

ВЫВОДЫ

1. Создание службы реабилитации стомированных больных позволило сконцентрировать пациентов со стомой и детально изучить ближайшие и отдаленные результаты проведенного лечения с целью выявления осложнений.

2. Разработанный алгоритм реабилитационных мероприятий позволил систематизировать и упорядочить действия в отношении пациентов с илеостомой с проведением хирургической реабилитации в оптимальные сроки.

3. Внедрение новых методов диагностики и лечения пациентов с илеостомой позволило добиться снижения частоты ранних и поздних послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г.И., Царьков П.В. Кишечные стомы / — М., 2001. — 118 с.
2. Воробьев Г.И., Царьков П.В. Основы хирургии кишечных стом — М., 2002. — 108 с.
3. Чибисов Г.И., Бубнов М.М., Ахлебенин В.К., Колосков И.О. Результаты хирургического лечения больных с кишечными стомами / Колопроктология. — 2007. — №1. — С. 23-27.

УДК 618.346-008.6-039.71:616.84009.24

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ГЕСТОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

*Сергей Николаевич Гайдуков, Ирина Васильевна Аверина**

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая академия

Реферат

Проведен анализ клинических, функциональных и биохимических параметров, указывающих на риск развития гестоза. Рассмотрена роль эндогенных дигоксиподобных ингибиторов Na/K-АТФ-азы (маринобуфогенин), и сформулированы новые звенья патогенеза гестоза. С учетом известных и полученных данных предложены новые методы диагностики гестоза.

Ключевые слова: гестоз, эндогенные дигоксиподобные факторы, маринобуфогенин, Na/K-АТФаза, вазоконстрикция.

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSING AND PREDICTING GESTOSIS IN PREGNANT WOMEN

*S. N. Gaidukov, I. V. Averina**

St. Petersburg State Pediatric Academy

Summary

Conducted was an analysis of clinical, functional and biochemical parameters, indicating the risk of developing gestosis. Considered was the role of endogenous inhibitors digoxin-like Na/K-ATPase inhibitors (marinobufogenin), and formulated were new parts of pathogenesis of gestosis. Taking into account the known and the obtained data suggested were new methods of diagnosis of gestosis.

Key words: gestosis, endogenous digoxin-like factors, marinobufogenin, Na/K-ATPase, vasoconstriction.

Гестоз занимает одно из ведущих мест среди проблем современного акушерства. В структуре материнской смертности он стабильно находится на третьем месте, варьируя от 11,8 до 14,8% и выступает основной причиной перинатальной смертности (от 18 до 30%) и перинатальной заболеваемости (от 64 до 78%) [4]. Единственный путь снижения частоты тяжелых форм гестоза и его осложнений — ранняя диагностика и профилактика. По данным литературы известно, что прогнозирование гестоза возможно на основании следующих факторов: клинические симптомы, измене-

ния гемодинамических показателей и уровня биохимических маркеров. Наиболее часто гестоз обнаруживается у первобеременных. Когда период между родами превышал 10 и более лет, риск его развития у ранее рожавшей женщины был равен риску у первородящей [5]. Значимым фактором риска являются многоплодная беременность, вероятность гестоза при которой достигает 45–50% [2, 3]. При этом, как правило, гестоз возникает рано и имеет более тяжелое течение, чем при одноплодной беременности, что объясняется, по мнению ряда авторов, увеличением объема плацентарной ткани (гиперплацентоз). Важную роль играют генетические факторы — фактором рис-

* Автор для переписки: averinairina81@yandex.ru

ка служит перенесенный гестоз у матери или сестры, гестоз в предыдущих браках мужа. К главным клиническим факторам риска относятся экстрагенитальная патология, сахарный диабет, гипертензия различного генеза, а также сочетанная экстрагенитальная патология. Женщины с тромбофилическими состояниями также более подвержены развитию гестоза [1]. Эта тенденция прослеживается у беременных с антифосфолипидным синдромом, дефицитом фактора Лейдена и гипергомоцистеинемией [1, 11, 17, 19].

