

сле оперативного родоразрешения — на 9–10 сутки. Состояние родильниц при выписке было удовлетворительным.

Проанализировав течение беременности, родов, послеродового периода женщин группы высокого перинатального риска, мы сделали **выводы**:

1. Во время беременности у пациенток с многоводием достоверно чаще была диагностирована хроническая внутриматочная гипоксия плода. Это может быть следствием плацентарной недостаточности, развившейся вследствие повреждения плаценты микроорганизмами (патогенными и условно-патогенными), а также в ходе воздействия биологически активных веществ, вырабатываемых в ответ на воздействие инфекционного агента.

2. Вагинит у беременных группы высокого перинатального риска при многоводии наблюдается в 2,87 раза чаще ($p < 0,05$), чем при нормальном объеме околоплодных вод, а течение его длительнее. Это может быть обусловлено как физиологической иммуносупрессией беременной, так и проявлением внутриутробной инфекции, вызвавшей многоводие.

3. Гестоз встречается в 2,5 раза чаще у женщин основной группы, по сравнению с контрольной ($p < 0,05$), что может подтверждать его роль в механизмах реализации ВУИ.

4. Угроза прерывания настоящей беременности является частым осложнением у пациенток обеих групп, но выявление клинических признаков 2 и более раз на протяжении беременности у женщин с многоводием было в 4,9 раза чаще, чем у женщин с нормальным объемом околоплодных вод ($6,8 \pm 1,90\%$ против $1,4 \pm 1,36\%$).

5. В родах у родильниц с многоводием в 5,6 раза чаще возникали осложнения, требующие экстренного родоразрешения путем операции «кесарево сечение», чем у родильниц с нормальным объемом околоплодных вод. Острая гипоксия плода, антенатальная и интранатальная гибель плодов отмечена только у женщин с многоводием.

6. Первичная слабость родовых сил в 2,5 раза чаще диагностирована в основной группе, по сравнению с контрольной ($p < 0,05$).

7. У пациенток с многоводием, по сравнению с женщинами с нормальным объемом околоплодных вод, достоверно чаще были диагностированы нарушения инволюции матки в послеродовом периоде ($10,8 \pm 2,41$ и $1,4 \pm 1,40\%$ соответственно), что объяснимо влиянием хронической инфекции на состояние эндометрия, сократительную способность миометрия, сосуды матки и плаценты.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кан, Н. Е. Современные представления о внутриутробной инфекции / Н. Е. Кан, Н. В. Орджоникидзе // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 6. — С. 3–5.
2. Кан, Н. Е. Прогнозирование ВУИ у беременных с высоким инфекционным риском / Н. Е. Кан // Матер. V Российского форума «Мать и дитя», М., 2003 г. / РАМН; ред.: В. И. Кулаков [и др.]. — М., 2003. — С. 84–85.
3. Частота, факторы риска и причины развития мало- и многоводия / О. А. Пустотина [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 54. — С. 18–21.
4. Справочник врача женской консультации / Г. И. Герасимович [и др.]; под ред. Г. И. Герасимовича. — 2-е изд. — Мн.: Беларусь, 1988. — С. 93–98.
5. Чернуха, Е. А. Родовой блок: руководство для врачей / Е. А. Чернуха. — 3-е изд. — М.: «Трида Х», 2003. — С. 65–76.

Поступила 25.05.2007

УДК 618.36 – 008.64: 615 – 275

БИОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ — ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Е. И. Лобан

Гомельский государственный медицинский университет

В обзоре литературы представлены современные взгляды на развитие плацентарной недостаточности. При невынашивании беременности частота развития этой патологии составляет от 50 до 77%, при гестозах — 32%, при экстрагенитальной патологии — 25–45%. Обсуждаются возможности лечения плацентарной недостаточности с помощью биорегулирующих препаратов.

Ключевые слова: хроническая плацентарная недостаточность, биорегулирующая терапия, диасплен.

DIRECTION IN TREATMENT CHRONIC PLACENTARY INSUFFICIENCY

E. I. Loban

Gomel State Medical University

In the review of the literature modern sights at development of placentary insufficiency are submitted. At pregnancy frequency of development of this pathology makes from 50 up to 77%, at gestosis — 32%, at extragenital pathologies — 25–45%. Opportunities of treatment of placentary insufficiency with the help bioregular preparations are discussed.

Key words: chronic placentary insufficiency, bioregular therapy, diasplen.

