90% случаев ПОН имеют инфекционную природу , при этом уровень летальности колеблется от 35 до 75 % и более.**

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

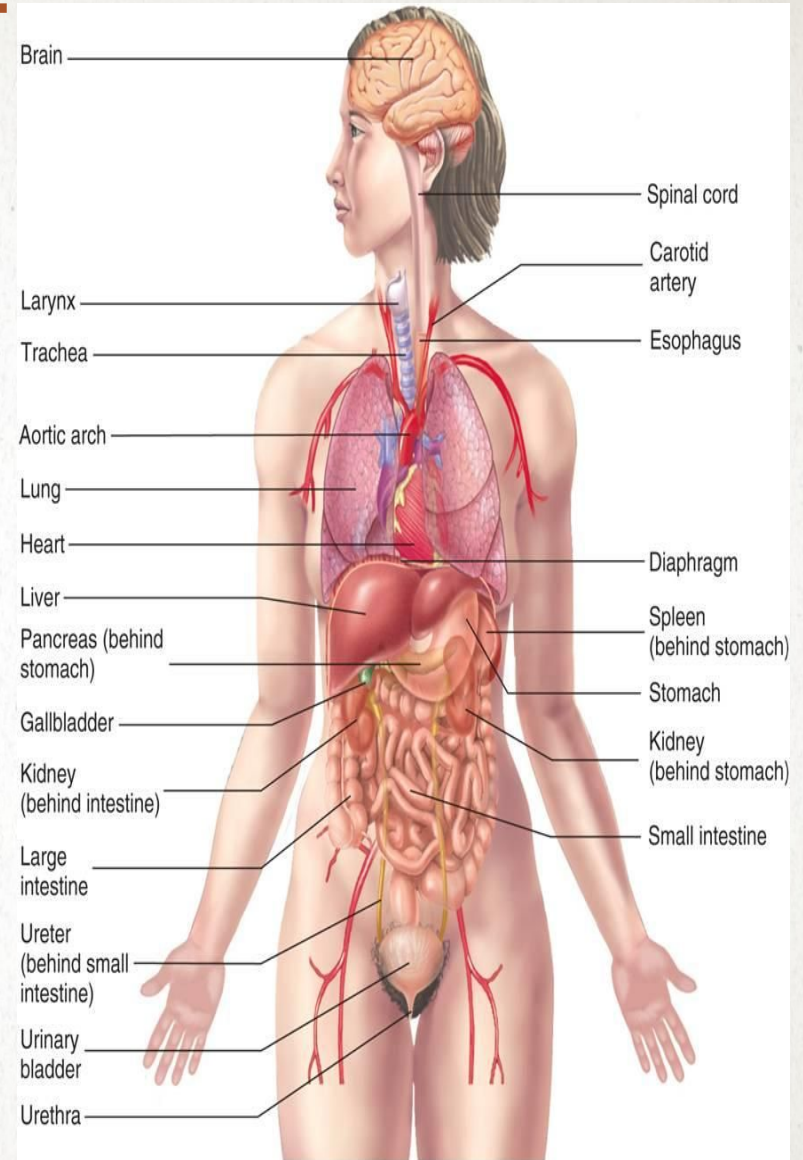
АПОПТОЗ

НЕКРОЗ

СПОН

ОРГАНЫ МИШЕНИ СПОН:

- Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ);
- Острая почечная недостаточность;
- Острая печеночная недостаточность;
- Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдром);
- Нарушение функций ЦНС.



НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ОДНОГО ОРГАНА, ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ БОЛЕЕ СУТОК, СОПРОВОЖДАЕТСЯ

- летальностью в 35%,
- двух органов – 55%,
- Трех и более органов – до 85%

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.

Последовательность вовлечения систем при ПОН

Синдром дыхательных расстройств



Энцефалопатия



Синдром почечной дисфункции



Синдром печёночной дисфункции



Стресс-язвы желудочно-кишечного тракта

Цитокины

- **Цитокины** – гормоноподобные медиаторы межклеточных взаимодействий, продуцируемые различными клетками организма.
- Лимфокины, монокины, **интерлейкины (ИЛ)**.
- **Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8** и другие лимфокины, **ФНО- α , ИФН γ)**.
- **Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ТРФ)**.

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

- **Оксид азота (NO)**

- Продукты ПОЛ
- •Супероксидные радикалы
- •Гидроксирадикалы
- •Перекиси

-

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

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

ВЫДЕЛЯЮТ ТРИ СТАДИИ РАЗВИТИЯ ССВО:

- **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.

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.

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.

