

На правах рукописи

БРАЖНИКОВ АНАТОЛИЙ ЮРЬЕВИЧ

ОСТРАЯ ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ КРОВОПОТЕРЯ ВО ВРЕМЯ
БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ С ПОЗИЦИИ СИСТЕМНОГО
ВОСПАЛЕНИЯ

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

ЕКАТЕРИНБУРГ - 2015

Работа выполнена в Институте иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской Академии Наук, Государственном бюджетном образовательном Учреждении Высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России»

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор **Руднов Владимир Александрович**

Научный консультант

доктор медицинских наук, профессор **Гусев Евгений Юрьевич**

Официальные оппоненты

Буланов Андрей Юльевич доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии

Дробинская Алла Николаевна кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» доцент кафедры акушерства и гинекологии

Ведущая организация:

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» декабря 2015 г. в «10:00» часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.01, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте университета www.usma.ru и на сайте ВАК vak2.ed.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2015 года.

Ученый секретарь совета

по защите докторских диссертаций

доктор медицинских наук, профессор

Руднов В.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Острая патологическая кровопотеря в акушерстве остается одной из основных причин материнской смертности. По данным мировой статистики 6% от всех беременностей осложнены послеродовыми кровотечениями (более 500 мл.), а кровопотеря тяжелой степени (более 1000 мл.) составляет 1,96 %. Наибольшее число материнских смертей приходится на страны Африки (47,8%), Азии (47,5%), а доля развитых стран составляет 0,5%.

При осложненном течении беременности и родов кровотечения достигают в Российской Федерации 23,9 на 1000 родов по данным за 2010 год. Доля кровотечений в послеродовом и послеродовом периоде составляет 52,9% при 70,1% в 1991 году, но растет количество кровотечений в связи с отслойкой и предлежанием плаценты 43,4% при 27,4 в 1991 году, а также кровотечений на фоне коагулопатии 3,7% при 2,5% в 1991 году, по материалам статистики службы родовспоможения в России и регионах центрального федерального округа (Л.П. Суханова, ФГУ ЦНИИОИЗ Минздравсоцразвития РФ, г. Москва, Россия). В целом, доля кровотечений в структуре материнской смертности в Российской Федерации составляет 21,7% (Г.Т.Сухих, В.Н.Серов и соавт., 2010 год). По данным реанимационно-трансфузиологической бригады Екатеринбурга, наибольший процент геморрагических осложнений в акушерстве занимают гипотоническое кровотечение (49,4%) и отслойка плаценты (31,2%), Анализ причин кровотечений во время беременности и родов в Свердловской области и Российской Федерации за 2010 – 2014 года показали неуклонную тенденцию к росту числа кровотечений на протяжении последних пяти лет – с 19,16 ‰ (2010г) до 30,6 ‰ (2014г). В Свердловской области материнская смертность в 2013г. составила 14,4 на 100 000 новорожденных, причиной смерти у пяти женщин была кровопотеря, в том числе два эпизода смерти на дому.

Острая патологическая кровопотеря, особенно при развитии гемморрагического шока (Воробьев А.И., Городецкий В.М., Зильбер А.П.) приводит к изменениям со стороны микроциркуляторного русла, систем гемостаза и комплемента, клеточного и белкового состава крови, развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдрома), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), шока и полиорганной недостаточности (ПОН) и предполагает незамедлительное начало интенсивной терапии, направленной на восполнение утраченного объема крови, ликвидации шоковых явлений, лечение и профилактику ПОН. В ряде случаев, формальное восстановление ОЦК не исключает прогрессирование ПОН. Есть основания полагать, что острая патологическая кровопотеря может являться пусковым фактором для развития системной воспалительной реакции (СВР) и системного воспаления (СВ), являющихся патогенетической основой ПОН. При этом СВР является одним из ключевых феноменов СВ, которое представляет собой «типовой мультисиндромный патологический процесс, характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью микрососудов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах, возникающих в ответ на системную альтерацию». Созданная на модели сепсиса, концепция СВ долгое время рассматривается только как патогенетическое звено тяжелого инфекционного процесса. Как индуктор СВ, острая патологическая кровопотеря, осложнившая течение беременности и родов, практически не изучена. Исследование уровня отдельных цитокинов на фоне кровопотери не систематизированы в единую концепцию и носят разрозненный характер.

Цель исследования: Разработка концепции развития органно-системной недостаточности, связанной с острой кровопотерей во время беременности и родов, с позиции системного воспаления и оценки ответа на интенсивную терапию.

Задачи исследования:

1. Исследовать феномены системного воспаления и их взаимосвязь с тяжестью геморрагического шока, нарушениями в системе гемостаза и формированием органно-системной дисфункции (ПОН) у пациенток с острой кровопотерей, осложнившей течение беременности и родов
2. Определить возможность использования в клинической практике для оценки тяжести состояния интегральных показателей системной воспалительной реакции (индекса реактивности, уровня реактивности) и шкалы системного воспаления.
3. Изучить течение системной воспалительной реакции и системного воспаления в процессе интенсивной терапии тяжёлой кровопотери.
4. Установить наиболее информативные инструменты прогнозирования исхода геморрагического шока, осложнившего течение беременности и родов, в плане развития СВР, СВ и ПОН.

Научная новизна

- Впервые острая кровопотеря при осложненном течении беременности и родов была охарактеризована с позиции критериев системного воспаления, как типового патологического процесса.
- Определены основные фазы системного воспаления и доказана взаимосвязь развития тяжёлых осложнений острой кровопотери с фазами системного воспаления.
- Установлено, что наряду с тяжестью кровопотери выраженность системного воспаления определяется индивидуальной реактивностью.
- Выполнено научное обоснование использования в качестве инструмента прогнозирования течения геморрагического шока интегральных количественных систем: шкалы СВ, шкалы SOFA и шкалы DIC.

Практическая значимость

Установлено определяющее значение СВ в патогенезе критического состояния при острой кровопотере, осложнившей течение беременности и родов. На основе использования интегральных показателей СВ для клинической практики предложен новый методологический подход, позволяющий дать оценку реакции пациенток на проводимую интенсивную терапию тяжёлой кровопотери. Разработан инструмент, дающий возможность выполнять выделение групп риска неблагоприятного течения геморрагического шока. Для чего определены конкретные значения интегральных количественных систем: шкалы СВ, шкалы SOFA, шкалы DIC, указывающих на возможность наступления летального исхода.