Введение

Плацентарная недостаточность представляет собой одну из важнейших проблем акушерства, неонатологии и перинатологии [1, 9]. Структурная и, соответственно, функциональная несостоятельность плаценты служит основной причиной внутриматочной гипоксии, задержки роста и развития плода, его травм в процессе родов. Клинические проявления угрозы прерывания беременности и тяжесть позднего гестоза также непосредственно связаны с процессами, происходящими в плаценте [9].

Плацентарная недостаточность приводит к увеличению перинатальной смертности (20% случаев перинатальной смертности непосредственно связаны с патологией плаценты). Патология плаценты обуславливает высокую частоту соматической и инфекционной заболеваемости новорожденных, служит причиной нарушений физического и умственного развития ребенка [9]. Многие осложнения беременности сопровождаются развитием плацентарной недостаточности. При невынашивании беременности частота развития этой патологии составляет от 50 до 77%, при гестозах — 32%, при экстрагенитальной патологии — 25–45%. Особое место в этиологии плацентарной недостаточности принадлежит острой и хронической инфекции [1].

Цель данной работы — показать современные представления о причинах и условиях развития хронической плацентарной недостаточности, а также возможностях ее лечения с помощью диасплена.

Приоритет в обсуждении проблемы плацентарной недостаточности принадлежит Е. П. Калашниковой (1978 г.), впервые рассмотревшей этиологию и патогенез страдания в зависимости от состояния компенсаторно-приспособительных реакций на мо-

лекулярном, клеточном и органном уровнях. В соответствии с основными положениями адапционно-регуляторной теории при развитии плацентарной недостаточности на начальных этапах воздействия неблагоприятного фактора прогрессирование заболевания характеризуется фазой устойчивой гиперфункции. По мере истощения адаптационных механизмов — при длительном влиянии неблагоприятных факторов — развивается фаза декомпенсации [9].

Диагноз плацентарной недостаточности устанавливается на основании данных анамнеза, течения беременности, клинико-лабораторного обследования, морфологического и иммуноморфологического исследования плаценты после родов.

По М. В. Федоровой и Е. П. Калашниковой (1986), выделяют первичную и вторичную плацентарную недостаточность [1, 9].

Первичная плацентарная недостаточность развивается в сроки формирования плаценты (до 16 недели беременности) и с наибольшей частотой встречается у женщин, страдающих привычным невынашиванием, а также у беременных с бесплодием в анамнезе [1, 9].

Вторичная плацентарная недостаточность, как правило, возникает после завершения процессов формирования плаценты и обусловлена экзогенными влияниями, прежде всего перенесенными во время беременности заболеваниями [1, 9].

Течение как первичной, так и вторичной плацентарной недостаточности может быть острым и хроническим. В патогенезе острой плацентарной недостаточности ведущую роль играет острое нарушение децидуальной перфузии, приводящее к значительным циркуляторным нарушениям в плаценте. Чаще острая плацентарная недостаточность возникает вследствие обшир-

ных инфарктов и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. В развитии хронической плацентарной недостаточности основное значение имеет постепенное ухудшение децидуальной перфузии в результате снижения компенсаторно-приспособительных реакций плаценты в ответ на действие патологических состояний материнского организма [1, 9].

В клинической практике важно выделять относительную (компенсированную и субкомпенсированную) и абсолютную (декомпенсированную) плацентарную недостаточность. Компенсированная плацентарная недостаточность (фаза устойчивой гиперфункции) развивается при угрозе прерывания беременности и нетяжелых формах позднего гестоза (отеки, нефропатия I степени) в случае, если эти осложнения успешно поддаются медикаментозной коррекции. Субкомпенсированная плацентарная недостаточность (фаза начавшегося истощения компенсаторных механизмов) обычно наблюдается у женщин, у которых осложненное течение беременности развивается на фоне экстрагенитальной патологии. Декомпенсированная плацентарная недостаточность характеризуется срывом компенсаторно-приспособительных реакций и наиболее часто развивается при гипертензивных формах позднего гестоза. Исходом данной патологии является внутриматочная задержка развития плода [8, 9].

Плод, развитие которого происходит в условиях недостаточной плацентарной перфузии, в значительно большей степени подвержен гипоксическим повреждениям жизненно важных органов в процессе внутриматочного развития и риску травматизации в родах. Дети от матерей, имевших проявления плацентарной недостаточности, относятся к группе риска по перинатальной заболеваемости и смертности. У этих новорожденных обычно нарушены процессы адаптации, а также выявляется высокая частота поражений центральной нервной системы. По данным Ю. М. Барашнева (1998), у 65% новорожденных отмечены различные перинатальные повреждения [1].

