

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ИПО

Реферат: «Синдром полиорганной недостаточности»

Зав. кафедрой: ДМН, Профессор Грицан А.И,

Проверил: КМН, асс. Довбыш Н.Ю.

Выполнил: ординатор 2 года Шкляев Н.С.

Красноярск 2020 г.

Оглавление

Понятие	3
Медиаторы ПОН	4
Стадии развития ССВО	6
Метаболические реакции на системное повреждение. Синдром гиперметаболизма.	8
Патогенетически обусловленные направления лечения.	13
Литература	17

Понятие

Полиорганная недостаточность (ПОН) - тяжелая неспецифическая стресс-реакция 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.

Основной особенностью ПОН является неуклонность развития повреждения органа жизнеобеспечения или системы до такой глубины, после достижения, которой приходится констатировать неспособность органа функционировать в интересах поддержания жизненно важных функций вообще и сохранения своей структуры, в частности.

Непосредственными факторами, определяющими выраженность полиорганной дисфункции, являются:

- различная способность органов противостоять гипоксии и снижению кровотока
- характер шокового фактора
- исходное функциональное состояние самого органа

По этиологии ПОН подразделяют на два основных вида:

- возникшая в связи с утяжелением какой-либо патологии, когда одна или несколько жизненных функций повреждаются настолько, что требуется их искусственное замещение
- ятрогенная

Можно говорить о вариантах посттравматической, постгеморрагической, септической, панкреатогенной, постреанимационной, инфекционной (почти 90% случаев) ПОН.

В развитии синдрома ПОН выделяют три основных фазы:

- Индукционную** фазу, результатом которой является синтез целого ряда гуморальных факторов, запускающих реакцию системного воспалительного ответа.
- Каскадную** фазу, сопровождающуюся развитием острого легочного повреждения, активацией каскадов калликреин-кининовой системы, системы арахидоновой кислоты, свертывающей системы крови и других.
- Фазу вторичной аутоагрессии**, предельно выраженной органной дисфункции и стабильного гиперметаболизма, в которую организм больного теряет способность к самостоятельной регуляции гомеостаза.

Иницирующий фактор, запускающий выброс медиаторов системного воспаления, может быть самым разным по происхождению:

- инфекция
- травма
- ишемия
- кровопотеря
- ожоги и др.

Перечисленные воздействия переводят полиморфноядерные нуклеары (нейтрофилы, базофилы, гранулоциты) и эндотелиоциты в состояние "кислородного взрыва", результатом данной трансформации является мощный хаотичный выброс этими клетками в кровоток огромного количества субстанций, обладающих разнонаправленными эффектами и являющимися

медиаторами ПОН.

Медиаторы ПОН

Цитокины

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

Цитокины - низкомолекулярные белки, чья биологическая активность осуществляется через специфические рецепторы, расположенные на клеточных мембранах. Наиболее значимыми являются фактор некроза опухоли (TNF) и интерлейкины 1, 6, 10. Они способны оказывать как местное так и дистальное воздействие (на отдаленные органы и ткани).

Общим для всей группы является усиление адгезии и агрегации лейкоцитов, а также гиперкатаболический и гипердинамические эффекты. Именно цитокины являются медиаторами первого ряда, которые сами способны вызывать каскады гуморальных реакций. Основными цитокинами, отвечающими за стимуляцию системного ответа в острой фазе являются интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли, при этом интерлейкин-6 играет доминирующую роль. Первичное действие цитокинов направлено на изменение генного ответа. TNF и интерлейкин-1 показали способность к прямому транскрипционному воздействию на продукцию интерлейкина-6. В других случаях было отмечено синергичное действие интерлейкина-1 и 6, приводящее к развитию максимального ответа на повреждение. Под воздействием высоких концентраций цитокинов фактора некроза опухоли, интерлейкинов 1 и 6, интерферона-гамма у экспериментальных животных происходили существенные изменения в общем пуле свободных аминокислот плазмы. При этом установлена зависимость между уровнями цитокинов и ряда аминокислот - аргинина, орнитина, глутамина, фенилаланина, пролина, аланина - а также выраженностью катаболизма, расстройствами кислородного транспорта, функциональными нарушениями в жизненно важных органах.

Эйкозаноиды

- Простогландины (E1,E2)
- Лейкотриены

Эйкозаноиды - продукты распада арахидоновой кислоты. К ним относят тромбоксаны, лейкотриены, эпоксиды. Совокупные эффекты характеризуются развитием бронхоконстрикции, повышенной проницаемостью мембран, микротромбозом, адгезией, агрегацией, дегрануляцией лейкоцитов.