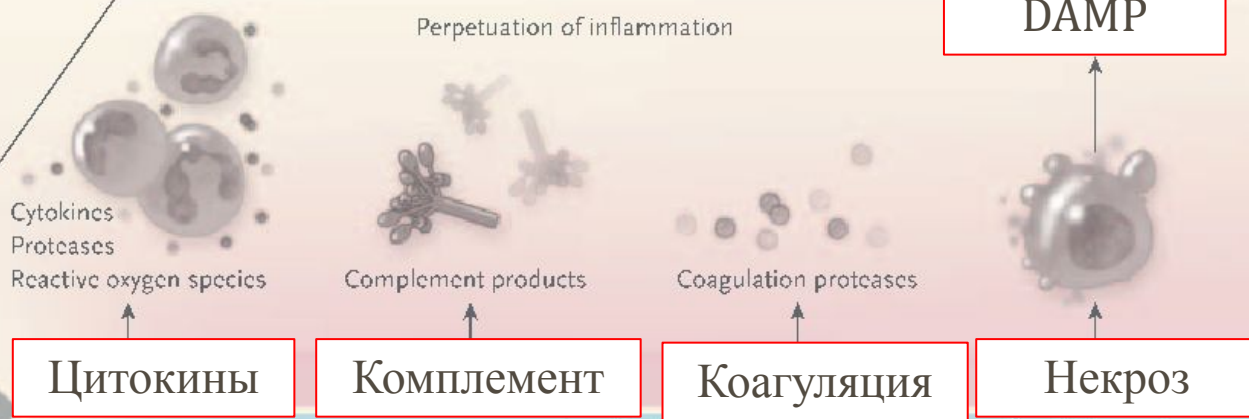
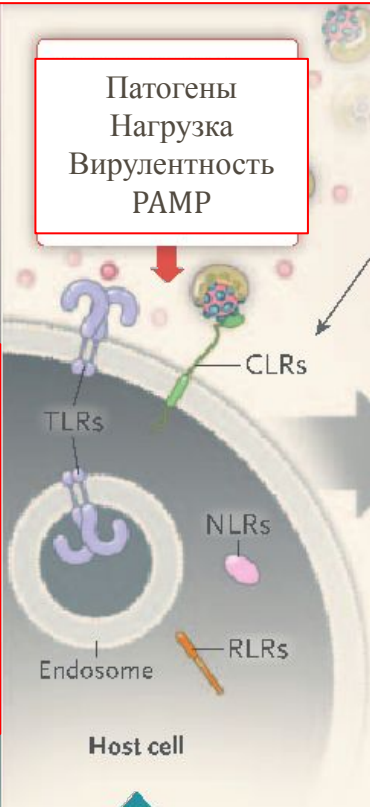
Провоспалительный ответ

Избыточный ответ вызывает отдаленное тканевое повреждение



Патогены
Нагрузка
Вирулентность
PAMP

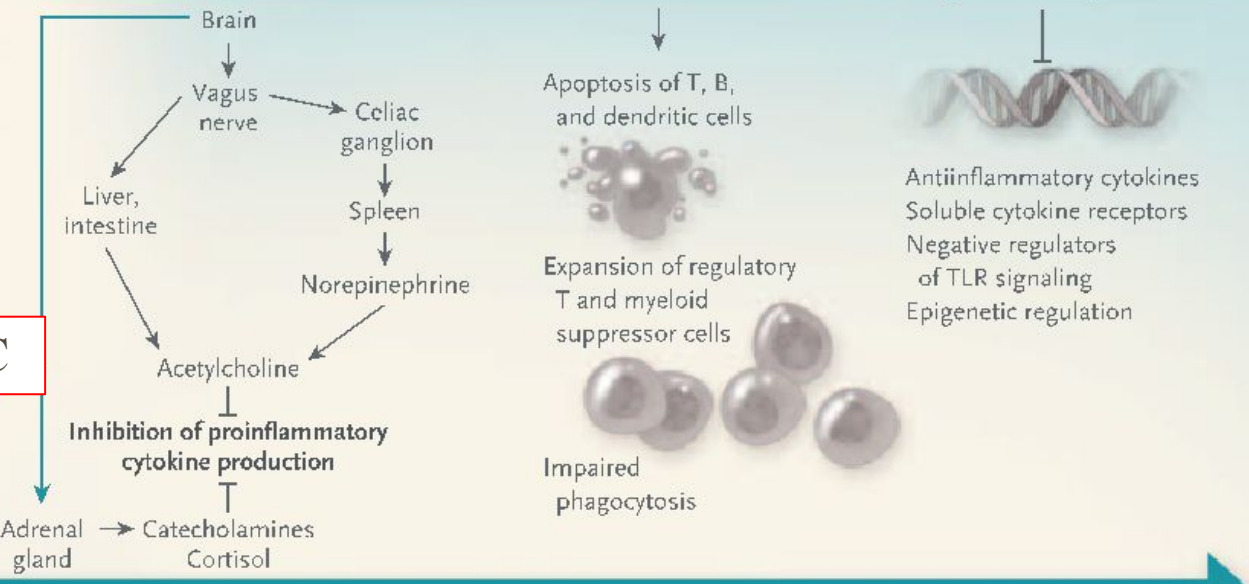
Хозяин-патоген



Neuroendocrine regulation Impaired function of immune cells Inhibition of proinflammatory gene transcription