Перинатальная смертность (по данным В. М. Сидельниковой, 1997) у женщин, перенесших плацентарную недостаточность, составляет: среди доношенных новорожденных — 10,3%, среди недоношенных — 49%.

У детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, с раннего возраста наблюдаются патологические особенности нервной системы, для которых характерно сочетание нескольких неврологических синдромов, раннее появление и длительное течение синдрома двигательных нарушений [1]. В дальнейшем при наблюдении за детьми, перенесшими хроническую гипоксию, отмечена высокая частота задержки формирования двигательных навыков, простудных заболеваний в первый год жизни, признаки постгипоксической энцефалопатии, задержка психоречевого развития, дисбактериоз кишечника [9].

Известно, что одной из задач современного акушерства является снижение перинатальной заболеваемости и смертности, в том числе обусловленных хронической плацентарной недостаточностью, развивающейся на фоне гемодинамических и (или) метаболических нарушений в функциональной системе «мать-плацента-плод». Гипоксия плода характеризуется нарушением окислительно-восстановительных процессов, активным формированием свободных радикалов, усилением процессов перекисного окисления липидов, истощением антиоксидантной системы в его организме [1, 9].

По современным представлениям, регуляция гомеостаза многоклеточных систем осуществляется на разных уровнях, включая нейроэндокринные, иммунологические, клеточные и молекулярные механизмы. В настоящее время наибольший интерес представляет выявление молекулярных механизмов регуляции гомеостаза. Это дает возможность более глубоко изучить физиологические процессы и соответственно разработать новые подходы к лечению заболеваний человека [2].

Важное значение в координации функций многоклеточного организма имеют регуляторные пептиды, обладающие широким спектром биологической активности. В этой связи применение экзогенных препаратов регуляторных пептидов может быть эффективным средством коррекций нарушений гомеостаза. К числу таких препаратов относятся цитомедины, представляющие собой кислотные гидролизаты некоторых тканей животных. В результате обширных экспериментальных исследований цитомедина тимуса — тималина из не-

го выделен высокоэффективный синтетический дипептид — тимоген. На основе ряда цитомединов и регуляторных пептидов созданы лекарственные препараты, применение которых способствует сохранению и восстановлению нарушенных функций гомеостаза. В настоящее время семейство регуляторных пептидов насчитывает несколько десятков известных соединений, причем число их все время увеличивается [3].

Значительная часть этих препаратов представляет собой вытяжки или экстракты из тех или иных тканей организма. Они состоят из комплексов пептидов различной величины, при этом длина и состав пептидов в подобном комплексе могут меняться. К числу таких соединений следует отнести спермин, выделенный еще в конце прошлого столетия (Мечников, 1903), а также современные экстракты и вытяжки из тимуса, костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, сетчатки глаза, коры и белого вещества головного мозга, эпифиза, простаты [Михайлова, 1988; Гриневиц и др., 1989; Яковлев и др., 1990]. В литературе пептидные препараты данного класса называли цитомединами. Этим термином принято обозначать низкомолекулярные пептиды паракринной и аутокринной природы, выполняющие функции внутриклеточных и межклеточных мессенджеров [3].

Цитомедины представляют собой пептиды с молекулярной массой 1000–10 000 Да. Они, как и регуляторные пептиды участвуют в переносе информации между группами клеток, регулируют их активность и обладают полифункциональным действием в организме. Однако в отличие от регуляторных пептидов у цитомединов более выражена тканевая специфичность. Они восстанавливают нарушенные в результате патологического процесса или старения функции тех органов и тканей, которые служат исходным материалом для их получения. Эти пептиды не обладают молекулярной видоспецифичностью, в результате чего полученные на их основе лекарственные препараты не несут антигенных свойств и ассоциированных с ними побочных эффектов [3].

Для выделения цитомединов используется метод кислотной экстракции тканей с последующей очисткой методом гель-хроматографии. Анализ аминокислотного состава показал, что в большинстве цитомединов

содержится сходное количество аминокислот как по составу, так и по количеству. Постулированную органотропность цитомединов можно объяснить большим содержанием регуляторных пептидов, первичной точкой приложения которых является ткань — источник цитомединов. По-видимому, первичный механизм действия цитомединов состоит в их расщеплении на отдельные пептиды, выполняющие регуляторные функции. Вероятно, этот процесс происходит на уровне мембран клеток, взаимодействующих с цитомединами. Справедливость данной гипотезы подтверждает факт образования веществ со свойствами цитомединов в результате каталитического распада мембраноассоциированных протеиновых комплексов, что указывает на общность некоторых механизмов действия цитомединов и Р-белков [5].