Медиаторные амины

- Гистамин / серотонин
- Октопамин

Опиоиды / нейротрансмиттеры

- Энкефалины

- бета-эндорфины

Гормональные амины / пептиды

- Тироксин
- Гормон роста
- Инсулин
- Глюкагон

Комплемент

Кинины

Фибронектин - белок, существующий в двух основных формах. Тканевая - обеспечивает непроницаемость волокон и соединений клеток. Циркулирующая - вызывает адгезию частиц, подлежащих уничтожению, к макрофагам и эндотелию.

Факторы роста

Энзимы

- Протеазы
- Лизосомальные ферменты

Оксид азота (NO) - эндотелий-расслабляющий фактор, вазодилататор, воздействующий через систему гуанилатциклазы и вызывающий вазодилатацию, часто сопровождающую клинику рефрактерного шока.

Продукты перекисного окисления липидов

- Супероксидные радикалы
- Гидроксирадикалы
- Перекиси

Интерфероны - низкомолекулярные белки, активирующие эндотелий, способствуют выбросу других цитокинов, образованию факторов роста.

Фактор, активирующий тромбоциты - усиливает агрегацию тромбоцитов и нейтрофилов. Он способствует освобождению оксидантов, образованию продуктов цикло- и липооксигеназы в метаболизме арахидоновой кислоты. Непосредственное воздействие приводит к вазоконстрикции и дилатации, повышению проницаемости легочных и системных сосудов.

Кислородные радикалы - повреждают эндотелиальную мембрану, клетки легочного интерстиция, участвуют в образовании хемотаксического липида, притягивающего лейкоциты.

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

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

Основные патоморфологические изменения у пациентов с клиникой сердечной, дыхательной, почечной, печеночной недостаточности, умерших от прогрессирования ПОН: дегенерация, деструкция, отек, геморрагии и микротромбозы в тканях основных органов.

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

Клинические критерии развития ССВО:

- температура тела больше 38°C или менее 36°C
- частота сердечных сокращений более 90 в минуту
- частота дыханий более 20 в минуту или артериальная гипоксемия менее 32 мм рт. ст
- лейкоцитоз более 12 000 в мл или лейкопения менее 4 000 мл, или наличие более 10% незрелых форм нейтрофилов

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. Развивающаяся острофазовая реакция контролируется провоспалительными медиаторами и их эндогенными антагонистами, такими как антагонисты интерлейкина-1, 10, 13; фактор некроза опухоли. 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.

ССВО представляет собой симптомокомплекс характеризующий выраженность воспалительной реакции в системе эндотелиоцитов, а, следовательно, и направленность воспалительного ответа на повреждение.

Основу патогенеза ПОН составляет именно диссеминированная воспалительная реакция, сопровождающаяся активацией и выбросом большого количества биологически активных соединений.

Синдром ПОН следует рассматривать как наиболее тяжелую степень ССВО - генерализованное

воспаление вызывающее повреждение органной функции.

В свете современных представлений о системной воспалительной реакции выделяют два основных пути развития ПОН.

•**Первичная ПОН** является прямым результатом воздействия определенного повреждающего фактора любой этиологии. При этом признаки органной дисфункции проявляются рано. Примером такого вида ПОН может явиться полиорганная дисфункция при политравме, тяжелых ожогах.

•**Вторичная ПОН** развивается после латентной фазы и является результатом генерализованного системного ответа организма на повреждающий фактор. Септический вариант ПОН можно рассматривать как классическую вторичную органную недостаточность, проявление крайне тяжелого системного ответа на инфекционную инвазию.

"Маркеры выживаемости" пациентов с ПОН это уровни:

- артериального лактата
- билирубина
- креатинина в сыворотке крови
- значения коэффициента оксигенации (PaO_2/FiO_2) - основного критерия степени легочного повреждения

Принципиально важным прогностическим признаком является своевременная оценка количества системных дисфункций:

- при развитии дисфункции **по одной системе** летальность составляет 25-40 %
- при развитии дисфункции **по двум системам** летальность составляет- 55-60 %
- при развитии дисфункции **по трем системам** летальность составляет - 75-98 %
- при развитии дисфункции **четырёх и более систем** летальность приближается к 100 %

Общая закономерность формирования синдрома ПОН

Последовательность вовлечения систем при ПОН: синдром дыхательных расстройств - энцефалопатия - синдром почечной дисфункции - синдром печеночной дисфункции - стресс-язвы желудочно-кишечного тракта.