Установлена связь между антифосфолипидным синдромом и тяжелыми формами гестоза [1]. Основным патогенетическим звеном служит тромбоз сосудов плацентарного ложа с последующей плацентарной недостаточностью. Дефицит фактора V Лейдена также связан с повышенным риском развития гестоза [17]. Мутация Лейдена делает фактор V менее чувствительным к деактивации активным белком C, период циркуляции которого увеличивается в 10 раз и приводит к повышенному образованию тромбина. Это наиболее часто встречаемая коагулопатия выявляется у 3–10% европейцев в гетерозиготном состоянии. Ряд исследователей отмечают, что беременные с гестозом имеют повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови. Вне беременности гипергомоцистеинемия является фактором риска развития тромбоэмболических осложнений. В группу высокого риска по развитию гестоза входят женщины — гетерозиготные носители генов, отвечающих за расстройство бета-оксидации. Из всех расстройств бета-оксидации наиболее изучен дефицит длинной цепочки 3-гидроксиацил-коэнзим A дегидрогеназы [23]. В данном случае существуют высокий риск развития гестоза и острого жирового гепатоза беременных, а также риск развития синдрома HELLP [20, 22, 24]. Из комплекса клинических факторов в повседневной практике акушеров-гинекологов особого внимания к себе требуют нарушения жирового обмена. У женщин с тяжелыми формами гестоза выявлен высокий уровень триглицеридов и липопротеинов [25]. Авторы утверждают, что частицы триглицеридов могут играть важную роль в выработке тромбинов и агрегации тромбоцитов.

Особое значение придается суточному мониторингу АД, позволяющему выделить группу риска [15, 18]. Известно о повышении диастолического АД в ночное время у женщин, у которых позже развился гестоз. В настоящее время в клиническую практику активно внедряется доплерометрическое исследование кровотока в системе *мать—плацента—плод*. По данным ряда авторов, в случае гестоза средней тяжести уже в I триместре беременности

(на сроке 11–14 недель, когда проводится скрининговое УЗИ) наблюдалось некоторое снижение сосудистого сопротивления маточных артерий [13, 26].

В 1980–1990 гг. популярным методом диагностики доклинической стадии гестоза было выявление изменений реологических и коагуляционных свойств крови. О доклинической стадии гестоза свидетельствует гиперкоагуляция в плазменном и клеточном звене гемостаза [11, 19]. На гиперкоагуляцию указывают прогрессирующее снижение числа тромбоцитов, повышение агрегации тромбоцитов, снижение АЧТВ, гиперфибриногенемия [11]. Наличие 2–3 означенных выше признаков свидетельствует о высоком риске развития гестоза у беременной.

В настоящее время идет поиск новых факторов и методов, которые можно использовать для ранней диагностики. В 1993 г. М. Blaustein была сформулирована концепция натрийуретического гормона — эндогенных дигоксिनоподобных ингибиторов Na/K-АТФ-азы [9]. Согласно одной из гипотез, ключевую роль в патогенезе гестоза играют эндогенные дигоксिनоподобные факторы (ЭДФ) — стероидные натрийуретические ингибиторы Na/K-АТФ-азы [9, 10, 16, 21]). При объемзависимой артериальной гипертензии выработка ЭДФ происходит с адаптивной целью — уменьшить объем циркулирующей крови посредством натрийуреза, обусловленного угнетением Na/K-АТФ-азы в почечных канальцах [14]. При гипертензии чрезмерная продукция ЭДФ вызывает угнетение Na/K-АТФ-азы в мембранах гладкомышечных клеток сосудов, увеличение внутриклеточной концентрации натрия приводит к активации Na-Ca обмена и вазоконстрикцию.