Положения, выносимые на защиту

1. Острая патологическая кровопотеря при беременности и родах может являться иницирующим фактором для развития системного воспаления.
2. Наибольшему риску формирования системного воспаления подвержены пациентки с кровопотерей более 2-х литров и развитием клинических проявлений геморрагического шока.
3. Течение системного воспаления зависит от ответа на интенсивную терапию. При купировании геморрагического шока в течение первых суток отмечается регресс системной альтерации и органной дисфункции. При персистенции признаков шока более 24 часов и развитии системного воспаления, появляется вероятность летального исхода от рефрактерной к терапии полиорганной недостаточности.
4. С целью прогнозирования течения геморрагического шока с сопоставимой информационной ценностью могут быть использованы интегральные количественные системы: шкала СВ, шкала SOFA и шкала DIC.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы используются в работе реанимационно - трансфузиологической бригады МБУ ССМП, Областного перинатального центра, МАУ ГКБ №40, в научных исследованиях лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Апробация материалов диссертации и публикации

Результаты исследований доложены на IV съезде физиологов Урала (с международным участием) (Екатеринбург, 28-30 сентября 2009г.) «Особенности системной воспалительной реакции при острой кровопотере в акушерстве»; Межрегиональной научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум - 2010» - «Интенсивная терапия эмболии амниотической жидкостью. Роль системной воспалительной реакции»; XI Уральском съезде иммунологов, V Уральском съезде физиологов (с международным участием) (Екатеринбург 23-25 октября 2014 г.) «Взаимосвязь системного воспаления и геморрагического шока при осложненном течении беременности и родов». По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК РФ – 7.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего работы 82 отечественных и 59 зарубежных авторов. Иллюстрированный материал представлен 63 таблицами и 13 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинического материала и методов исследования

Материалом данной работы являются результаты собственных исследований за период 2005 – 2014 г., проведенных на базе лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН Института иммунологии и физиологии УрО РАН, при участии Уральского Государственного Медицинского Университета, реанимационно–трансфузиологической бригады (РТБ) МБУ ССМП г.Екатеринбурга и ряда клинических баз г. Екатеринбурга. За период 2010 – 2014 г. РТБ выезжала 529 раз к пациентам акушерского профиля (срок беременности ≥ 22 нед.). В 170 случаях поводом для обследования послужила патологическая кровопотеря. В этих случаях проводилось динамическое исследование параметров системы гемостаза, диагностика коагулопатии с последующими рекомендациями по коррекции наступивших нарушений. Для выполнения поставленной цели и задач исследования была сформирована группа из 39 женщин с осложненным течением беременности и родов из ОРИТ родильных домов г. Екатеринбурга в возрасте 16 – 41 год (средний возраст $29,1 \pm 1,1$ года). У этих пациенток кроме параметров системы гемостаза были исследованы уровни медиаторов воспаления: интерлейкины (ИЛ) - 6,8,10; фактор некроза опухоли альфа (ФНО); С - реактивный белок (СРБ), маркеры тканевого повреждения (тропонин I, миоглобин), показатель нейроэндокринной реакции (кортизол). Основным критерием включения в исследуемую группу было наличие острой патологической кровопотери более 10-15% объема циркулирующей крови. Критериями исключения из основной группы стали: кровопотеря $\leq 0,5\%$ от массы тела, наличие острого инфекционного заболевания, септические осложнения беременности и родов, хронические инфекционные заболевания в стадии обострения на момент исследования, системные аутоиммунные заболевания соединительной ткани. Основная группа (n=39) в зависимости от реакции на кровопотерю была разделена на две подгруппы:

I. «БЕЗ ШОКа» - пациенты, у которых течение беременности и родов было осложнено кровотечением без развития геморрагического шока ($n=13$, возраст 16 – 35 лет, средний возраст $26,8 \pm 1,7$ года).

II. «ШОК» - пациенты, у которых течение беременности и родов было осложнено кровотечением с развитием геморрагического шока ($n=26$, возраст 19-41 лет, средний возраст $30,3 \pm 1,3$).

По результатам оценки динамики состояния пациентов с шоком в течение первых суток лечения, в группе с наличием шока было выделено две подгруппы:

IIА (ШОК/КОРР) - пациенты, у которых была достигнута коррекция геморрагического шока в течение 24 часов ($n=13$, средний возраст $30,6 \pm 1,9$ года).

IIБ (ШОК/ПОН) – пациенты, у которых геморрагический шок сопровождался развитием СПОН в течение первых суток и после 24 часов проведения соответствующей терапии ($n=13$, средний возраст $30,0 \pm 1,8$ года).

Для оценки объема и степени тяжести кровопотери использовали критерии, которые были использованы в медицинской технологии «Профилактика и терапия массивной кровопотери в акушерстве. 2010 г.», согласно методическому письму Минздравсоцразвития «Кровотечения в послеродовом периоде. 2008 г.» и клиническим рекомендациям «Интенсивная терапия и анестезия при кровопотере в акушерстве. 2014 г.». Оценка выраженности СВР и развития СВ проводилась с учетом времени забора крови (0-24 часа), прошедшего после кровопотери и в зависимости от объема кровопотери.

Для оценки полиорганной дисфункции применяли шкалу SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

Контрольную группу составили 24 практически здоровых женщин - доноров в возрасте от 18 до 49 лет ($31,6 \pm 1,7$). Забор крови и терапевтическое наблюдение доноров проводилось на базе ГУЗ СО «Станция переливания крови №2 «Сангвис» (г. Екатеринбург) в период с 2004 по 2005гг.

III группу - сравнения составили 12 условно здоровых женщин от 18 до 40 лет ($28,7 \pm 1,8$), не имеющих хронических и инфекционных заболеваний, после срочных родов без осложнений с кровопотерей, не превышающей физиологическую (0,5% массы тела). В этой группе определялись показатели СВР для выявления возможного проявления отдельных феноменов СВ во время не осложненного периода гестации и родов.

IV группу – сравнения составили 11 условно здоровых женщин от 22 до 34 лет ($28,5 \pm 0,96$) в третьем триместре беременности у которых были исследованы параметры гемостаза.