Кишечник играет центральную роль в патогенезе развития полиорганной недостаточности при критических состояниях. Кишечник не просто орган, отвечающий за обеспечение организма необходимыми питательными веществами. Для сохранения целостности слизистой самого кишечника необходимо наличие питательных веществ. Кишечник выполняет эндокринную, иммунную, метаболическую и механическую барьерные функции. Многие факторы участвуют в поддержании целостности и регенерации слизистого слоя желудочно-кишечного тракта. Это - желудочно-кишечные пептиды, энтероглокагон, тироксин, жирные кислоты, гормон роста, Пейеровы бляшки, лимфоциты, макрофаги, иммуноглобулин А в желчном секрете. Стенка кишечника богата лимфоидной тканью, которая взаимодействует с бактериальной флорой кишечника и факторами питания; в норме бактерии и токсины из просвета кишечника в небольшом количестве проникают через систему портальной вены в печень, где осуществляется их клиренс Купферовскими и ретикулоэндотелиальными клетками.

Слизистая кишечника постоянно обновляется, имеет высокую степень метаболической активности и, таким образом, является более уязвимой для ишемии и атрофии. Если эпителиоциты лишены

номинального притока питательных веществ, то имеет место снижение активности репродукции и миграции клеток, а также синтеза ДНК и барьерной функции кишечника.

Высокое содержание бактерий в просвете кишечника, предрасположенность слизистой к ишемии, гипоксии и атрофии - все это служит основой гипотезы о бактериальной транслокации при критических состояниях.

Было доказано, что гипоксическое повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта приводит к перемещению эндотоксинов и бактерий в мезентериальные лимфатические узлы, а затем в кровеносные сосуды. Транслокация эндотоксина может грубо повреждать физиологические процессы, что проявляется развитием септического состояния. В наиболее тяжелой форме это проявляется в виде синдрома ПОН.

В дополнение к бактериям и эндотоксинам, повреждение кишечника может привести к активации нейтрофилов и выбросу мощных медиаторов системного воспаления - цитокинов, эйкозаноидов и др. Это обстоятельство усугубляет расстройства органной перфузии и дисфункцию.

Ведутся исследования по возможностям раннего энтерального питания как фактора, снижающего выраженность стрессовой реакции и защищающего слизистую кишечника при критических состояниях (новой генерации энтеральные смеси, состоящие из ди- и тримерных молекул липидов, углеводов и протеинов).

Метаболические реакции на системное повреждение. Синдром гиперметаболизма.

Расстройства обмена протеинов характеризуются перераспределением белков в организме.

Ускоренный распад протеинов является донатором предшественников для активного печеночного глюконеогенеза и синтеза острофазовых белков. Однако имеющий место синтез белка не позволяет компенсировать возросший катаболизм мышечных и висцеральных протеинов, что приводит к отрицательному азотистому балансу. Притом в течение ближайших суток потери азота достигают 20 г в сутки и проявляется прогрессирующей потерей массы тела. Банальное введение белковых препаратов не позволяет корректировать имеющиеся сдвиги из-за критических нарушений в нормальных физиологических цепочках обмена белков.

Липиды являются наиболее расходуемым при критических состояниях источником энергии.

Жировая ткань распадается на жирные кислоты, попадающие в системный кровоток, а затем и в печень. Неадекватная перфузия ткани тормозит липолиз. Выброс цитокинов способствует снижению утилизации жирных кислот и триглицеридов за счет подавления активности липопротеинлипазы.

Впервые клинические проявления метаболического ответа на стресс-фактор (сепсис) были описаны в 1942 году и состояли из двух фаз:

1) **Фаза EBB** приходится на первые 12-24 часа и характеризуется снижением кислородного транспорта, гипотермией и вазоконстрикцией.

2) **Фаза FLOW** (со 2-х суток до 14-21 дня) характеризуется активацией симпатoadренальной системы, гипердинамией, высоким потреблением кислорода, мышечным протеолизом.