Как известно, Р-белки, представляющие собой продукты каталитического распада клеточных рецепторов, обладают способностью специфически связывать лиганды, осуществляя тем самым функции регуляции биологического равновесия, поскольку конкурируя с клеточными рецепторами за лиганды, Р-белки ингибируют действие на клетки молекулярных медиаторов. Некоторые из регуляторных пептидов непосредственно участвуют в межклеточном обмене информацией. Это позволяет в качестве одной из возможных теоретических моделей, дополняющих систему биорегуляции организма, рассматривать регуляторные пептиды как межклеточные медиаторы, выполняющие функции поддержания структурного и функционального гомеостаза клеточных популяций. Пептидный процессинг позволяет объяснить механизм действия цитомединов. Можно полагать, что введенный в организм экзогенный экстракт (цитомедин) подвергается процессингу, в результате чего из суммарного комплекса суммарных пептидов отщепляются определенные аминокислотные последовательности, необходимые организму для осуществления регуляторных воздействий. Оставшиеся пептиды могут подвергаться дальнейшему протеолизу и использоваться организмом для иных регуляторных и трофических целей [5, 6].

Данные представления объясняют многофункциональность экзогенных пептидов, в том числе цитомединов, при кажущемся

отсутствии специфичности. В частности, процессинг пептидов обеспечивает эффективное высвобождение из комплекса суммарных пептидов тех фрагментов, которые необходимы для коррекции дефекта, возникающего в организме в конкретный момент. Конечный эффект достигается в результате запуска каскада взаимосвязанных и взаимообусловленных процессов, причем последовательность индукции может приводить к эффектам, не связанным прямо с первичной природой экзогенного пептида [6].

Эти данные показывают, что в организме существует тесная связь между различными системами биорегуляции, реализация которых может осуществляться путем взаимодействия регуляторных пептидов, обеспечивающих поддержание гомеостаза. Полиспецифичность регуляторных пептидов и каскадный механизм реализации эффектов определяют те физиологические реакции, которые могут наблюдаться через определенное время после введения экзогенного пептида или выработки эндогенного. Уникальные свойства регуляторных пептидов как полифункциональных регуляторов открывают новые возможности их практического использования. В настоящее время некоторые из них широко применяются в клинической практике. Патогенетическая фармакотерапия остается магистральным направлением современной медицины. Более чем двадцатилетний опыт клинического изучения пептидов, биорегулирующих препаратов на основе цитомединов дает основания говорить о создании нового научного направления в современной медицине — биорегулирующей терапии [6].

В основе регуляторных эффектов цитомединов лежит их способность индуцировать процессы специфической дифференцировки специализированных клеточных популяций, а следовательно, регулировать их численность и функциональную активность в норме и при патологических процессах. Последнее обстоятельство позволило рассматривать цитомедины в качестве потенциальных аксенобиотических лекарственных препаратов, лишенных побочных эффектов, что обусловлено их физиологическим гомеостатическим влиянием на организм животных и человека. Теоретически обосновано новое направление

экспериментальной и клинической медицины — биорегулирующая терапия, основой которой является патогенетическое применение полученных из органов животных пептидных биорегуляторов при различных заболеваниях, патологических состояниях и старении [3, 6].

Клиническое изучение новых фармакологических препаратов на основе цитомединов показало их высокую эффективность, отсутствие побочного действия, перспективность их использования как в лечебных целях, так и с целью профилактики и реабилитации многих заболеваний и патологических состояний, возможность применения в комплексном лечении и в виде монотерапии [8].

В научно-исследовательском центре по разработке и испытаниям новых лекарственных препаратов предприятия «Диалек» концерна «Белбиофарм», г. Минск, РБ, проводятся исследования по разработке и изучению лекарственных препаратов на основе цитомединов. В настоящее время разработана технология получения диасплена — безбелкового экстракта тканей эмбриональной селезенки.

Диасплен для инъекций представляет собой депротеинизированный экстракт селезенки телят, молочных поросят и эмбрионов крупного рогатого скота. Препарат содержит низкомолекулярные пептиды, аминокислоты, фрагменты нуклеиновых кислот и другие биологически активные компоненты [7].

