

Поремећаји функције локалне и
системске циркулације.
Патофизиолошки механизми
настанка шока. МОДС.

доцент др Ивица Петровић
Институт за патолошку физиологију
Факултет медицинских наука

Садржај предавања

- **Функција циркулаторног система**
- **Регулација циркулације**
- **Поремећаји локалне циркулације**
- **Поремећаји системске циркулације**
- **Синдром мултипле органске дисфункције**

Функција циркулаторног система

- **Омогући допремање** кисеоника и хранљивих материја до свих ћелија и **одлагање** продуката метаболизма
- **Крвни притисак**
 $TA = MB \times PO$ односно $TA = UV \times CF \times PO$
- **Мали крвоток**
- **Велики крвоток**

Функција циркуларног система

- Физиолошки **крв се креће само у једном правцу**
- **Највеће снабдевање** имају важни витални органи попут **срца и мозга**
- У ситуацијама виталне угрожености поједини органи (попут црева, коже и бубрега) могу остати без довољног протока

Регулација локалне циркулације

Зависи од:

- **стања системске циркулације** (УВ, МВ, ТА, ФС, вискозности и састава крви, стања и интегритета крвних судова)
- **контроле** остварене **централним** (нервним и хуморалним) и **периферним** (локалним) регулаторним механизмима
- Прекапиларни сфинктер

Нервна (централна) регулација

- **Вазомоторни центар** за одржавање тонуца крвних судова (симпатикус, срж надбубрега, РАА систем)
- **Вагусни ефекти** (M1, M3 рецептори, азотмоноксид)

Хуморални фактори

- **Вазоконстриктори:**

- норадреналин и адреналин (алфа и бета рецептори),
- ангиотензин (AT1 рецептори),
- вазопресин (V1 рецептори)

- **Вазодилататори:**

- брадикинин,
- хистамин (H1 рецептори),
- простагландини

Остали фактори који утичу на ниво локалне циркулације

- локална хипоксија,
- водоникови јони,
- CO_2 ,
- ендотелини (ЕТАрецептори),
- температура,
- аксонски рефлекси,
- јони (Na, K, Mg, калцијум),
- витамини (тиамин, рибофлавин, ниацин)

Поремећаји локалне циркулације

- Артеријска хиперемија
- Венска хиперемија
- Синдром локалне исхемије
- Тромбоза
- Емболија
- Поремећај лимфног система

Артеријска хиперемија

- Карактерише се појачаним дотоком артеријске крви уз нормално отицање
- Етиолошки фактори: физички, хемијски, биолошки, неурогени, метаболички
- Патогенеза:
 - миопаралитичка теорија,
 - неуропаралитичка теорија,
 - неуротоничка теорија

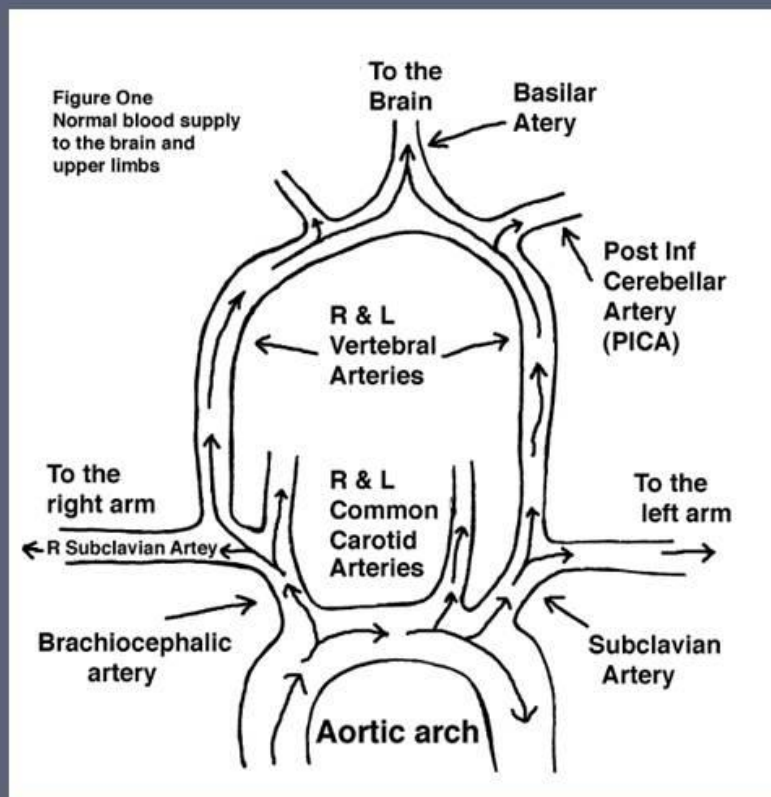
Клиничка слика

- отворено црвена боја региона/органа/ткива,
- повећање обима и тургора органа,
- повећана температура ткива или органа,
- локално повећан метаболизам,
- повећање осетљивости ткива,
- повећање функције ткива или органа