Эволюция данных взглядов позволила сформировать представление о комплексных изменениях в метаболизме липидов, протеинов, углеводов, возникающих при синдроме системного воспалительного ответа (CCBO – SIRS). Наиболее часто возникающим расстройством является спонтанная гипергликемия. При этом выработка глюкозы в печени увеличивается в ответ на выброс адреналина, норадреналина, глюкагона и кортизола. На фоне гипергликемии, тем не менее,

наблюдается глюконеогенез, рефрактерный к введению экзогенной глюкозы. Аминокислоты мобилизуются из скелетной мускулатуры и транспортируются в печень для синтеза глюкозы и медиаторов системного повреждения.

Изменения метаболизма при синдроме системного воспалительного ответа (SIRS) по Ackerman M. e. a. (1994)

Метаболизм протеинов:

- Перераспределение протеинов на глюконеогенез
- Синтез острофазовых белков, цитокинов.

Несмотря на повышенный синтез белка - преобладает распад белковых субстанций (катаболизм) - отрицательный азотистый баланс.

Метаболизм углеводов:

- Толерантность клеток периферических тканей к инсулину и глюкозе
- Скорость продукции глюкозы гепатоцитами возрастает с 2,5 до 4,4-5,1 мг/кг/мин
- Мобилизация аминокислот из миоцитов скелетной мускулатуры и висцеральных клеток на глюконеогенез
- Сочетание толерантности периферических тканей к глюкозе и активного глюконеогенеза

Метаболизм липидов:

- Активация липолиза
- Сниженная утилизация жирных кислот и триглицеридов тканями
- Снижение активности липопротеинлипазы

Важнейшую роль в развитии системных расстройств метаболизма играют медиаторные системы и, в первую очередь, цитокины. Наиболее выражены метаболические эффекты у интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли, получившего ранее название "кахектина", то есть вызывающего истощение (кахексию) у больных.

Эффекты фактора некроза опухоли на ткани и клетки (по Vincent J.L, 1994)

Эндотелий:

- стимуляция синтеза IL-6, PAF (фактора активации тромбоцитов)
- повышение прокоагулянтной активности
- подавление активности протеина C
- изменение электрического потенциала
- мембраны эндотелиоцита

Мышечная ткань:

- снижение трансмембранного потенциала клетки
- активация процессов гликогенолиза
- активация гексозного транспорта
- усиленный выброс лактата и аминокислот из периферических тканей
- активный распад протеинов

Печень:

- усиление синтеза острофазовых протеинов

- снижение синтеза альбумина
- стимуляция липогенеза
- активация глюкагон - зависимого захвата аминокислот

Мозг:

- гиперпродукция простагландинов - лихорадка
- снижение активности глюкозозависимых нейронов
- гипоталамуса - анорексия
- усиление выброса АКТГ

Соединительная ткань:

- стимуляция синтеза IL-6
- синтез простагландинов и коллагеназ
- резорбция костной ткани и выброс кальция
- выброс фактора роста фибробластов

Основной чертой всей совокупности изложенных изменений обмена веществ

является сочетание гиперпотребности организма в различных субстратах для адаптации к повышенным затратам энергии с толерантностью тканей к этим же субстратам - синдром гиперметаболизма (гиперкатаболизма, "аутоканнибализма"). Этому синдрому отводится ведущая роль в патогенезе полиорганной недостаточности.

Современная трехфазная модель патогенеза ПОН рассматривает синдром гиперметаболизма, с одной стороны, как основной компонент формирования полиорганной дисфункции, с другой - именно течение синдрома гиперметаболизма, его коррекция или прогрессирование определяет исход при ПОН.

Синдром гиперметаболизма представляет собой суммарный метаболический ответ организма на генерализованную воспалительную реакцию. Гиперметаболическая полиорганная недостаточность может возникнуть под воздействием любого этиологического фактора - острой кровопотери, сепсиса, политравмы, ишемии, тяжелого воспалительного процесса (острый панкреатит).

Все перечисленные пусковые элементы приводят к развитию абсолютного или относительного перфузионного дефицита, что наиболее часто сопровождается клиникой расстройств микроциркуляции, гипотонией, олигурией.

Через 24-72 часа после периода относительной гемодинамической стабильности пациенты, у которых имеет место нарушение органных функций, вступают в фазу стабильного гиперметаболизма, что характеризуется вовлечением в патологический процесс респираторной системы с формированием острого легочного повреждения, либо респираторного дистресс-синдрома (РДСВ).