Оценка показателей феноменов СВ

Для оценки СВР иммунохемилюминесцентным методом (автоматический анализатор «Immulite») определяли в плазме крови концентрации цитокинов: ИЛ-6; ИЛ-8; ИЛ-10, ФНО, а также острофазного СРБ. Системное повреждение оценивалось по значениям концентраций маркеров тканевого повреждения: кардиоспецифичного тропонина I (при исключении инфаркта миокарда) и миоглобина. Критерий альтерации для тропонина I – превышение предельно допустимого значения нормы - ПДЗ (0,2 нг/мл); для миоглобина – выше 800 нг/мл (ПДЗ - 25 нг/мл). Для оценки стресс-реакции нейроэндокринной системы определялись концентрации в плазме крови кортизола (норма – 138-690 нмоль/л). Критерий - >1380 нмоль/л или < 100 нмоль/л. Феномен диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) регистрировался по наличию D-димеров. Положительным считался результат наличия D-димеров в количестве не менее 1000 нг/мл (ПДЗ – 250 нг/мл) с учетом, что в процессе гестации умеренно повышается уровень продуктов деградации фибрина.

Оценка выраженности системной воспалительной реакции и наличия системного воспаления

Для определения наличия и выраженности СВР применялся метод, разработанный в лаборатории системного воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН. У каждого показателя определялся индивидуальный индекс реактивности (ИР): от 0 до 5, для ИЛ-10 до 6 (Таблица 1).

Таблица 1

Расчёт индивидуальных индексов реактивности

Показатель	ПДЗ	Значения индекса реактивности (ИР) для каждого фактора					
		0	1	2	3	4	5
ИЛ-8	<10 пг/мл	<1 (<10)	1-2,5 (10-25)	2,5-10 (25-100)	10-50 (100-500)	50-250 (500-2500)	>2500
ИЛ-6	<5 пг/мл	<1 (<5)	1-2 (5-10)	2-8 (10-40)	8-40 (40-200)	40-200 (200-1000)	>200 (>1000)
ФНО α	<8 пг/мл	<1 (<8)	1-2 (8-16)	2-5 (16-40)	5-20 (40-160)	20-100 (160-800)	>100 (>800)
ИЛ-10	<5 пг/мл	<1 (<5)	-	1-2 (5-10)	2-5 (10-25)	5-20 (25-100)	20-100 (100-500)
СРБ	<1,0 мг/дл	<1,0	1-3	3-15	>15	-	-

Примечание: ПДЗ – предельно допустимое значение нормы; ИЛ – интерлейкин; ФНО α – фактор некроза опухоли альфа; СРБ – С-реактивный белок. Числами за скобкой показаны степень превышения ПДЗ; в скобках - конкретные значения показателей применительно к используемому методу. Только для ИЛ-10 определяется ИР №6: >100 ПДЗ или >500 пг/мл.

Далее суммировали три показателя с наибольшими значениями ИР для вычисления интегрального показателя СВР - коэффициента реактивности (КР, шкала от 0 до 16 баллов) и его производного - уровня реактивности (УР, шкала от 0 до 5 баллов), предназначенные для индивидуальной оценки СВР, а именно:

УР-0 (КР: 0-1 балл) – уровень нормы;

УР-1 (КР: 2-4 балла) – маргинальный, практически исключает развитие острого СВ, но возможен при ХрСВ, при острых процессах характерен для прогективной СВР в ответ на локальное повреждение;

УР-2 (КР: 5-7 баллов) – некротический, пограничное состояние для развития острого СВ, характерен для развития ХрСВ;

УР-3 (КР: 8-10 баллов) – условно критический, с высокой вероятностью развития острого СВ; при хронических процессах подтверждает наличие СВ.

УР-4 (КР: 11-13 баллов) – критический, определяет высокий риск развития полиорганной недостаточности, ассоциированной с острым СВ; характеризует нетипичные, гиперреактивные варианты развития ХрСВ.

УР-5 (КР: 14-16 баллов) – абсолютно критический, определяет декомпенсированные варианты острого СВ, для хронических процессов не характерен.

Для оценки СВ использовали интегральную шкалу, основанную на измерении показателей основных феноменов СВ (Таблица 2).

Таблица 2

Шкала СВ для оценки системного воспаления

Феномен	Критерий	Баллы
СВР	Шкала УР 2-5 баллов	2-5
ДВС	Д-димеры > 500 нг/мл или наличие ДВС синдрома (шкала DIC \geq 5 баллов)	1
Дистресс-реакция	Кортизол > 1380 или < 100 нмоль/л (N=138-690 нмоль/л)	1
Системная альтерация	Тропонин I \geq 0,2 нг/мл и / или миоглобин \geq 800 нг/мл	1
ПОН	SOFA и / или другие критерии СПОН	1
Резервный критерий	ИЛ 10 > 25 пг/мл (>5 ПДЗ), если не определить ДВС	1

Примечание: СВ регистрируется при \geq 5 баллов; 3-4 балла - пред-СВ, при УР \geq 2 балла.

Методы исследования системы гемостаза

Для оценки изменений в свертывающей системе и исследования взаимосвязи наступивших нарушений с развитием СВР, определялись основные параметры гемостаза (количество тромбоцитов, тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, международное нормализованное отношение, протромбиновый индекс, уровень фибриногена, количество растворимых фибрин-мономерных комплексов и Д-димеров) с использованием общепринятых методик (Коагулометр Thrombotimer 2 Behnk Elektronik (Германия), реагенты фирмы «HUMAN» Германия). На осно-

вании анализа гемостазиограммы, клинической картины и с использованием шкалы диагностики (шкала DIC - Clinical and Laboratory Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation. The Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2001 г), проводилась диагностика ДВС-синдрома.

Методы статистической обработки материала

Статистический анализ проводили с применением программ Statistica 6,0 (Stat Soft, Inc., USA). Использовали непараметрические аналитические методы: сравнение двух независимых групп по Манну-Уитни (U), сравнение 3 независимых групп с помощью H-теста по Краскелу и Уоллису и медианного теста с минимальным уровнем статистической значимости $p < 0,05$ и параметрический метод – критерий Дункана (достоверность отличий при $p < 0,05$). Исследование взаимосвязи между параметрами проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (r). Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Слабую корреляционную связь устанавливали при $0,4 \leq r \leq 0,6$, о средней степени свидетельствовал $0,6 \leq r \leq 0,8$, о сильной – $0,8 \leq r \leq 1,0$. Описательная статистика представлена по основным характеристикам: M – среднее значение, Me – медиана, σ - стандартное отклонение, min/max – значения. Диагностическую эффективность исследуемых критериев и маркеров определяли с помощью ROC-анализа (программа SPSS 15.0, SPSS Inc., Chicago, ИЛ, USA) с графическим построением характеристических кривых (ROC-curves, Receiver-Operator Characteristic curve).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных были использованы клинико-лабораторные критерии, интегральные показатели и шкалы (УР, шкала СВ, SOFA, шкала DIC, шкала ДВС), которые наиболее достоверно и объективно оценивают тя-

жесть состояния пациента. Для оценки СВ исследованы следующие феномены: СВР (УР); системное повреждение, микротромбообразование (ДВС), дистресс нейроэндокринной системы (НЭС), наличие ПОН. Оказалось, что развитие системного повреждения и наличие ПОН характерно для группы с наличием шока. Реакция НЭС, наличие СВР и микротромбообразования было зарегистрировано у пациентов обеих групп (Рисунок 1).

