

ПОСТОПЕРАЦИОННАЯ ДИНАМИКА НЕЙРОН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ (NSE) У ЖЕНЩИН С ГЕСТОЗОМ

И. В. Михно, В. М. Женило

Ростовский государственный медицинский университет, курс анестезиологии-реаниматологии, Ростов-на-Дону

Postoperative Time Course of Changes in Neuron-Specific Enolase in Women with Gestosis

I. V. Mikhno, V. M. Zhenilo

Course of Anesthesiology and Reanimatology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Цель — определить рациональный временной период применения нейропротекторной терапии у женщин с гестозом средней и тяжелой степени в периперационном периоде на основании изучения концентрации нейрон-специфической енолазы в периферической крови. **Материал и методы.** Обследовано 85 женщин, оперативное родоразрешение которым проводили на фоне спинномозговой анестезии, разделенных на группы: контроль — 30 женщин с неосложненной беременностью, группа 1-я — 26 женщин с гестозом средней степени тяжести; группа 2-я — 29 женщин с тяжелым гестозом. Определяли уровень NSE методом ИФА в динамике: 1-й этап — до операции, 2-й, 3-й и 4-й этапы — в первые, третьи и пятые сутки после операции. **Результаты.** У женщин с неосложненной беременностью оперативное родоразрешение на фоне спинномозговой анестезии вызывает повышение уровня NSE в пределах нормальных значений. У пациенток с гестозом средней степени тяжести повышенная концентрация NSE регистрируется в первые сутки после кесарева сечения. Уровень NSE у беременных с тяжелым гестозом значительно повышен, что свидетельствует о гипоксическом поражении мозга. В первые трое суток после кесарева сечения у них отмечен рост концентрации NSE до высоких значений. **Заключение.** Операционный стресс вызывает у женщин с тяжелым гестозом увеличение гипоксического поражения центральной нервной системы во время и в течение трех суток послеоперационного периода. **Ключевые слова:** гестоз, кесарево сечение, нейрон-специфическая енолаза.

Objective: to determine the rational time of neuroprotective therapy used in women with moderate and severe perioperative gestosis, by studying the peripheral blood concentration of neuron-specific enolase (NSE). **Subjects and methods.** Eighty-five females in whom surgical delivery had been performed under spinal anesthesia were divided into the following groups: a control group comprised 30 women with uncomplicated pregnancy; Group 1 included 26 women with moderate gestosis; Group 2 consisted of 29 women with severe gestosis. The level of NSE was measured by enzyme immunoassay over time: Step 1 was made before surgery; Steps 2, 3, and 4 were performed on days 1, 3, and 5 postoperatively. **Results.** In females with uncomplicated pregnancy, surgical delivery under spinal anesthesia elevated the level of NSE in the normal range. In those with moderate gestosis, higher NSE concentrations were recorded within the first 24 hours after cesarean section. In pregnant women with severe gestosis, the level of NSE was considerably increased, suggesting a hypoxic brain lesion. Within the first 3 days following cesarean section, they were found to have a rise in NSE concentrations to high values. **Conclusion:** In women with severe gestosis, surgical stress progresses hypoxic lesion of the central nervous system during and within 3 days after surgery. **Key words:** gestosis, cesarean section, neuron-specific enolase.

Одной из актуальных в современной акушерской анестезиологии-реаниматологии является проблема гестоза. Дисциркуляторные нарушения и гипоксия головного мозга, токсемия и нарушение функционирования гематоэнцефалического барьера у женщин, беременность которых осложнилась гестозом, ведут к развитию энцефалопатии. Ряд патологических реакций (оксидативный стресс, синдром системной воспалительной реакции, выброс биологически активных веществ, дисциркуляторные нарушения...) при оперативном родоразрешении реализуется через те же механизмы, что и патогенез гестоза, вызывая взаимное потенцирование. При этом формируется «медиаторный взрыв»,