Применяется в клинике неврологии и нейрохирургии, хирургии, глазных болезней, акушерства и гинекологии, внутренних болезней.

При применении препарата возможно развитие аллергических реакций, индивидуальная непереносимость препарата.

Аналогами препарата являются солкосплен, спленопид и спленин. Они применяются для детоксикации организма при ранних токсикозах беременности, при гипотрофии плода. На кафедре акушерства и гинекологии Самарского государственного медицинского университета проводилась терапия с использованием природного комплекса цитокинов в виде лиофилизированного ксеноспленоперфузата «Спленин», применяемого внутривенно у 130 беременных и родильниц с

различной патологией: гестозом I и II половины беременности, холестатическим гепатозом, неразвивающейся беременностью, гнойно-септическими заболеваниями в послеродовом периоде. Проведенное исследование подтверждает дезинтоксикационное, антисептическое, противоаллергическое и иммуностимулирующее действие цитокинотерапии [4, 7].

Диасплен оказывает полифункциональное воздействие на различные ткани и органы, обладает иммуномодулирующим, антигипоксическим и репаративным действием. Препарат нормализует показатели азотистого обмена, усиливает дезинтоксикационную функцию печени, стимулирует репаративные и трофические процессы, способствует поддержанию оксигенации артериальной крови и утилизации кислорода в тканях. Применение экстракта селезенки увеличивает показатели клеточного и гуморального иммунитета, активность перитонеальных макрофагов, улучшает тканевое дыхание, нормализует окислительно-восстановительные процессы. Препарат нормализует изменения азотистого обмена и повышает обезвреживающую функцию печени. В настоящее время расширены представления об универсальности антигипоксических механизмов препарата диасплен [8].

Заключение

Способ восстановления нарушенного гомеостаза в организме при различных патологических состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей, основанный на применении биорегуляторов, является важным резервом улучшения результатов лечения. В связи с этим актуальным становится разработка методов коррекции вышеуказанных процессов, направленных на усиление антиоксидантной системы. В свою очередь, итоги экспериментального и клинического изучения пептидных биорегуляторов на основе цитомединов дают основания полагать, что биорегулирующая терапия приобретает значение универсального лечебного подхода и одного из наиболее перспективных направлений современной медицины [10].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: уч. пособие / О. Н. Аржанова [и др.]; под ред. Э. К. Айламазяна. — М., 1998.
2. Коррекция иммунного статуса при помощи спленотерапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / А. В. Васильчиков [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2002. — № 3. — С. 97–98.
3. Лубяко, А. А. Органотерапия как способ коррекции иммунодефицитных состояний: доклад на II Российской научно-практической конференции по вопросам ВИЧ-инфекции и парентеральных вирусных гепатитов, 1–3 окт. 2002 г. / А. А. Лубяко // Секция «Эпидемиология, диагностика и лечение ВИЧ-инфекции и вирусных парентеральных гепатитов» // Матер. конф., Министерство здравоохранения Российской Федерации. — Суздаль, 2002. — С. 154.
4. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную функцию: метод. рекомендации. — М., 1986. — С. 24.
5. Онищенко, Н. А. Инфузия регуляторных пептидов селезенки и трансплантация стволовых клеток костного мозга как два подхода к восстановительному лечению поврежденных органов / Н. А. Онищенко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2002. — № 3. — С. 91–92.
6. Онищенко, Н. А. Пептидная биорегуляция восстановительных процессов в поврежденных органах / Н. А. Онищенко, А. Б. Цыпин // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2001. — № 3–4. — С. 87–93.
7. Пат. 2152219 Российская Федерация. Пептиды, обладающие иммуностимулирующей активностью, способ их получения, лекарственный препарат на их основе «Спленопид» и его применение / В. И. Шумаков [и др.] — № 2152219; опубл. 10.07.2000.
8. Спленотерапия в комплексном лечении синдрома полиорганной недостаточности: тезисы доклада VII Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов / В. И. Шумаков [и др.]. — СПб.: 2000. — С. 312.
9. Диагностика и лечение плацентарной недостаточности: метод. рекомендации / Э. Б. Яковлева [и др.]. — Донецк, 1996.
10. Organotherapy, experience of organs and tissues and their functions and some recommendations to doctors, medical students and scientific employees / I. D. Kirpatskovsk [et al.]. — М.: Medicine, 2003. — P. 28.

Поступила 15.05.2007