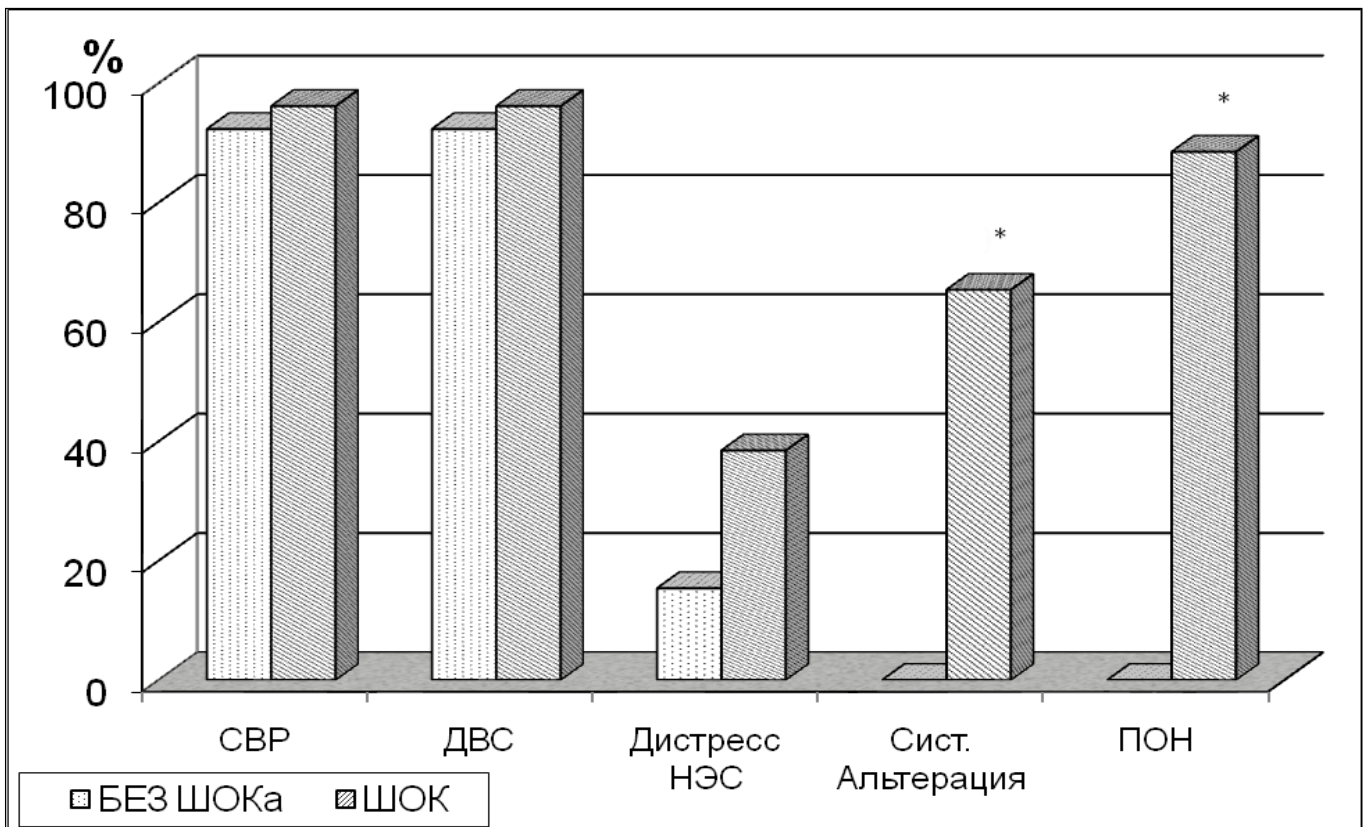


Рисунок 1. Частота встречаемости феноменов СВ при острой кровопотере, осложнившей течение беременности и родов

Примечание. Контрольная группа и группа сравнения не указаны, т. к. указанные феномены не регистрируются

* - статистически значимые отличия от группы «БЕЗ ШОКа» (χ^2 , $p < 0,005$)

Наличие шока сопровождалось появлением критериев СВ у 84,6% пациентов (шкала СВ ≥ 5 баллов), а в 15,4% была зафиксирована зона риска разви-

тия СВ (пред СВ, шкала СВ 3-4 балла). У пациентов без шока доминировали проявления пред СВ 76,9%, а наличие СВ было у одного пациента с быстрым переходом в фазу разрешения (Рисунок 2).