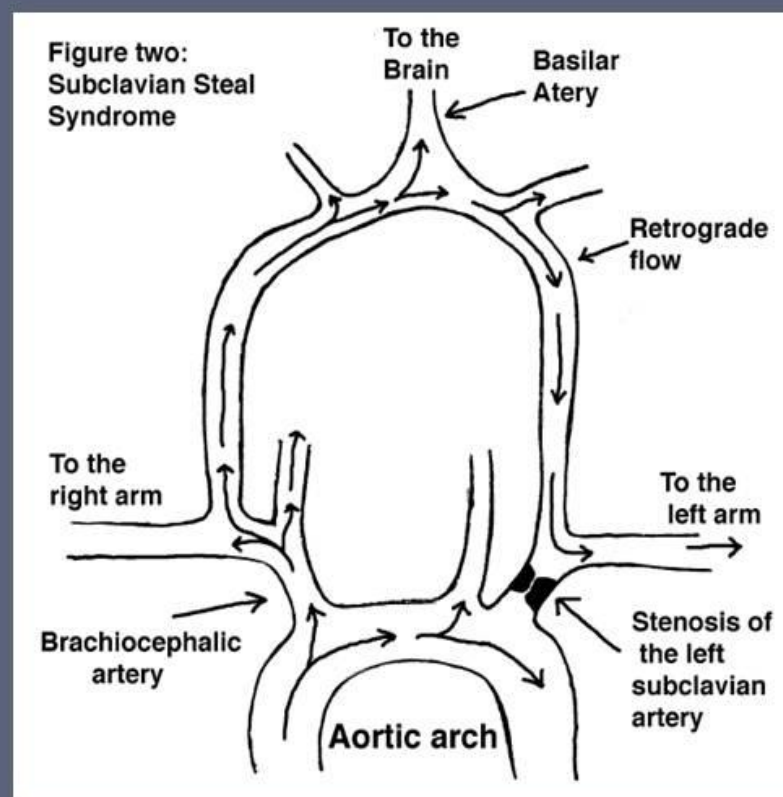
Примери

- у запаљењу,
- хиперемија узрокована симпатектомијом,
- *ex vaso*,
- викарна хиперемија,
- хиперемија у синдрому крађе “steal syndrome”

„синдром крађе”