усиливающий степень повреждения организма, вызывающий истощение резервов адаптационных реакций. В подобной ситуации у женщин с гестозом прогрессируют нарушения церебральной гемодинамики. Воздействие гипоксии, провоспалительных медиаторов (ФНО, ИНФ- γ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, эйкозаноидов, кислородных радикалов...) и других факторов дистресса запускает каскад патохимических реакций нейронального повреждения, реализуя цитотоксические эффекты [1–10]. По нашему мнению селективное повреждение нейронов и синапсов вызывает перестройку межнейрональных отношений. Структурные и функциональные изменения в ЦНС у женщин с гестозом могут носить стойкий характер, в результате нарушаются физиологические и появляются патологические системы регуляции мозга, вследствие этого длительное время после оперативного родоразрешения сохраняются генерализованный артериолоспазм, гипокинетический тип кро-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Михно Игорь Викторович
E-mail: miv1010@mail.ru

Динамика концентрации NSE в плазме венозной крови, мкг/л ($M \pm m$)

Группа	Значения показателей на этапах исследования			
	1-й	2-й	3-й	4-й
Контроль ($n=30$)	5,94±0,49	10,10±0,53**	7,88±0,57*.,#	3,51±0,28**.,##,***
Группа 1-я ($n=26$)	9,87±0,53 $p_1 < 0,001$	13,42±0,65 $p_1 < 0,001^{**}$	10,19±0,49 $p_1 < 0,01^{##}$	4,30±0,33**.,##,***
Группа 2-я ($n=29$)	12,60±0,52 $p_1 < 0,001$	18,82±0,60 $p_1 < 0,001^{**}$	17,92±0,63 $p_1 < 0,001^{**}$	9,73±0,40 $p_1 < 0,001^{**.,##,***}$

Примечание. Оценку различия уровней NSE проводили между контролем и группами — p_1 на каждом этапе исследования. Статистическая значимость различий: по сравнению с 1-м этапом — * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; по сравнению со 2-м этапом — # — $p < 0,01$; ## — $p < 0,001$; по сравнению с 3-м этапом — *** — $p < 0,001$.

вообращения и артериальная гипертензия, повышается риск хронизации нарушений и развития гипертонической болезни [10].

Таким образом, рациональным является применение нейропротекторной терапии у пациенток с гестозом в периоперационном периоде. Однако терапевтическое воздействие должно соответствовать по времени и интенсивности процессам дезадаптации, происходящим в организме женщин с гестозом, и компенсировать патологические сдвиги гомеостаза. Следовательно, интерес представляет оценка степени поражения центральной нервной системы у женщин с гестозом в периоперационном периоде, одним из показателей которой является концентрация в крови нейрон-специфической енолазы (NSE). Уровень NSE является информативным показателем, так как данный нейроспецифический белок содержится преимущественно в нейронах и попадает в кровоток только при их поражении (маркер состояния нейронов).

Цель исследования — определить рациональный временной период применения нейропротекторной терапии у женщин с гестозом средней и тяжелой степени в периоперационном периоде на основании изучения концентрации нейрон-специфической енолазы в периферической крови.

Материалы и методы

Проведено обследование 85-и женщин, оперативное родоразрешение которым проводили на фоне общепринятой спинномозговой анестезии: до начала анестезии проводили инфузию 0,9% раствора NaCl — 200 мл в/в кап, а у женщин с тяжелым гестозом применяли раствор ГЭК (волювен) — 200 мл в/в кап. Для премедикации вводили в/в анальгин 50% — 2,0 мл, димедрол 1% — 2,0 мл, этамзилат — 500 мг. В асептических условиях выполняли пункцию спинномозгового пространства набором «В. Вауп» G27 «Pencap» под L3 или L4, вводили 0,5% маркаин-спинал — 2,5–3,5 мл (в зависимости от роста). После введения местного анестетика инфузионную терапию проводили через периферический в/в катетер G 16–18 струйно (в среднем 400–600 мл 0,9% раствора NaCl) до коррекции гемодинамических расстройств и стабилизации показателей кровообращения (СИ, АД и ЧСС). Выполняли профилактику синдрома аорто-кавальной компрессии. Во время развития спинномозговой анестезии вводили в/в атропин 0,1% — 0,5 мл. Блок развивался через 5 минут до уровня T4 или T5. Затем скорость инфузии уменьшали (в/в кап). У женщин с тяжелым гестозом в комплексе инфузионной терапии применяли волювен в общем объеме 500 мл (с учетом введения до начала операции). Общий объем инфузии за время операции составлял