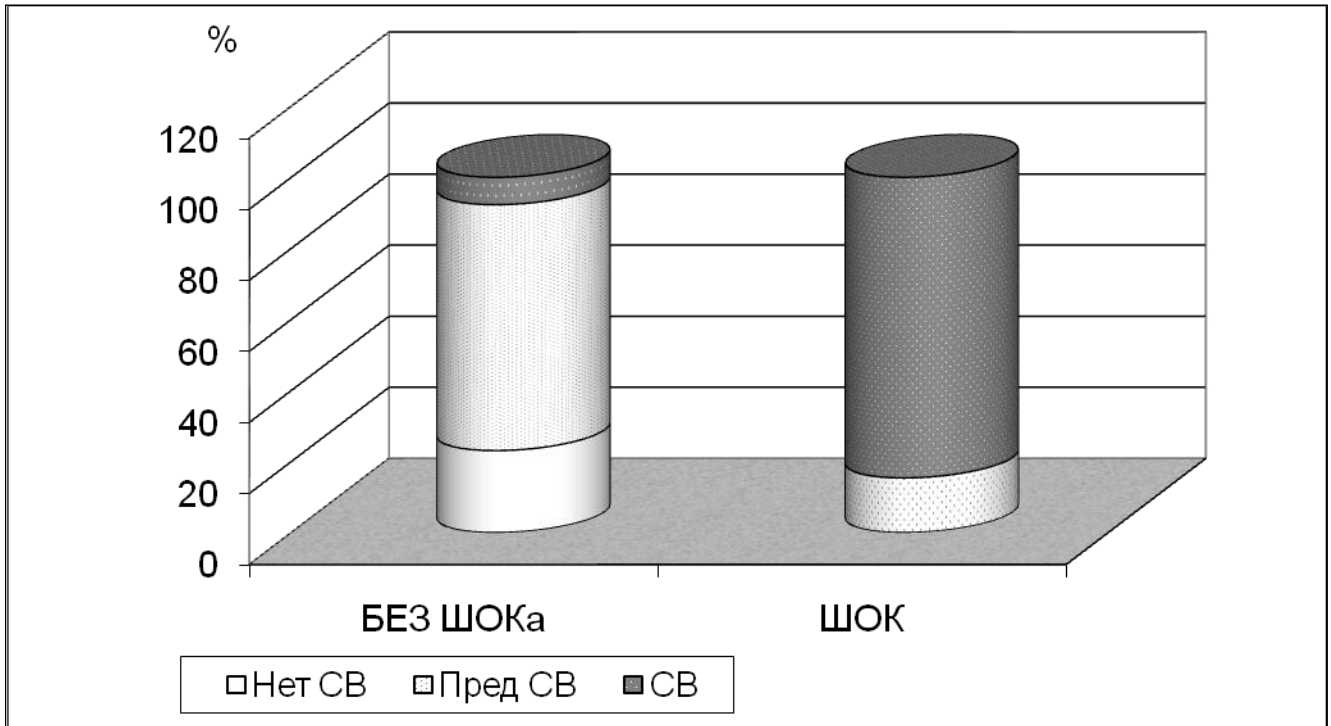


Рисунок 2. Роль геморрагического шока в возникновении системного воспаления
Примечание. * - отличия от группы «БЕЗ ШОКА» по наличию СВ статистически значимы (χ^2 , $p < 0,05$).

Наличие геморрагического шока повышает вероятность развития СВ в 2,46 – 14,4 раз при регистрации УР ≥ 3 баллов.

При сравнении групп без шока, с коррекцией шока и с развитием ПОН оказалось, что в первые сутки после кровопотери всем трем группам присущи признаки СВР и микротромбообразования. По наличию системной альтерации и ПОН шоковые подгруппы достоверно отличались от группы без шока, а реакция НЭС была характерна для шоковой группы с ПОН (ШОК/ПОН). Соответственно, после коррекции шока, подгруппы достоверно отличались по наличию ПОН. В случае формирования ПОН и отсутствия коррекции геморрагического шока, вероятность развития СВ повышается в 3,0 – 3,5 раза у пациентов с

УР = 4-5 баллов, по сравнению с подобными пациентами в группе с коррекцией шока.

Диагностическая эффективность показателей СВР была наиболее выражена в группе ШОК/ПОН и отдельно выделенной группе с летальными исходами (Таблица 1), а шкала СВ имела наиболее отличные показатели. В работе выявлено, что уровень отдельных цитокинов не может использоваться для оценки процесса СВ в целом, а наибольшей информационной значимостью обладают интегральные показатели (УР, шкала СВ).

Таблица 1

Диагностическая эффективность исследуемых показателей СВР в группах «ШОК», «ШОК/ПОН», «ШОК/КОРР» и «ШОК/ПОН/летальные исходы»

Показатели	Площадь под кривой – AUC (M±σ), (p<0,05)			
	Группа «БЕЗ ШОКа»/ группа «ШОК»	Группы «БЕЗ ШОКа»+ «ШОК КОРР» / группа «ШОК/ПОН»	Группа «БЕЗ КОРР»*/ группа «ШОК/КОРР»	Выжившие / группа летальные исходы
СРБ	0,450 ± 0,104	0,373 ± 0,096	0,567 ± 0,101	0,489 ± 0,115
ИЛ 6	0,680 ± 0,086	0,814 ± 0,089	0,639 ± 0,090	0,920 ± 0,046
ИЛ 8	0,663 ± 0,091	0,720 ± 0,094	0,603 ± 0,094	0,884 ± 0,057
ИЛ 10	0,797 ± 0,072	0,783 ± 0,082	0,676 ± 0,086	0,902 ± 0,060
ФНОα	0,661 ± 0,096	0,673 ± 0,092	0,654 ± 0,096	0,759 ± 0,074
Миоглобин	0,688 ± 0,089	0,746 ± 0,094	0,643 ± 0,092	0,853 ± 0,081
Тропонин	0,788 ± 0,071	0,763 ± 0,089	0,772 ± 0,074	0,844 ± 0,092
Кортизол	0,645 ± 0,090	0,743 ± 0,085	0,582 ± 0,094	0,826 ± 0,094
УР	0,744 ± 0,082	0,694 ± 0,099	0,626 ± 0,092	0,875 ± 0,070
Шкала СВ	0,923 ± 0,044	0,868 ± 0,075	0,828 ± 0,067	0,967 ± 0,026

Примечание: оценка качества модели: значения AUC: ≥0,9 – «отлично»; 0,8-0,9 – «очень хорошо»; 0,7-0,8 – «хорошо»; 0,6-0,7 – «удовлетворительно»

* - «БЕЗ КОРР» - пациенты без коррекции шока до 24 часов (n=15)

При множественном корреляционном анализе групп с шоком и без шока, значительный перевес в количестве корреляционных взаимосвязей медиаторов СВР зарегистрирован у группы с наличием геморрагического шока: 12 пар против 0. Такая же картина наблюдалась и при сравнении групп по наличию корреляционных пар медиаторов СВР и интегральными показателями (шкала СВ и

SOFA): 13 против 1. Этот факт свидетельствует о большей степени функционального напряжения органов и систем в случае развития шока.

При оценке развития СВ в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери оказалось, что в первые 12 часов фиксируется преимущественно фаза флогогенного (воспалительного) удара (ФФУ, УР=4 или 5, шкала СВ ≥ 5) на фоне шока и пред-СВ в случае быстрой коррекции шока или его отсутствии.

Проявления СВ зависят от объема кровопотери, причем развитие СВР и микротромбообразование зарегистрировано у всех пациентов, а проявления системного повреждения, дистресса НЭС и ПОН нарастают соразмерно увеличению объема кровопотери (Таблица 2).