Хозяин
Экология
Генетика
Возраст
Коморбид
Медикация

ГГАС
adrenal axis



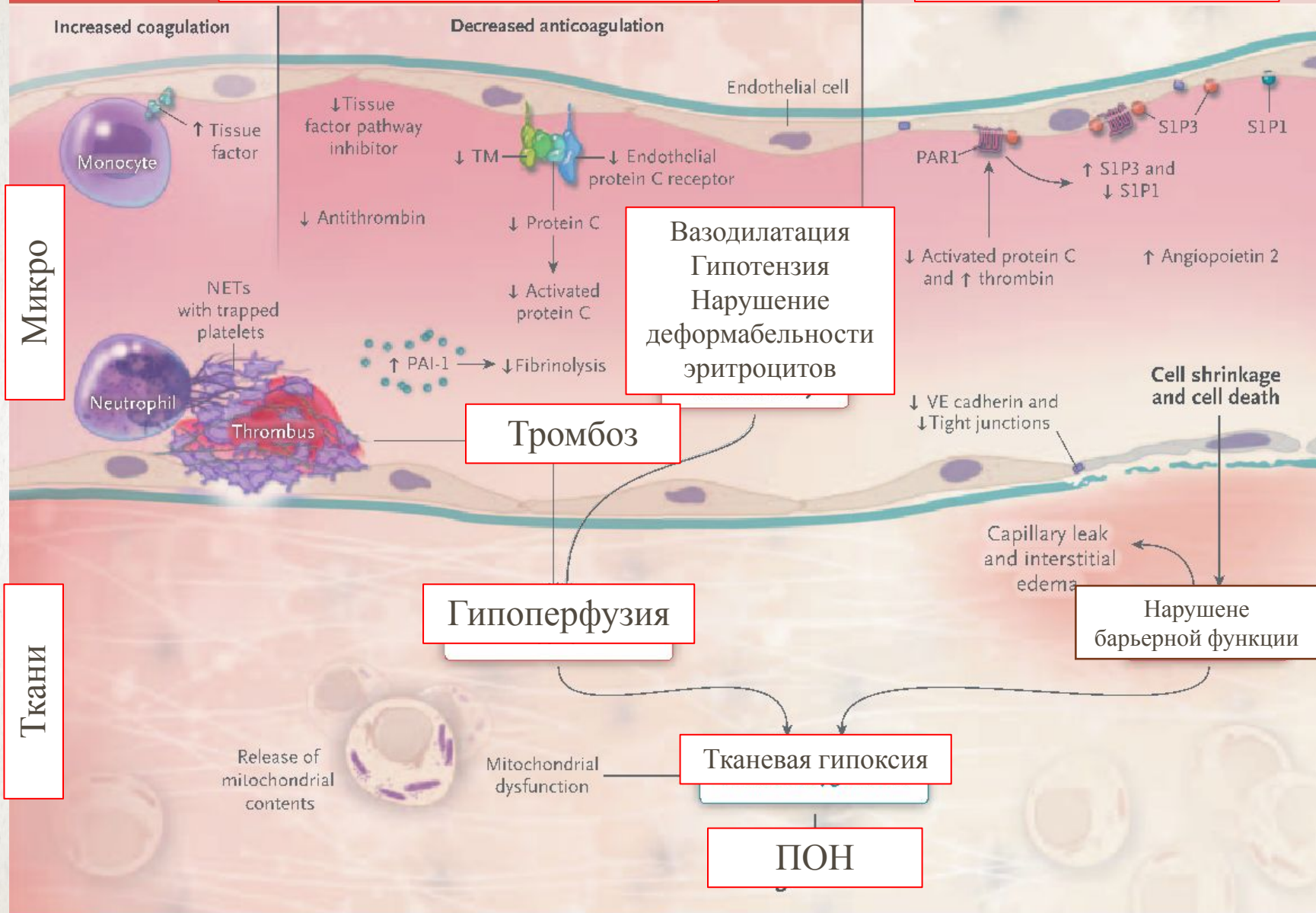
Противоспалительный ответ

Иммуносупрессия + вторичная инфекция

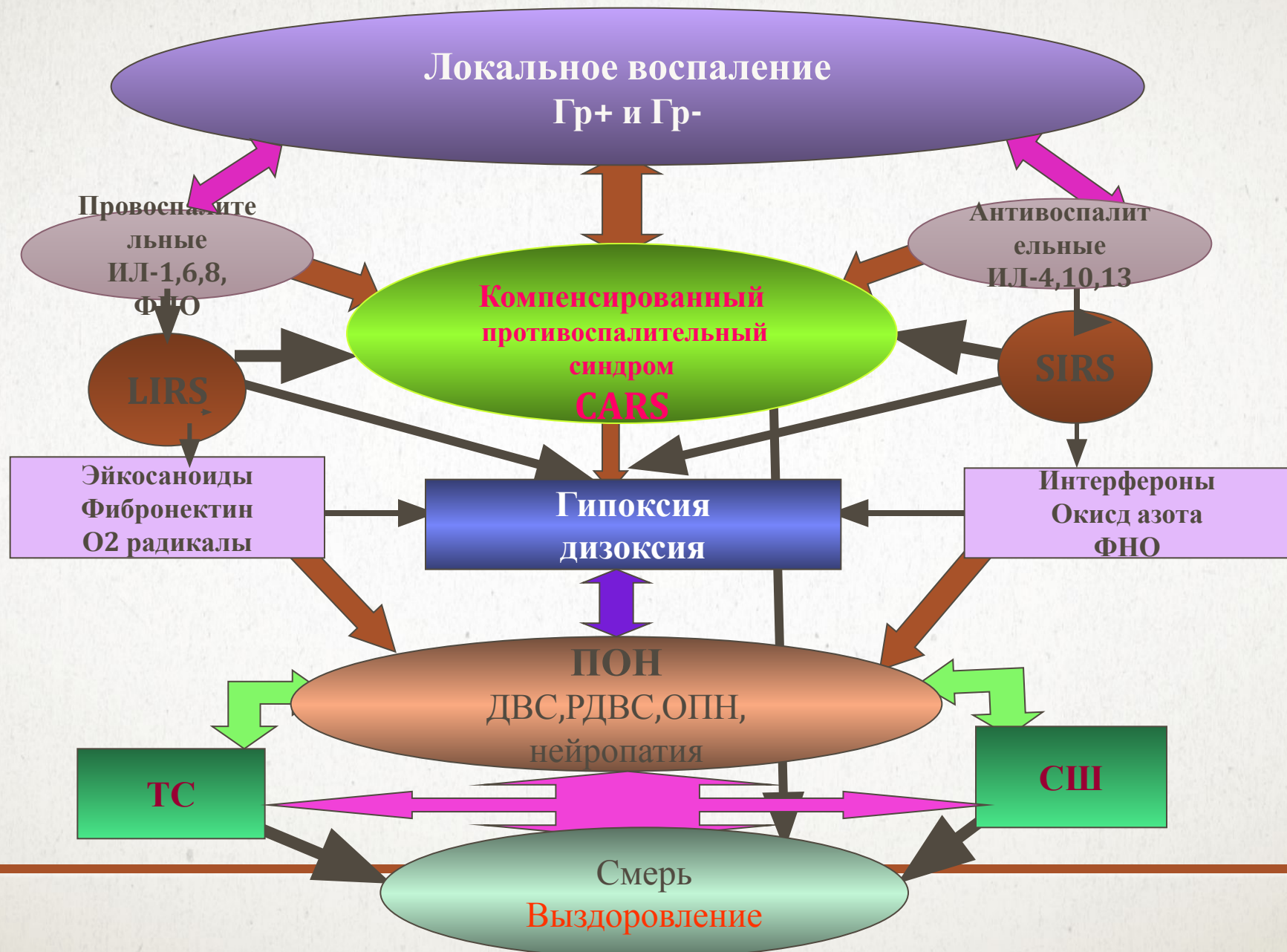


Тканевая гипоперфузия

Нарушение барьера



ПАТОГЕНЕЗ



«МАРКЕРЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ» ПАЦИЕНТОВ С ПОН ЭТО УРОВНИ:

- Артериального лактата
- Билирубина
- Креатинина сыворотки крови
- Коэффициент оксигенации (PO_2/FiO_2) – основной критерий легочного повреждения

ГИПЕРМЕТАБОЛИЗМ

- **Синдром гиперметаболизма представляет собой суммарный метаболический ответ организма на генерализованную воспалительную реакцию.**
- **Современная трехфазная модель патогенеза ПОН рассматривает синдром гиперметаболизма, как основной компонент формирования полиорганной дисфункции**
- Именно течение синдрома гиперметаболизма, его коррекция или прогрессирование определяет исход при ПОН.
- Все перечисленные пусковые элементы приводят к развитию абсолютного или относительного **перфузионного дефицита**, что наиболее часто сопровождается клиникой расстройств микроциркуляции, гипотонией, олигурией.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- В результате повреждения клеточных и сосудистых мембран нарушается процесс **транспорта и утилизации энергетических субстратов и кислорода.**
- Возникают энергодефицитные состояния, именуемые термином - гипоэргоз,
- Под энергетической недостаточностью С.Н. Ефуни и В.А Шпектор (1986) 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.

ГИПОЭРГИЯ

- С.Н. Ефуни и В.А. Шпектор (1986), отмечают что, не всякий гипозэргоз является следствием только кислородной недостаточности - гипоксии.
- Он может возникать **при недостатке субстратов окисления в клетке (субстратный гипозэргоз)** или ингибирования ферментов клетки (**ферментативный гипозэргоз**) при нормальном или даже повышенном тканевом pO_2 .

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ДОЛЖНА РЕШАТЬ НЕСКОЛЬКО ЗАДАЧ:

- коррекцию нарушений кислотно-щелочного и водно-электролитного обмена;
 - подавление гиперметаболического ответа на системное повреждение.
-

СПОН В АКУШЕРСКОЙ КЛИНИКЕ

- Гестоз это СПОН - патологически связанный с беременностью, характеризующийся генерализованным сосудистым спазмом и нарушением перфузии жизненно-важных органов.

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.

ПРЕЭКЛАМПСИЯ

- **Преэклампсия (ПБ)** – это патологическое состояние, осложняющее течение беременности и характеризующееся нарушением сосудистой, нервной, эндокринной и иммунной систем, системы гемостаза, изменениями в функциях почек, печени, **плаценты**, головного мозга, различными метаболическими изменениями адаптационных систем организма.

ПРЕЭКЛАМПСИЯ

- Синдром, характеризующийся присутствием гипертензии и протеинурии после 20 недель гестации, что может сопровождаться многочисленными **симптомами полиорганной и полисистемной недостаточности**: отеками, расстройствами зрения, головной болью, болью в эпигастрии и тому подобное.

ОПАСНЫЕ МОМЕНТЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ:

- Удельный вес преэклампсии в структуре осложнений беременности колеблется от **10,1%** до **20,0%**,
- причины материнской - **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 о 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.

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 тромбоспандина 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

- Ведущая причина преэклампсии остается невыясненной, патофизиологической основой ее является **генерализованный спазм артериол (вазоспазм) и внутрисосудистое истощения**, которое развивается вторично, вследствие генерализованной транссудации и отека, что приводит к гиповолемии, гемоконцентрации и развития ишемических некрозов и кровоизлияний в жизненно важных органах.

Фундаментальным аспектом развития преэклампсии является поражение сосудов.

- Одной из ведущих теорий развития преэклампсии является **иммунная теория**.
- Считается, что в организме беременной происходит образование антител в ответ на проникновение в кровотоки антигенов плода.
- В результате происходит образование циркулирующих иммунных комплексов, циркуляция которых в крови и отложение в тканях приводит к запуску сложных иммунологических механизмов с развитием острого эндотелиоза и активации эндотелиальных клеток.

КРУГА» ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ.



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

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

Органые изменения

Почки

Протеинурия
Снижение клубочковой
фильтрации
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

- При гестозе развиваются специфические изменения печени, объединённые в HELLP-синдром
- 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 при тяжёлой форме гестоза 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.
- **Гестоз считают синдромом ПОН, а HELLP-синдром — её крайней степенью**, бывающей 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.**

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

- АФС) — симптомокомплекс, включающий рецидивирующие венозные и артериальные тромбозы, **различные формы акушерской патологии**, тромбоцитопению, разнообразные неврологические, сердечно-сосудистые, гематологические и другие нарушения.
- Серологическими маркерами АФС являются АТ к фосфолипидам (ФЛ), АТ к кардиолипину (аКЛ), волчаночный АГ (ВА), b2-гликопротеин-1-кофакторозависимые АТ.
- **Главной особенностью АФС является высокая ангиотропность и тромбогенность.**
- В дебюте этого синдрома чаще доминируют **цереброваскулярные поражения** — от снижения памяти, постоянной головной боли, мигрени, преходящих нарушений мозгового кровообращения и зрения до тромбозов сосудов мозга, синусов, тромботических инсультов, эпилепсии и синдрома Снеддона.
- Дебютными могут быть флеботромбозы конечностей (с ТЭЛА и без нее), синдром Рейно.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