15–23 мл/кг массы тела. Кровопотеря — 8–13 мл/кг. Диурез от 50 до 200 мл. Проводили ингаляцию кислорода через лицевую маску — 5–6 л/мин, SpO₂ при этом составляла 94–99%.

Группу контроля составили 30 женщин с неосложненной беременностью; группу 1 — 26 женщин с гестозом средней степени тяжести (9–10 баллов); группу 2 — 29 женщины с тяжелым гестозом (13–14 баллов). Тяжесть гестоза в баллах определяли согласно шкале Goecke в модификации Г. М. Савельевой. Формирование групп обследованных женщин производили методом стратифицированной рандомизации с учетом тяжести гестоза. Группы обследованных женщин были сопоставимы по росту-весовым показателям, возрасту, паритету родов.

Забор крови у обследуемых женщин осуществляли с 9 до 10 часов натошак из локтевой вены в стерильные центрифужные пробирки и немедленно центрифугировали при 3000 об/мин в течение 7-и минут. Отбирали сыворотку и на 10-й минуте от забора крови помещали в морозильную камеру. Для определения уровня NSE в периферической крови пациенток применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов фирмы «Fujirebio Diagnostics» с помощью анализатора «Multiscan Primari EIA V. 2.1-0». Построение калибровочной кривой и расчет концентрации выполняли с помощью компьютерной программы. Исследование концентрации NSE проводили в динамике: 1-й этап — до операции, 2-й, 3-й и 4-й этапы — в первые, третьи и пятые сутки после операции.

Статистическую обработку материала осуществляли пакетом прикладных программ «Excel» версия 7.0, раздел «Анализ данных» с использованием средней арифметической и стандартной ошибки средней. Статистическую значимость различий между группами обследованных женщин, а также достоверность изменений показателей на этапах исследования оценивали по t -критерию Стьюдента. Применяли двухвыборочный t -тест с различными дисперсиями для несвязанных выборок с двухсторонней вероятностью различия показателей. При необходимости проводили цензурирование выборки по правилу «три сигмы», экстремальные варианты при этом составили менее 4% от выборки. Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У женщин с гестозом средней степени тяжести предоперационная концентрация NSE была умеренно повышена и превышала ее уровень у беременных группы контроля в среднем на 74% (см. таблицу). Исходный фон женщин с тяжелым гестозом характеризовался повышенной на 121% концентрацией данного фактора по сравнению с аналогичным показателем беременных группы контроля.

Уровень NSE у женщин с неосложненной беременностью после абдоминального родоразрешения изменялся следующим образом: в первые сутки после опе-

рации отмечена максимальная концентрация NSE — на 70% выше исходной. В дальнейшем происходило постепенное снижение, и на пятые сутки уровень NSE был ниже предоперационного в среднем на 41%.

Динамика уровня NSE у женщин 1-й группы была сопоставима с изменением данного показателя у пациенток с неосложненной беременностью, но происходила на более высоком уровне. Максимальное повышение концентрации этого нейроспецифического фермента у рожениц с гестозом средней степени тяжести также отмечено в первые сутки после операции — на 36% от исходной, что оказалось в среднем на 34% выше аналогичного показателя женщин группы контроля. На 3-и сутки концентрация NSE не отличалась от предоперационной. На 5-е сутки после кесарева сечения уровень NSE значительно снизился (в среднем на 57% ниже исходного) и существенно не отличался от концентрации у рожениц группы контроля.