Таблица 2

Регистрация феноменов СВ в исследуемой группе (n=39) в зависимости от объема кровопотери абс./(%)

Объем кровопотери (мл) (n=39)	Феномены СВ					СВ
	СВР	Альтерация	ДВС	Дистресс НЭС	ПОН	
750 -1500 (n=12)	11 (28,2)	1 (2,6)	11 (28,2)	2 (5,1)	2 (5,1)	3 (7,7)
1500 – 2000 (n=6)	6 (15,4)	3 (7,7)	5 (12,8)	1 (17)	2 (5,1)	3 (7,7)
>2000 (n=21)	20 (51,3)	13 (33,3)	21 (53,9)	8 (20,5)	8 (20,5)	17 (43,6)

Примечание: в скобках указаны % значения по отношению к n=39

Было установлено, что при росте объема кровопотери риск развития СВ увеличивается в 3,0 – 12,75 раза, особенно это статистически достоверно при кровопотере более 2000,0 мл. (Таблица 3). Наиболее значимым условием для развития СВ является кровопотеря с геморрагическим шоком, особенно при его неэффективной коррекции, когда создаются условия для формирования ПОН.

Таблица 3

Относительный риск развития СВ в зависимости от объема кровопотери

Пары для сравнения по V кровопотери (мл)	Отношение Шансов	95% доверительный интервал	Критерий Фишера
(1500-2000) vs (750-1500)	3,0	0,36 – 24,70	0,29
(>2000) vs (1500-2000)	4,25	0,59 – 30,64	0,16
(>2000) vs (750-1500)	12,75	2,25 – 72,34	0,003

Примечание: vs (versus) – в сравнении.

В ответ на стресс во время родов, острую кровопотерю, оперативные вмешательства, система гемостаза отвечает компенсаторной гиперкоагуляцией, что на фоне уже имеющейся физиологической гестационной тромбофилии является фактором риска развития ДВС-синдрома. В дальнейшем, увеличение объема кровопотери и потребление прокоагулянтов приводят к гипокоагуляции и усилению кровотечения. Синдром ДВС крови был зарегистрирован только у пациентов с шоком (Таблица 4).

Таблица 4

Описательная статистика и достоверные отличия показателей интегральных шкал в исследуемых группах ($M \pm \sigma / Me / 25\% - 75\%$)

Показатель		Группа контроля (n=11)	БЕЗ ШОКа (n=13)	ШОК (n=26)
Шкала DIC (балл)	$M \pm \sigma$	$0 \pm 0^{2,3}$	$2,92 \pm 1,04^{1,3}$	$5,04 \pm 1,71^{1,2}$
	Me/%	0	3,0/3,0	5,0/3,0-6,0

Примечание: надстрочным шрифтом отмечены достоверные отличия (тест Манна-Уитни, $p < 0,05$):¹ - от группы контроля; ² - от группы больных «БЕЗ ШОКа»;
³ - от группы больных «ШОК»

Наибольшие изменения были выявлены у пациентов в группе с геморрагическим шоком с последующим развитием ПОН (ШОК/ПОН), достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от пациентов без шока и с коррекцией шока (ШОК/КОРР). Один из основных феноменов СВ – микротромбообразование, был зарегистрирован у всех пациентов с СВР. Коагулопатия и СВ являются патогенетической основой ПОН. Проведенные исследования показали, что в случае быстрой коррекции шока и адекватного устранения нарушений в системе гемостаза механизм СВ не имеет дальнейшего развития (группы без шока и с коррекцией шока). В группе с ПОН был зарегистрирован высокий балл по шкале DIC ≥ 6 у 10 пациентов, а у двух балл DIC = 5 и проявления синдрома ДВС крови были клинически значимы. В группе с коррекцией шока у двух пациентов зарегистрирован балл DIC = 5, а у одного балл DIC = 6, но на фоне ИТТ и гемостатической терапии явления ДВС синдрома были купированы к исходу 24 часов. Анализ корреляционного взаимодействия между медиаторами СВР и

показателями гемостаза показал значительный перевес в сторону группы с геморрагическим шоком (8 пар в группе без шока и 31 пара у пациентов с шоком), когда максимальное количество функциональных элементов задействовано для устранения нарушений. Механизм перекрестной активации медиаторов СВР и активированных факторов системы гемостаза с последующим формированием порочных кругов для самоподдерживания патологического процесса, дает основание понять генез нарушений, причины трудностей в коррекции ПОН и резистентности к проводимой терапии у пациентов после кровопотери, даже формально восполненной в объемном отношении. Оценка этого процесса возможна с применением интегральных шкал, информационная значимость которых оказалась более чем высока во всех исследуемых группах (Таблица 5).

Таблица 5

Диагностическая эффективность интегральных шкал и показателей в группах «ШОК», «ШОК/ПОН», «ШОК/КОРР» и «ШОК/ПОН/летальные исходы»

Показатели	Площадь под кривой – AUC (M±σ), (p<0,05)			
	Группа «БЕЗ ШОКа»/ группа «ШОК»	Группы «БЕЗ ШОКа»+ «ШОК КОРР» / группа «ШОК/ПОН»	Группа «БЕЗ КОРР»* / группа «ШОК/КОРР»	Выжившие / группа летальные исходы
УР	0,744 ± 0,082	0,694 ± 0,099	0,626 ± 0,092	0,875 ± 0,070
Шкала СВ	0,923 ± 0,044	0,868 ± 0,075	0,828 ± 0,067	0,967 ± 0,026
SOFA	0,922 ± 0,045	0,978 ± 0,020	1,000 ± 0,000	0,958 ± 0,031
Шкала DIC	0,837 ± 0,062	0,963 ± 0,027	0,903 ± 0,048	0,953 ± 0,033

Примечание: оценка качества модели: значения AUC: ≥0,9 – «отлично», 0,8-0,9 – «очень хорошо», 0,7-0,8 – «хорошо», 0,6-0,7 – «удовлетворительно»

Короткое по времени и мощное по воздействию повреждение в виде острой кровопотери, особенно с явлениями шока приводит к СВР и развитию СВ по варианту «прорыв». После системного повреждения через фазу развития с запуском медиаторного ответа процесс в течение 12 часов переходит в фазу флогенного (воспалительного) удара (ФФУ), для которой характерны макси-