Normal



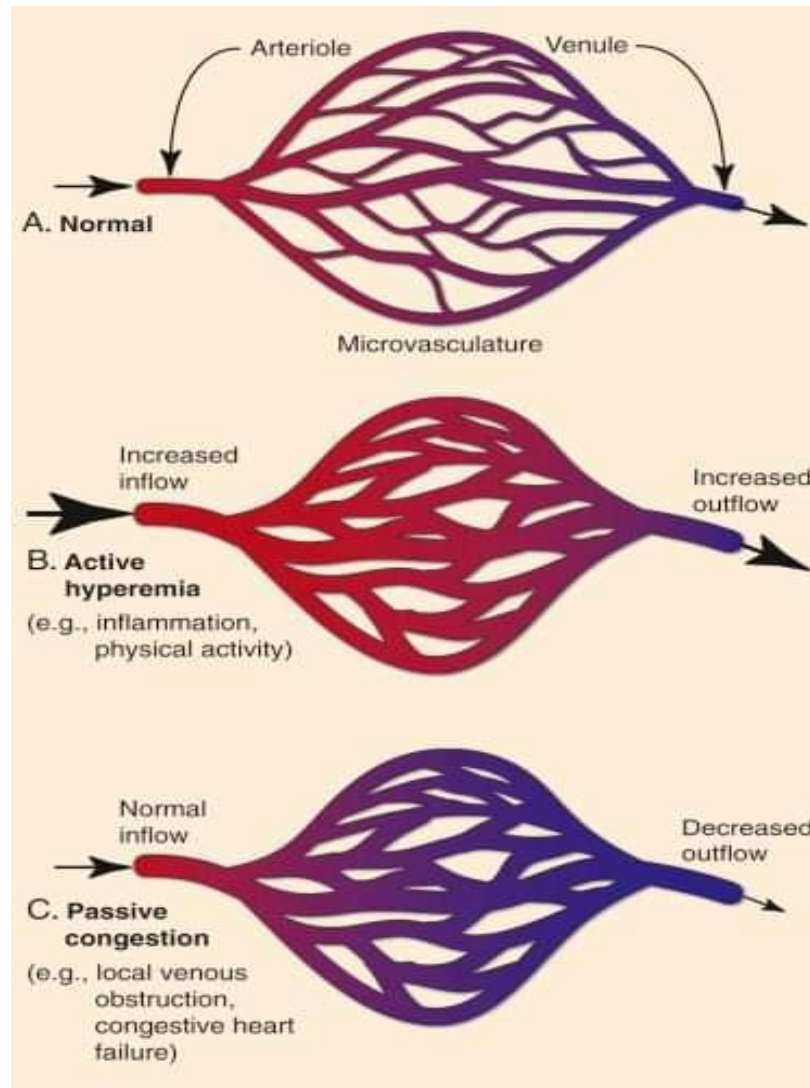
Subclavian steal pnenomenon

Венска хиперемија

- Карактерише се нормалним допремање уз отежано отицање крви
- Патолошки процеси на различитим нивоима крвног суда:
 - У лумену
 - У зиду
 - Изван крвног суда
 - Услед срчане декомпензације
- Поремећај равнотеже притисака на нивоу капилара уз **продужено задржавање крви у капилару**

Клиничка слика

- плавичаста (цијанотична) боја органа/ткива,
- повећање обима и тургора органа,
- смањење температуре органа/ткива,
- локално смањење метаболизма,
- повећање осетљивости ткива и бол,
- некроза паренхима и смањена функција органа/ткива



Синдром локалне исхемије

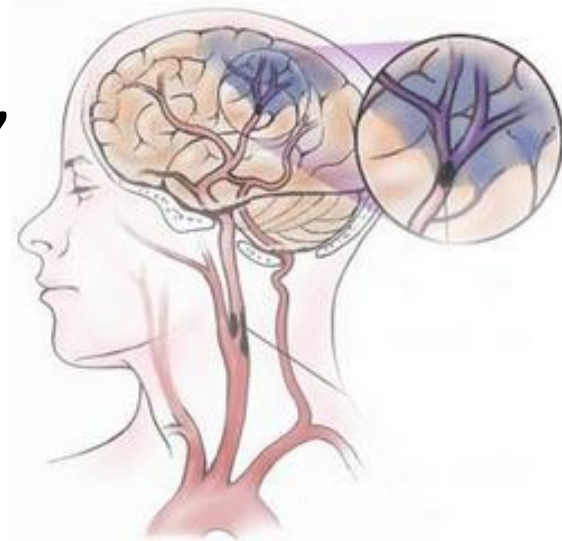
- Један од најчешћих поремећаја у популацији
- Неравнотежом између потреба ткива/органа за артеријском крвљу и могућности крвих судова да допреме исту (поремећај на нивоу артерија)
- Анаеробни метаболизам...у зависности од протеклог времена може доћи до смрти ћелије
- Узроци су патолошки процеси:
 - У крвном суду (у лумену, зиду или ван)
 - Глатко мишићног слоја зида артерија (Принцметалова АП)

Синдром локалне исхемије

- Патофизиолошки догађаји
- Испред места сужења долази до пораста притиска а након места сужења нагло опада хидростатски притисак
- Акутно или хронично стање (колатерале)
- Симптоми и клиничка слика зависе од присуства и степена развијености колатералног крвотока (краткотрајно или дуготрајно сужење)

Клиничка слика

- **бледило** и касније **цијаноза** дистално од места сужења,
- **пад температуре** региона,
- **ослабљене или одсутне пулсације**,
- **смањен обим и тургор ткива**,
- **бол и трофичке промене ткива**,
- **некроза ћелија**



Тромбоза

- **Заживотно стварање крвног угрушка у крвном суду** који проминира у лумен и компромитује циркулацију
- **Физиолошки процес** хемостазе, након повреде, завршава се тако што **формирани крвни угрушак буде ”истопљен”** (активношћу фибринолитичког система) и лумен крвног суда буде максимално проходан као и пре формирања угрушка
- Настали тромб носи значајан ризик од откидања дела тромба и последичне емболије дистално

Вирхофљев тријас

- Централно место у настанку тромба заузима Вирхофљев тријас (тријада) фактора који потецирају настанак тромбозе
 1. Фактори који потенцирају оштећење (зида) крвног суда
 2. Промене у саставу крви
 3. Фактори који ремеће нормалну циркулацију

Фактори који потенцирају оштећење крвног суда

- **Поремећај функције ендотела** води губитку фибринолизне активности крвног суда (хипоксија, ауто Ат, бактеријски токсини, механичке лезије ендотела, повећање концентрације угљен диоксида)
- **Експресија субендотелног ткива (након оштећења)** на који атхерирају тромбоцити и формирају бели тромб (претежно артерије и срчане шупљине)

Промене у саставу крви

- **Ћелијске промене у саставу крви**
(повећана вискозност крви):
 - тромбоцитоза, еритроцитоза, полиглобулија,
- **Хуморалне промене састава крви:**
 - повећана концентрација фактора коагулације,
 - смањење антикоагуланаса,
 - смањење фибринолитичких фактора,
 - повећање антифибринолитичких фактора,
 - хиперлипидемије