Имеющиеся данные о проявлениях гиперметаболизма включают большое количество клиничко-лабораторных показателей:

- лихорадка
- лейкоцитоз
- тахикардия

- тахипноэ
- появление диффузных легочных инфильтратов на рентгенограммах
- снижение легочного комплайенса
- прогрессирующая артериальная гипоксемия
- увеличение минутного объема вентиляции
- увеличением сердечного выброса и соответственно сердечного индекса более 4,5 л/мин/м²
- снижением общего сосудистого сопротивления меньше 600 дин/см⁻⁵,
- гипергликемией
- гиперлактатемией
- увеличением потребления кислорода выше 180 мл/мин/м²
- экскреции с мочой азота более 15 г сутки
- увеличение уровней креатинина и билирубина сыворотки крови
- преренальная азотемия

При лечении пациентов с гиперкатаболизмом имеет место прогрессивно возрастающая потребность в волемической и инотропной поддержке для обеспечения адекватной тканевой перфузии.

Повреждение функции нервной системы проявляется в виде энцефалопатии, периферической моторной и сенсорной нейропатии.

Возникновение стрессовых язв, осложненных кровотечением, диарреи или пареза кишечника характерно для вовлечения в патологический процесс желудочно-кишечного тракта.

Достаточно часто гиперметаболизм манифестируется коагулопатией, тромбоцитопенией, ДВС-синдромом.

Показатели летальности при синдроме гиперметаболизма колеблются от 25 до 40%.

Гиперметаболизм может поддерживаться длительное время либо за счет недостаточной санации первоначального очага инфекции, либо из-за появления нового.

Глобальной физиологической характеристикой гиперметаболизма является увеличение скорости обмена веществ в два и более раз по сравнению с основным обменом, что сопровождается значительным увеличением потребления кислорода, отрицательным азотистым балансом, гиперпродукцией CO₂, что может потребовать увеличения минутной вентиляции до 15-20 л/мин. Тканевая дизоксия служит базой для формирования аномального механизма экстракции кислорода периферическими тканями. Происходит это за счет недостаточной десатурации поступающего в капилляры гемоглобина. Системный выброс цитокинов, катехоламинов, ангиотензина II, простагландинов способствует формированию тканевого шунта со снижением перфузии.

Следствием прогрессирующего течения гиперметаболизма является не только специфичная органная дисфункция, но и белково-энергетическая недостаточность с последующим истощением (кахексией), что логически замыкает порочный круг синдрома ПОН.

Однако гиперметаболизм и простое голодание - процессы, приводящие к нутритивной недостаточности - имеют принципиально различные функционально-биохимические характеристики.

Простое голодание представляет собой клиническую ситуацию, при которой организм получает неадекватное имеющейся потребности количество нутриентов, в первую очередь, протеинов и калорий. Метаболический ответ на простое голодание является специфической адаптационной реакцией, цель которой - снизить потерю массы тела, что характеризуется снижением энергопотребности покоя, утилизацией альтернативных источников энергии, снижением распада протеинов. Основными источниками нутриентов во время голодания являются гликоген, жирные кислоты, кетонные тела, глицерол. Белковый обмен характеризуется снижением синтеза и распада протеинов, что замедляет процессы глюконеогенеза. Респираторный коэффициент при простом голодании колеблется в пределах 0,6-0,7, что отражает использование организмом липидов как основных источников энергии.

Гиперметаболизм представляет собой генерализованную реакцию, при которой происходит мобилизация энергии и субстратов для поддержания воспаления, иммунных реакции и регенерации ткани. Увеличение потребления кислорода и выработки углекислоты является следствием возрастающей почти в два раза энергопотребности покоя. В отличие от простого голодания респираторный коэффициент составляет 0,80-0,85, что характерно для окисления различных энергетических субстратов. В то время как имеет место суммарное увеличение количества потребляемых нутриентов, включая глюкозу, отмечается абсолютное снижение калорий, получаемых при окислении глюкозы, и увеличение количества калорий, выделяющихся при окислении аминокислот. Снижение потребления пирувата вызывает стереометрическое увеличение выброса аланина и лактата, совместно с окислением углеводных фрагментов жирных и аминокислот в цикле Кребса. Данные характеристики отражают активизацию процессов анаэробного гликолиза как альтернативного способа получения организмом энергии.