Подобно препаратам дигоксина, один из ЭДФ — эндогенный оубаин — имеет карденолидную природу [7]. В тканях млекопитающих также присутствует ингибитор Na/K-АТФ-азы буфадииенолидной природы — маринобуфогенин (МБГ) [35]. Селективно взаимодействуя с альфа-1 — изоформой Na/K-АТФ-азы — в почках и сосудах, МБГ является вазоконстриктором и обладает натрийуретической активностью. Беременность сопровождается задержкой жидкости и натрия в организме, что служит стимулом для продукции МБГ [8]. Основным источником МБГ у беременных, по-видимому, выступает плацента [7]. Однако при нормально протекающей беременности увеличение продукции МБГ не сопровождается развитием артериальной гипертензии, что можно объяснить умеренным повышением уровня МБГ и уменьшением чувствительности рецепторов для МБГ в сарколемме сосудов. У беременных с гестозом уровень МБГ в плазме крови сущес-

твенно возрастает, а в условиях эксперимента у крыс с гестационной гипертензией повышение продукции МБГ сопровождается сенсибилизацией Na/K-АТФ-азы к этому гормону. Введение крысам, ждущим приплод, антител к МБГ вызывает снижение АД и сопровождается увеличением активности Na/K-АТФ-азы в гладких мышцах сосудов. В течение последних 20 лет описано более 15 случаев успешного применения препарата Digibind при гестозе [12]. Антигипертензивная активность Digibind (фаб-фрагментов аффинно-очищенных поликлональных антител к дигоксину) обусловлена реверсией вызванной ЭДФ вазоконстрикции. В 2005 г. было показано, что выделенный из мочи гипертензивных крыс, ждущих приплод, эндогенный ингибитор Na/K-АТФ-азы взаимодействует с Digibind и с антителами к МБГ в большей степени, чем с антителами к оубаину.

При физиологически протекающей беременности увеличение концентрации МБГ в плазме крови происходит уже в I триместре беременности. Затем концентрация гормона непрерывно нарастает, и максимально высокие его значения наблюдаются в III триместре беременности. Уровень МБГ в плазме крови у беременных с гестозом почти в 3 раза превышает показатели, определяемые при физиологическом течении беременности. На фоне экспериментальной гестационной гипертензии у крыс, вызванной повышенным потреблением хлористого натрия, а также сочетанием высокосолевого питания с приемом дезоксикортикостерона, эндогенная продукция МБГ существенно возрастает, а введение животным антител к МБГ дает гипотензивный эффект [12]. Вследствие перекрестной иммунореактивности препарата с ЭДФ Digibind связывает эндогенные ингибиторы Na/K-АТФ-азы и снижает АД. Таким образом, при гестозе МБГ и, возможно, другие эндогенные дигоксиноподобные факторы могут представлять перспективную мишень для терапии.

В нашей клинике проводилось исследование для проверки гипотезы, согласно которой повышение концентрации МБГ в плазме крови у беременных с гестозом вызывает угнетение Na/K-АТФ-азы. Были обследованы 15 беременных с гестозом средней тяжести. Критериями включения пациенток в основную группу были III триместр беременности, наличие клинических проявлений гестоза, возраст 18–40 лет и отсутствие выраженной соматической патологии. В результате в основную группу вошли женщины, прогрессирующая беременность которых осложнилась развитием так называемого «чистого» гестоза. В анамнезе не было указаний на заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, почек до и

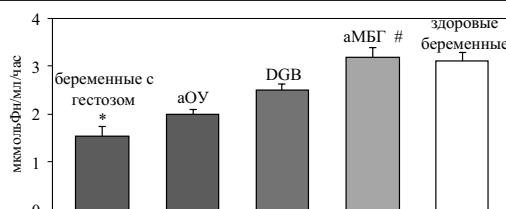


Рис. 1. Активность Na/K-АТФ-азы у беременных с гестозом в присутствии антител к оубаину (аОУ), Digibind (DGB) и маринобуфогенину (аМБГ). * — $p < 0,01$ относительно группы сравнения, # — $p < 0,01$ по сравнению с активностью у беременных с гестозом (однофакторный дисперсионный анализ).