- **1. Клинические варианты:**

- а) первичный АФС;
- б) вторичный АФС:
 - — при ревматических и аутоиммунных заболеваниях;
 - — злокачественных новообразованиях;
 - — применении лекарственных препаратов;
 - — инфекционных заболеваниях;
 - — наличии иных причин;
- 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:**

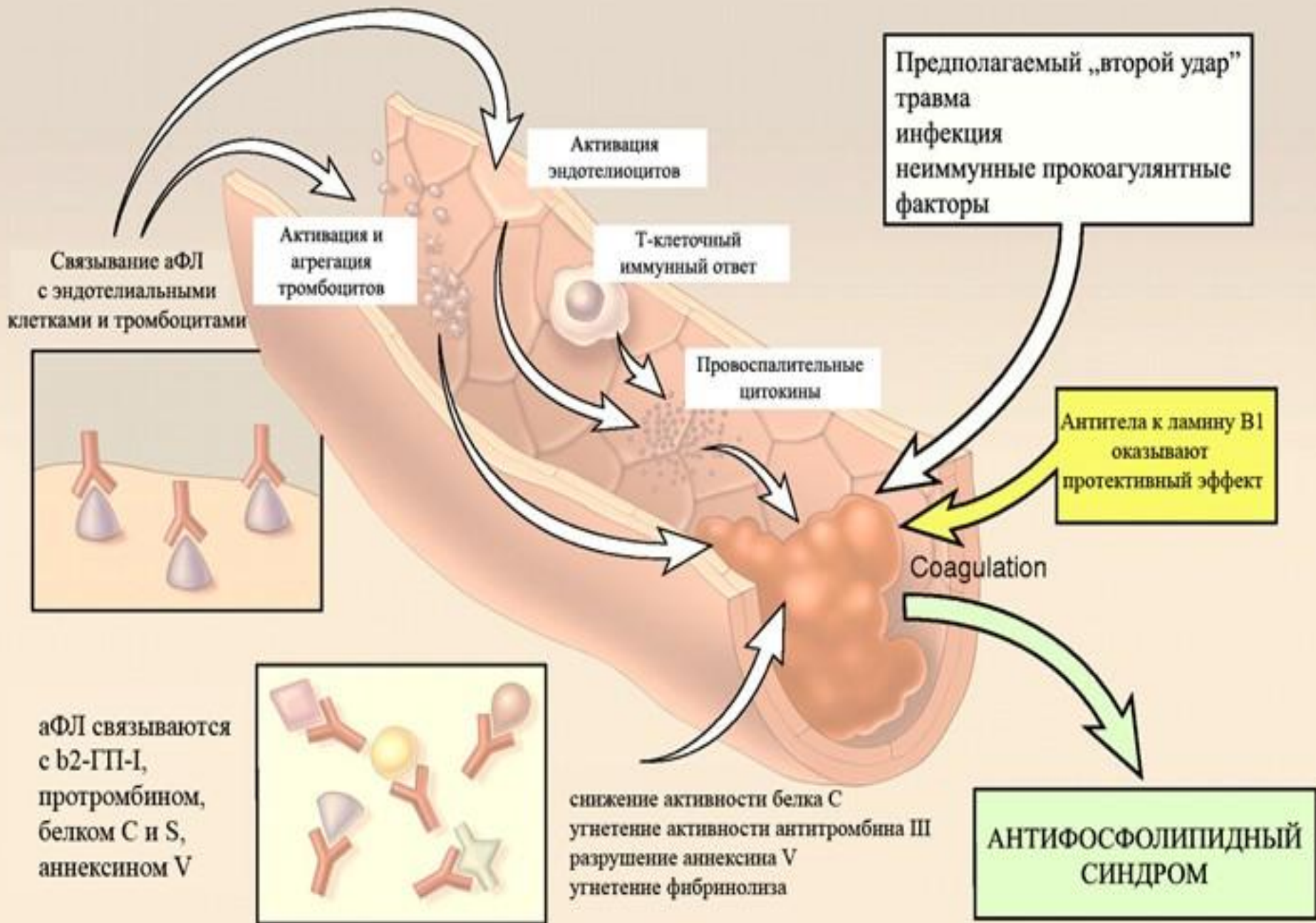
- а) серопозитивный АФС с аКЛ и/или ВА;
- б) серонегативный:
 - — с IgM аФЛ, реагирующими с фосфатидилхолином;
 - — с АФС, реагирующими с фосфатидилэтаноламином;
 - — с антителами, реагирующими с b-2-ГП-1-кофакторзависимыми аФЛ.

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

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.



- Влияние антифосфолипидных АТ на систему гемостаза может проявляться также снижением активности естественных антикоагулянтов (протеина С, S и АТ III) и **развитием тромботической и иммунной тромбоцитопении.**
- Из-за этих нарушений возникают вазоконстрикция, усиленная агрегация тромбоцитов и **внутрисосудистый тромбоз.**

ОСЛОЖНЕНИЯ ВОЗНИКАЮТ У 95 ИЗ 100 БОЛЬНЫХ С АФС ПРИ ОТСУТСТВИИ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ. К НИМ ОТНОСЯТ:

- **невынашивание беременности** (повторные выкидыши на ранних сроках беременности);
- задержка развития плода, гипоксия плода (недостаток кислорода);
- отслойка плаценты;
- развитие тяжелого гестоза ;
- **тромбоэмболия легочной артерии .**