Фактори који ремете нормалну циркулацију

- **Успорена циркулација:**
 - шок, хиповолемија, срчана обољења са малим МВ, аритмије,
 - варикозне вене, део иза сужења крвног суда,
 - дуготрајна имобилизација или вишечасовно седење на истом месту
- Примарно долази до формирања белог (меки) тромба а након додавања еритроцита настаје црвени или мешовити тромб

Судбина тромба

- раст и увећање тромба,
- емболизација тромба,
- распадање и размекшавање,
- организација тромба,
- реканализација тромба,
- калцификација

Емболија

- **Компромитовање циркулације емболусом ношеним крвном струјом**
- Емболуси - **молекули или честице који ношени крвном струјом доводе до емболије**
- Емболуси: **егзогеног или ендогеног порекла**
- Емболија може да захвати **артеријски или венски крвни суд**
- Емболуси: **чврсти** (делови кости, ткива, страна тела, туморске ћелије), **течни** (капљице масти), **гасовити** (азот, ваздух)

Врсте емболије

- Тромбна
- Масна
- Ваздушна
- Гасовита
- Емболија туморским ћелијама, накупинама бактерија у сепси...

Врсте емболија

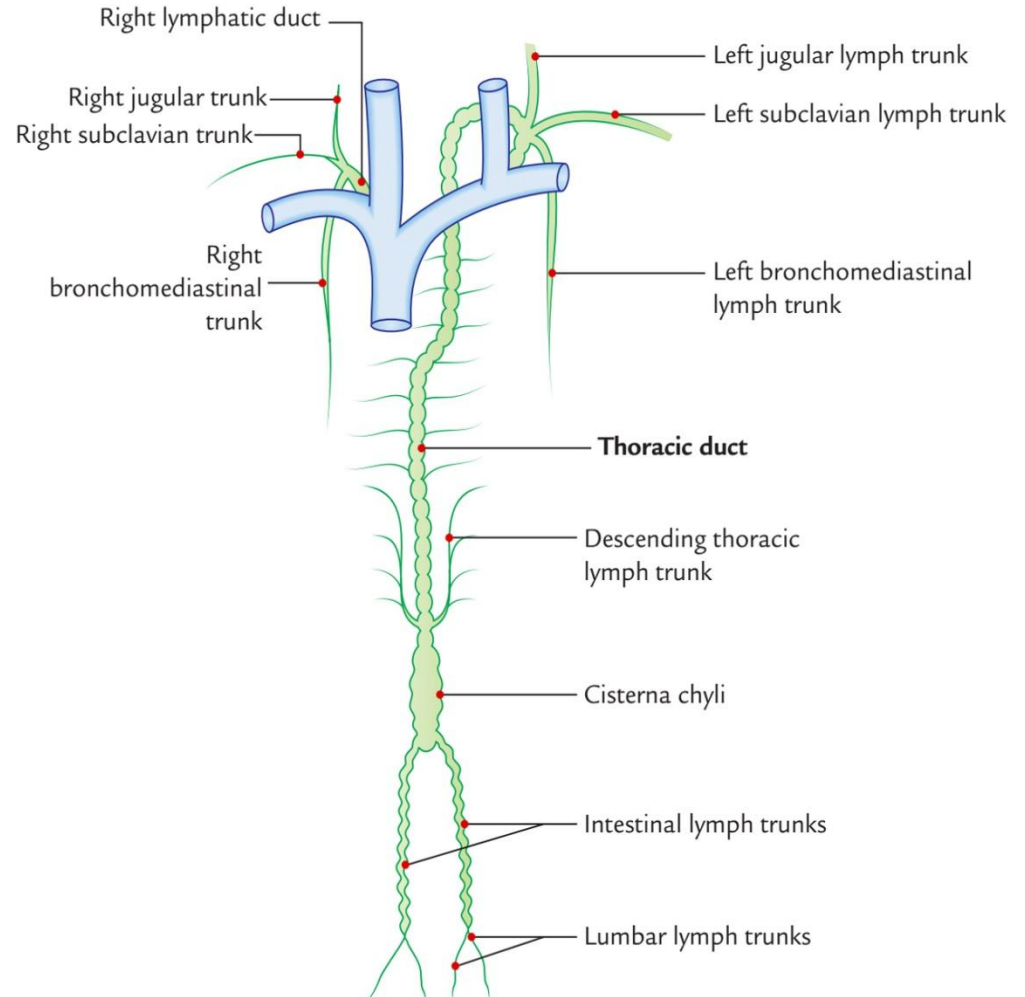
- Према смеру кретања
 - ортоградна емболија (у смеру струјања крви или лимфе),
 - ретроградна емболија (у смеру супротном од кретања крви или лимфе),
 - парадоксна емболија (два предуслова: комуникација и десно леви шант).