во время настоящей беременности. Никто из женщин не принимал до и во время беременности препаратов дигиталиса. Ни у одной из женщин не было признаков развития HELLP-синдрома, Rh-конфликта и других иммунных патологий. У всех женщин была одноплодная беременность. Контрольную группу составили пациентки ($n=12$) с физиологическим течением беременности, вставшие на учет в женской консультации на сроке до 12 недель. В анамнезе отсутствовали указания на перенесенные заболевания эндокринной и сердечно-сосудистой системы, печени и почек. Большая часть обследованных данной группы наблюдалась амбулаторно.

После осмотра у женщин брали 10 мл венозной крови в гепаринизированные пробирки. 4 мл крови центрифугировали (1500g; 15 минут). В полученной плазме определяли концентрацию МБГ с помощью иммунофлуориметрического метода DELFIA (dissociation enhanced ethanide fluoroimmunoassay), разработанного А.Я. Багровым и основанного на конкурентном связывании МБГ исследуемого материала и иммобилизованных конъюгированных лигандов (МБГ-гликозид-РНКазы) за ограниченное количество мест связывания со вторичными кроличьими антителами к МБГ. В 6 мл крови по методу K.R. Chen.(1957) в модификации А.М. Казенного и М.Н. Масловой определяли активность Na/K-АТФазы в эритроцитах.

Развитие гестоза сопровождалось двукратным увеличением уровня содержания маринобуфогенина в плазме крови по сравнению с концентрацией этого гормона у женщин с неосложненной беременностью ($1,58 \pm 0,15$ и $0,80 \pm 0,11$ нмоль/л; $p < 0,01$).

Активность Na/K-АТФ-азы в эритроцитах, полученных от беременных с физиологической протекающей беременностью, составила $3,11 \pm 0,16$ мкмоль Фн/мл/час.

Повышение содержания МБГ в плазме крови сопровождалось 50% угнетением активности Na/K-АТФ-азы. В нашем исследовании мы сравнивали также эффект трех антител,

способных взаимодействовать с ЭДФ, на активность Na/K-АТФ-азы в эритроцитах.

Достоверность эффекта антител Digibind имела пограничный характер ($p=0,03$ при использовании t -теста и $p>0,05$ — однофакторного дисперсионного анализа). Инкубация эритроцитов в присутствии антител к оубаину не вызвала восстановления активности Na/K-АТФ-азы до контрольных значений, а инкубация эритроцитов с антителами к маринобуфогенину практически полностью восстановила активность Na/K-АТФ-азы до нормы.

Полученные данные подтверждают, что развитие гестоза сопровождается повышением концентрации МБГ в плазме крови. Так, у беременных с тяжелыми формами гестоза при АД, равном $161\pm5/104\pm3$ мм Нг, концентрация МБГ в плазме крови составила $2,63\pm0,01$ нмоль/л. В исследовании на фоне более умеренного повышения АД ($140\pm5/90\pm5$ мм Нг) содержание МБГ в плазме крови было меньшим, чем в предыдущей группе ($1,68\pm0,15$ нмоль/л). Концентрации МБГ при физиологически протекающей беременности достоверно не отличались друг от друга ($0,80\pm0,11$ и $0,63\pm0,08$ нмоль/л соответственно). Эти наблюдения свидетельствуют о том, что уровень МБГ изменяется в зависимости от состояния беременной с гестозом, а определение его концентрации в плазме крови, может быть маркером тяжести гестоза.

В «патофизиологическом» диапазоне концентраций ($1-3$ нмоль/л) МБГ *in vitro* вызывает 25% угнетение активности Na/K-АТФ-азы в сарколемме человеческих артерий и сокращения изолированных мезентериальных артерий. На основании полученных данных о концентрации маринобуфогенина в плазме крови у беременных можно предположить, что один из вазоактивных факторов маринобуфогенин может внести существенный вклад в развитие системной вазоконстрикции при гестозе. Таким образом, МБГ является не только маркером, но и вероятным патогенетическим фактором развития гестоза.