Процесс анаэробного гликолиза имеет специфические отличия от метаболизма в нормально функционирующем организме:

- наличие гипераланинемии и гиперглутаминемии в течение первых трех-четырех суток заболевания за счет утилизации аминокислот скелетной мускулатуры для активного глюконеогенеза
- гиперлактатемия, гиперпируватемия и увеличение соотношения лактат/пируват из-за подавления активности пируватдегидрогеназы и сохранения нормального редокс-потенциала клеточного цитозоля
- гипергликемия у недиабетиков, обусловленная феноменом толерантности периферических тканей к глюкозе

Все эти признаки говорят о гиперметаболической перестройке процессов аэробного гликолиза. С другой стороны, перечисленные параметры формируют группу биохимических детерминант синдрома гиперметаболизма.

Обмен углеводов, липидов и протеинов имеет принципиальные отличия от метаболизма в условиях нормы и простого голодания. Имеет место увеличение активности процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, причем введение экзогенной глюкозы и инсулина никак не сказывается на скорости биохимических реакций. Основными субстратами для глюконеогенеза являются лактат, глутамин, аланин, глицин, серин и глицерол. Несмотря на повышенную продукцию гепатоцитами глюкозы синтез инсулина не увеличивается, что приводит к спонтанной гипергликемии. В то же время периферические ткани продолжают выбрасывать большие количества

лактата в системный кровоток для синтеза глюкозы в печени. Лактат также служит основным энергетическим топливом для миокардиоцитов. Избыточное поступление в организм глюкозы (более 5 г/кг/сут) приводит к гиперосмолярному синдрому, жировой инфильтрации печени, увеличению продукции углекислоты.

Для обмена липидов характерно усиление липолиза и торможение липогенеза. Увеличивается оборот жирных кислот с длинной и средней цепью. Изменяется плазменный профиль жирных кислот: концентрация олеиновой кислоты увеличивается, а линоленовой и арахидоновой снижается. Клиренс триглицеридов с длинной цепью уменьшается за счет подавления активности липопротеинлипазы жировой ткани и скелетной мускулатуры.

В значительной степени возрастает катаболизм белков. Несмотря на ускоренный синтез протеинов, реакции распада и потребления белков создают отрицательный азотистый баланс, способствуют прогрессивному снижению массы тела (аутоканнибализм). Аминокислоты мобилизуются из скелетной мускулатуры, соединительной ткани, нефункционирующего кишечника и поддерживают раневой процесс, клеточные воспалительные реакции и синтез печенью "острофазовых" протеинов. Суточная экскреция аминокислот с мочой достигает 25-30 г и не подвергается полной коррекции парентеральным введением донаторов азота и энергии. Дополнительно имеют место процессы перераспределения аминокислот, увеличение скорости их окисления, особенно в скелетной мускулатуре. В отличие от процессов катаболизма, скорость синтеза белка реактивна по отношению к вводимым экзогенным аминокислотам и энергии. При этом необходимое количество составляет 1.5-2 г/кг/сутки аминокислот.

Прогрессирование полиорганной дисфункции характеризуется увеличением абсолютной и относительной скорости катаболических процессов. Уреогенез усиливается и уровни ароматических аминокислот в плазме также возрастают.

Данные биохимические характеристики гиперметаболизма создают множество порочных кругов, результатом взаимодействия которых является потеря структуры и несостоятельность продукции энергии клеткой. Это подтверждается биопсией скелетных мышц, в биоптатах которых было установлено снижение содержания АТФ и возрастание адеинозиндифосфата и аденозинмонофосфата.

В этой связи рядом авторов вводится определение гиперметаболической гипоксии - как вида тканевой гипоксии, обусловленной дисбалансом процессов синтеза и ресинтеза молекулы АТФ митохондрией клетки.

Одновременность и глубина поражения определяет необходимость многокомпонентности программы интенсивной терапии ПОН.

Патогенетически обусловленные направления лечения.

1. Первое по значимости и времени направление - устранение действия пускового фактора или заболевания, запустившего и поддерживающего агрессивное воздействие на организм больного (гнойная деструкция, тяжелая гиповолемия, легочная гипоксия, высокоинвазивная инфекция и т.д.). При неустраненном этиологическом факторе любое, самое интенсивное лечение ПОН,

безрезультатно.

2. Второе направление - коррекция нарушений кислородного потока, включающая восстановление кислородтранспортной функции крови, терапию гиповолемии и гемоконцентрации, купирование расстройств гемореологии.