Клиничка слика

- **Ургентно стање**
- **Paleness:** бледило и касније цијаноза дистално од места опструкције;
- **Pulsness:** пулсације су одсутне,
- **Pain:** бол и касније трофичке промене ткива,
- **Paresthesia:** необичан осећај боцкања, трњења, мравињања,
- **Paralysis:** одсуство активних покрета,
- **Prostration:** општа малаксалост

Поремећаји лимфне циркулације

- **Лимфостаза**
- **Лимфедем**



Поремећаји лимфне циркулације

- **Лимфостаза** поремећај лимфе настао услед **поремећене грађе** лимфних судова или **повећаног централног венског притиска**
- **Лимфедем** може бити **примарни** (наследни поремећаји у грађи лимфних судова: конгенитални) и **секундарни** (оштећење лимфних судова приликом операција, трауме, зрачења)

Клиничка презентација



Поремећаји системске циркулације

- Синдром шока
- МОДС

Синдром Шока

- **Акутни, генерализовани поремећај перфузије** свих органских система праћен значајним поремећајем метаболизма ћелија.
- Услед поремећаја перфузије ћелије остају без довољне количине кисеоника и хранљивих материја уз накупљање различитих продуката метаболизма који додатно погоршавају микросредину

Стадијуми у развоју синдрома шока

1. Почетни поремећаји који могу узроковати синдром шока
2. Специфични механизми током развоја синдрома шока
3. Финални, заједнички пут синдрома шока

Иницијални/почетни поремећаји

- Кардиогени поремећаји: малигни поремећаји срчаног ритма, поремећаји механичке функције срца, миопатске лезије (1)
- Опструктивни поремећаји: срчана тампонада, констриктивни перикардитис, плућна емболија (1)
- Хиповолемијски поремећаји: крварење, губитак течности из организма, прелазак волумена у “трећи” простор (2)
- Дистрибутивни поремећаји: сепса, анафилакса, неурогени, ендокринолошки и метаболички узроци (3)