мальные цифры цитокинемии (УР 4-5) и проявления других феноменов СВ (дистресс НЭС, системное повреждение, микротромбообразование). В клинической картине ФФУ на первый план выступает синдром ПОН с нарастающей ишемией и гипоксией органов и тканей с проявлениями метаболических нарушений. Для предотвращения и лечения наступивших нарушений более чем важно быстрое начало комплексной противошоковой, инфузионно-трансфузионной, гемостатической терапии. В ряде случаев нашего исследования, даже быстрое начало терапии оказалось неэффективным, а сила флогогенного удара была максимальна на фоне кровопотери. 4 случая эмболии амниотической жидкостью (ЭАЖ) и 3 случая острой кровопотери с последующими летальными исходами произошли в условиях акушерского стационара. К исходу первых суток энергозатратная ФФУ переходит в депрессивную фазу (ДФ), для которой нехарактерна выраженная гиперцитокемия (УР 2-3), но процесс принимает самоподдерживающийся упорный характер с формированием «порочных» кругов и клиническими проявлениями ПОН

(Рисунок 2)

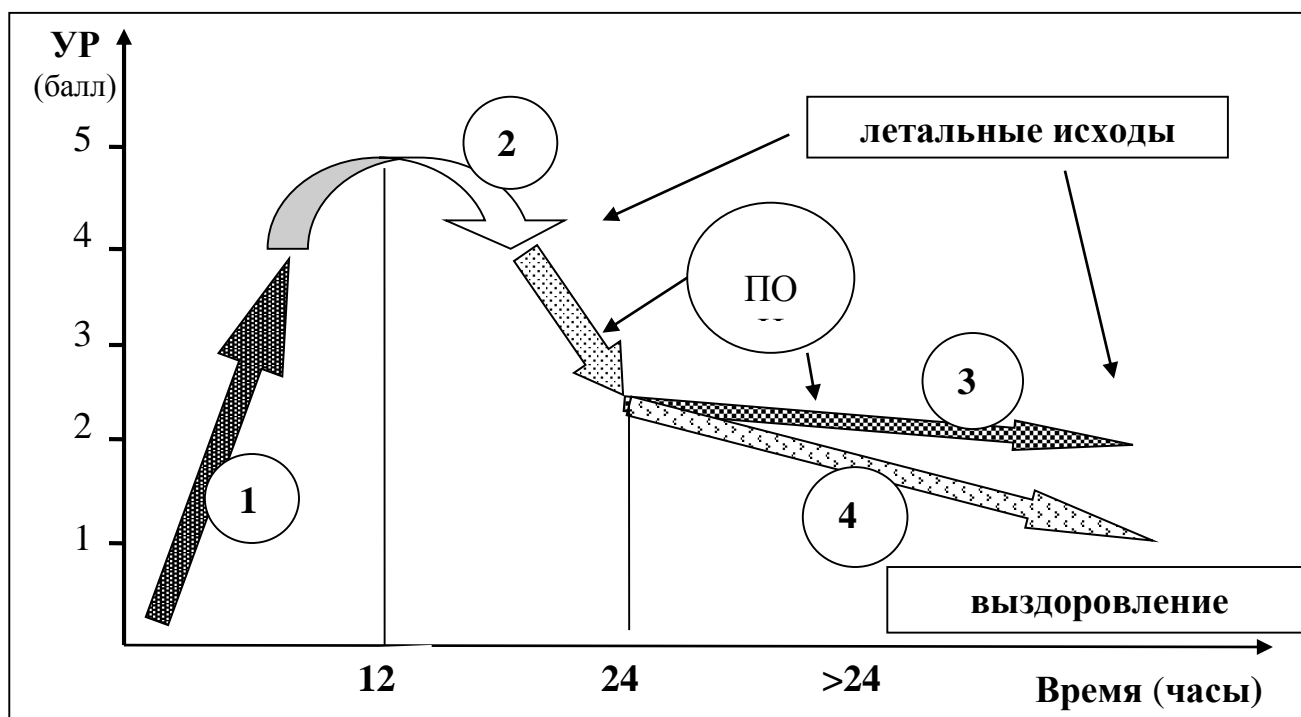


Рисунок 2. Динамика фаз развития СВ (вариант «прорыв»)

На рисунке 2 цифрами в кружках обозначены фазы развития СВ. 1-фаза развития; 2-фаза флогогенного удара; 3-депрессивная фаза; 4-фаза разрешения

Для оценки фазности процесса СВ 11 пациентов были исследованы неоднократно. В случае быстрого купирования шока и адекватной ИТТ, ФФУ переходит в фазу разрешения, для которой характерно устранение явлений ПОН (группа ШОК/КОРР). При динамичном исследовании других феноменов СВ оказалось, что реакция НЭС (кортизол) совпадала с ФФУ, а повышение уровня маркеров тканевого повреждения (тропонин I, миоглобин) было более затянуто по времени, прошедшего после кровопотери и более характерно для ДФ, для которой характерна «пилообразная» графическая картина показателей основных феноменов СВ. Признаки микротромбообразования (D-димеры) определялись в случае СВР у пациентов всех исследуемых групп во всех фазах СВ.

Регистрация ДВС-синдрома при тяжелой кровопотере совпадала с ФФУ, особенно при геморрагическом шоке или шоке смешанного генеза (ЭАЖ). К переходу СВ в депрессивную фазу показатели системы гемостаза отражали уже в большей степени результаты заместительной гемостатической терапии и факт коррекции ДВС-синдрома. Проведенные исследования показали, что сочетание критических фаз СВ (ФФУ и ДФ) и ДВС-синдрома значительно ухудшают прогноз у пациенток после острой кровопотери при осложненном течении беременности и родов.

У всех пациентов с летальными исходами было выявлено наличие СВ (шкала СВ ≥ 7 баллов) с регистрацией всех феноменов (СВР, микротромбообразование, дистресс НЭС, системного повреждения), развитие ДВС-синдрома и синдрома ПОН.

После острой кровопотери с развитием геморрагического шока, именно сочетание типового патологического процесса СВ и коагулопатии, является патогенетической основой для прогрессирования ПОН у пациентов с осложненным течением беременности и родов.