Необходимо продолжать исследования, посвященные разработке новых методов диагностики гестоза. Определение маркеров гестоза должно стать рутинным, доступным для практикующих врачей и использоваться с ранних сроков беременности. Знание патогенеза гестоза позволит совершенствовать методы профилактики на основе доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеева М.И., Озерская И.А., Никифорова Е.А. и др. Характер развития и нормативные параметра плацентарного кровообращения // Ультразв. функц. диагн.— 2004.— № 3.— С.35—43.

2. Медведев М.В. Пренатальная эхография (1-е изд.) / Под ред. М.В. Медведева.— М.: Реальное время, 2005.— 560 с.

3. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Ранние сроки беременности (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова.— М.: Status praesens, 2009.— 480 с.

4. Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. (3-е изд., доп. и испр.) / Под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова и Г.Т. Сухих.— М.: ГЭТАР-Медиа, 2009.— 880 с.

5. Сичинава Л.Г., Панина О.Б. Многоплодие. Современные подходы к тактике ведения беременности и родов // Вопр. гинекол. и акуш.— 2003.— № 2,3.— С. 9—13.

6. Alsuiman O.M., Casro M.A., Zuckerman E. et al. Preeclampsia and Liver infarction in early pregnancy associated with the antiphospholipid syndrome // Obstet. Gynecol.— 1996.— Vol. 88.— P. 644—646.

7. Baylis C., Engels K. Adverse interactions between pregnancy and a new model of systemic hypertension in the rat // Hypertension.— 2001.— Vol. 37.— P. 462—466.

8. Blaustein M.P. Physiological effects of endogenous ouabain — control of intracellular Ca stores and cells responsiveness // Am. J. Physiol.— 1994.— Vol. 264. — P. 1367—1387.

9. Dekker G.A., Robillard P.Y., Hulsey T.C. Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: A review of corroborative epidemiologic studies // Obstet. Gynecol. Surv.— 1998.— Vol. 53.— P. 377—382.

10. De Groot C.J., Bloemenkamp K.W., Duvekot E.G. et al. Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: A case control study // Am. J. Obstet. Gynecol.— 1999.— Vol. 181.— P. 975—980.

11. Gomez O., Martinez J.M., Figueras F. et al. Multivariate analysis of uterine artery Doppler parameters and clinical risk factors at 11-14 weeks gestation for the prediction of preeclampsia and its associated complications // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2004.— Vol. 24.— P. 313—314.

12. Goodlin R.C. Antidigoxin antibodies in eclampsia // New. Engl. J. Med.— 1988.— Vol. 318.— P. 518—519.

13. Ibdah J.A., Dasouki M.J., Strauss A.W. long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. Variable expressivity of maternal illness during pregnancy and unusual presentation with infantile cholestasis and hypokalaemia // J. Inherit. Metab. Dis. — 1999.— Vol. 2.— P. 811—814.

14. Lark S.L., Cotton D.B., Pivarnik J.M. et al. Position change and central hemodynamic profile during normal third trimester pregnancy and post partum // Am. J. Obstet. Gynecol.— 1991.— Vol. 164.— P. 883—887.

15. Lockwood C.J. Inherited thrombophilias in pregnant patients: Detection and treatment paradigm // Obstet. Gynecol.— 2002.— Vol. 99.— P. 333—341.

16. Longo L.D. Maternal blood volume and cardiac output during pregnancy: A hypothesis of endocrinologic control // Am. J. Physiol.— 1983.— Vol. 245. — P. 720—729.

17. Martin A.M., Bindra R. Curcio P et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks gestation // Ultrasound Obstet. Gynecol.— 2001.— Vol. 18, 6.— P. 583—586.

18. 20. McMahon P., Smith J. The HELLP syndrome at 16 weeks gestation: possible association with the antiphospholipid syndrome // Aust. N.Z. J. Obstet. Gynecol. —

1997.— Vol. 37.— P. 313—314.