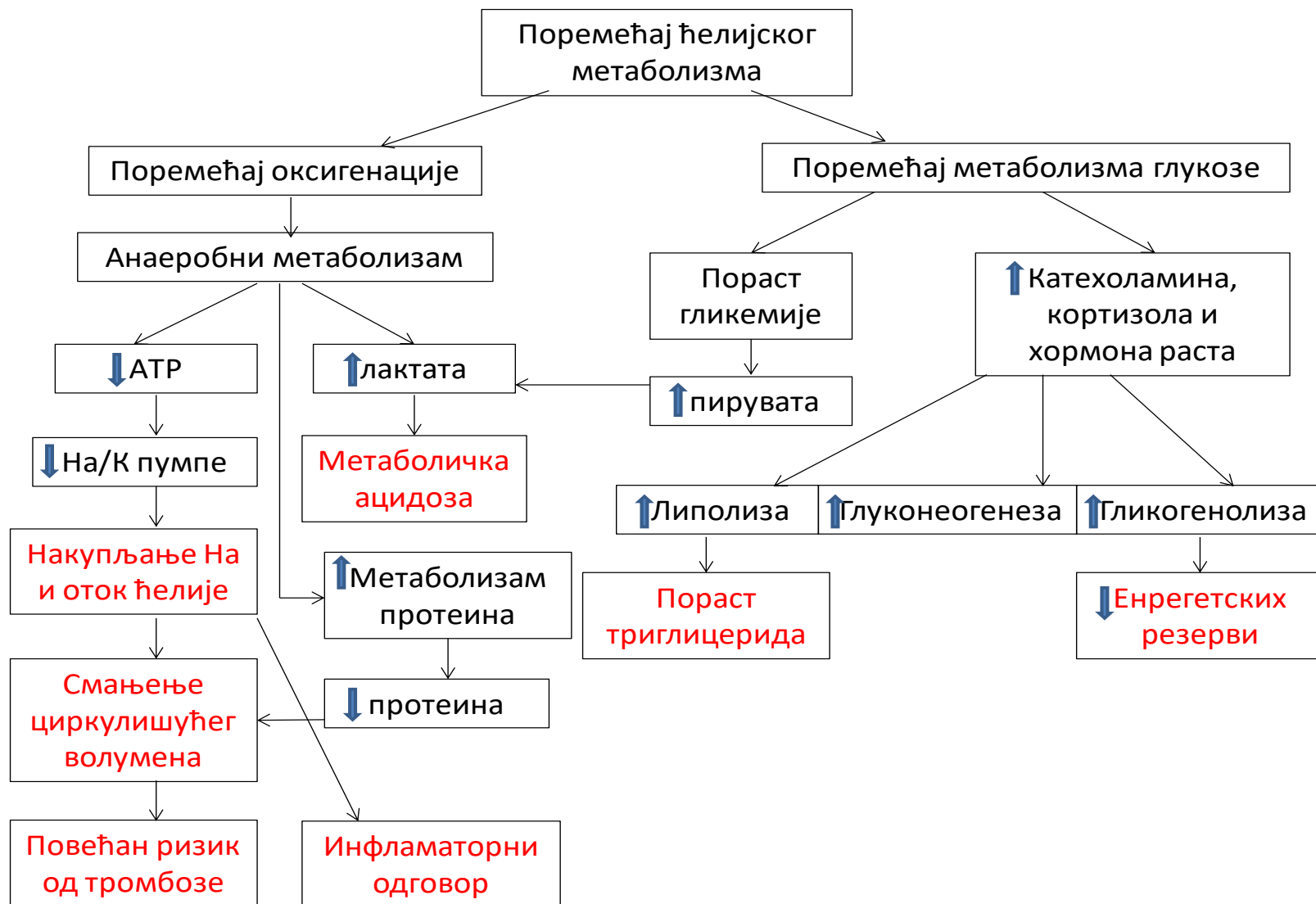
Специфични механизми

1. Кардиогени
2. Олигемијски
3. Дистрибутивни

Компензаторни механизми

- Значајан компензаторни хормонски одговор
 - **Активација симпатическог нервног система**
(вазоконстрикција, аутотрансфузија и аутоинфузија)
 - **Повећано стварање глукагона, кортикостероида и катехоламина**
 - **Секундарни хипералдостеронизам и повећање ослобађања АДХ**

Финални пут синдрома шока



Фазе у развоју синдрома шока

1. Компензовани шок - рана фаза шока у којој се активишу компензаторни механизми
2. Декомпензовани шок – компензаторни одговор организма не успева да одржи нормалну перфузију и крвни притисак (торпидна фаза)
3. Иреверзибилни шок – настанак иреверзибилних промена у захваћеним ћелијама

Хиповолемијски шок

- Етиологија:
 - Крварење (унутрашње или спољашње)
 - Изразита дехидратација
 - Губитак преко ГИТ-а (значајне диареје)
 - Губитак урином
 - Прелазак у трећи простор (асцитес, опекотине, нефротски синдром)
- Наступа када се циркулишући волумен смањи за 15%

Хиповолемијски шок

- Компензација:
 - Активација катехоламина уз повећање периферног отпора и срчане активности
 - Централизација и прерасподела крвотока
 - Аутоинфузија
- Релативно одржавање перфузије у виталним органима и крвног притиска
 - Уколико се губитак настави наступа декомпензована а затим и финална фаза са оштећењем ткива
- Смртност од трауматског хеморагичног шока у опсегу од 10-30%

Кардиогени шок

- Етиологија:
 - срчани удар (>40%)
 - конгестивна срчана инсуфицијенција
 - малигни поремећаји срчаног ритма
 - кардиомиопатија
 - тешке срчане мане (инсуфицијенције и стенозе валвула)

Кардиогени шок

- Компензација:
 - Активација катехоламина уз повећање периферног отпора и срчане активности
 - Секундарни хипералдостеронизам
 - Повећања preload-а и фреквенце што додатно оптерећује миокард
 - Додатни захтев миокарда за кисеоником
- Како је основни проблем локализован у самом срцу, додатно оптерећење смањује срчани output, ЕФ, крвни притисак и ткивну перфузију
- Настаје исхемија, ћелијске промене и додатна дисфункција срца – зачарани круг

Кардиогени шок

- Како основни проблем представља немогућности срца да испумпа довољан волумен крви, могу се уочити клинички **знаци конгестивне срчане слабости** попут:
- набрекних југуларних вена,
- отока доњих екстремитета,
- едема плућа са тахикардијом,
- олигуријом,
- бледи и хладни екстремитети

Опструктивни шок

- Етиологија:
- **поремећено пуњење ДК**
 - перикардна тампонада
 - констриктивни перикардитис
- **поремећено пуњење ЛК**
 - тензиони пнеумоторакс
 - интраторакални тумори
- **↑ afterload (нисходна опструкција)**
 - масивна плућна или системска емболија
 - акутна плућна хипертензија
 - аортна дисекција

Дистрибутивни шок

- Поремећај **у дистрибуцији крви** услед дилатације артериола локализован **у једном делу организма**
- Етиологија:
 - Анафилакса (одговор на присуство алергена)
 - Неуролошке повреде (поремећаја односа симпатикуса и парасимпатикуса)
 - Сепса (одговор на поједине микроорганизме)
 - Лековима
 - Хипо/хипертермија
- Недовољан притисак у капиларима условљава неадекватну оксигенацију ткива са развојем лактатне ацидозе