ВЫВОДЫ

1. Острая патологическая кровопотеря ($> 10-15\%$ ОЦК), осложняющая течение беременности и родов, сопровождается формированием системной воспалительной реакции и в ряде случаев развитием типового патологического процесса системного воспаления, выраженность которых определяется тяжестью кровопотери.
2. Наличие клинических признаков шока характеризуется наиболее выраженным проявлением системной воспалительной реакции и системного воспаления, сопровождающихся появлением в системном кровотоке высоких концентраций ключевых провоспалительных цитокинов и ИЛ-10 в сочетании с признаками тканевого повреждения, дистресс реакции, коагулопатии и органной дисфункции. Кровопотеря без шока ассоциирует с формированием системной воспалительной реакции и регистрацией маркеров диссеминированного внутрисосудистого свертывания.
3. Выраженность системной воспалительной реакции и системного воспаления определяется индивидуальной реактивностью и зависит от ответа на интенсивную терапию. При купировании геморрагического шока в первые сутки отмечается регресс феномена системной альтерации, органной дисфункции и нейро-эндокринного дистресса. При персистенции шока более 24 часов наблюдается нарастание признаков тканевого повреждения и полиорганной недостаточности с 35% вероятностью летального исхода.

4. В качестве инструмента прогнозирования течения геморрагического шока с сопоставимой информационной ценностью могут быть использованы интегральные количественные системы - шкала СВ, шкала SOFA, шкала DIC, показатель УР.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При кровопотере в ходе беременности и родов, превышающей объемом 2 литра и осложнившейся развитием шока возникает крайне высокий риск формирования системного воспаления, сопровождающийся органно-системной дисфункцией.

2. Для диагностики развития системного воспаления и оценки ответа на интенсивную терапию тяжёлой кровопотери следует использовать динамическую оценку интегрального индекса шкалы СВ, включающую в себя регистрацию СВР, синдрома ДВС, дистресс-реакции, маркеров тканевого повреждения и критериев органной дисфункции.

3. Персистенция шока в сочетании с признаками ПОН за пределами 24 часов интенсивной терапии при остановке кровотечения и восполнении дефицита ОЦК указывает на существование риска неблагоприятного исхода. В этой группе пациентов для мониторинга состояния в повседневном режиме должны быть использованы интегральные количественные системы - шкала SOFA и шкала DIC, а при имеющейся технической возможности – шкала СВ.

4. На высокий риск летального исхода указывают индексы тяжести по шкалам: СВ ≥ 7 баллов; SOFA ≥ 12 баллов; DIC ≥ 6 баллов по окончании первых суток интенсивной терапии.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
СЕРТАЦИИ**

ДИС-

1. Зотова, Н. В. Применение нового интегрального показателя системной воспалительной реакции – уровня реактивности для оценки тяжести состояния при осложненном течении родов / Н. В. Зотова, А. Ю. Бражников // Вестн. РАМН. – 2008. - № 6. прил. – С. 160 – 161.
2. Гусев, Е.Ю. Варианты развития острого системного воспаления /Е.Ю.Гусев, Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев, Н.В. Зотова, Ю.А. Журавлева, Т.Э. Зубова, В.А. Руднов, В.В. Кузьмин, Н.П. Макарова, И.Н. Лейдерман, Д.А. Левит, В.А. Суханов, А.С. Сипачев, А.Ю. Бражников, С.Ю. Решетникова, А.А. Засорин, А.В. Дрозд // Цитокины и воспаление. 2008. Т. 7, № 2. С. 9–17.
3. Бражников, А.Ю. Особенности системной воспалительной реакции при острой кровопотере в акушерстве / Бражников А.Ю., Зотова Н.В., Гусев Е.Ю.// Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. - № 2. – С. 46-47.
4. Бражников, А.Ю. Системная воспалительная реакция при критических состояниях в акушерстве / Бражников А.Ю., Зотова Н.В., Гусев Е.Ю.//Интенсивная терапия. -2009. Т.5, №1. –С 10-13.
5. Бражников, А.Ю. Системная воспалительная реакция в патогенезе критических состояний при осложненном течении беременности и родов / А. Ю. Бражников, Н. В. Зотова, Т. Э. Зубова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. - № 2. – С. 102-103.
6. Бражников, А.Ю. Оценка феноменов системного воспаления при острой кровопотере, осложнившей течение беременности и родов / Бражников А.Ю., Зотова Н.В., Гусев Е.Ю.// Тезисы V Всероссийского образовательного Конгресса Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии. – Москва. -2013. – С 12-14.
7. Гусев, Е.Ю. Острое и хроническое системное воспаление: сравнительный анализ / Е.Ю. Гусев, Ю.А. Журавлёва, Н.В. Зотова, Л.В. Соломатина, Т.Э.

- Зубова, А.Ю. Бражников, Е.В. Паньшина, М.А. Лазарева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2013. - № 2. – С. 98-103.
8. Zhuravleva, I. The role of systemic inflammation in the development of pregnancy and obstetric complications / I. Zhuravleva, L. Solomatina, A. Brazhnikov, E. Gusev// 15th INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY. - Milan, Italy/August 22-27/2013. - P5.19.31, p.831.
9. Бражников, А.Ю. Взаимосвязь системного воспаления и геморрагического шока при осложненном течении беременности и родов /Бражников А.Ю., Руднов В.А., Гусев Е.Ю.// Российский иммунологический журнал. -2014. Том 8(17), -№3, -С 512-515.
10. Соломатина, Л.В. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности и родов /Л.В. Соломатина, Ю.А. Журавлева, А.Ю.Бражников, Т.Э. Зубова// Российский иммунологический журнал. -2015. Том 9(18), - №, -С 111-113.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
 КР – коэффициент реактивности
 НЭС – нейроэндокринная система
 ПДЗ – предельно допустимое значение нормы
 СВР – системная воспалительная реакция
 УР – уровень реактивности
 σ – стандартное отклонение
 ИЛ – интерлейкин
 М – среднее значение
 Me – медиана выборки
 R – коэффициент корреляции Спирмена
 СВ – системное воспаление
 СПОН/MODS – синдром полиорганной недостаточности (multiple organ dysfunction syndrome)
 СРБ – С-реактивный белок
 ССВР/SIRS – синдром системной воспалительной реакции / systemic inflammatory response syndrome
 ФНО – Фактор некроза опухоли альфа
 АССР/ SCCM – American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine

AUC – Area Under Curve (площадь под кривой)

SOFA – Sepsis-related organ failure assessment

D-d – D dimer

DIC (ДВС)- Disseminated Intravascular Coagulation / диссеминированная внутрисосудистая коагуляция

ФФУ – фаза флорогенного удара СВ

ДФ – депрессивная фаза СВ

БРАЖНИКОВ АНАТОЛИЙ ЮРЬЕВИЧ

**ОСТРАЯ ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ КРОВОПОТЕРЯ
ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ С ПОЗИ-
ЦИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать _____.2008
Формат 60x84x16. Объем 1,5 усл.-печ.л.
Тираж 120 экз. Заказ №