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

Методы терапии ПОН должны обязательно включать следующие мероприятия:

- 1) функциональную динамическую оценку и мониторинг;
- 2) нормализацию кровообращения путем коррекции гиповолемии, инотропной поддержки;
- 3) респираторную поддержку;
- 4) ликвидацию инфекции путем проведения рациональной антибиотикотерапии и снижения инвазивности лечебных и диагностических процедур;
- 5) детоксикационную терапию с помощью стимуляции механизмов естественной детоксикации и использованием экстракорпоральных методик;
- 6) антимедиаторную терапию, которая может включать применение препаратов, снижающих концентрацию медиаторов ПОН в системном кровотоке - глюко-кортикоидов, пентоксифиллина, циклоспори на А, а также комплексов моно- и поликлональных антител к липиду А, R-кору эндотоксина, фактору некроза опухоли, фактору активации тромбоцитов, интерлейкинам, использование селективных антагонистов окиси азота (NO);
- 7) метаболическая коррекция должна решать несколько задач: коррекцию нарушений кислотно-щелочного и водно-электролитного обмена; подавление гиперметаболического ответа на системное повреждение.

Хотя попытки справиться с гиперметаболизмом при ПОН предпринимаются уже более десяти лет, большинство из предлагаемых методов находятся в стадии апробации или эксперимента. **Базовым можно назвать положение о необходимости проведения у пациентов с синдромом гиперметаболизма своевременной качественной адекватной нутритивной (питательной) поддержки с целью реализации повышенных энерготрат и обеспечения организма в критическом состоянии необходимыми нутриентами.**

Обеспечение данного, принципа реализуется в следующих основных направлениях терапии:

Полное обеспечение необходимой энергетики и пластического материала с помощью смешанного энтерально-парентерального питания. Поступление нутриентов большинство авторов рекомендуют в количествах 4-5 г/кг/сутки глюкозы, 1-2 г/кг/сутки липидов, 1,5- 2 г/кг/сутки протеинов.

Раннее энтеральное зондовое питание (через 8-12 часов после оперативного вмешательства) разрабатывалось и применялось у различных контингентов больных как основной метод профилактики развития микробной транслокации и кишечной эндотоксемии. Уже при первом рандомизированном исследовании этого способа нутритивной поддержки у детей с ожоговой травмой (1980 г) было получено достоверное снижение уровней летальности. Позже у больных с политравмой, хирургических пациентов после плановых вмешательств, радикально оперированных онкологических больных удалось обнаружить сокращение сроков пребывания в отделении ИТАР, в стационаре, сроков ИВЛ, уменьшение частоты инфекционных осложнений, более быстрый рост уровней сывороточных протеинов на фоне раннего энтерального питания. Однако разноречивые

данные были получены об эффективности данной методики у больных с ПОН, сепсисом, септическим шоком, у которых именно течение гиперметаболических расстройств обмена веществ часто является определяющим фактором эффективности проводимой интенсивной терапии. Так, анализ двадцати трех рандомизированных работ по исследованию эффектов ранней энтеральной зондовой поддержки на процессы бактериальной транслокации, течение системной воспалительной реакции и ПОН показал, что преимущества энтерального питания над парентеральным были доказаны только в 30 % исследований, в то же время при энтеральной поддержке частота инфекционных осложнений снизилась в 65% работ, длительность пребывания в стационаре в 57 %. При этом никто из авторов не получил достоверного снижения уровней летальности. Хорошо известно клиническое исследование, проведенное международной группой по изучению сепсиса, в которой было доказано, что ранняя адекватная нутритивная поддержка при сепсисе является одной из четырех методик, реально влияющих на летальность у больных с септическим процессом. Начиная с первой половины 90-х годов все больше внимания в проблеме коррекции гиперметаболизм стали уделять использованию, в первую очередь, в составе энтеральных диет, различных биологически активных добавок.

Включение в состав энтеральной смеси пищевых добавок. Наиболее часто в исследованиях по данной проблеме упоминают о глутамине, аргинине и 3-омега жирных кислотах.

Глутамин является наиболее потребляемой в организме человека аминокислотой, основным топливом для функционирования энтероцита, транспортным звеном азота между периферией и висцеральными органами, выбрасываемой в большом количестве из скелетной мускулатуры на глюконеогенез при катаболических состояниях. Доказано протективное действие глутамина на слизистую желудка при риске развития стресс-язв. Под воздействием глутамина восстанавливается нормальная моторика кишечной стенки. В эксперименте доказано, что добавление глутамина в энтеральную среду приводило к достоверному снижению транслокации микроорганизмов на модели абдоминального сепсиса, а также к более быстрому усвоению энтеральной смеси и приросту массы тела.