Дистрибутивни шок

- У **анафилактичком шоку** услед дејства **медијатора** настаје релативна хиповолемија која је праћена падом крвног притиска и колапсом
- У **неурогеном шоку** услед повреда главе или ЦНС-а долази до **пада активности симпатикуса** или **појачане активности парасимпатикуса** што води значајном паду периферног отпора и масивном периферном вазодилатацијом (исти волумен/већа површина)
- **Септички шок** представља завршни стадијум прогресивне дисфункције различитих система изазван микроорганизмима

Септички шок

- Сепса + хипотензија/лактати преко 2mmol/l
- Бактериемија (Гр+ или Гр- бактерије)
- Ослобађање прозапаљенских цитокина попут IL-1, IL-6, TNF- α
- Активација система комплемента, коагулације као и макрофага
- **Дисфункција ендотелних ћелија** са поремећајем капиларне пропустљивости, повећањем адхезије, хипоксији, апоптози и повећаним ризиком од тромбозе

Промене током синдрома шока

- **Микроциркулација** - екстравазација течности, хемоконцентрација, отварање АВ шантова
- **Плућа** - генерализовани интерстицијални пнеумонитис
- **Бубрези** - хипоперфузија, бубрежна инсуфицијенција
- **Гастроинтестинални тракт** - улцерације и крварења у желуцу, некроза зида црева, смањење функције јетре
- **Централни нервни систем** - квантитативни поремећаји свести
- **Срце** - смањење контрактилности, дијастолна дисфункција

Синдром мултипле органске дисфункције

- Дефинише се као **прогресивна дисфункција два или више органских система** након акутног, по живот опасног системског поремећаја хомеостазе.
- Водећи узрок смртности у ЈИН
- Најтежа манифестација неконтролисане системске инфламације тј поремећеног инфламаторног имунског одговора (↑про ↓анти)
- Потенцијално реверзибилна

Синдром мултипле органске дисфункције

- **Примарни** који настаје услед директног дејства етилошког фактора
- **Секундарни** као завршни стадијум тешких болести