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





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%**

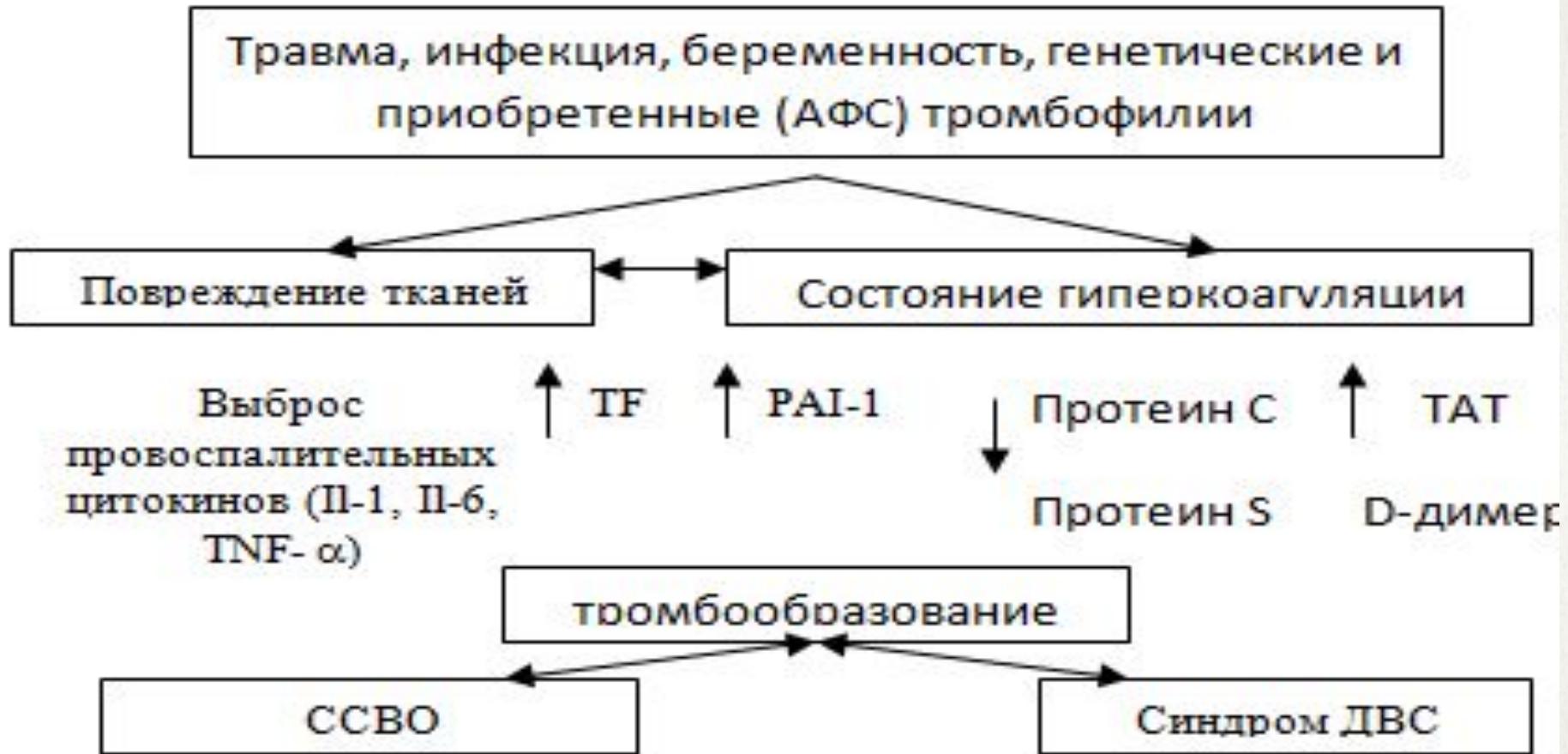
1. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, Espinosa G et al.; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2005;64:1205-9.

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.