Омега-3-жирные кислоты обладают выраженным противовоспалительным эффектом, снижают продукцию фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 Купферовскими клетками в ответ на стимуляцию эндотоксином. Омега-3 жирные кислоты являются предшественниками эйкозаноидов, что опосредует их противовоспалительное и бактерицидное действие.

Аргинин - аминокислота, ускоряющая заживление раневой поверхности. Аргинин является предшественником окиси азота - важнейшего клеточного медиатора, обладающего также бактерицидной активностью.

Модуляция эндогенной микрофлоры организма. Для этого предлагается использовать методику селективной деконтаминации кишечника с помощью неабсорбируемых антибиотиков.

Альтернативой, более физиологичной, по-нашему мнению, является применение зубиотиков класса энтерола и бактисубтила, которые могут использоваться и эффективны даже на фоне массивной антибиотикотерапии, с профилактической и лечебной целью.

Антицитокиновая терапия. Большое количество работ посвящено хорошо известному и широко применяемому в клинической практике препарату пентоксифиллину (трентал, пентилин). Пентоксифиллин потенцирует противовоспалительное действие аденозина, про-стациклина и простагландинов класса Е за счет синергизма при воздействии на циклическую АМФ. Благодаря этому механизму пентоксифиллин ингибирует выработку свободных радикалов

полиморфноядерными нуклеарами, агрегацию тромбоцитов и снижает плазменную концентрацию фактора некроза опухоли и интерлейкина-6.

Глубокое понимание общих и частных механизмов патогенеза полиорганной недостаточности, наличие разнонаправленных методов лечения этого синдрома, однако не позволяет выделить ранние клинические признаки повреждения функции органа или системы, а также обоснованно утверждать о различных степенях тяжести ПОН и возможном прогнозе, базируясь на каких-либо определенных клинических или функциональных критериях, что как раз и определяет, по нашему мнению, сложности в проведении адекватной своевременной диагностики и терапии ПОН.

Несмотря на сформированные представления об этиологии, патогенезе, патофизиологии синдрома гиперметаболизма до настоящего времени отсутствует ясная картина достаточно простых, приемлемых для большинства отделений реанимации и интенсивной терапии ранних клинических и лабораторных признаков, которые бы свидетельствовали о высокой вероятности развития или подтверждали наличие гиперметаболических нарушений обмена веществ у конкретного пациента. Наиболее перспективным может быть создание доступной для любого врача отделения ИТАР системы ранней (первые двое-трое суток) диагностики синдрома гиперметаболизма, что позволило бы проводить коррекцию терапии до развития декомпенсированной (терминальной) стадии полиорганной недостаточности. С другой стороны, малоразработанными являются методы лечения синдрома гиперметаболизма ("ауто-каннибализма"). Большая часть из них носит экспериментальный характер и находится в стадии клинической апробации. Другие являются настолько дорогостоящими, что их применение в клинической практике представляется проблематичным. Необходимо выработать концепцию своевременной и адекватной коррекции синдрома гиперметаболизма с помощью доступных и эффективных методов лечения, основанную на понимании основных звеньев патогенеза синдрома полиорганной недостаточности и гиперметаболизма.

Литература

1. Внебольничная вирусно-бактериальная пневмония, осложненная тяжелым сепсисом и полиорганной недостаточностью (клиническое наблюдение) / И.В. Гладинец, И.В. Шубин, А. В. Ветлугин и др. // Мед.вестн. МВД. – 2015. – № 5 (78). – С. 27-31.
2. Госпитальная летальность при политравме и основные направления ее снижения / В. В. Агаджанян // Политравма. – 2015. – № 1. – С. 6-15.
3. Пасечник И.Н. Перспективы метаболической терапии критических состояний / И.Н. Пасечник, Е.И. Скобелев // Доктор.Ру. – 2015. – № 8-9 (109-110). – С. 22-27.
4. Полиорганная недостаточность при тяжелой сочетанной травме: структура и прогноз формирования / Радивилко А.С., Григорьев Е.В. // Медицина в Кузбассе. – 2016. – № 1. – С. 90-98.
5. Радивилко А.С. Полиорганная недостаточность при тяжелой сочетанной травме: структура и прогноз формирования / А.С. Радивилко, Е.В. Григорьев // Медицина в Кузбассе. – 2016. – № 1. – С. 90-98.