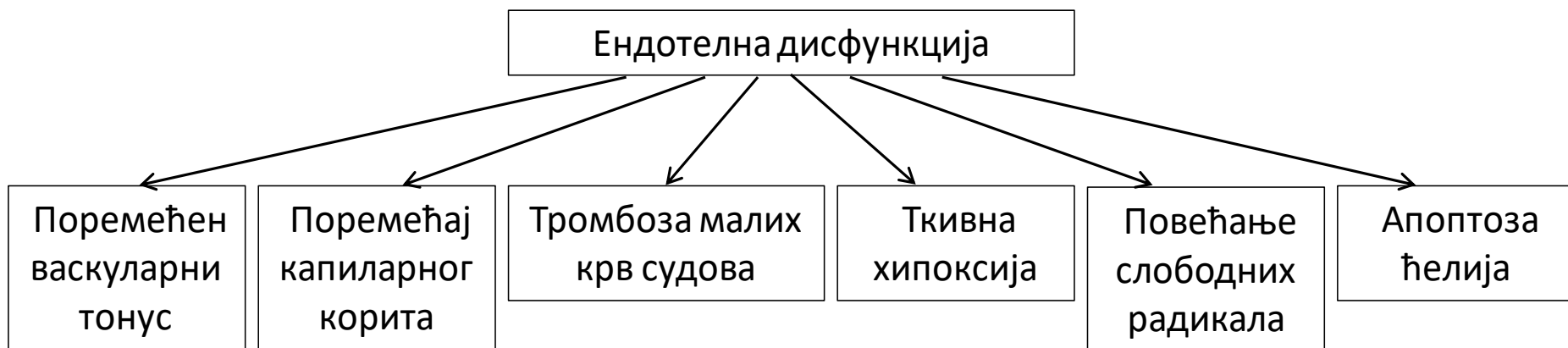
Синдром мултипле органске дисфункције

Етиологија

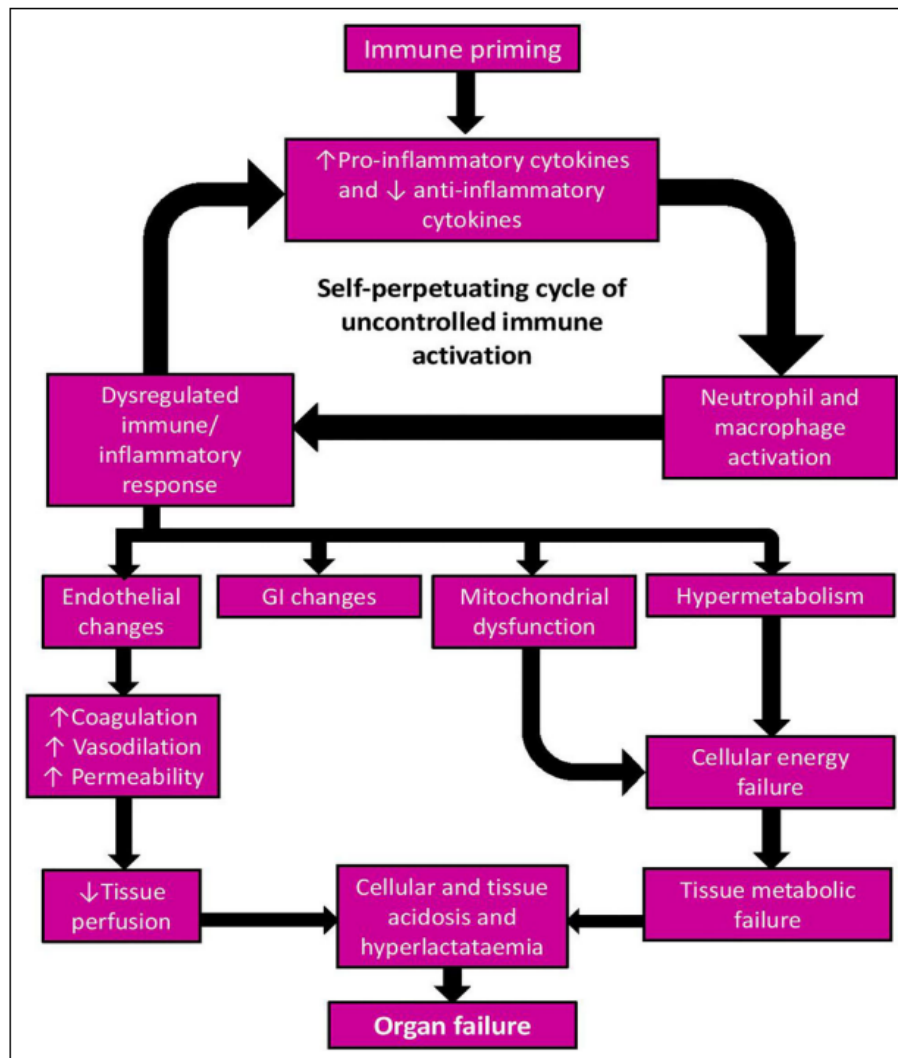
- Инфективна
 - Бактерије, вируси и гљивице
- Неинфективна
 - Обимна траума и/или некроза
 - Масивне опекотине
 - Шок, масивни срчани застој
 - Мезентеријална некроза
 - Акутни панкреатитис
 - Акутна инсуфицијенција јетре
 - ARDS
 - Интоксикације
- Условљена присуством генских полиморфизама одређених молекула попут:
 - IL-6
 - TNF
 - TLR
 - PAI-1

Синдром мултипле органске дисфункције

- **Примарни** - доминантно активирање ћелија неспецифичне имуности (макрофага и неутрофила)
- Примарна мета деловања поремећеног инфламаторног одговора представља ендотел, а затим и ћелије свих органа



Синдром мултипле органске дисфункције



Синдром мултипле органске дисфункције

- **Секундарни**

- Дисфункција ендотела крвних судова
- Интензивни неуроендокрини одговор
- Активација система коагулације и комплемента
- Масивни системски инфламаторни одговор

Синдром мултипле органске дисфункције

- **Ендотелна дисфункција**
- **Интензивни неуроендокрини одговор**
 - Појачано лучење стрес хормона попут катехоламина, кортизола, глукагона, хормона раста праћено стањем хиперметаболизма
- **Активација система коагулације и комплемента**
 - Развој хиперинфламаторног и хиперкоагулантног стања
- **Масивни системски инфламаторни одговор**
 - Промене у ГИТ, поремећај дистрибуције крви уз оштећење ткива (стрес улкуси)

Синдром мултипле органске дисфункције – Клиничке последице

орган	поремећаји
Респираторни систем	АРДС, плућна хипертензија
ГИТ	Дистензија абдомена, асцитес, паралитички илеус, крварење, дијареја, исхемијски колитис
јетра	Хипербилирубинемија, некроза јетре, смањена детоксикација амонијака, хепатомегалија
бубрези	Азотемија, олигурија/анурија или полиурија, акутна тубуларна некроза
КВС	Смањење пулмоналног капиларног притиска, смањење или повећање системског васкуларног отпора, повећање или смањење МВ и ФС, повећање или смањење потребе за кисеоником
ЦНС	Смањење когнитивних способности, поремећаји свести
Хематопоезни систем	Анемија, тромбоцитопенија, ДИК
Имунски систем	Анергија, инфекција, лимфопенија

Садржај предавања

- **Функција циркулаторног система**
- **Регулација циркулације**
- **Поремећаји локалне циркулације**
- **Поремећаји системске циркулације**
- **Синдром мултипле органске дисфункције**