19. *Pilalis A., Souka A.P., Antsaklis P. et al.* Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and Papp at 11-14 weeks gestation // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2007.— Vol. 29.— P. 135—140.

20. *Rooilard P.Y., Husley T.S., Perianin J. et al.* Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception // *Lancet.* — 1994.— Vol. 344.— P. 973—975.

21. *Sibai B.M.* Prevention of preeclampsia: A big disappointment // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1998.— Vol. 179.— P. 1275—1278.

22. *Skjaerven R.S., Wilcox A.J., Lie R.T.* The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia // *N. Engl. J. Med.* — 2002.— Vol. 346.— P. 33—38.

23. *Trupin L.S., Simon L.R., Eskenazi B.* Change in paternity: A risk factor for preeclampsia in multiparas // *Epidemiology.* — 1996.— Vol. 89.— P. 240—244.

24. *Van Beck E., Peeters L.H.* Pathogenesis of preeclampsia: A comprehensive model // *Obstet. Gynec. Surv.* — 1998.— Vol. 53.— P. 233—239.

25. *Van Parnus M.G., Dekker G.A., Wolf H. et al.* High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999.— Vol. 180.— P. 1146—1150.

26. *Wetzka B., Winkler K., Kinner M. et al.* Altered lipid metabolism in preeclampsia and HELLP syndrome: Links enhanced platelet reactivity and fetal growth // *Semin. Thromb. Hemost.* — 1999.— Vol. 25.— P. 455—462.

УДК 616.853-073.756.8

РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДООПЕРАЦИОННОМ ОБСЛЕДОВАНИИ БОЛЬНЫХ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ ФОРМАМИ ЭПИЛЕПСИИ

Вугар Рауфович Касумов, Магомед Рамазанович Маматханов*

ФГУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова», г. Санкт-Петербург

Реферат

Проанализированы результаты магнитно-резонансного обследования 127 пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии: со структурно-морфологическими изменениями (98 чел.) и без органических изменений (29). Результаты нейровизуализационного исследования и их корреляция с клинико-электрофизиологическими данными в предоперационном периоде позволили диагностировать структурно-морфологические изменения в различных отделах головного мозга, осуществить выбор тактики хирургического лечения и получить положительные результаты в 71% наблюдений.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, эпилепсия, структурные изменения.

THE ROLE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE PREOPERATIVE EXAMINATION OF PATIENTS WITH PHARMACORESISTANT FORMS OF EPILEPSY

V. R. Kasumov, M. R. Mamathanov*

Scientific Research Institute of Neurosurgery in the name of A.L. Polenov, St. Petersburg

Summary

Analyzed were the results of magnetic resonance imaging studies of 127 patients with pharmacoresistant forms of epilepsy: patients with structural and morphological changes (98 people) and without organic pathology (29). The results of neuroimaging studies and their correlation with clinical and electrophysiological one's in the preoperative period made it possible to diagnose the structural and morphological changes in different parts of the brain, to make a choice surgical treatment tactic and to obtain positive results in 71% of cases.

Key words: magnetic resonance imaging, epilepsy, structural changes.

В настоящее время благодаря введению в практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) приблизительно в 80% случаев медикаментозно-резистентной эпилепсии обнаруживаются структурные изменения головного мозга, борозды и извилины, а также границы между серым и белым веществом. МРТ является методом выбора в предоперационном обследовании

больных эпилепсией [1, 2, 3, 4, 6, 8, 9]. Применение высоко- и сверхвысокопольных томографов с тонкими срезами, специальные последовательности (FLAIR, SPGR, инверсия — восстановление) дают возможность выявить умеренные изменения в коре, в том числе кортикальную дисплазию [9]. Диффузионно-взвешенные изображения (DTI) показывают направление или преобладающий вектор диффузии, асимметрию в белом веществе, отража-

* Автор для переписки: vugar24@mail.ru