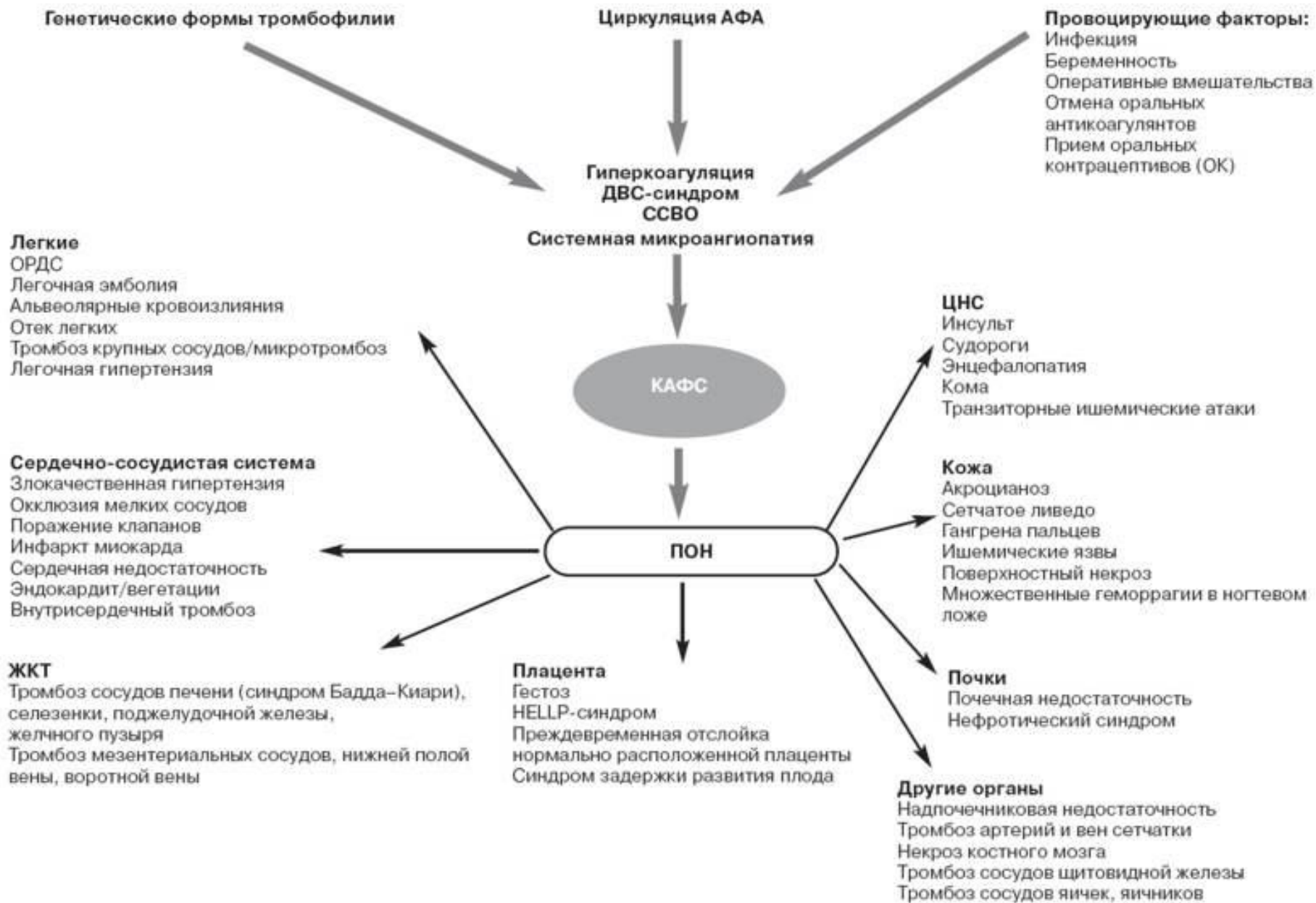
- Ключевую роль в патогенезе КАФС, так же как и при ССВО, играет **эндотелиальная дисфункция**, проявляющаяся **нарушением антитромботической и противовоспалительной активности эндотелия**.
- Активирует эндотелиальные клетки и, вероятно, способствует образованию подготовительного сигнала для КАФС комплекс иммунных стимулов, включающий цитокины (TNF-а, IL-1b, IFN-g), компоненты комплемента (C3b, C3b и C5a, мембранатакующий комплекс C5b-9) и аутоантитела.
- АФА обладают прокоагулянтной и провоспалительной активностью, реализуя свое влияние на гуморальном и клеточном уровне.
- Анти-b2-GPI обеспечивают транслокацию фактора транскрипции NF-kB в ядро эндотелиальной клетки, что приводит к активации экспрессии **провоспалительных цитокинов (TNF-а, IL-1b, И-6, И-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-kB в ядро.

СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА КАФС (МОДИФИЦИРОВАННАЯ И ДОПОЛНЕННАЯ)



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.



МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АФС



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 ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

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.) ? Профилактика ПОН

БАКТЕРИАЛЬНАЯ ЭТИОЛОГИЯ СЕПСИСА

Характер отделения	Патогены
Реанимация, ОРИТ, хирургия	Синегнойная палочка, золотистый и эпидермальный стафилококки, кишечная палочка, клебсиелла, ацинетобактер, кандида
Онкогематология	Синегнойная палочка, золотистый и эпидермальный стафилококк, энтеробактерии, аспергиллюс
Акушерское отделение	Кишечная палочка, микоплазмозы, золотистый стафилококк, синегнойная палочка, протеи

ПРЕПАРАТЫ ВЫБОРА

Первая линия	Алтернативная тактика
Цефалоспорины 3, 4 поколения +аминогликозиды	Карбапенемы в комбинации с цефалоспорины 4 поколения, ванкомицин

ДОРИПЕНЕМ. СВОЙСТВА

- обладает бактерицидным действием
- инактивирует многие важные пенициллин-связывающие белки (ПСБ), что ведет к нарушению синтеза клеточной стенки бактерий
- проявляет наибольший аффинитет в отношении ПСБ *Staphylococcus aureus*. В клетках *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* прочно связывается с ПСБ, участвующими в поддержании формы бактериальной клетки
- слабо угнетает действие других антибиотиков, не угнетается другими антибиотиками (показано *in vitro*)
- устойчив к гидролизу большинством бета-лактамаз, включая пенициллиназы и цефалоспорины, которые вырабатываются грамположительными и грамотрицательными бактериями

ДОРИПЕНЕМ. АКТИВНОСТЬ ПРОТИВ СИНЕГНОЙНОЙ ПАЛОЧКИ

ДОРИПЕНЕМ ОБЛАДАЕТ НАИБОЛЬШЕЙ СРЕДИ ВСЕХ
КАРБАПЕНЕМОВ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ *P. AERUGINOSA*
IN VITRO

Pillar CM, Torres MK, Brown NP, Shah D, Sahm DF. In vitro activity of doripenem, a carbapenem for the treatment of challenging infections caused by gram-negative bacteria, against recent clinical isolates from the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Dec;52(12):4388-99. doi: 10.1128/AAC.00381-08.

ДОРИПЕНЕМ. МЕТА-АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Qu XY, Hu TT, Zhou W et al., 2015

- 6 рандомизированных клинических исследований 2008 - 2014 гг. (2542 пациента)
- Дорипенем: 0,5 г или 1 г каждые 8 час. внутривенные инфузии (1 час, 4 часа)
- Заключение: Дорипенем - эффективен и хорошо переносится при осложненных формах абдоминальной инфекции, инфекциях мочевыделительной системы и нозокомиальной пневмонии.

КОГДА СТОИТ ТУШИТЬ ПОЖАР?