У женщин с тяжелым гестозом 2-й группы концентрация NSE на всех этапах исследования статистически значимо отличалась от ее уровня у пациенток с неосложненной беременностью. Наиболее высокую концентрацию данного нейроспецифического белка определяли в 1-е сутки после операции, что оказалось выше исходной в среднем на 49% и аналогичного показателя группы контроля на 86%. На 3-и сутки существенной динамики не определяли. На 5-е сутки уровень NSE значительно снизился и регистрировался на 23% ниже исходного, но оставался вы-

ше аналогичного показателя рожениц группы контроля в среднем на 214%.

Заключение

У женщин с неосложненной беременностью абдоминальное родоразрешение на фоне спинномозговой анестезии вызывает повышение концентрации NSE в пределах нормальных значений, что является отражением адекватности адаптационных реакций операционной агрессии.

У пациенток с гестозом средней степени тяжести операционная агрессия сопровождается умеренным поражением нейронов, на что указывает повышенная концентрация NSE в первые сутки после кесарева сечения.

Уровень NSE у беременных с тяжелым гестозом значительно повышен, что свидетельствует о гипоксическом повреждении мозга (энцефалопатии). Операционный стресс усиливает поражение центральной нервной системы (связанное сочетанным воздействием воспалительных и гипоксических факторов), что сопровождается ростом концентрации NSE до высоких значений в первые трое суток после абдоминального родоразрешения. На основании полученных результатов можно утверждать, что применение нейропротекторной терапии у пациенток с тяжелым гестозом является рациональным во время предоперационной подготовки, оперативного родоразрешения и в течение 3-х суток послеоперационного периода.

Литература

1. Бурухина А. М., Пасман Н. М., Черных Е. Р. и соавт. Особенности синдрома системной воспалительной реакции при критических состояниях в акушерстве. Мат-лы 3 Всерос. междисцип. научно-практич. конф. «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». Петрозаводск; 2005. 285—287.
2. Ившин А. А., Гуменик Е. Г., Шифман Е. М. Динамика нарушений мозгового кровотока у беременных и рожениц с преэклампсией. Мат-лы 3 Всерос. междисцип. научно-практич. конф. «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». Петрозаводск; 2005. 92—95.
3. Сидорова И. С., Зайратьянц О. В., Макаров И. О. Изменения головного мозга при эклампсии. Мат-лы VI Росс. Форума «Мать и дитя». М.; 2004. 205—206.
4. Хатий Х. Х., Подольский Ю. С., Хатий Н. Х., Глушцева Н. А. К вопросу о механизме развития судорог при тяжелых формах гестоза. Вестн. интенс. терапии 2005; 5: 73—74.
5. Черный В. И. Постгипоксическая энцефалопатия. Киев: Здоров'я; 1997.
6. Шифман Е. М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. Петрозаводск: ИнтелТек; 2003.
7. Belfort M. A., Varner M. W., Dizon-Townson D. S. et al. Cerebral perfusion pressure, and not cerebral blood flow, may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia: a new hypothesis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002; 187 (3): 626—634.
8. Sei Y., Vitkovic L., Yokoyama M. M. Cytokines in the central nervous system: regulatory roles in necrotic function, cell death and repair. Neuroimmunomodulation 1995; 2 (3): 121—133.
9. Roberts J. M., Hubel C. A. Oxidative stress in preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2004; 190 (5): 1177—1178.
10. Kogo J., Takeba Y., Kumai T. et al. Involvement of TNF-alpha in glutamate-induced apoptosis in a differentiated neuronal cell line. Brain Res. 2006; 1122 (1): 201—208.
11. Симаков И. В. Состояние здоровья женщин после перенесенного гестоза. Автореф. дис... к. м. н. М.; 2004.

Поступила 27.02.09

План научно-организационных мероприятий ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН в 2009 г.

1. Сертификационный курс анестезиологов-реаниматологов (ноябрь—декабрь) — 20 дней.
2. Конференция молодых ученых (декабрь) — 1 день.