Сепсис

Острое кровотечение



ЧТОБЫ ПОТОМ ВИДЕТЬ ПОСЛЕДСТВИЯ



Гипергидратация

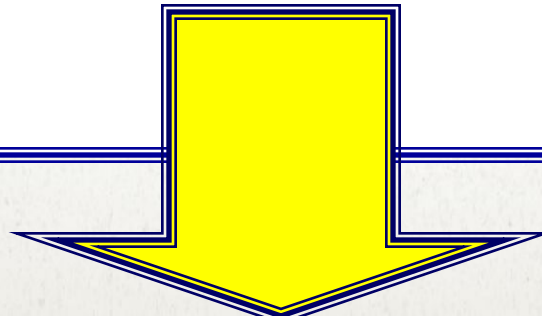
Нарушение электролитного баланса

Лактатацидоз

DROWNING IN THE BRINE OF AN INADEQUATE KNOWLEDGE BASE

(LOBO ET AL. CLINICAL NUTRITION 2001;20:125-130)

- **89%** назначают инфузионную терапию;
- **76%** не знали содержания Na^+ и Cl^- в 0.9% р-ре NaCl (по 154 ммоль/л);
- **82%** не знали суточной потребности в Na^+ (60-100 ммоль/л);
- **98%** не знали содержания Na^+ в гелофузине (154 ммоль/л);



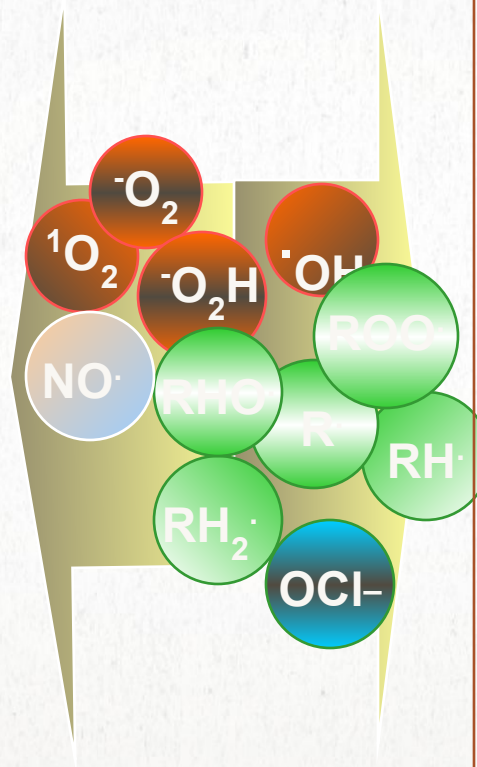
ЖИДКОСТИ

- Кристаллоиды – первый выбор при сепсисе (1В)
- Имеются возражения против крахмалов (1В)
- Альбумин – выбор коллоидов в случае потребности в больших объемах кристаллоидов (2С)
- Первичное введение кристаллоидов с сепсис-индуцированной гипоперфузией и гиповолемией 30 мл/кг. Иногда требуются большие объемы инфузии (1С)
- Инфузия будет требоваться под контролем стандартных или инвазивных гемодинамических показателей (вариабельность ударного объема, вариабельность пульсовой волны (ЧСС, АД))

РОЛЬ АКТИВИРОВАННЫХ КИСЛОРОДНЫХ МЕТАБОЛИТОВ (АКМ) В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Физиологические функции

- поддержание структурного гомеостаза клеточных мембран
- регуляция тонуса сосудов
- торможение агрегации и сосудистой адгезии тромбоцитов
- индукция апоптоза
- антибактериальная
- **Сохранение организма как целостной единицы**



Патофизиологические функции

- повреждение генетического аппарата клеток
- нарушение проницаемости клеточных мембран
- индукция воспаления
- индукция некроза
- биохимические и структурные нарушения в клетках
- **Функциональная несостоятельность органов и тканей**

**Главным препятствием в
организме на пути каскадной
активизации окислительных
процессов является
антиоксидантное звено системы
детоксикации.**

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

ЦИТОПРОТЕКЦИЯ

- Комплекс терапевтических мероприятий, основным компонентом которого является фармакологическое воздействие на поврежденные органы и ткани, направленное на повышение резистентности клеточных структур организма к экстремальному воздействию

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.
- 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 критических состояний, которые имеют единую патофизиологическую основу, состоящую из 3 основных процессов:
 - **ГИПОКСИИ,**
 - **ИНТОКСИКАЦИИ,**
 - **ИММУНОСУПРЕССИИ.**

ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Объединение однородных групп** сравнения в процессе мета-анализа позволило оценить меж- и внутригрупповую гетерогенность данных и **обосновать обобщенную оценку клинической эффективности препарата в виде показателя отношения шансов (ОШ)** наступления позитивного исхода в результате дополнительного применения **реамберина**.
- В зависимости от типа оценочного показателя отношение шансов позитивного исхода всегда повышалось более чем в 2 раза и составляло от 2,12 до 4,07 с 95% ДИ $>1,0$, которые свидетельствовали о клинической и статистической значимости такого эффекта.
 - Таким образом, дополнительное введение реамберина в схемы медикаментозной помощи при тяжелом течении патологических процессов, связанных с гипоксией, интоксикацией, нарушением вегетативных функций повышает наступление шанса позитивного клинического исхода в 2 и более раза.

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

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
- Диуретическое действие
- Усиление микроциркуляции
- Иммунокорригирующее действие

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

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ССВО В АКУШЕРСТВЕ ЗАКЛЮЧАЮТСЯ 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 посевы крови, мочи, выделений из влагалища, отделяемого из раны.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ССВО В АКУШЕРСТВЕ ЗАКЛЮЧАЮТСЯ 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.**

ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ NELP- СИНДРОМА

- 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;
- гидроксипропилированный крахмал (Хаес, Рефортан, Стабизол) 6–10%, объем и длительность инфузии определяются индивидуально;
- кристаллоидные растворы,
- тромбоконцентрат не менее 2 доз при уровне тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$.
-

ОБЪЕМ ИНФУЗИОННО-ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ

- 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.

ТЕРАПИЯ HELP- СИНДРОМА

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

COGITO, ERGO SUM

